

# Nefron

Przemysław Woźniak

## Streszczenie:

Podocyty odgrywają ważną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu kłębuszka nerkowego. Oprócz komórek śródbłonna pętli włosniczki i kłębuszkowej błony podstawnej wchodzi w skład bariery filtracyjnej. Współdziałając z komórkami mezangialnymi stabilizują strukturę kłębuszka. Uszkodzenie podocytów obserwuje się w pierwotnych kłębuszkowych zapaleniach nerek przebiegających z białkomoczem. Analiza struktury i funkcji nefronu stanowi istotny element badań nad patogenezą chorób nerek.

**Słowa kluczowe:** nefron, podocyty, kłębuszek nerkowy

otrzymano: 13.11.2012; przyjęto: 15.11.2012; opublikowano: 4.03.2013

## Znaczenie nerek dla organizmu

Czynność nerek ma zasadnicze znaczenie dla utrzymania stałości środowiska wewnętrznego organizmu, przede wszystkim w zakresie gospodarki wodno-elektrolitowej. Funkcję utrzymywania homeostazy wewnątrzustrojowej zapewniają trzy ściśle związane ze sobą aspekty czynności tego narządu, a mianowicie: wydalniczy, regulacyjny i endokryny. Pierwszy spro-

wadza się do usuwania z moczem końcowych, toksycznych produktów przemiany materii, a także przyjętych substancji egzogennych, które nie zawsze podlegają metabolizmowi. Druga funkcja związana jest ze zdolnością nerek do usuwania z organizmu nadmiaru wody i substancji w niej rozpuszczonych, tak aby objętość i skład płynów ustrojowych zachować na optymalnym poziomie. Właściwe nawodnienie organizmu wiąże się z regulacją równowagi kwasowo-zasadowej, zapewnieniem optymalnego poziomu elektrolitów (m.in. potasu, wapnia, fosforu, magnezu), czy właściwego pH krwi. Trzecia czynność nerek to działalność endokrynną prowadzącą do wytwarzania specyficznych hormonów, m.in. erytropoetyny i reniny oraz ich degradacji (Ronco i Rosner, 2012). Nerka osiąga pełną wydolność czynnościową u człowieka około 2. roku życia, choć od początku jest zdolna do utrzymywania homeostazy organizmu (Quarles, 2012).

Nerki są narządem szczególnie podatnym na działanie czynników toksycznych, które mogą prowadzić do ich niewydolności, a nawet całkowitego uszkodzenia. Fakt ten wynika z obfitego ukrwienia nerek, rozległej powierzchni naczyń włosowatych sączących oraz zagęszczenia w cewkach większości składników osocza. Nerki – jak powiedziano – pełnią istotną rolę w procesie wydalenia substancji chemicznych z organizmu, przy czym substancje o charakterze polarnym są wydalone w postaci niezmienionej, zaś te rozpuszczalne w tłuszczach (niepolarne) podlegają zazwyczaj przemianom biochemicznym i dopiero jako rozpuszczalne w wodzie wydalone są wraz z moczem. Na wydalenie przez nerki mają wpływ przesączanie kłębuszkowe, bierna i aktywna resorpcja zwrotna oraz wydalenie aktywne, a czynnikiem dodatkowym wpływającym na te procesy jest pH moczu.

## Struktura nefronu

Podstawową jednostką strukturalno-funkcjonalną nerki jest nefron (ryc. 1), składający się z kłębuszka nerkowego i długiej cewki nabłonkowej. W cewce tej wyróżniamy morfologicznie kilka przechodzących jeden w drugi odcinków, a mianowicie kanalik krętego I rzędu, pętli nefronu (pętla Henlego) z jej częścią wstępującą i zstępującą oraz kanalik krętego II rzędu. W nerce dorosłego człowieka występuje ok. miliona nefro-

nów, a w związku z dużą zmiennością osobniczą liczba ta szacowana jest na 600–800 tys., a czasem nawet na 1,5 mln (Hałoń, 2011a). Istotą nefronu stanowi kłębuszek nerkowy (ciałko lub kłębuszek Malpighiego, *glomerulus*), czyli twór o średnicy 160–200 µm, składający się z 20–40 pętli naczyń włosowatych, które stanowią rozgałęzienia tętniczki doprowadzającej, łączącej się z tętniczką odprowadzającą. Pętle naczyniowe układają się w kilka płacików, zaś między ramionami pętli istnieją połączenia.

W kłębuszku lokalizujemy dwa bieguny: pierwszy – naczyniowy, z wejściem tętniczki doprowadzającej i wyjściem tętniczki odprowadzającej, oraz drugi – tzw. biegun moczowy, w którym kłębuszek łączy się z cewką bliższą. Kłębuszek otoczony jest torebką Bowmana, zbudowaną z dwóch warstw komórek nabłonkowych: warstwy ściennej (listek ścienny), przylegającej do błony podstawnej w obszarze bieguna naczyniowego oraz warstwy trzewnej (listek trzewny), która łączy się ze ścianą naczynia. Pomiędzy pętlami naczyń włosowatych kłębuszka znajduje się mezangium (*mesangium*, *stalk*, *axial space*), rodzaj tkanki łącznej, które dzielimy na mezangium zewnętrzne i wewnętrzne. Pierwszy rodzaj znajduje się między tętniczką doprowadzającą

» w nerce dorosłego człowieka występuje ok. miliona nefronów



Lek. med. Przemysław Woźniak: Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Świętego Rafała w Czerwonej Górze

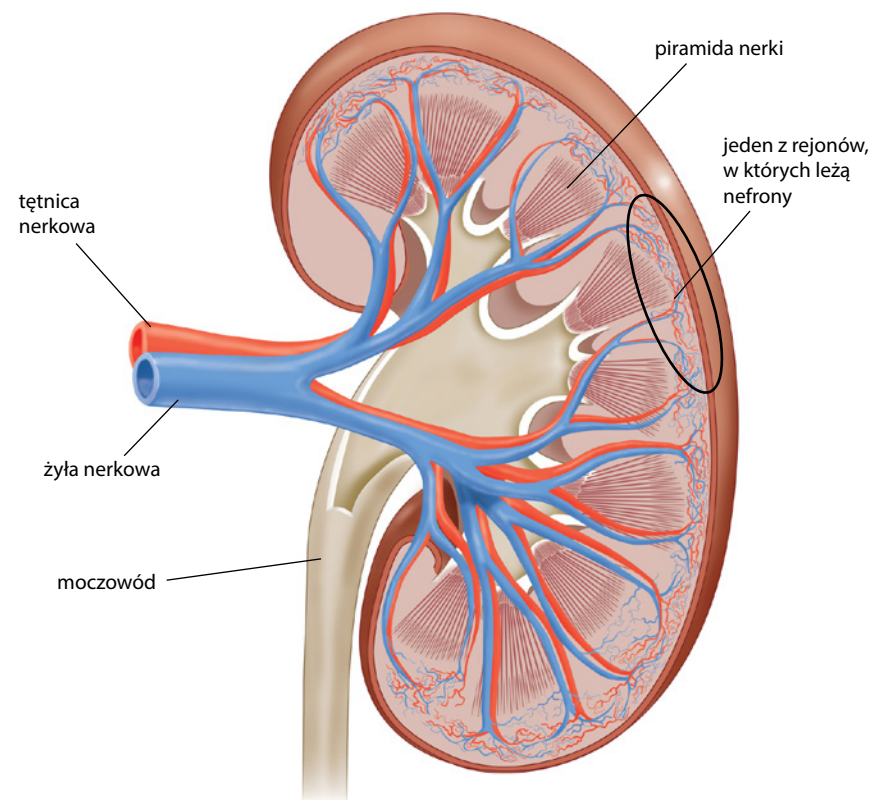
i odprowadzającą, zaś drugi pomiędzy naczyniami włosowatymi kłębuszka. Mezangium składa się z dwóch komponentów: istoty podstawowej (macierz mezangium) i komórek mezangialnych (mezangiocytów). Podstawową strukturę macierzy mezangium (*mesangial matrix*) tworzą włókienka zbudowane z kolagenu typu IV i V, fibronektyny, lamininy i innych proteoglikanów, co składem przypomina błonę podstawną. Komórki mezangium (*deep cells, deep endothelial cells*) pochodzące z mezenchymy wypełniają przestrzeń pomiędzy kapilarami po stronie naczyniowej błony podstawnej. Zasadniczą ich rolą jest stabilizacja pętli i pęczków naczyniowych pomiędzy sobą. Mezangiocyty są multipotentjalnymi komórkami charakteryzującymi się kurczliwością oraz zdolnością do regulacji hemodynamiki kłębuszka, są regulatorami procesów zapalnych za sprawą obecności na swojej powierzchni receptorów dla interleukiny 2 (IL-2), transformującego czynnika wzrostu  $\beta$  (*transforming growth factor  $\beta$  – TGF- $\beta$* ), płytkowego czynnika wzrostu (*platelet-derived growth factor – PDGF*), białek układu dopełniacza czy immunoglobulin. Komórki mezangialne produkują ponadto składniki międzykomórkowej macierzy mezangialnej oraz mają zdolność fagocytozy związków wielkocząsteczkowych pozostających w kłębuszku w wyniku filtracji. Pełnią także funkcję endokrynną wydzielając aktywne biologicznie mediatory (Hałoń, 2011a).

Najważniejsze znaczenie dla funkcji filtracyjnej nerki ma błona filtracyjna, która od strony światła naczynia utworzona jest przez trzy warstwy. Pierwszą stanowi śródbłonek o typie okienkowym, druga to błona podstawna, a trzecia utworzona jest przez podocyty wraz z wypustkami stopowatymi. Komórki śródbłonka o typie okienkowym mają ładunek ujemny dzięki licznie występującym sialoproteinom, a w obrębie cytoplazmy posiadają liczne otwory (pory, „okienka”) o średnicy 50–100 nm, pozbawione błon zamykających ich

światło. Ten porowaty śródbłonek ułatwia filtrację, jest łatwo przepuszczalny dla wody i rozpuszczonych w niej substancji.

Druga warstwa to błona podstawna (*glomerular basement membrane – GBM*), która jest nie tylko elementem stabilizującym strukturę włosniczek i kłębuszka, ale jedyną ciągłą, homogenną warstwą bariery filtracyjnej. Jej grubość zmienia się wraz z wiekiem, u dzieci wynosi od ok. 110 nm, a u dorosłych 310–350 nm, ponadto u mężczyzn jest wyraźnie grubsza niż u kobiet. Błona podstawna zbudowana jest z glikoprotein i polianionowych proteoglikanów, zaś jej głównym elementem strukturalnym jest kolagen typu IV. Podocyty, czyli komórki listka trzewnego torebki Bowmana są wysoce wyspecjalizowanymi komórkami kłębuszka nerkowego i jednocześnie największymi spośród wszystkich jego komórek (Levidiotis i Power, 2005).

Ich cechą charakterystyczną jest skrajne odróżnicowanie komórek, niemających zdolności proliferacyjnych, gdyż należą do populacji komórek postmitotycznych. Proliferacja podocytów hamowana jest na skutek nadekspresji inhibitorów kinaz zależnych od cyklin, co dla nerki w stanach chorobowych jest nieodwracalne w skutkach. Z błoną podstawną kontaktują się za pośrednictwem wypustek, którymi oplatają włosniczki kłębuszka, tworząc wokół nich porowatą warstwę. Sto-



Ryc. 1. Elementy budowy nerki człowieka (źródło: Fotolia, zmienione)

Krew doprowadzana do nefronów przez naczynia włosowate ulega filtracji, w wyniku czego powstaje mocz zawierający substancje usuwane z organizmu człowieka.

powata wypustka podocyta zbudowana jest z kurczliwego aparatu, w skład którego wchodzi aktyna, aktynina, miozyna, winkulina, wimentyna, paksylina i talina. Zdolność do kontrolowania kształtu wypustek stopowatych przypisuje się podoplaninie, która jest białkiem szczytowej części wypustek (Kretzler, 2002).

Brzegi sąsiadujących ze sobą wypustek stopowatych połączone są cienką, szczelinową błoną filtracyjną (*slit membrane*), która jest w zasadzie najistotniejszym

elementem w prawidłowym funkcjonowaniu bariery filtracyjnej. Błona ta zawiera w swojej strukturze dwa swoiste białka, które stanowią jej ważny element budujący oraz wzmacniający, a mianowicie nefrynę i podocynę. Głównym zadaniem nefryny jest kształtowanie szkieletu błon szczelinowych według modelu „zamka błyskawicznego”, zaś podocyna jest integralnym białkiem błonowym, łączącym się z cytoplazmatyczną domeną nefryny oraz dwoma białkami, CD2AP i Neph1.

Główną funkcją podocytów jest udział w filtracji nerkowej, lecz także w utrzymaniu integralności struktury bariery filtracyjnej kłębuszka nerkowego, co potwierdza fakt, że zmiany w tych komórkach obserwuje się we wszystkich glomerulopatiach przebiegających z białkomoczem (Barisoni i Mundel, 2003; Kubiak i Niemir, 2006).

Całkowita liczba komórek kłębuszka zmienia się wraz z wiekiem, w pierwszych latach życia wynosi ona ok. 2800. Z wiekiem półtorakrotnie zwiększa się liczba komórek mezangium i śródbłonna, liczba podocytów pozostaje niezmienną, niekiedy maleje (Haloń, 2011a).

Uszkodzenie podocytów stwierdza się w wielu formach glomerulopatii, w tym w ogniskowym szklawieniu kłębuszkowym zapaleniu nerek (*focal segmental glomerulosclerosis*, FSGS), w submikroskopowym kłębuszkowym zapaleniu nerek (*minimal change disease*, MCD), błoniastym kłębuszkowym zapaleniu nerek (*membranous glomerulopathy*) oraz w nefropatii cukrzycowej. Zmiany w obrębie podocytów są wynikiem działania szeregu czynników, w tym mutacji genów, interakcji przeciwciał skierowanych przeciwko białkom powierzchniowym podocytów, uszkodzeń hemodynamicznych nerki, niektórych chorób – np. cukrzycy czy zespołu metabolicznego, toksyn (adriamycyny), zakażeń (HIV) oraz czynników niezidentyfikowanych (Leuwis i wsp., 2010).

Niektóre doniesienia wskazują, że w patogenezie pierwotnych glomerulopatii istotną rolę odgrywają nie tylko zmiany strukturalne w obrębie błony podstawnej kłębuszka nerkowego, ale przede wszystkim pierwotne uszkodzenia podocytów (Barisoni i Mundel, 2003). Charakterystycznym objawem glomerulopatii jest spadek liczby podocytów w kłębuszku nerkowym (podocytopenia) oraz proteinuria, wynikająca ze zmian zachodzących w obrębie wyrostków stopowatych i w strukturze błony szczelinowej podocytów. W następstwie zaburzeń w adhezji podocytów z powierzchnią błony podstawnej, czy zaburzeń w procesie formowania kompleksu białek błony szczelinowej dochodzi może do zlewania się wyrostków stopowatych. Odsłonięte obszary błony podstawnej stają się miejscem kontaktu ze ściennymi komórkami nabłonkowymi torebki Bowmana, co jest główną przyczyną formowania się zrostów w obrębie pętli naczyniowej kłębuszka. Te nieodwracalne zmiany prowadzą do stwardnień i szklawień, ostatecznie do rozwoju skrajnej niewydolności nerek (Czyżewska-Buczyńska i wsp., 2012). Powiązania hormonalne w przewlekłej niewydolności nerek (PNN) są mało znane, choć Paklerska i Niemczyk (2010) wskazują na ścisły związek pomiędzy działaniem i stężeniami leptyny a hormonami anabolicznymi, płciowymi oraz kortyzolem. Stężenia leptyny w surowicy są wyraźnie podwyższone u pacjentów z PNN, jednocześnie zależne od zawartości tkanki tłuszczowej. Leptyna, która uważana jest za regulator apetytu, wpływa na zmniejszone spożycie składników odżywczych, przez co u chorych z PNN może przyczyniać się do rozwoju anoreksji. Hormon ten ujemnie koreluje ze stężeniem kortyzolu, który z kolei jest stymulatorem przyjmowania pokarmów (Leśkiewicz i wsp., 2008). Podwyższone stężenia leptyny u kobiet sugerują rolę i wpływ żeńskich hormonów płciowych na wzmożoną produkcję leptyny w hiperleptynemii. Profil hormonalny u chorych z PNN

wskazuje na podwyższone stężenie luteiny (LH) i folikulotropiny (FSH) przy jednoczesnym obniżeniu stężenia hormonów gonadalnych w surowicy – całkowitego i wolnego testosteronu, estrogenów, progesteronu (Paklerska i Niemczyk, 2010). Leptyna moduluje również aktywność osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalnej, integrując funkcje metaboliczne i reprodukcyjne. Anoreksja mocznicowa częściej jednak rozwija się u płci męskiej. Deficyt androgenów, który obserwowany jest w PNN, przyczynia się bezpośrednio do przyrostu tkanki tłuszczowej w organizmie (Mafra i wsp., 2010). Testosteron stymuluje wzrost stężenia glukozy i insuliny, prowadząc do insulinooporności. Stężenie leptyny ujemnie koreluje z wolnym i całkowitym testosteronem, białkami wiążącymi hormony płciowe (SHBG) (Chudek i wsp., 2002). Inny hormon – grelina, odgrywający istotną rolę w długoterminowej regulacji masy ciała, w istotny sposób wpływa na przyjmowanie pokarmu w mechanizmie zależnym od hormonu wzrostu (GH) (Laviano i wsp., 2010). Dötsch i wsp. (2005) zwrócili uwagę na trzykrotny wzrost jej stężenia u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością nerek.

## Choroby w zależności od wieku

Istnieją różnice w występowaniu i przebiegu chorób kłębuszków nerkowych u osób w różnych przedziałach wiekowych. Najczęstszymi pierwotnymi neuropatiami, które zaobserwowano u osób starszych są błoniaste kłębuszkowe zapalenia nerek oraz ogniskowe-segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych. W przypadku glomerulopatii wtórnych są to nefropatia cukrzycowa i amyloidowa (Szmyt i wsp., 2007). Glomerulopatia błoniasta (*glomerulonephritis membranosa*) związana z zaburzeniami w ścianach włóscinek kłębuszkowych, mającymi związek z formowaniem depozytów podna-



blonkowych, jest schorzeniem dotyczącym osób dorosłych w wieku 40–50 lat, częściej mężczyzn niż kobiet.

U dzieci choroby kłębuszków nerkowych prowadzą do rozwoju schyłkowej niewydolności nerek (SNN). W większości są to glomerulopatie pierwotne (22,8%), wśród nich ogniskowe i segmentalne stwardnienie kłębuszków (*focal segmental glomerulosclerosis* – FSGS), które jest heterogenną zmianą związaną z pierwotnym uszkodzeniem podocytów. Glomerulopatie wtórne stanowią u dzieci około 8,5%, a wrodzony zespół nerczycowy i inne wrodzone choroby kłębuszków nerkowych – 6,2% (Zagożdżon i wsp., 2012). Zmiana minimalna, która jest glomerulopatią przebiegającą z objawami zespołu nerczycowego, może się ujawnić w każdym wieku, lecz najczęściej chorują na nią dzieci pomiędzy 24. a 36. miesiącem życia. Rozległe stwardnienie mezangialne (*diffuse mesangial sclerosis* – DMS), czyli nefropatia cechująca się zespołem nerczycowym o dużym nasileniu, ujawnia się najczęściej między 3. a 9. miesiącem życia (Danilewicz, 2011).

Masa nerek człowieka zwiększa się do 40.–50. roku życia, by następnie zmniejszać się wraz z wiekiem, powyżej 70 lat zmniejsza się o 20–30% (Silva, 2005). Następuje inwolucja części korowej, zmniejszenie liczby prawidłowych kłębuszków, zwiększenie zaś kłębuszków stwardniałych (Meyer, 1989). Zaobserwowano ponadto ogniskowe lub rozlane zgrubienia błony podstawnej kłębuszków, które wiążą się z magazynowaniem kolagenu typu IV. Zwiększa się liczba komórek mezangialnych, zmniejsza zaś komórek nabłonkowych. Efektem takich zmian jest zmniejszenie powierzchni filtracyjnej oraz filtracji kłębuszkowej. Wraz z wiekiem zmniejsza się wielkość i liczba cewek nerkowych, co bezpośrednio wiąże się z upośledzeniem reabsorpcji i wydalania sodu, jonów wodorowych, ograniczoną syntezą jonów amonowych oraz zagęszczaniem moczu. Nawet niewielkie

zachwianie tego rodzaju równowagi homeostatycznej może doprowadzić do kwasicy.

W obrębie naczyń nerkowych dochodzi do zwężenia tętnic międzypłatowych oraz zwiększenia „krętości” tętnic wewnątrzplacikowych. Ich ściany ulegają znacznemu pogrubieniu związanemu z akumulacją fibroblastyny, co skutkuje z jednej strony słabą reakcją na tlenek azotu – NO czy śródbłonkowopochodny hiperpolaryzujący czynnik EDHF (*Endothelial-Derived Hyperpolarizing Factor*), zaś z drugiej nadmierną reaktywnością na angiotensynę II (Urbietta-Caceres i wsp., 2012). Podsumowując, skutkami zmian w nerkach związanych z wiekiem, czyli tzw. *age-glomerulopatie*, są: utrata znacznej części czynnych nefronów, ograniczony przesącz kłębuszkowy i filtracja sodu oraz wzrost ciśnienia tętniczego.

### Przewlekła choroba nerek

Szacuje się, że w Polsce około 4 mln osób boryka się z przewlekłą chorobą nerek (PChN), którą podobnie jak choroby sercowo-naczyniowe, nadciśnienie tętnicze, otyłość i cukrzycę zaliczamy do chorób cywilizacyjnych XXI wieku. Obecność chorób metabolicznych i cywilizacyjnych oraz wydłużenie średniego wieku życia to główne czynniki przyczyniające się do wzrostu częstości PChN (Imiela i Lewandowicz, 2007). PChN powstaje w wyniku trwałego uszkodzenia bądź też zmniejszenia liczby czynnych nefronów, który dysfunkcja wywołana jest różnymi procesami chorobotwórczymi toczącymi się w mięszu nerek. Pogorszenie czynności nerek może się dokonać w następstwie zaburzeń homeostazy białkowej, lipidowej, wapniowo-fosforanowej, wodno-elektrolitowej czy upośledzenia czynności kluczowych układów enzymatycznych, hormonalnych i neurohormonalnych. Cukrzyca, nadciśnienie, zespół metaboliczny, choroby sercowo-naczyniowe w znaczny

sposób upośledzają funkcje nerek zwiększając jednocześnie ryzyko wystąpienia przewlekłej choroby tego gruczołu (Khan, 2012).

Nefropatia cukrzycowa, obok przewlekłego kłębuszkowego zapalenia nerek, przyczynia się do końcowego schyłkowego stadium PChN (Hage i wsp., 2011). Zespół pierwotnie kłębuszkowych zmian czynnościowych i strukturalnych nerek charakterystyczny dla nefropatii cukrzycowej jest wynikiem powstającej w cukrzycy mikroangiopatii, bezpośredniej przyczyny defektów metabolicznych i zmian hemodynamicznych w kłębuszkach nerkowych. Nefropatia cukrzycowa dotyczy przede wszystkim czterech kompartmentów tkankowych nerki, a mianowicie kłębuszków, cewek, tkanki śródmiąższowej i naczyń krwionośnych. Zmiany w kłębuszkach obejmują pogrubienie błon podstawnych, naczyń kłębuszków oraz błon podstawnych cewek nerkowych. Miażdżycza tętnic i tętniczek nerkowych stanowi część układowego zajęcia naczyń krwionośnych u pacjentów z cukrzycą. Zmiany cewkowo-śródmiąższowe obejmują zapalenie odmiedniczkowe nerek, pogrubienie błony podstawnej cewek, zanik cewek i włóknienie śródmiąższowe (Sugawara i wsp., 2010). Czynniki metaboliczne, hemodynamiczne i środowiskowe, takie jak hiperglikemia, nieenzymatyczna glikozylacja białek, sorbitol, lipidy krwi, czy zwiększone ciśnienie wewnątrz-kłębuszkowe oraz hiperfiltracja, biorą udział w patogenezie nefropatii cukrzycowej. Pod wpływem wyższych stężeń glukozy komórki nabłonkowe, śródbłonkowe i mezangialne wytwarzają więcej kolagenu typu IV i fibronektyny, zaś mniej proteoglikanów, w tym siarczanu heparanu, prowadząc do remodelingu oraz zmiany składu błony podstawnej. Zjawiskiem charakterystycznym dla nefropatii cukrzycowej jest również upośledzona przepuszczalność warstwy śródbłonkowej bariery filtracyjnej (Hałóń, 2011b). Na skutek zwiększonych stężeń glukozy dochodzi do nieenzymatycznej glikacji białek

i powstania końcowych produktów glikacji (*advanced glycation end-products* – AGEs). AGEs prowadzą do progresji zmian cukrzycowych poprzez pobudzenie specyficznego receptora znajdującego się na komórkach w kłębuszku nerkowym, przyczyniają się również do zmian w strukturze błony podstawnej i macierzy mezęangium (Ramasamy i wsp., 2011). Końcowe produkty glikacji prowadzą pośrednio do zwiększonego wiązania krążących albumin i IgG poprzez glukozę dołączoną do składowych błony podstawnej włósniczek kłębuszka i macierzy mezęangium. Glikacja albumin generuje zaś powstanie rodnika nadtlenkowego i nasilenie stresu oksydacyjnego, głównego czynnika dysfunkcji śród-błonka, aktywacji płytek a w konsekwencji do zaburzeń mikrokrążenia (Jenkins i wsp., 2004). Sorbitol, jeden z rodzajów cukrowców wpływa również destrukcyjnie na funkcje komórek śród-błonka i mezęangium (Tsu-gawa i wsp., 2004). Lipoproteiny, poprzez możliwość gromadzenia się w mezęangium kłębuszka nerkowego, zwiększają wytwarzanie macierzy mezęangium. Powodują również napływ monocytów stymulujących proliferację komórek. Dodatkowo powinowactwo VLDL i LDL do glikoprotein staje się bezpośrednią przyczyną dysfunkcji błony filtracyjnej kłębuszka dla białek osocza i nasilenia białkomoczu (Jenkins i wsp., 2004). Wzrost syntezy kolagenu, lamininy i fibronektyny w nefropatii cukrzycowej prowadzi do odkładania się depozytów pozakomórkowych w kłębuszku, do zwiększenia liczby komórek mezęangium oraz pogrubienia błony podstawnej (Nerlich i Schleicher, 1989). Uszkodzenie bariery kłębuszkowej skutkuje kumulacją białek osocza i lipoprotein w mezęangium i wystąpieniem białkomoczu. Hiperperfuzja jest ściśle związane ze stwardnieniem kłębuszków nerkowych (Haloń, 2011b).

## Toksyczne uszkodzenie nerek

Toksyczne uszkodzenie nerek może przebiegać pod postacią trzech głównych zespołów klinicznych, a mianowicie: ostrej niewydolności nerek, zespołu nerczycowego i przewlekłej niewydolności nerek. Pierwszy z nich, czyli ostra niewydolność nerek, może wynikać z bezpośredniego wpływu ksenobiotyków, jak również z zaburzeń w ukrwieniu nerek czy niedrożności dróg moczowych (krystaluria). Kolejny – zespół nerczycowy – jest związany z naruszeniem równowagi immunoregulatorowej. Zaś trzeci – przewlekła niewydolność nerek – wywołany jest długotrwałym działaniem ksenobiotyków, które przyczynia się do włóknienia i zaniku cewek nerkowych. Nie wszystkie części nefronu są w równym stopniu podatne na działanie substancji toksycznych (Marchewka, 2006). Najbardziej wrażliwe na ksenobiotyki są komórki kanalikula proksymalnego, które wykazują się największą aktywnością metaboliczną, dużym gradientem osmotycznym, czy obecnością cewkowych mechanizmów transportowych. Cewka proksymalna ma „nieszczelny” nabłonek w przeciwieństwie do cewki dystalnej posiadającej grubą warstwę nabłonka z wysokim oporem elektrycznym, dlatego też transport anionów organicznych, kationów, białek, konjugatów z glutationem czy metali ciężkich odbywa się przede wszystkim w cewkach proksymalnych.

## Metody oceny funkcji nerek

Ocena funkcji cewek nerkowych opiera się głównie na poszukiwaniu odpowiednio czułych i nieinwazyjnych metod, które umożliwiłyby wczesne wykrywanie choroby oraz prognozowanie jej przebiegu. Jedną z takich metod oceny funkcji nerek mogą być wydalone wraz z moczem enzymy wytwarzane w komórkach nabłonka cewek nerkowych (Kępa i wsp., 2008). Spo-

śród ponad 50 enzymów wytwarzanych w nabłonku cewek proksymalnych i wydalanych do moczu znaczenie diagnostyczne mają tylko te enzymy, które nie ulegają denaturacji w kwaśnym środowisku moczu i wydalone są w minimalnych ilościach u ludzi zdrowych, zaś ich wydalanie do moczu zwiększa się istotnie w stanach patologicznych. Enzymy spełniające te warunki nazywane są markerami czynności określonej części nefronu. Należą do nich m.in.: fosfataza alkaliczna, 5-nukleotydaza, pirofosfataza, GGTP (gamma-glutamylotransferaza), AspAT (aminotransferaza asparaginianowa), LDH (dehydrogenaza mleczanowa), HEX (heksosaminidaza) oraz fruktozo-1,6-fosfataza (Vianna i wsp., 2011). Większość zmian chorobowych nerek dotyczy uszkodzenia fragmentów strukturalnych nefronu bądź powstania zaburzeń metabolicznych w kilku odcinkach nefronu. Biorąc pod uwagę uszkodzony odcinek nefronu możemy wyróżnić biomarkery dysfunkcji kłębuszków nerkowych czy kanalików proksymalnych. Do markerów oceniających funkcję kłębuszka nerkowego należy mocznik i kreatynina we krwi, oznaczanie klirensu kreatyniny oraz proteinurii. Oceniając funkcje kanalików bliższych, stosujemy: cystatinę C, białka o wysokiej masie cząsteczkowej, enzymy (rybonukleaza, lizozym), hormony (insulina, somatotropina), białka transportowe (RBP – białko wiążące retinol, metalotioneiny), antygeny powierzchniowe (β2-mikroglobuliny) oraz cytokiny (Lisowska-Myjak, 2012). Przy ocenie dysfunkcji kanalików dalszych wykorzystuje się następujące markery: glikoproteinę Tamm-Horfsfalla, osmolarność moczu, ciężar właściwy oraz kalikreinę (Lutz i Krajewska, 1997).

## Literatura

Barisoni L, Mundel P (2003). Podocyte biology and the emerging understanding of podocyte diseases. *American Journal of Nephrol*

- ogy. 23:353-355.
- Chudek J, Adamczak M, Kokot F, Karkoszka H, Ignacy W, Klimek D, Wiecek A (2002). Relationship between body composition, sex hormones and leptinemia in hemodialyzed patients with chronic renal failure. *Clinical Nephrology*. 58:431-437.
- Czyżewska-Buczyńska A, Hruby Z, Witkiewicz W (2012). Znaczenie podocytów w patogenezie pierwotnych kłębuszkowych zapaleń nerek. *Nefrologia i Dializoterapia Polska*. 16:20-23.
- Danilewicz M (2011). Kłębuszkowe choroby nerek klinicznie przebiegające z dużym białkomoczem i/lub zespołem nerczycowym. *Polish Journal of Pathology*. 1:32-40.
- Dötsch J, Nüsken K, Schroth M, Rascher W, Meissner U (2005). Alterations of leptin and ghrelin serum concentrations in renal disease: simple epiphenomena? *Pediatric Nephrology*. 20:701-706.
- Hage FG, Dean P, Bhatia V, Iqbal F, Heo J, Iskandrian AE (2011). The prognostic value of the heart rate response to adenosine in relation to diabetes mellitus and chronic kidney disease. *American Heart Journal*. 162:356-362.
- Hałoń A (2011a). Diagnostyka morfologiczna kłębuszkowych chorób nerek. Budowa kłębuszka nerkowego. *Polish Journal of Pathology*. 1:3-7.
- Hałoń A (2011b). Zmiany w nerkach w chorobach metabolicznych. *Polish Journal of Pathology*. 1:72-81.
- Imiela J, Lewandowicz A (2007). Cystatin C in the diagnosis of chronic kidney disease. *Nefrologia i Dializoterapia Polska*. 11:126-132.
- Jenkins AJ, Rowley KG, Lyons TJ, Best JD, Hill MA, Klein RL (2004). Lipoproteins and diabetic microvascular complications. *Current Pharmaceutical Design*. 10:3395-3418.
- Kępka A, Szajda SD, Zwierz K (2008). Fruktozo-1,6-bisfosfataza – marker uszkodzenia cewek nerkowych bliższych. *Polski Merkuriusz Lekarski*. 24:125-130.
- Khan SR (2012). Is oxidative stress, a link between nephrolithiasis and obesity, hypertension, diabetes, chronic kidney disease, metabolic syndrome? *Urological Research*. 40:95-112.
- Kretzler M (2002). Regulation of adhesive interaction between podocytes and glomerular basement membrane. *Microscope Research of Technology*. 57:247-250.
- Kubiak A, Niemir ZI (2006). Znaczenie podocytów w prawidłowym funkcjonowaniu kłębuszka nerkowego oraz w patogenezie kłębuszkowych zapaleń nerek. Część I. Charakterystyka fenotypowa i czynnościowa podocytów w okresie ich różnicowania się i dojrzłości. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*. 60:248-250.
- Laviano A, Krznaric Z, Sanchez-Lara K, Preziosa I, Cascino A, Rossi Fanelli F (2010). Chronic renal failure, cachexia, and ghrelin. *International Journal of Peptides*. 4:648045.
- Leeuwis JW, Nguyen TQ, Dendoven A (2010). Targeting podocyte-associated diseases. *Advanced Drug Delivery Review*. 62:1325-1330.
- Leśkiewicz M, Budziszewska B, Lason W (2008). Endocrine effects of antiepileptic drugs. *Przegląd Lekarski*. 65:795-798.
- Levidiotis V, Power DA (2005). New insights into the molecular biology of the glomerular filtration barrier and associated disease. *Nephrology*. 10:157-160.
- Lisowska-Myjak B (2012). Serum and urinary laboratory markers for chronic kidney disease. *Medycyna Rodzinna*. 1:2-9.
- Lutz W, Krajewska B (1997). Biomarkery w diagnostyce schorzeń nerek powodowanych przez toksyny chemiczne. *Medycyna Pracy*. 48:205-213.
- Mafra D, Jolivet A, Chauveau P, Draï J, Azar R, Michel C, Fouque D (2010). Are ghrelin and leptin involved in food intake and body mass index in maintenance hemodialysis? *Journal of Renal Nutrition*. 20:151-157.
- Marchewka Z (2006). Low Molecular Weight Biomarkers in the Nephrotoxicity. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 15:1129-1138.
- Meyer BR (1989). Renal function in aging. *Journal of the American Geriatrics Society*. 37:791-800.
- Nerlich A, Schleicher E (1989). Immunohistochemical localization of various components of the basal membrane and interstitial collagen in diabetic nephropathy. *Verhandlungen of the Deutsche Pathologische Gesellschaft*. 73:133-138.
- Paklerska E, Niemczyk S (2010). Związek leptyny, hormonów anabolicznych, płciowych i kortyzolu w przewlekłej niewydolności nerek (PNN). *Nefrologia i Dializoterapia Polska*. 14:66-70.
- Quarles LD (2012). Role of FGF23 in vitamin D and phosphate metabolism: implications in chronic kidney disease. *Experimental Cell Research*. 318:1040-1048.
- Ramasamy R, Yan SF, Schmidt AM (2011). Receptor for AGE (RAGE): signaling mechanisms in the pathogenesis of diabetes and its complications. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1243:88-102.
- Ronco C, Rosner MH (2012). Acute kidney injury and residual renal function. *Critical Care Forum*. 16:144-148.
- Silva FG (2005). The aging kidney: A review. Part I. *International Urology and Nephrology*. 37:185-205.
- Sugawara A, Uruno A, Kudo M, Matsuda K, Yang CW, Ito S (2010). Effects of PPARγ on hypertension, atherosclerosis, and chronic kidney disease. *Endocrine Journal*. 57: 847-852.
- Szmyt M, Niemir ZI, Czekalski S (2007). Zespół nerczycowy u osób starszych. Najczęstsze przyczyny zespołu nerczycowego w wieku podeszłym (część I). *Polski Merkuriusz Lekarski*. 23:386-390.
- Tsugawa T, Shinohara R, Nagasaka A, Nakano I, Takeda F, Nagata M, Oda N, Sawai Y, Hayakawa N, Suzuki A, Itoh M (2004). Alteration of urinary sorbitol excretion in WBN-kob diabetic rats – treatment with an aldose reductase inhibitor. *Journal of Endocrinology*. 181:429-435.
- Urbietta-Caceres VH, Syed FA, Lin J, Zhu XY, Jordan KL, Bell CC, Bentley MD, Lerman A, Khosla S, Lerman LO (2012). Age-dependent renal cortical microvascular loss in female mice. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*. 302:979-986.
- Vianna HR, Soares CM, Tavares MS, Teixeira MM, Silva AC (2011). Inflammation in chronic kidney disease: the role of cytokines. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 33: 351-364.
- Zagożdżon I, Bałasz-Chmielewska I, Żurowska A, Boguszewska A, Prokurat S, Drożdż D, Szczepańska M, Stefaniak E, Jander A, Ziolkowska H, Makulska I, Sikora P, Runowski D, Siteń G, Kipigroch H, Wierciński R (2012). Glomerulopathies as a cause of end-stage renal failure from the polish registry of renal replacement therapy in children 2000-2007. *Przegląd Pediatryczny*. 42:51-54.

## Nefron

Przemysław Woźniak

Podocytes play an important role in glomerular function. Together with endothelial cells of the glomerular capillary loop and the glomerular basement membrane they form a filtration barrier. Podocytes cooperate with mesangial cells to support the structure and function of the glomerulus. Podocytes injury is observed in primary glomerulonephritis associated with proteinuria. Structural and functional analysis of nephron is an essential part of research in renal diseases.

**Key words:** nephron, podocytes, glomerular