

Njurarnas fysiologi

Läkarprogrammet

Jenny Nyström, professor

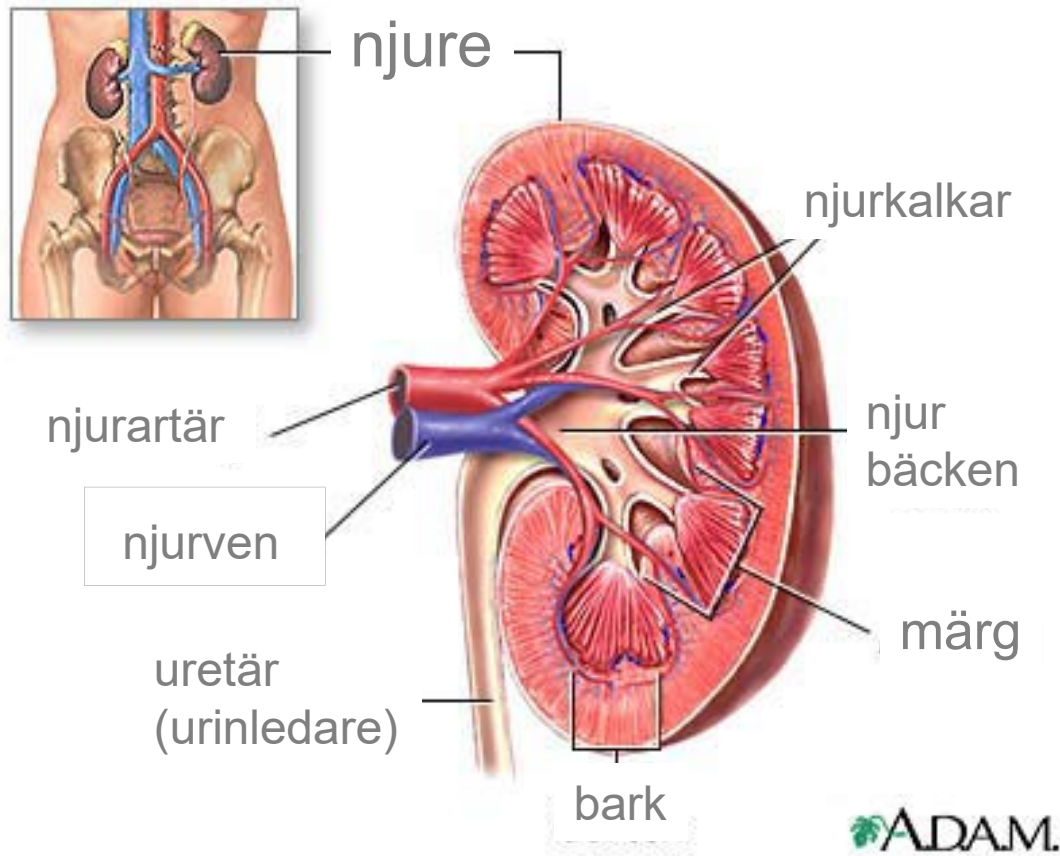
Institutionen för neurovetenskap och fysiologi

Sahlgrenska Akademin vid Göteborgs Universitet

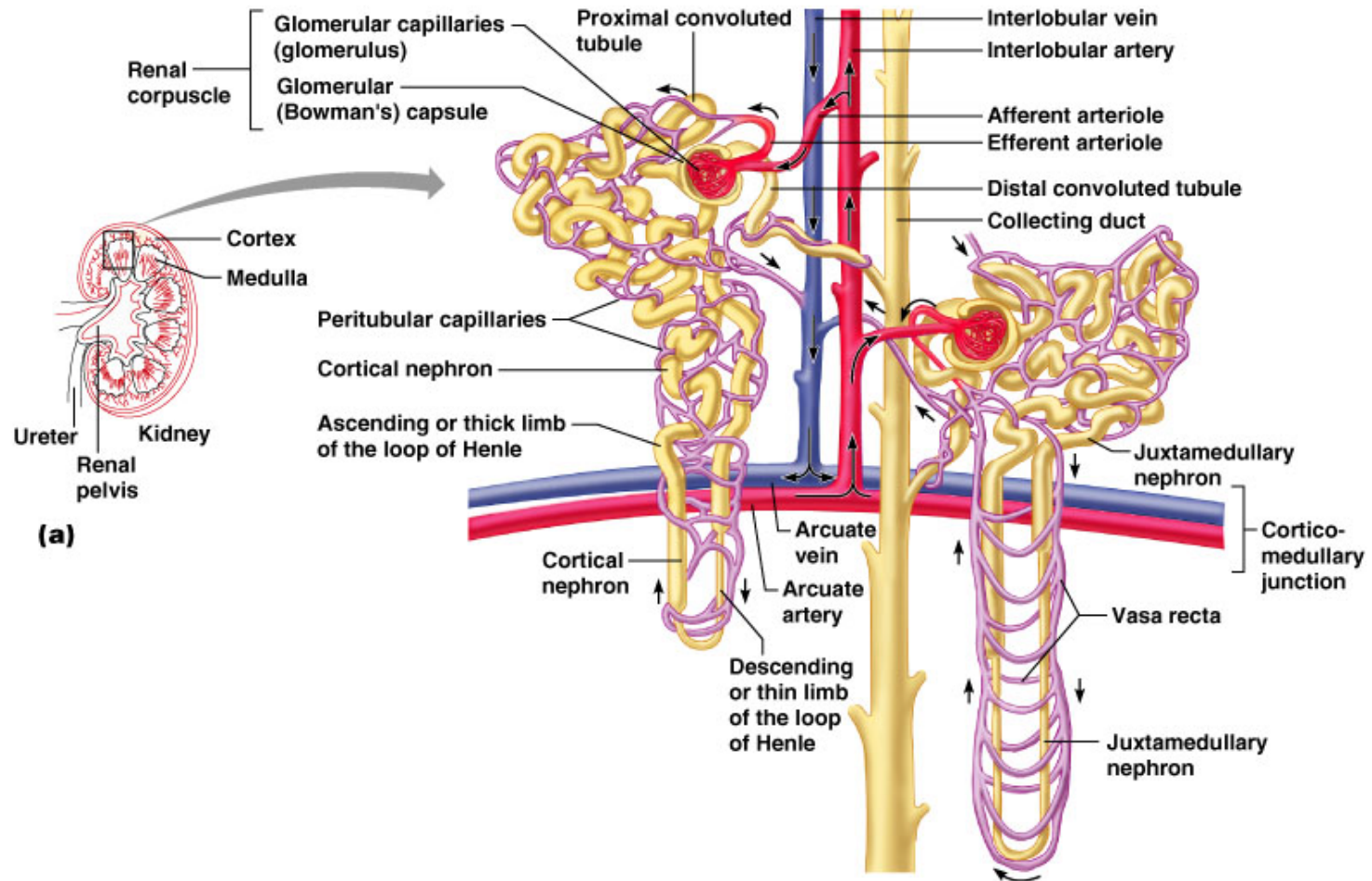
Medicinaregatan 11

jenny.nystrom@sahlgrenska.gu.se

Översikt njurens anatomi



Nefronet



Njurens anatomi

- Bark och märmg
- 2 miljoner nefron
- Glomeruli; 0,2 mm i diameter
- Nästan 90% av nefronen återfinns i barken varav 30% är ytliga nefron
- 10% juxtamedullära
- Prox. tubuli 15 mm (=15 km/njure)
- Henles slynga 15mm
- Dist tubuli 3-4 mm
- Samlingsrör 5-10 nefron
- Finalt samlingsrör 3 000 nefron

Vad gör njurarna ?

Helt avgörande för att bibehålla homeostas, dvs konstant miljö kring kroppens alla celler.

- Utsöndrar slagg och vatten
- Kroppsvattnet hålls helt konstant
- Konc. av ALLA salter hålls inom snäva intervall!
- Avgörande för normal benbildning (kalk-fosfatbalansen)

Reglerar:

- Elektrolyter (Na, K, Ca, P, Mg)
 - Syra-bas balansen (pH)
 - Osmolaritet
-
- Producerar hormon som:
 - Reglerar kalk-fosfat
 - Reglerar blodtrycket
 - Reglerar blodvärdet (Hb)

Hur?

Filtration
Sekretion
Reabsorption

Aktiverar D vit
Renin
Erythropoetin

När sviktar njurarna?

- Akut njursvikt

- Vätskebrist ffa äldre; atheroskleros, medicinering
- Stora, inre blödningar
- Hinder, tryck: njursten, tumör, förstorad prostata (om endast en njure är skadad räcker oftast funktionen)
- Förgiftning: toppig spindelskivling

- Kronisk njursvikt

- njurinflammation – glomerulonefrit
- diabetesrelaterad nefropati
- kraftig atheroskleros
- ärftliga sjukdomar, ovanliga



Ur GP
17 augusti
2015



En god svampstuvning för fyra år sen förändrade Marcus Backmans liv. Hans njurar slogs ut och nu vill han varna andra svampplockare.

-Mitt liv har varit ett rent helvete, säger han.

-Personalen tog blodprover på honom och han fick sitta ned och vänta. Ett normalt njurvärde, där man mäter mängden kreatinin, ska hos en man ligga på mellan 50 och 100. Marcus hade 1 200.

<http://www.gp.se/nyheter/goteborg/1.2802015-den-giftiga-svampen-forstorde-livet-for-marcus>

Antal patienter i aktiv uremivård i Sverige ökar främst beroende på bättre behandling och en åldrande befolkning

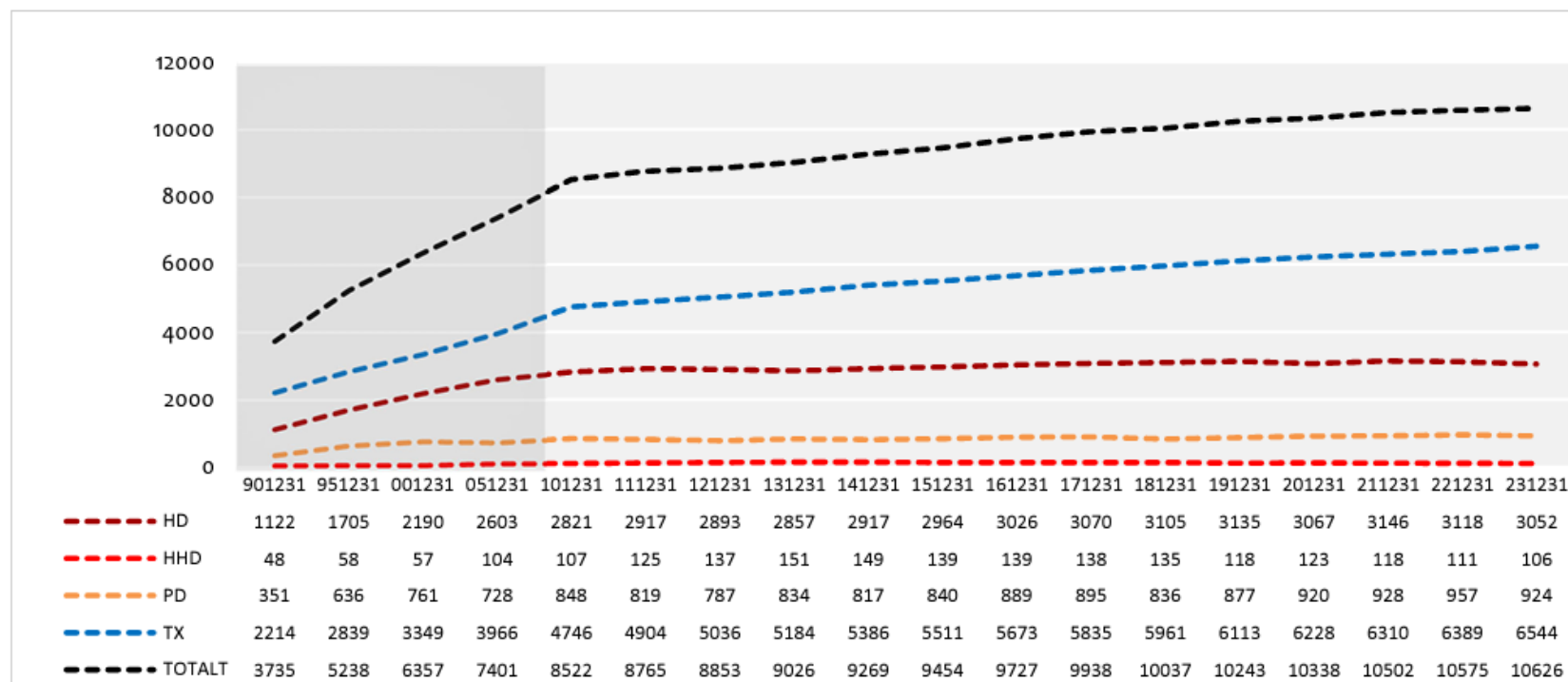


Fig 1. Antal patienter i njurersättande behandling 1991-2023. Observera ändrad tidsskala

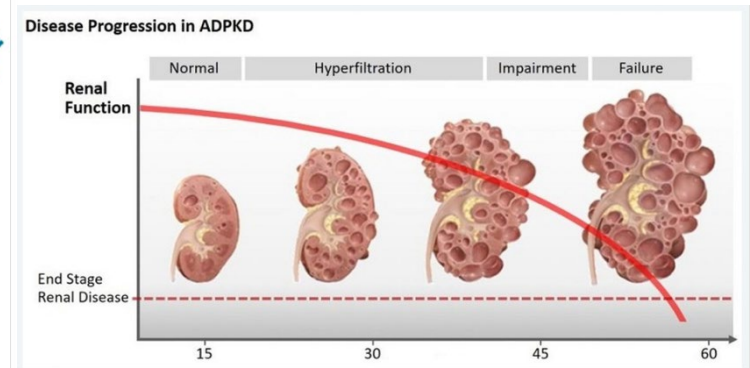
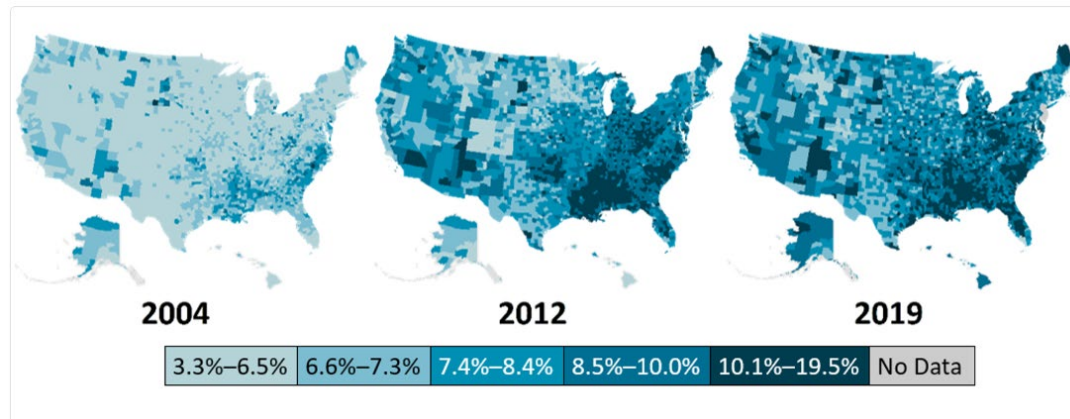
Situationen skiljer sig åt i olika länder

Diabetesnefropati är den vanligaste orsaken till terminal njursvikt i USA men också i Sverige och övriga Europa.

Övriga vanligaste orsakerna:

- hypertoni
- ateroskleros (ischemisk hjärtsjukdom eller perifer arteriell insufficiens)
- kronisk njurinflammation
- adult polycystisk njursjukdom

Figure 7. County-Level Distribution of Diagnosed Diabetes Prevalence Among US Adults Aged 20 Years or Older, 2004, 2012, and 2019



Symptom vid Njursvikt:

- Vid njurfunktion <20%:
 - Anemi
 - trötthet
 - koncentrations-svårigheter
- Vid njurfunktion <10%:
 - Klåda,
 - aptitlöshet,
 - illamående,
 - kräkningar,
 - muntorrhet,
 - metallsmak i munnen,
 - ökad törst,
 - "myror i benen",
 - ökad blödningsbenägenhet,
 - ökad katabolism,
 - hyperlipidemi,
 - minskad glukostolerans,
 - minskat sexuellt intresse/förmåga, m.m.

När får vi symptom?

Erythropoeitin (EPO)

- Utan EPO Hb = 50-60 g/l
- 90 % av EPO bildas i fibroblaster nära de peritubulära kapillärerna, resten i levern
- Aktuell hypotes:

Tubuli fungerar som syrgas-sensor, signalerar bl.a. med PGI₂ (prostacyklin) till närliggande celler, EPO bildas & frisättes, Hb stiger, mer syrgas till tubuli.

1 α -hydroxylas

- Vitamin D omvandlas i levern till 25-OH-D och i friska njurar antingen med hjälp alfa 1-hydroxylas till aktivt vitamin D3 (1,25, dihydroxy-D), eller till 24,25-OH-D.

Effekter av aktivt vitamin D3:

- Stimulera upptag av Ca²⁺ från tarm
- Ökad osteoklastaktivitet (bennedbrytning)

PTH

- ParaThyroidea Hormon, PTH med MW = 9600 dalton, 84aa, bildas i huvud-cellerna i bisköldkörteln.
- Frisättes av lågt S-[Ca]
- Stim till ökning av Ca-koncentrationen genom effekter på :
 - Ben
 - stim ökad bennedbrytning
 - Njure
 - stim vit D₃ produktion
 - stim Ca- reabsorption
 - inhiberar Fosfat reabsorption

Effekter på kalk-fosfat balansen av njursvikt:

- Exempel: När njurens filtrationshastighet sjunkit till $1/4$ så skall samma mängd fosfat hanteras, dvs belastningen per nefron ökar 4 ggr
- 1-alfa-hydroxylas hämmas av intracellulärt fosfat (som nu är ökat)
- Minskad bildning av aktivt vit. D_3
- Sänkning av Ca, ökning av fosfat, detta motverkas av PTH så skelettet istället urkalkas!
- *ALLA patienter med filtration < 50 % har benförändringar, vid biopsi.*



Urinbildning

Urinens mängd och sammansättning bestäms av tre processer som äger rum i nefronet:

I: **Glomerulär filtration** (bildning av primärurin)

II: **Tubulär reabsorption** (selektivt återupptag av nyttiga ämnen och vatten från primärurinen)

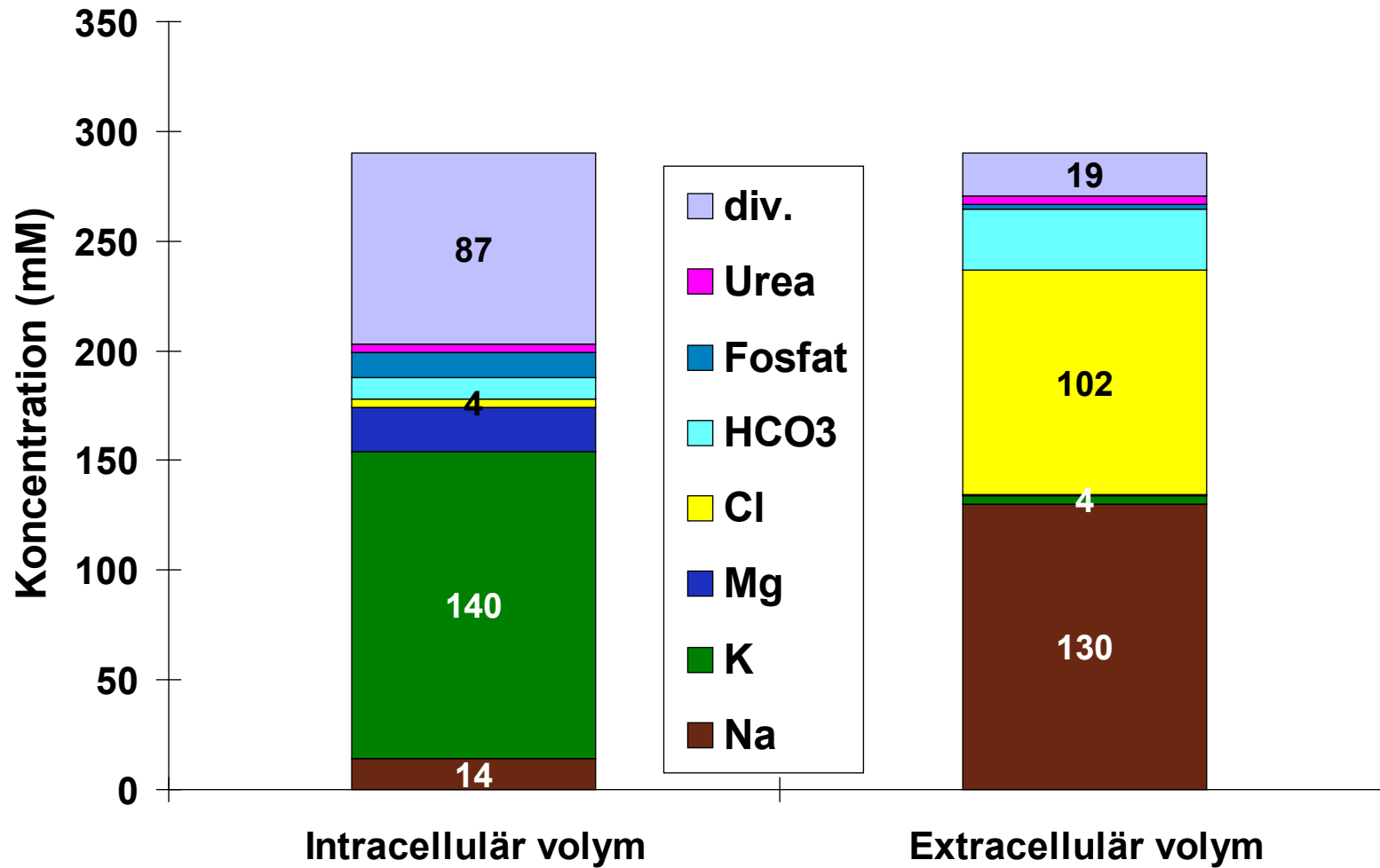
III: **Tubulär sekretion** (utsöndring av oönskade substanser till tubuli)

Filtrerad mängd per dygn

Ämne: Filtrerad mängd : Reabs. i %:

Vatten	180 liter	99
Na	575 g	99+
Cl	692 g	99+
HCO ₃	275 g	99.9+
K	28 g	80-95
Glukos	180 g	99.9+
Urea	56 g	50
Albumin	10g	99.9+

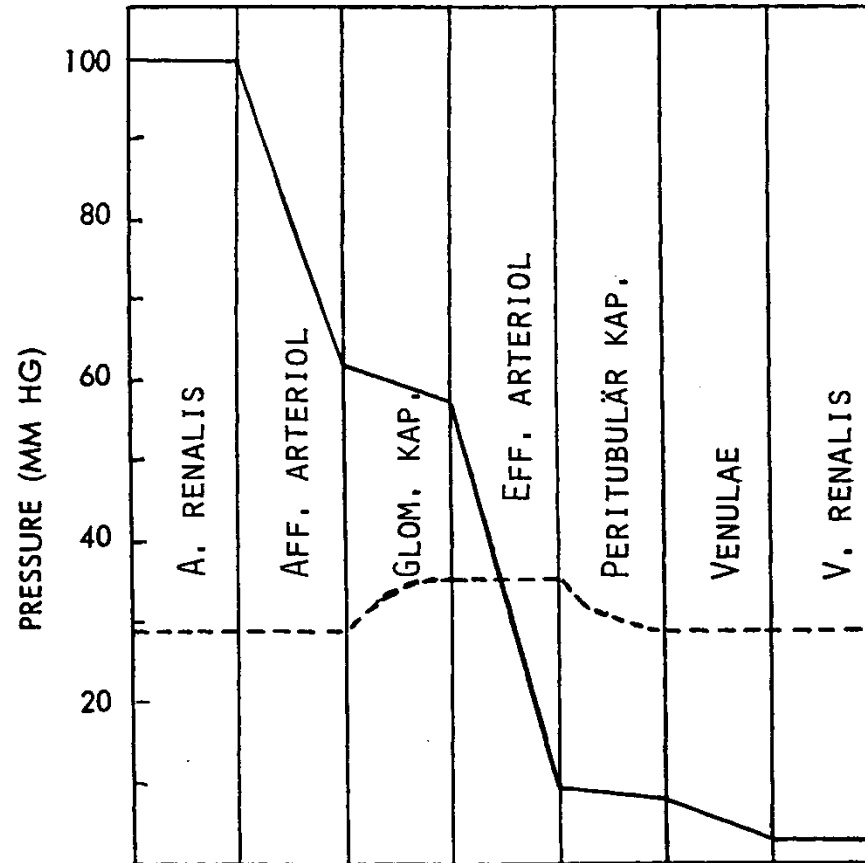
Elektrolyter



Blodflöde

- 20% av cardiac output
 - 90% till barken
 - 10% till yttre mären
 - 1-2% till papillerna
-
- Njurartärerna grenas av från bukorta.
 - I njuren finns två kapillärbäddar:
 - en *glomerulär* bädd med ovanligt högt tryck.
 - en *peritubulär* bädd med ovanligt lågt tryck.
 - Blodet återvänder via njurvenerna som tömmer sig i nedre hålvenen.

Tryckprofil i njurarna



Tryckfall sker i afferent/efferent arterioler

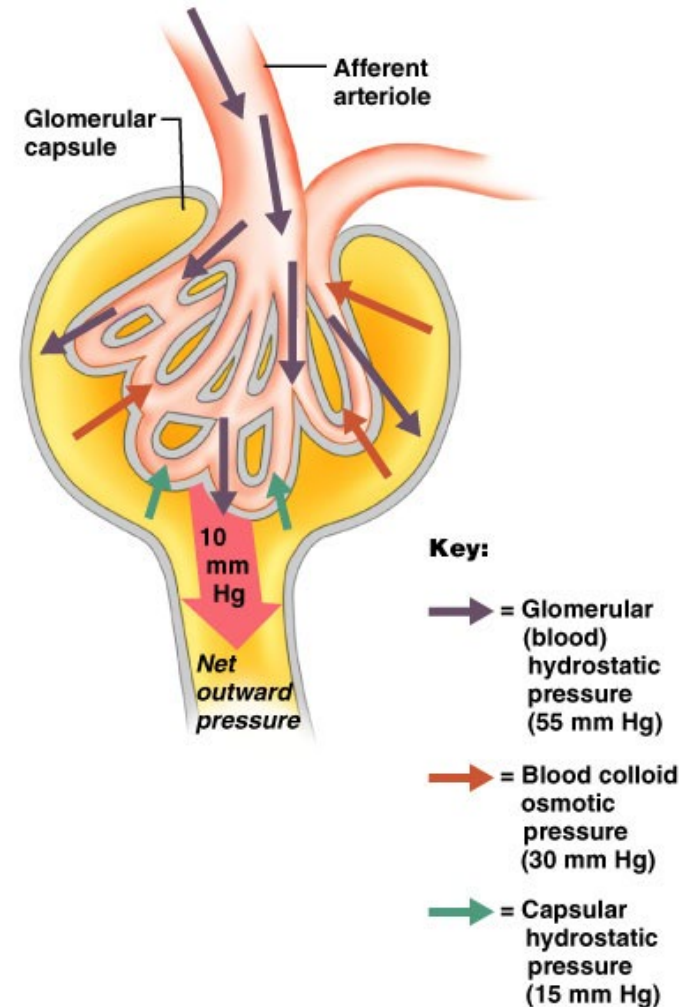
Kolloidosmotiskt tryck i plasma stiger vid filtration (streckad)

Glomerulära tryck hos människa

Hydrostatiskt tryck	55 mmHg
Kolloidosmotiskt tryck	30 mmHg
Bowmans kapsel tryck	15 mmHg

Filtrations tryck = 10 mmHg

Hydrostatiskt tryck i många andra kapillärer: 20-30 mmHg



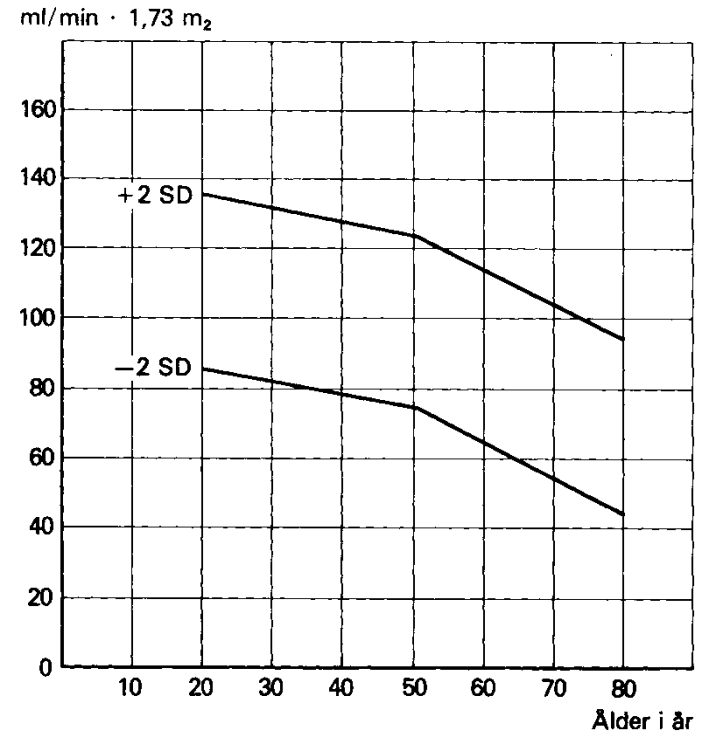


Glomerular filtration rate (GFR)

- GFR = den volym som filtreras från blodet i glomeruli varje minut.
- GFR regleras mycket hårt med hjälp av pre- och postkapillär resistans.

Glomerulär filtrationshastighet, GFR speglar antalet fungerande nefron

- Mäts med:
 - ^{51}Cr -EDTA
 - Iohexol
- Normalvärde:
 - 180 liter/dygn
 - Åldersvariation
- Normalt **GFR** är ca 125 ml/min vilket ger $125 \times 60 \times 24 = 180$ liter primärurin/dygn.



Figur 171. Normalvärden för glomerulusfiltration (^{51}Cr -EDTA clearance). Sammanställningen baserar sig på åtta studier med totalt ca 600 individer.

Clearance

Definition: Den mängd blod som njuren renar fullständigt från ett ämne X på en minut.

Om ämnet vi använder enbart utsöndras via glomerulär filtration då blir dess clearance den samma som GFR.

Beräknas enligt:

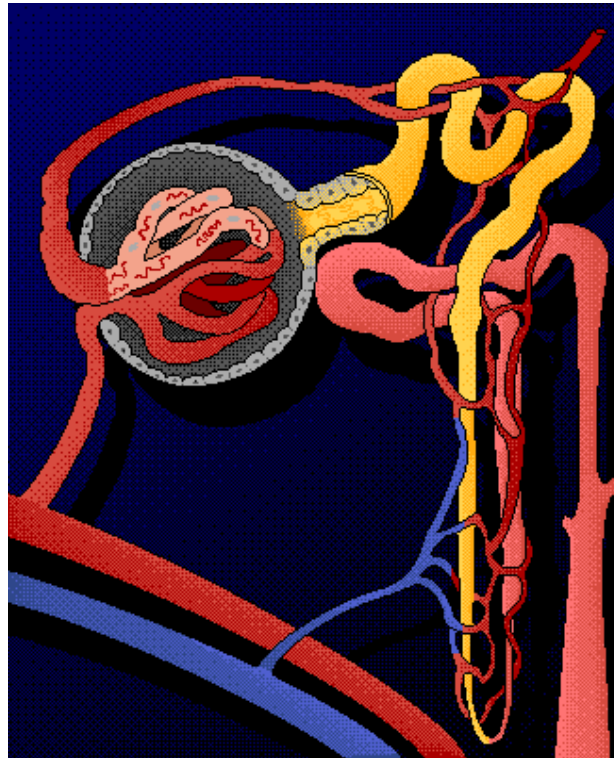
$$Cl = \frac{\text{Avlägsnad mängd av X} / \text{tid}}{\text{Plasmakoncentration av X}}$$

Enhet: vanligast är ml/min

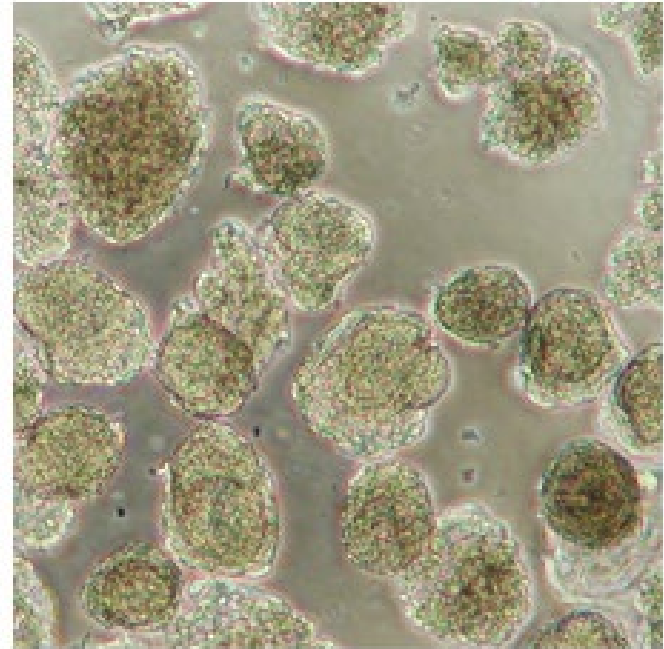
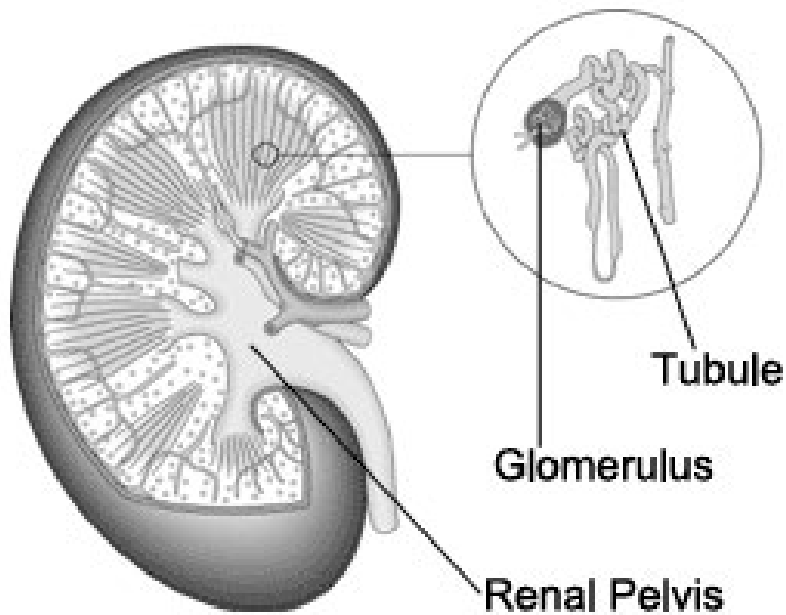
Sammanfattning

- 20% av Cardiac Output går till njurarna.
- Filtration, sekretion, reabsorption.
- Helt avgörande för att bibehålla homeostas, dvs konstant miljö kring kroppens alla celler.
- Glomerulär filtrationshastighet (GFR) är ca 125 ml/min eller 180 L/dygn.
- GFR speglar antalet fungerande nefron och är därför det viktigaste måttet på njurfunktion.
- Symptom på dålig njurfunktion uppkommer först vid njurfunktion under 20%!

Den glomerulära filtrationsbarriären

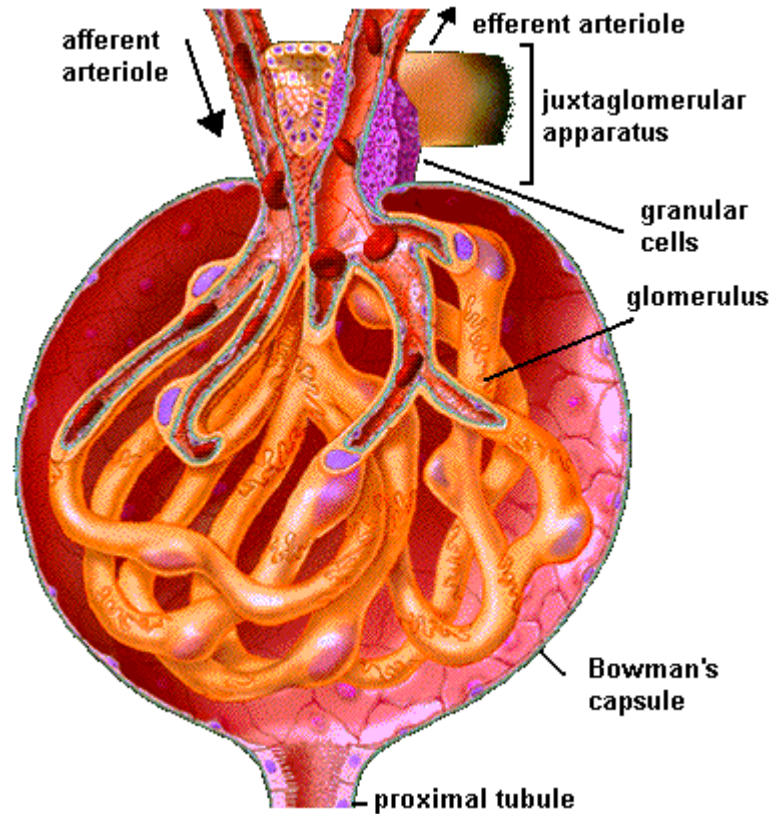


Njurens morfologi

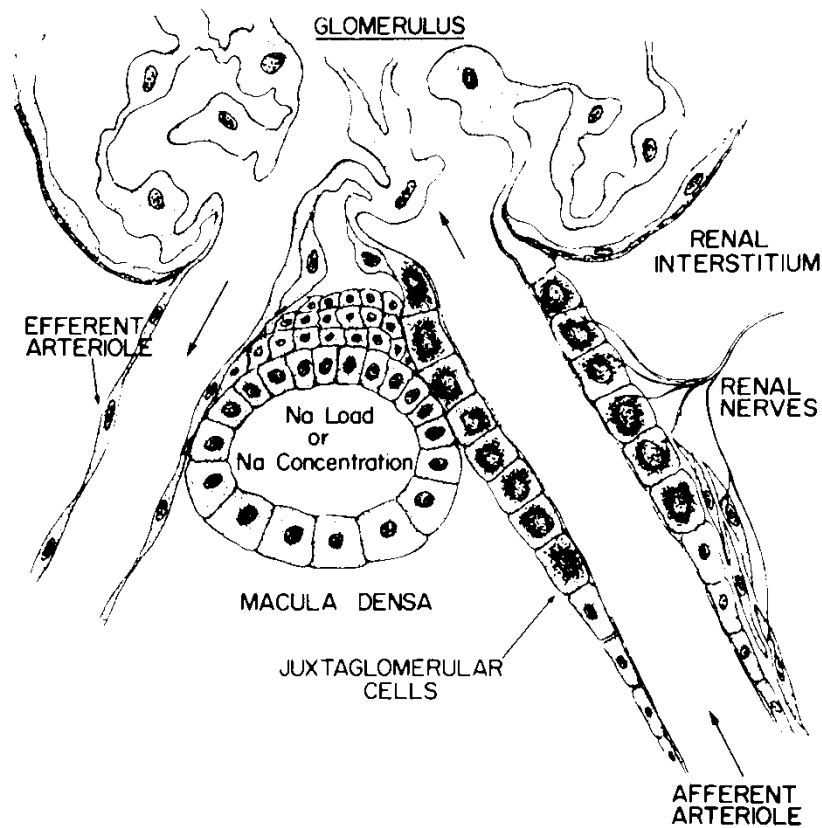


Glomeruli frampreparerade
från human njurvävnad

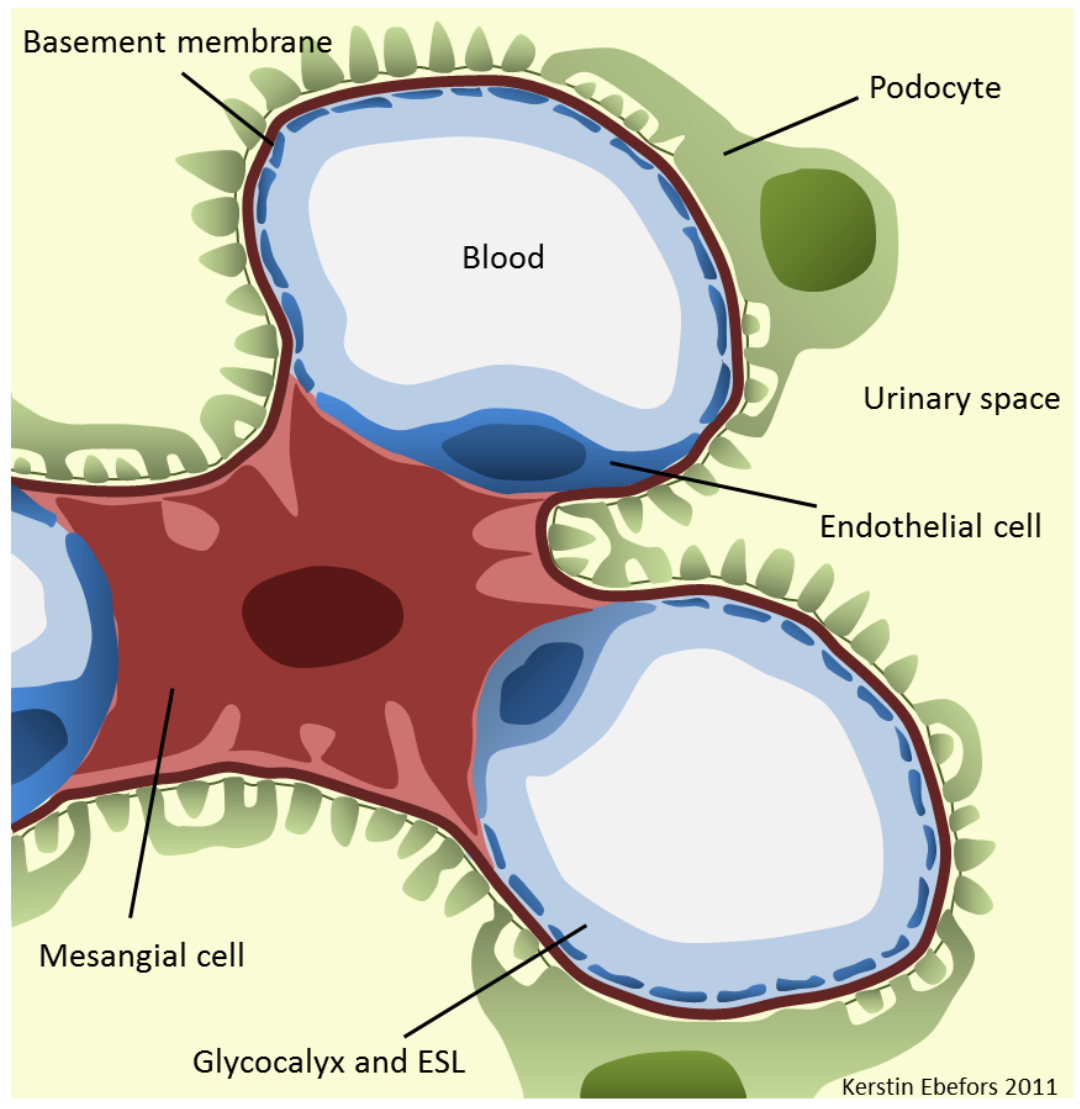
Glomerulus



Juxtaglomerulära apparaten



Glomerulära komponenter



Glomerulis funktion

En välutvecklad ultrafiltrationsapparat, kapabel att filtrera stora mängder plasma och samtidigt ha en hög permselektivitet för makromolekyler

Ca 180 liter plasma filtreras per dygn

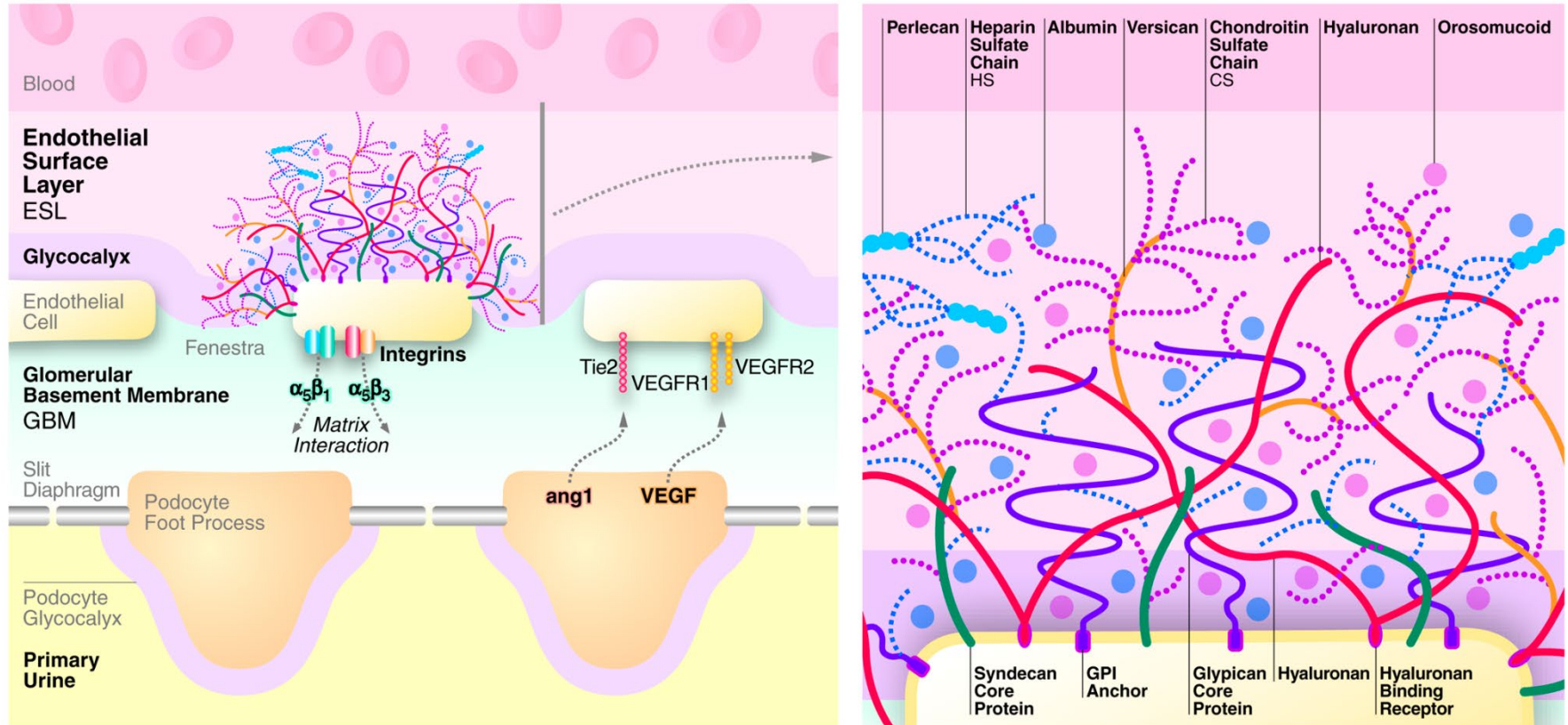
Störningar leder till proteinuri “äggvita i urinen”

Den glomerulära barriären:

- Komponenter:
 - podocyter, basalmembran, endotel, glykocalyx
- Alla delar av barriären är funktionellt viktiga:
 - Basalmembran; struktur och laddning
 - Podocyter; storleksselektivitet, slit membran
 - Endotelet är fenestrerat utan täckande membran men har glykocalyx, laddningsselektivitet
 - Mesangiecellerna bidrar med matrix, struktur, kontraktion

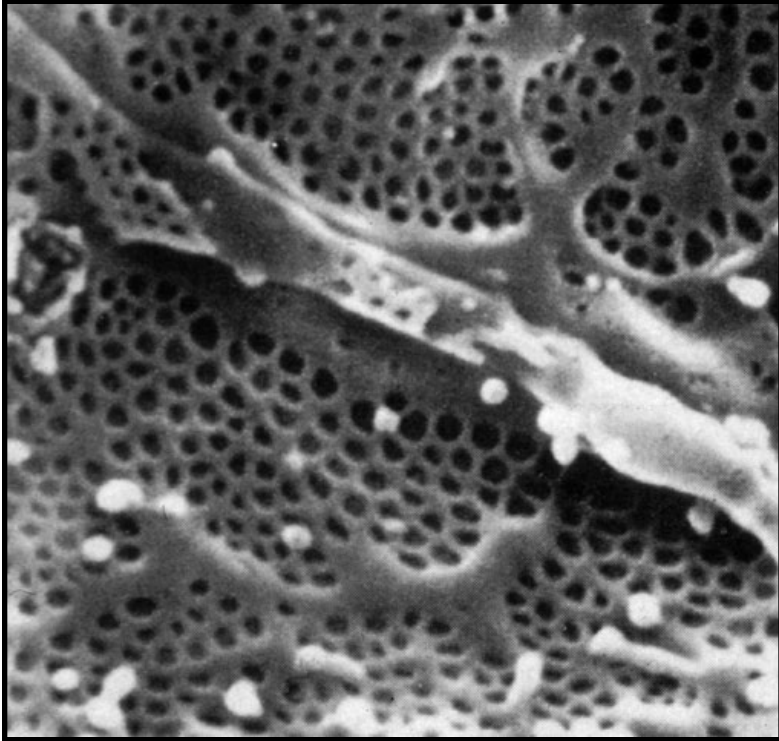
Cellerna i glomerulus kommunicerar-viktigt för funktionen!

Schematisk bild av den glomerulära barriären mellan blod och urin

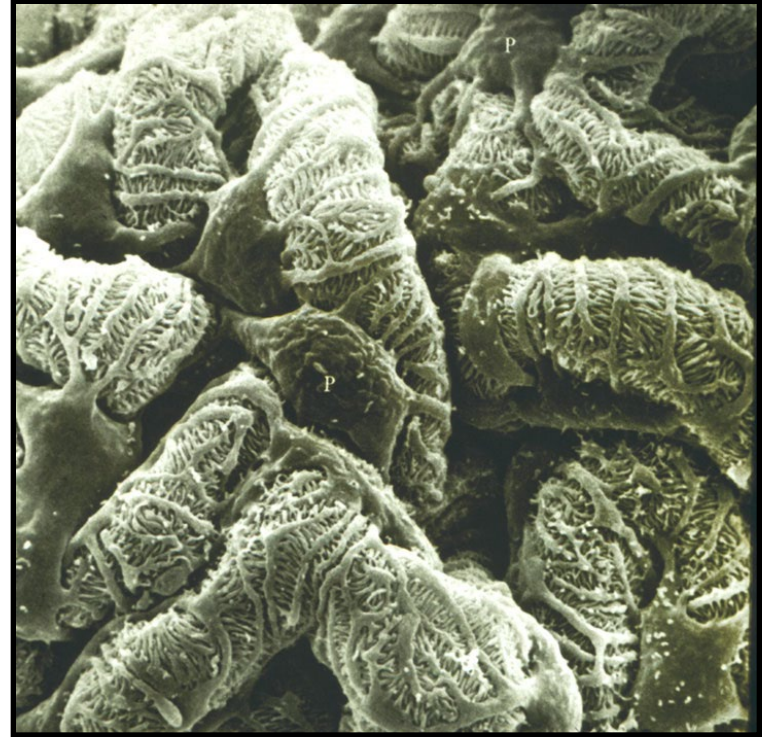


from Haraldsson B, Nyström J, Deen W. Physiological Reviews 2008

Glomerulära celler in vivo



Fenestrerat glomerulärt endotel
(Kriz & Kaissling, The Kidney)



Podocyter med fotprocesser
(Kriz & Kaissling, The Kidney)

Glomerulis funktionella egenskaper

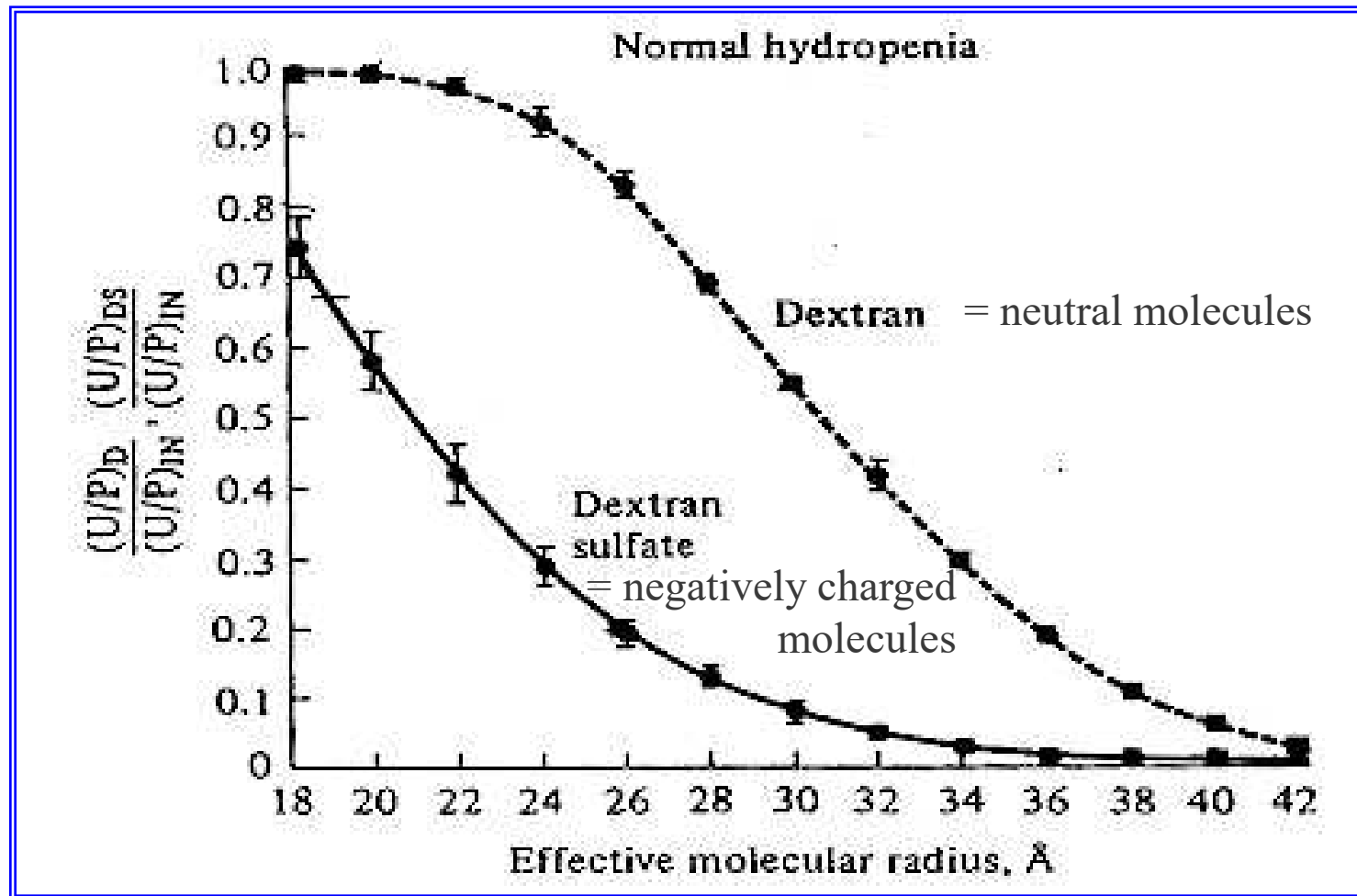
Glomeruli uppvisar:

- Storleksselektivitet
- Laddningsselektivitet
- Selektivitet beroende på molekylers form

Så fungerar barriären i fråga om permselektivitet:

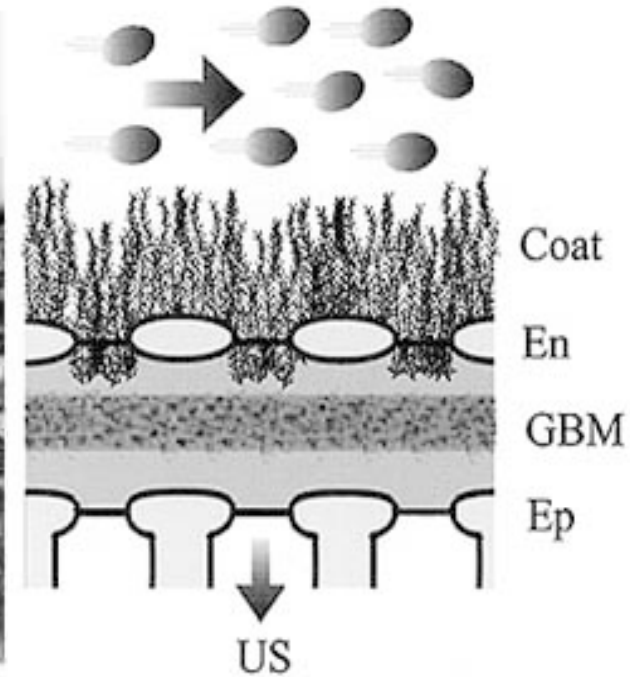
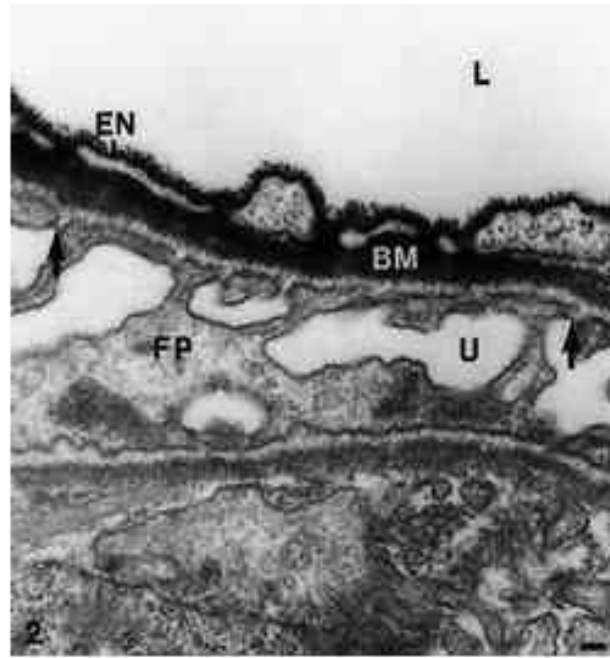
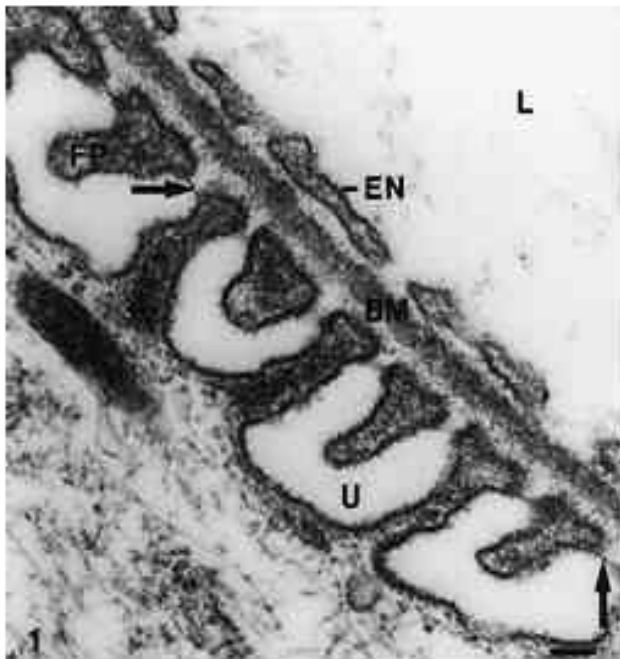
- små > stora
- oladdade > negativt laddade
- avlånga/liten radie > bulkiga/stor radie

Klassiska dextranförsök för att påvisa laddningsselektivitet



From: Chang, Deen, Robertson & Brenner 1975, *Kidney Int.* 8: 212-8.

Endotelcellens yttäcke "*glycocalyx*" utgör en del av njurens permselektiva barriär



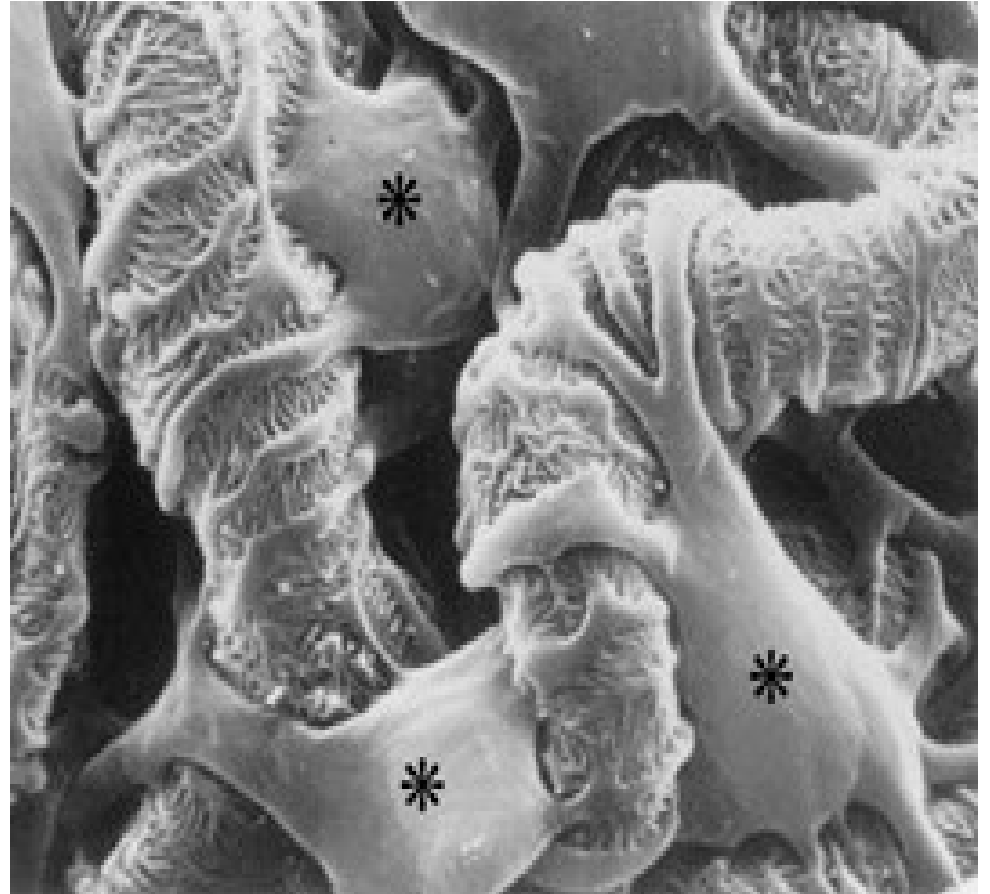
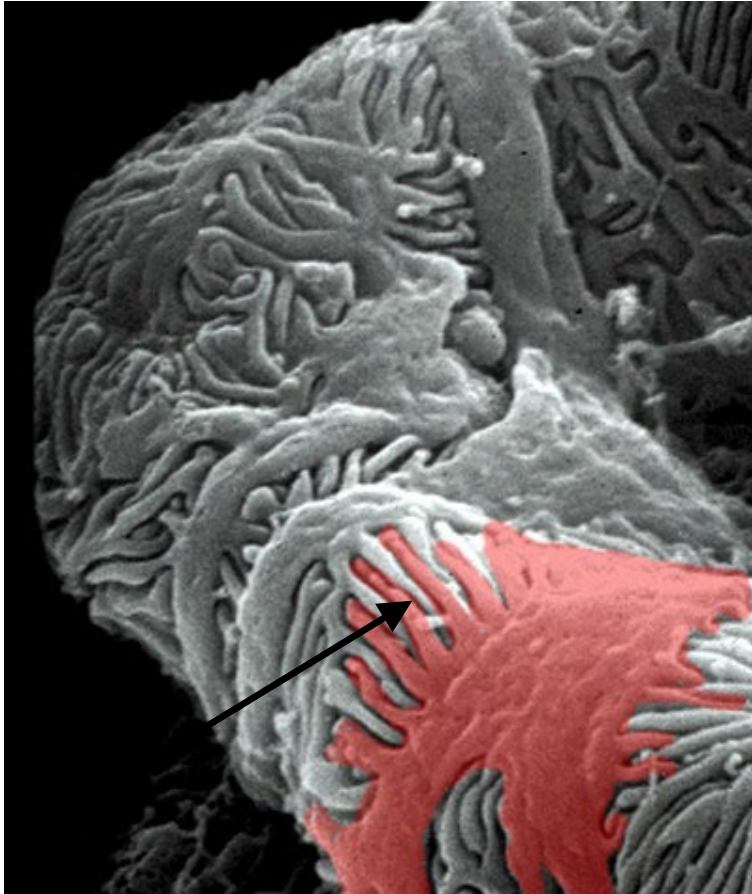
Ref: Sieve Plugs in Fenestrae of Glomerular Capillaries - Site of the Filtration Barrier? Jørgen Rostgaard, Klaus Qvortrup, Cells Tissues Organs 170:2-3:2002, 132-138.

Ryan GB and Karnovsky MJ. Distribution of endogenous albumin in the rat glomerulus: role of hemodynamic factors in glomerular barrier function. Kidney Int 9: 36-45, 1976.

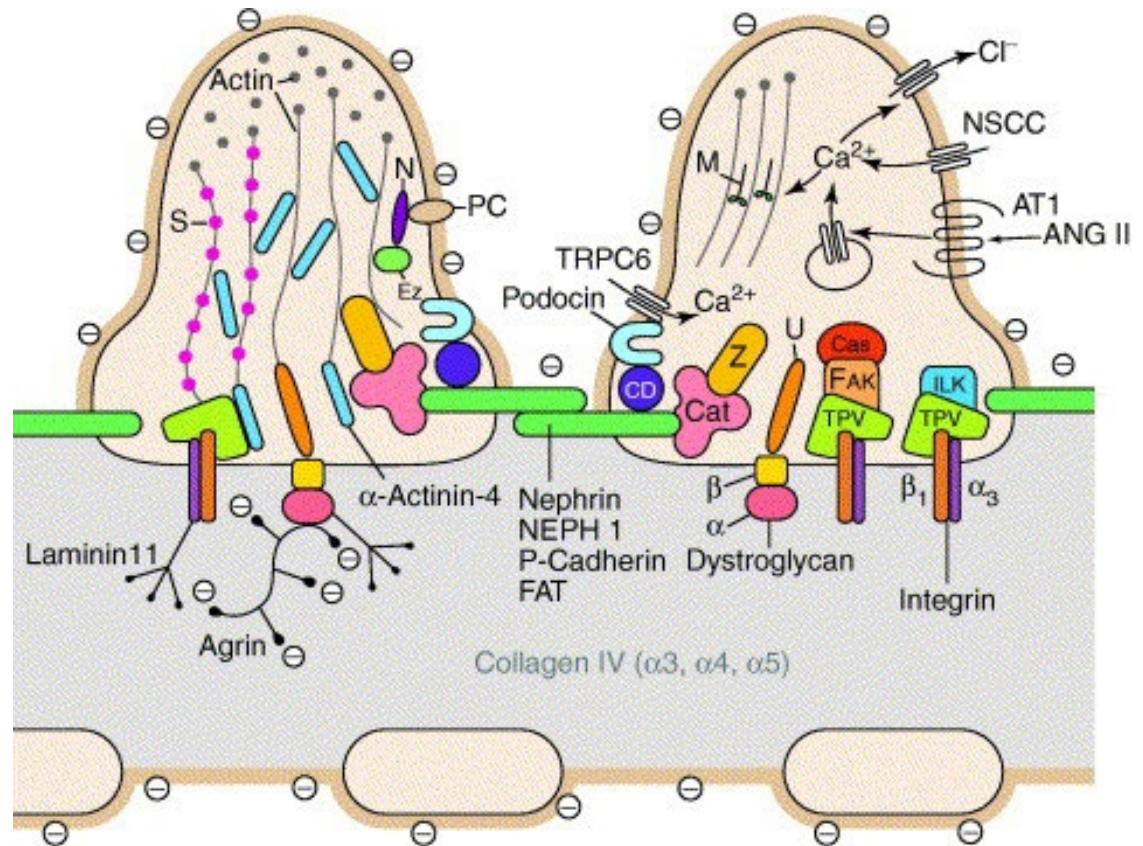
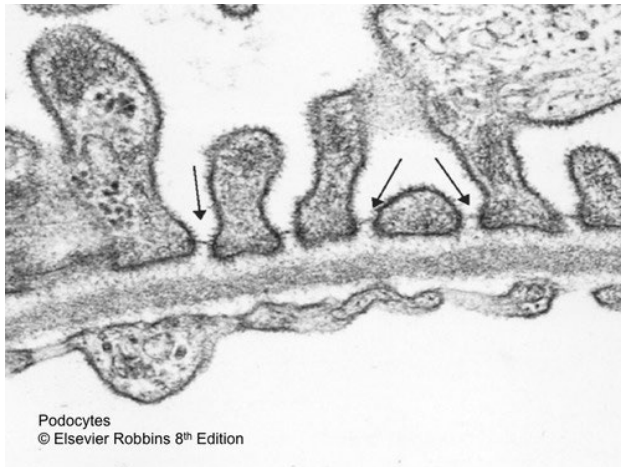
Basalmembranet

- Ligger mellan endotelcellerna och podocyterna och skiljer dessa celltyper åt.
- Har tre distinkta lager; lamina rara interna, lamina densa och lamina rara externa.
- Består av collagen (främst typ IV), laminin, proteoglykaner.
- Starkt negativt laddat.
- Troddes tidigare utgöra den huvudsakliga storleks- samt laddningsrestriktiva komponenten i barriären, numera anses det vara en av delarna som behövs för att bibehålla normal filtration.

Podocyter



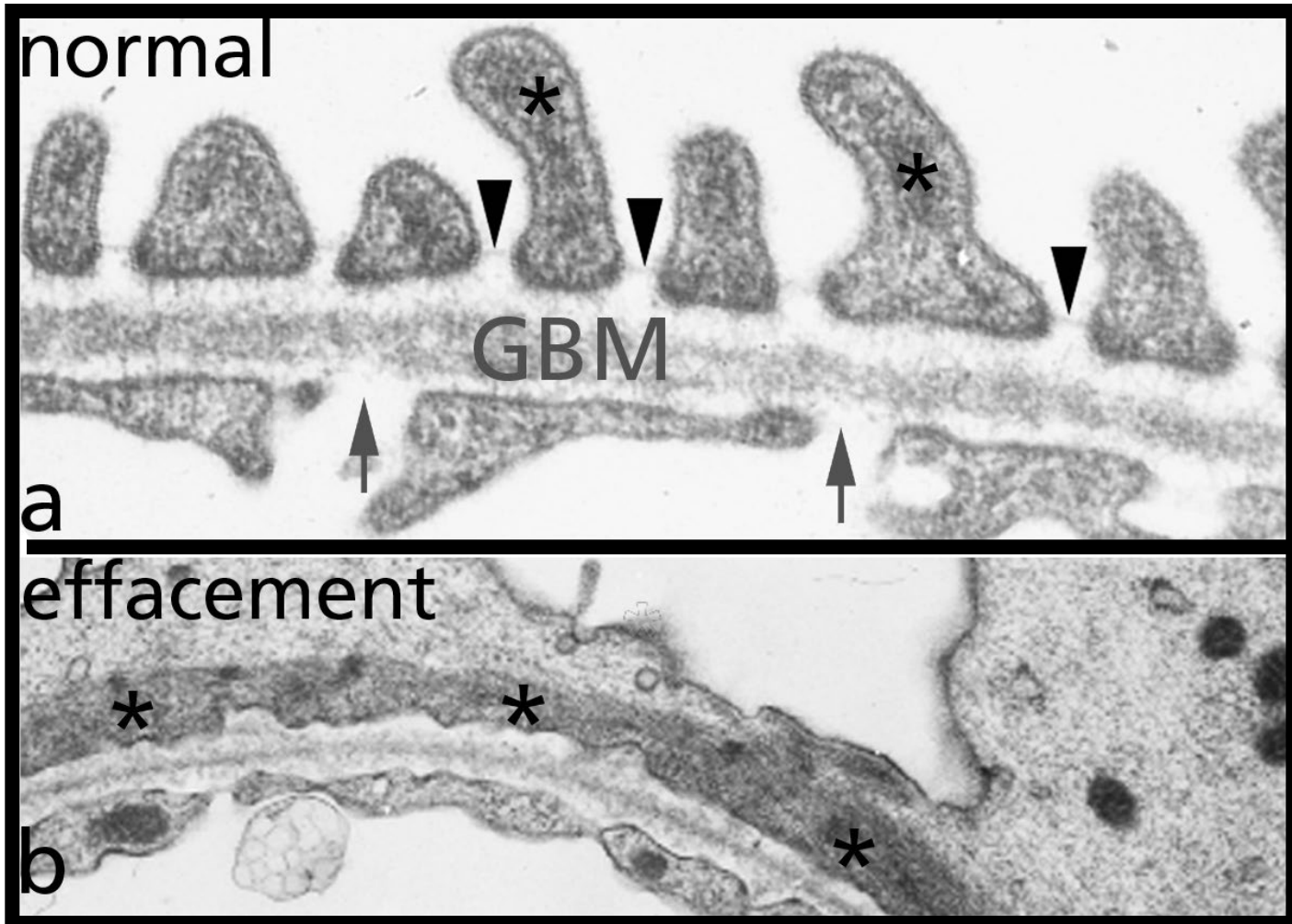
Podocytes slit membran



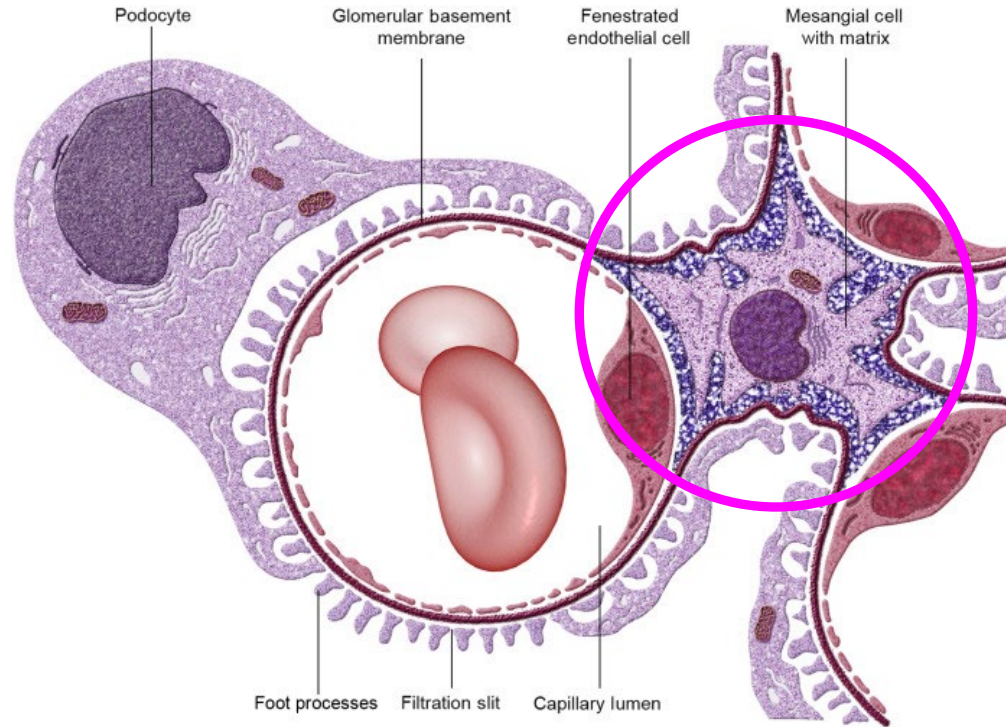
Viktiga proteiner i podocyter

- Nefrin – gen: NPHS1
- KONGENITALT NEFROTISKT SYNDROM AV FINSK TYP
 - Kestilä et al Mol Cell 1998 Mar;1(4):575-82
- Podocin – gen: NPHS2
- AUTOSOMALT RECESSIVT STEROIDRESISTENT NEFROTISKT SYNDROM
 - Boute, N. et al. 2000. Nat. Genet. 24:349-354
- CD2AP – gen: CD2AP
- KONGENITALT NEFROTISKT SYNDROM
 - Shih et al. 1999. Science 286 (5438): 312-5
- α -actinin-4 – gen: ACTN4
- FAMILJÄR FOKAL SEGMENTELL GLOMERULOSKLEROS
 - Kaplan, J.M. et al. 2000. Nat. Genet. 24:251-256

Utplåning av podocyternas fotutskott
-ett kardinalfynd vid nefrotiskt syndrom



Mesangiecellerna

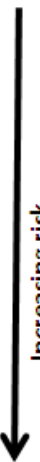


- Mesangiecellerna är en celltyp som sitter centralt i glomerulus
- Producerar mesangiellt matrix
- Tros fungera som stödjevävnad med möjlighet till kontraktion
- Har fagocyterande egenskaper
- Reservoar för signalmolekyler
- Deltar i cellulärt cross-talk i glomerulus

Classification of chronic kidney disease using GFR and ACR categories

GFR and ACR categories and risk of adverse outcomes			ACR categories (mg/mmol), description and range		
			<3 Normal to mildly increased	3–30 Moderately increased	>30 Severely increased
			A1	A2	A3
GFR categories (ml/min/1.73 m ²), description and range	≥90 Normal and high	G1	No CKD in the absence of markers of kidney damage		
	60–89 Mild reduction related to normal range for a young adult	G2			
	45–59 Mild–moderate reduction	G3a ¹			
	30–44 Moderate–severe reduction	G3b			
	15–29 Severe reduction	G4			
	<15 Kidney failure	G5			


Increasing risk


Increasing risk

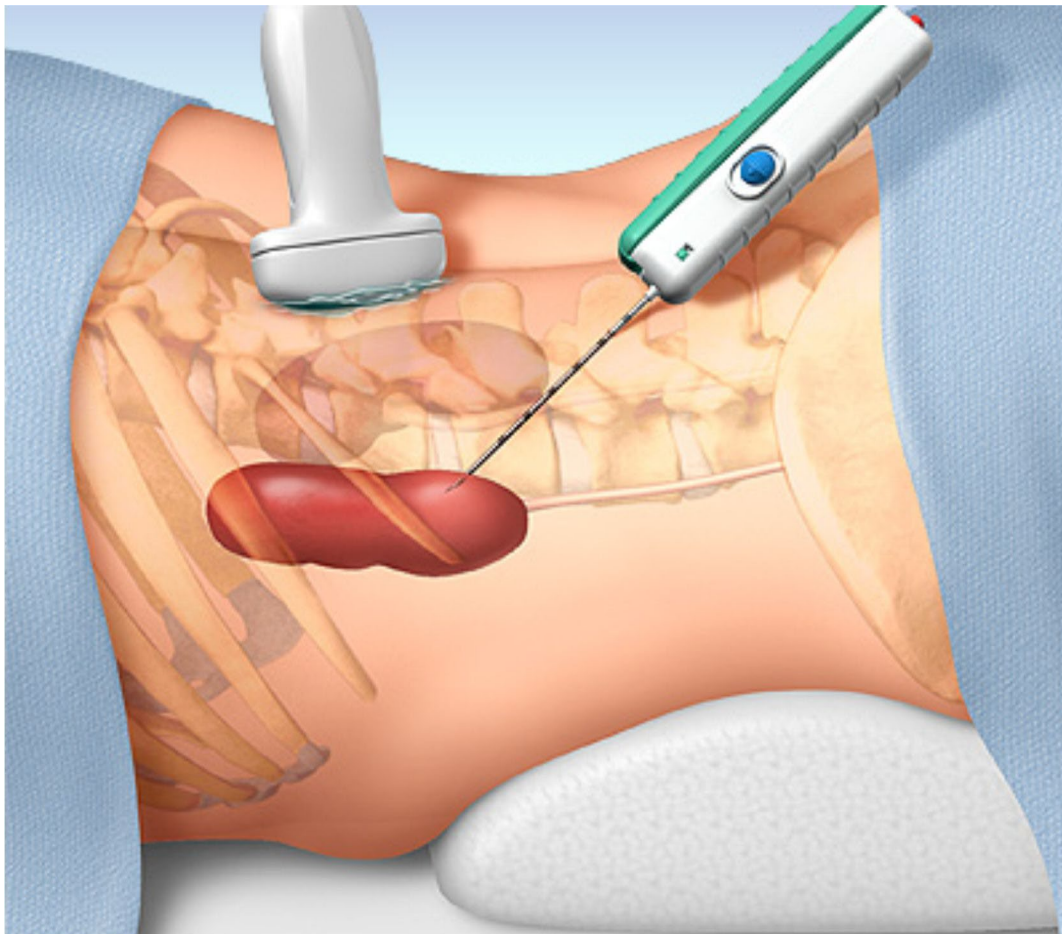
¹ Consider using eGFR_{cystatinC} for people with CKD G3aA1 (see recommendations 1.1.14 and 1.1.15)

Abbreviations: ACR, albumin:creatinine ratio; CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate

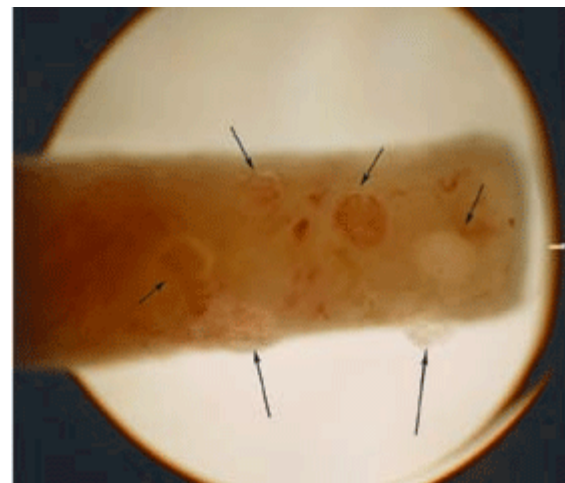
Adapted with permission from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group (2013) KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney International (Suppl. 3): 1–150

GFR= glomerulär filtrationshastighet
 ACR= albumin/kreatinin ratio

Njurbiopsi

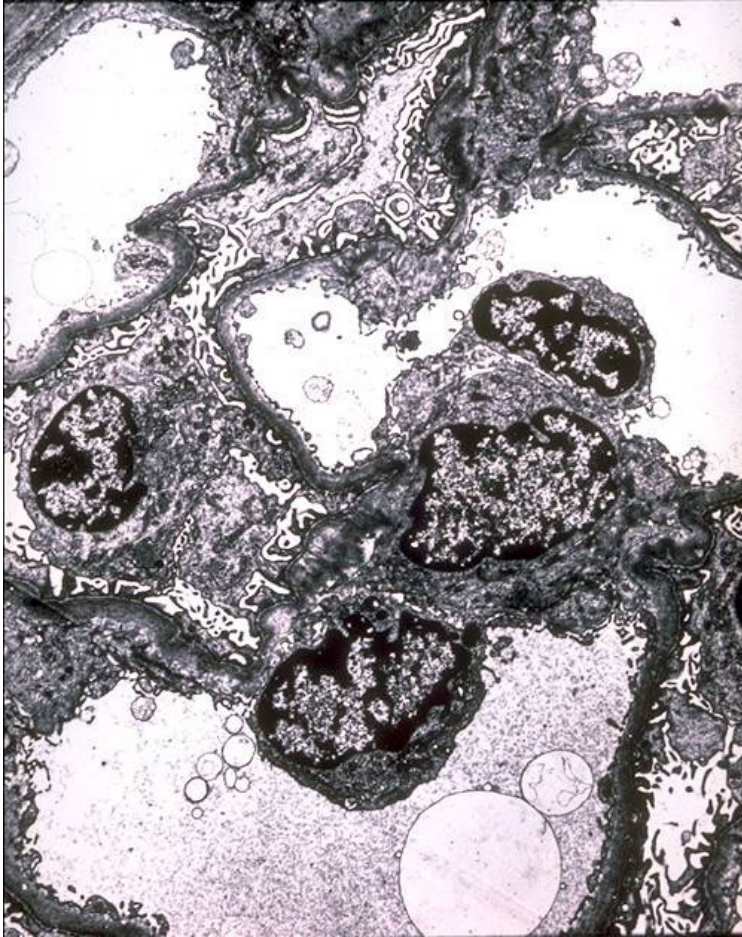


Provtagning sker med hjälp av ultraljud

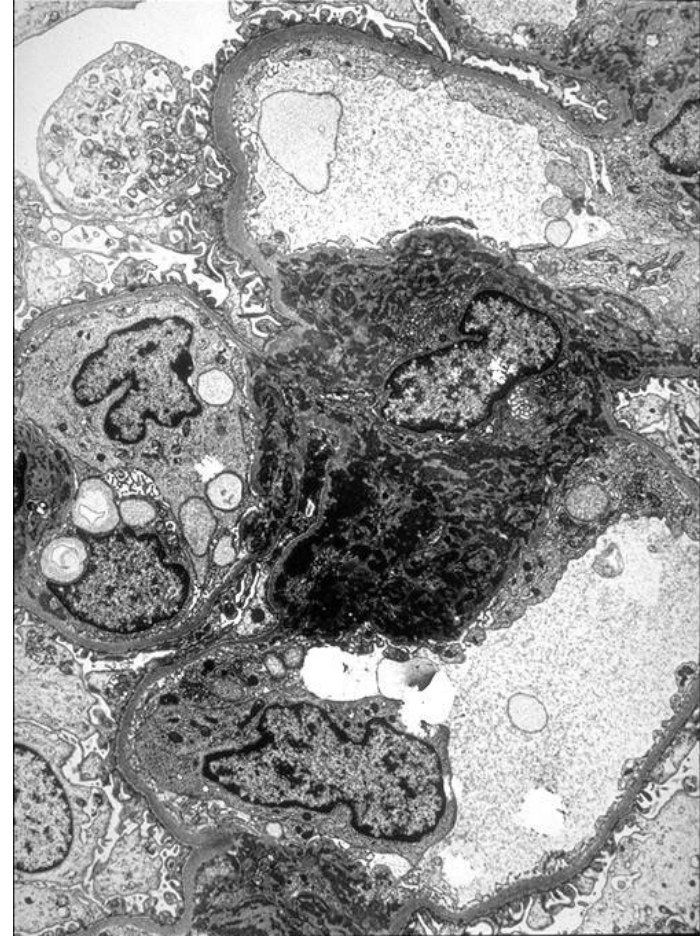


Glomeruli i njurbiopsi

Biopsisnitt TEM njure



Normal glomerulus TEM.



IgA nefrit TEM. Mesangiet är utökat och fyllt med "elektron-täta depositioner".

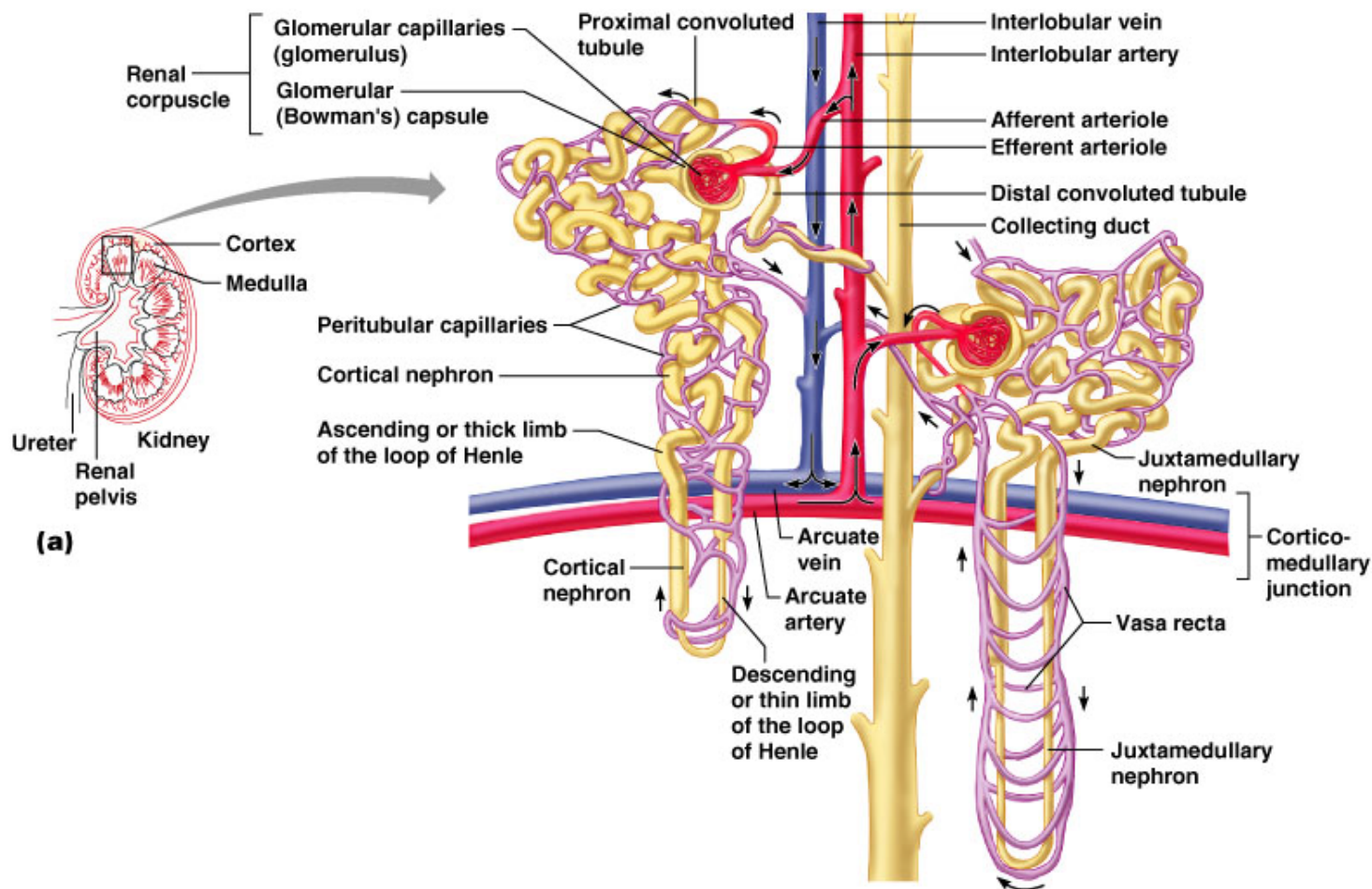
Sammanfattning

Den glomerulära barriären utgörs av

- delvis av endotelcellernas glykocalyx
- och av podocyten samt basalmembranet
- Mesangiella celler sitter mellan kärlen och bildar mesagiellt matrix samt stödjer strukturen.

-Storlek, form, laddning-

Nästa föreläsning –det tubulära systemet



Välkomna till njurarnas värld!

