

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO - MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

KRONIČNO ZATAJENJE BUBREGA I PRILAGODBE NA
HIBERNACIJU KOD SISAVACA

CHRONIC KIDNEY FAILURE AND MAMMALIAN
ADAPTATIONS DURING HIBERNATION

SEMINARSKI RAD

Monika Trupinić

Preddiplomski studij molekularne biologije
(Undergraduate Study of Molecular Biology)

Mentor: doc. dr. sc. Duje Lisičić

Zagreb, 2016.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	3
2. BOLESTI BUBREGA.....	4
2.1. Oštećenje vaskularnog sustava bubrega	6
2.2. Oštećenje glomerula - glomerulonefritis	6
2.3. Oštećenje intersticija bubrega – intersticijalni nefritis	7
3. HIBERNIRAJUĆE ŽIVOTINJE	9
3.1. Medvjedi porodice Ursidae.....	9
3.1.1. Smanjena GFR uz minimalnu azotemiju	11
3.1.2. Sličnost s ljudima	12
3.1.3. Aktualna istraživanja.....	13
4. LITERATURA	14
5. SAŽETAK.....	15
6. SUMMARY	15

1. UVOD

U sisavaca, bubrezi su parni organi smješteni s leđne strane abdomena sa svake strane kralježnice. Njihova uloga značajna je za normalno funkcioniranje organizma – bez bubrega, život sisavaca, kakav poznajemo, ne bi bio moguć. Bolesti bubrega dovele bi organizam u stanje koje se mora liječiti, međutim nama poznate terapije često nisu dovoljne i neke su vrlo iscrpne zbog čega je normalan svakodnevni život pacijenta narušen. Ideje za liječenje bubrega mogu se pronaći u prirodi – određene životinje, unatoč reduciranom radu bubrega, ne pokazuju simptome bolesti i nisu u životnoj opasnosti. Ukratko, navest ću najvažnije funkcije koje bubrezi obavljaju.

Ekskrecija štetnih tvari, tj. otpadnih metabolita iz tijela, najpoznatija je uloga bubrega. Zaslužni su za izbacivanje ureje, krajnjeg oblika dušika nastalog metabolizmom proteina, mokraćne kiseline nastale metabolizmom nukleotida, urokroma, žutog pigmenta u mokraći nastalog raspadom hema, kreatinina nastalog u mišićima iz kreatin-fosfata i dr. Otpadne produkte do bubrega dovodi krv i tako ih povezuje s kardiovaskularnim sustavom. Osim ekskrecije, vrše i reapsorpciju tvari važnih za organizam kao što su glukoza, aminokiseline, voda, bikarbonatni ioni, fosfati i dr.

Bubrezi su, također, primarni organi u homeostazi tijela zbog svoje funkcije održavanja ravnoteže elektrolita i pH vrijednosti u krvi. Narušavanje ravnoteže elektrolita utječe na volumen krvi te krvni tlak, što može imati negativan učinak na izmjenu tvari između kapilara i tkiva te na samu glomerularnu filtraciju bubrega. Surađuju s endokrinim sustavom, luče renin koji uz angiotenzin i aldosteron reguliraju koncentraciju natrijevih iona (Na^+). U regulaciji pH vrijednosti surađuju s plućima i reguliraju koncentraciju ugljikovog dioksida u krvi, tj. ravnotežu između vodikovih (H^+) i bikarbonatnih iona (HCO_3^-) koja je bitna u sprječavanju stanja alkaloze ili acidoze u organizmu.

Osim renina, luče i eritropoetin koji potiče eritropoezu, tj. proizvodnju eritrocita u koštanoj moždini. Pomažu koštanom, živčanom te mišićnom sustavu regulacijom kalcijevih iona (Ca^{2+}) u krvi. Pretvaraju vitamin D u svoj aktivni oblik potreban za apsorpciju Ca^{2+} u probavnom traktu. Osim regulacije koncentracije Ca^{2+} iona, reguliraju i koncentracije Na^+ te kalijevih iona (K^+) koji su bitni u radu srca i ostalih mišića u tijelu te poticanju živčanog sustava (Mader, 2004.).

Bubrezi imaju puno zahtjevniju ulogu nego što se to naizgled čini i zato je potrebno što bolje razumjeti bolesti koje ih mogu zahvatiti te razviti terapije kojima bi ih mogli liječiti.

2. BOLESTI BUBREGA

U svijetu, među najbrojnijim uzrocima smrti i lošeg zdravstvenog stanja nalaze se oštećenja bubrega. Na primjer, 2014. godine, procijenjeno je da više od 10 % odraslih osoba u Sjedinjenim Američkim Državama, što je više od 26 milijuna ljudi, boluje od kroničnih bolesti bubrega. Ozbiljna oštećenja bubrega mogu se podijeliti u dvije glavne kategorije:

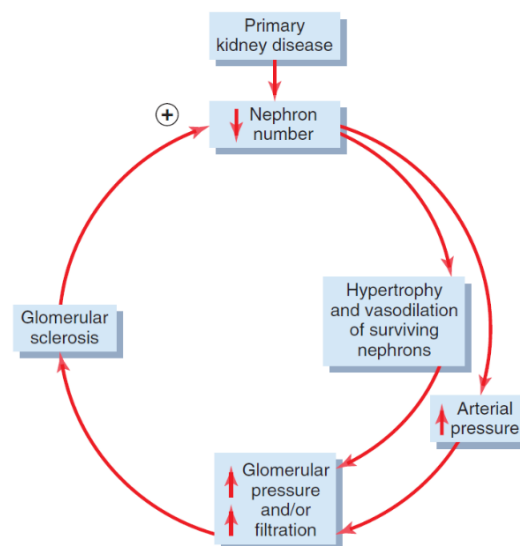
- Akutne ozlijede bubrega (*Acute kidney injury*, AKI) prilikom kojih, u roku od nekoliko dana, dolazi do prekida pravilnog rada bubrega; uglavnom se odnosi na teža oštećenja bubrega pri kojima oni mogu prestati raditi. U takvim slučajevima potrebna je terapija, npr. dijaliza, koja nadomješta funkcije bubrega. U nekim slučajevima moguć je skoro potpuni oporavak bubrega i uspostavljanje njegovog normalnog rada.
- Kronične bolesti bubrega (*Chronic kidney disease*, CKD) tijekom kojih dolazi do progresivnog i ireverzibilnog gubitka funkcija sve većeg broja nefrona, temeljne funkcionalne jedinice bubrega. Postepeno opada učinkovitost u radu bubrega što može dovesti do krajnjeg stadija bolesti bubrega (*end-stage renal disease*, ESRD) u kojem je ključno da se osoba podvrgne tretmanu dijalizom ili transplantaciji bubrega. U ovom slučaju nema mogućnosti povratka normalne funkcije vlastitog bubrega.

Uzroci akutnih ozljeda bubrega mogu se svrstati u tri skupine: prije-bubrežna AKI (*prerenal*) koja označava da se abnormalnost dogodila izvan bubrega, npr. zatajenjem srca smanjuje se dotok krvi u bubreg, zatim, unutar-bubrežna AKI (*intrarenal*) gdje se abnormalnosti događaju unutar samih bubrega, npr. zahvaćaju krvne žile, glomerule, tubule bubrega i sl., te na kraju, poslije-bubrežna AKI (*postrenal*) koja je rezultat oštećenja mokraćnih organa zaslužnih za skupljanje i provođenje mokraće, npr. skupljanje bubrežnog kamenca u ureterima (Guyton i Hall, 2015.)

AKI mogu predstavljati veliki problem u organizmu, ali postoje rješenja kojima se pacijentima može pomoći te terapije koje im omogućavaju povratak normalnom načinu života. Liječenjem, bubrezi u ovom slučaju ostaju funkcionalni u dovoljnom postotku kako bi osigurali normalno i samostalno funkcioniranje organizma. Opasnost se pojavljuje ako se AKI ne liječi na vrijeme ili postoje komplikacije koje dovode do kronične bolesti bubrega i zatajenja bubrega.

Veći problem predstavljaju kronične bolesti bubrega i zbog toga, u ovom seminaru, bavit ću se prvenstveno njima. CKD se uobičajeno definiraju kao oštećenja bubrega koja traju minimalno tri mjeseca. Ozbiljni simptomi uglavnom se ne pojavljuju dok broj funkcionalnih nefrona ne padne bar 70 do 75 % ispod granice normalnog (Guyton i Hall, 2015.)

Istraživanja na laboratorijskim životinjama su pokazala da uklanjanjem dijela bubrega, dolazi do adaptivnih promjena u preostalim nefronima. To dovodi do povećanja protoka krvi, povećane rate glomerularne filtracije (GFR), te povećanog izbacivanja mokraće u preživjelim nefronima. Nije poznat mehanizam koji to omogućava, ali ima veze s hipertrofijom (rast struktura preostalih nefrona). Na taj način omogućeno je izbacivanje normalne količine vode i elektrolita iz organizma čak i kad je masa bubrega reducirana na 20–25 % od normalnog. Međutim, u razdoblju od nekoliko godina takve promjene dovode do daljnjeg oštećivanja nefrona, najviše na razini glomerula (strukture zaslužne za filtraciju krvi). Uzrok tome je, najvjerojatnije, dugotrajni povećani pritisak te rastezanje glomerula što dovodi do ozljeda i skleroze žila (zamjena normalnog tkiva vezivnim tkivom). Takvim „začaranim krugom“ dolazi do daljnjeg oštećenja bubrega koje vodi u ESRD (slika 1). Progresija oštećenja može se usporiti lijekovima kao što su inhibitori enzima bitnog za konverziju angiotenzina ili antagonisti angiotenzin II receptora. Oni dovode do snižavanja krvnog tlaka i glomerularnog hidrostatskog tlaka.



Slika 1: Začarani krug; prikazuje oštećenje bubrega koje dovodi do adaptacije preostalih nefrona, a ona će nakon određenog vremenskog perioda djelovati štetno na zdrave nefrone i uzrokovati daljnje propadanje bubrega (Guyton i Hall, 2015.).

Zadnjih godina, glavnim uzročnicima koji vode do ESRD-a smatraju se *diabetes mellitus* i hipertenzija koji su odgovorni za više od 70 % slučajeva koji dovode do kritičnog stadija bolesti bubrega. Glavni faktor koji utječe na pojavu ova dva uzročnika je pretilost. Ona, također, aditivno ili sinergistički povećava efekt bolesti u osoba koje već pate od neke bolesti bubrega. Dalje u tekstu, navest ću najčešća oštećenja koja dovode do kroničnih bolesti bubrega i time mogu uzrokovati zatajenje, odnosno gubitak funkcionalnosti bubrega.

2.1. Oštećenje vaskularnog sustava bubrega

Različiti tipovi vaskularnih lezija mogu dovesti do odumiranja tkiva. Najčešće lezije su uzrokovane aterosklerozom većih bubrežnih arterija uz progresivnu sklerotičnu konstrikciju krvnih žila. Ateroskleroza često zahvaća jedan bubreg jače od drugog te uzrokuje nejednoliku podjelu rada između njih. Okluzije krvnih žila može uzrokovati i fibromuskularna hiperplazija (brzo umnažanje stanica) koja zahvaća jednu ili više arterija. Konačno, nastanak sklerotičnih lezija u manjim arterijama, arteriolama i glomerulima uzrokuje nefrosklerozu.

Nefroskleroza može biti benigna ili maligna. Benigna nefroskleroza predstavlja najčešći oblik bolesti bubrega. Ovaj tip vaskularnih lezija pojavljuje se u manjim arterijama koje dovode hranjive tvari do bubrega te u aferentnim arteriolama bubrega. Dolazi do nemogućnosti cirkulacije krvi kroz manje bubrežne žile što uzrokuje odumiranje značajnog broja nefrona. Kada skleroza zahvati glomerul kažemo da je došlo do glomeruloskleroze. Gubitak nefrona popraćen je progresivnim smanjenjem protoka krvi kroz bubreg te smanjenjem GFR. Na pojavu nefroskleroze i glomeruloskleroze značajno utječu *diabetes mellitus* i hipertenzija, o čemu je već bilo govora. Maligna nefroskleroza označava brzo progresivnu nefrosklerozu.

2.2. Oštećenje glomerula - glomerulonefritis

Kronični glomerulonefritis može biti uzrokovan zbog nekih bolesti koje dovode do upale i oštećenja kapilarne mreže glomerula. Radi se o sporo progresivnoj bolesti koja često dovodi do ireverzibilnog zatajenja bubrega. Može biti primaran glomerulonefritis nastao iz akutnog glomerulonefritisa ili sekundaran nastao kao posljedica neke sistemske bolesti, npr. sistemskog lupusa eritematodes. Upala nastala u glomerulima najčešće se događa zbog nakupljanja kompleksa antigen-antitijelo na glomerularnoj membrani. Membrane zadebljavaju te na mjesto glomerula prodire vezivno tkivo što uzrokuje smanjenu filtraciju kroz glomerularne kapilare, a vremenom će se zaustaviti do kraja.

2.3. Oštećenje intersticija bubrega – intersticijalni nefritis

Općenito, ovo stanje može biti uzrokovano zbog vaskularnog, glomerularnog, ili tubularnog oštećenja koja uništavaju pojedine nefrone – sekundarni intersticijalni nefritis. Primarni intersticijalni nefritis označava izravno oštećenje intersticija toksinima, lijekovima i bakterijskim infekcijama. Oštećenja uzrokovana bakterijama nazivamo pijelonefritis. Uzrok mogu biti infekcije različitih tipova bakterija, ali najčešća je *Escherichia coli* koja potječe iz fekalnih kontaminacija u mokraćnom traktu. Bakterija dospije u bubreg preko krvi ili, češće, uspinjanjem iz nižih dijelova mokraćnog trakta preko uretera do bubrega. Ako se mokraćni mjehur nije u stanju isprazniti do kraja, dolazi do zaostajanja mokraćne, a time i bakterija koje se onda počnu umnažati i uzrokuju upalu mjehura, tj. cistitis. Mokraća se tad može vratiti u bubreg i prenijeti bakterije koje će izazvati upalu intersticija. Pijelonefritis prvo zahvaća srž bubrega i onemogućava skupljanje mokraćne. Ako se ne liječi, pijelonefritis osim oštećenja srži uzrokovat će i oštećenje tubula, glomerula i ostalih struktura bubrega te dovesti do propadanja bubrežnog tkiva te mogućeg zatajenja bubrega.

Nabrojani, najčešći uzroci CKD nisu jedini koji mogu dovesti do zatajenja bubrega (tablica 1), ali svima je zajednički krajnji rezultat – smanjen broj funkcionalnih nefrona (Guyton i Hall, 2015.)

Tablica 1: Uzroci kronične bolesti bubrega (Guyton i Hall, 2015.)

Metabolički poremećaji	Infekcije
Diabetes mellitus	Pijelonefritis
Pretilost	Tuberkuloza
Amiloidoza	Primarna tubularna oštećenja
Hipertenzija	Nefrotoksini (analgezija, teški metali)
Vaskularna oštećenja bubrega	Oštećenje mokraćnog trakta
Ateroskleroza	Bubrežni kamenac
Nefroskleroza	Hipertrofija prostate
Imunološki poremećaji	Konstrikcija uretre
Glomerulonefritis	Kongenitalni poremećaji
Poliarteritis nodoza	Policističnost
Lupus eritematodes	Hipoplazija bubrežnog tkiva

CKD onemogućava normalno funkcioniranje organizma, npr. često uzrokuje nefrotski sindrom za koji je karakteristično smanjenje velike količine plazmatskih proteina. Proteini se gube mokraćom zbog povećane permeabilnosti glomerularne membrane. Kao posljedica dolazi do smanjenog koloidnog osmotskog tlaka u plazmi te velike količine tekućine „cure“ iz kapilara po cijelom tijelu te uzrokuju teški edem.

Nemogućnost filtracije krvi kroz bubrege dovodi do azotemije – povećane koncentracije štetnih dušikovih spojeva u krvi, npr. ureje, kreatinina i drugih otpadnih metabolita (www.medscape.com). Ubrzo dolazi do poremećaja u ravnoteži elektrolita i tekućine te pH vrijednosti. Ako se ne reagira na vrijeme može dovesti do uremije koja predstavlja patološku manifestaciju azotemije. Ispoljava se u obliku umora, gubitka apetita, povraćanja, atrofije mišića, acidoze i sl. (www.britannica.com).

Samo na temelju ovih primjera uočljivo je kolike probleme mogu izazvati bolesni bubrezi. Uz činjenicu da su bolesti bubrega česte u svijetu, potrebno im je posvetiti veliku pažnju te iz različitih kuteva istražiti kako pristupiti tretiranju bolesti. Jedan kut gledanja može biti biomimikrija o kojoj će biti govora u nastavku seminara.

3. HIBERNIRAJUĆE ŽIVOTINJE

Proučavanje životinja koje oko pola godine provode u stanju fizičke neaktivnosti bez hranjenja te bez izbacivanja mokraće i fecesa, može pomoći nefrolozima u pronalasku rješenja za pacijente s kroničnim bolestima bubrega. Shvaćanje prirode, tj. načina kojima je priroda riješila određeni problem, čini se kao logičan pristup u liječenju mnogih bolesti ljudi. Grana znanosti koja se bavi pronalaskom i proučavanjem prirodnih kreacija i procesa u svrhu primjene sličnoga na problemima ljudi, naziva se biomimikrija (Stenvinkel i sur., 2012.). Znanstvenici u laboratorijima koriste „umjetne modele“ štakora i miševa koji nisu evolucijski prilagođeni za život u prirodi. Iako se iz takvih modela naučilo mnogo o fiziologiji i patofiziologiji bolesti, nije došlo do pomaka u liječenju i prevenciji istih (Becker i Hewitson, 2013.). U ovom seminaru, spomenut će se nove modelne životinje čiji način života može razotkriti bitne spoznaje o održavanju normalnog stanja tijela unatoč zaustavljenom radu bubrega.

Mnogi sisavci tijekom zime ulaze u stanje hibernacije kao obrambenog mehanizma u dobu godine kada dolazi do nestašice hrane. Mali sisavci kao što su jež i svizac (< 7-8 kg) tijekom hibernacije usporavaju metabolizam za više od 90 % te snižavaju tjelesnu temperaturu na blisku 0 °C. S druge strane, zanimljivi su nam i medvjedi, porodica Ursidae, koji prolaze kroz blažu hipotermičnu hibernaciju te usporavaju svoj metabolizam za 20-50 % i u slučaju uznemiravanja mogu se neobično brzo probuditi (Stenvinkel i sur., 2012.). Hibernacija je najviše proučavana na vjevericama *Spermophilus lateralis*, *Urocitellus columbianus*, *Spermophilus citellus*, te na sviscima roda *Marmota* (Jani i sur., 2013.). Ipak, za proučavanje mehanizama kojima se sprječava kronično zatajenje bubrega, znanstvenicima su najzanimljiviji medvjedi.

3.1. Medvjedi porodice Ursidae

Veliki sisavci koje nefrolozi nazivaju „čarobnjacima metabolizma“ (Stenvinkel i sur., 2012.) zbog svoje izvanredne sposobnosti da unatoč mirovanju do čak šest mjeseci i više, bez hrane ili vode te bez izbacivanja otpadnih tvari, uspijevaju preživjeti i bude se potpuno zdravi uz uspostavljanje normalnog metabolizma u jako kratkom vremenu (slika 2). Pokušamo li ljude staviti u sličnu situaciju, ubrzo bi došlo do propadanja kostiju i mišića te nakupljanja štetnih metabolita, a slijedilo bi trovanje i naposljetku smrt (Berg von Linde i sur., 2015.). Ako bi uspjeli otkriti na koji način medvjedi preživljavaju ovakve ekstremne uvjete, mogli bi to primijeniti na pacijente koji boluju od kroničnih bolesti bubrega, osteoporoze i sl. U porodici

Ursidae nalazimo američkog crnog medvjeda (*Ursus americanos*), smeđeg medvjeda (*Ursus arctos*) i grizlija (*Ursus arctos horribilis*).



Slika 2: Smeđi medvjed (*Ursus arctos*), Švedska (Stenvinkel i Johnson, 2013.).

Kako bi se pripremili za dugo razdoblje bez hrane, medvjedi tijekom jeseni povećavaju kalorijski unos na 15-20 000 kcal/dan i tako nakupljaju masne rezerve. Također, postaju hiperinzulinemični, tj. povećava im se koncentracija inzulina u krvi u odnosu na glukozu te razvijaju određenu otpornost na inzulin. Povlače se u svoje brloge gdje miruju mjesecima uz lagani pad temperature tijela na otprilike 30 °C. Tjelesnu temperaturu održavaju periodičnim drhtanjem mišića. Usporava im se rad srca sa 40 otkucaja po minuti na 8-10 otkucaja te troše otprilike 50 % normalne količine kisika (Stenvinkel, 2012.). U proljeće, nakon buđenja, potrebno im je svega nekoliko minuta da uspostave normalne funkcije organizma, dok bi takva situacija u čovjeka bila nezamisliva (tablica 2).

Tablica 2: Spoznaje o fiziologiji i metabolizmu tijekom hibernacije medvjeda mogu nam biti od koristi u liječenju različitih ljudskih bolesti, od kroničnog zatajenja bubrega do propadanja mišića, osteoporoze, rana nastalih zbog dugog bolničkog ležanja, tromboembolijskih komplikacija i sl. (Stenvinkel, 2012.)

Posljedice šestomjesečnog mirovanja	Čovjek	Hibernirajući medvjedi
Cirkulacija	Otkazivanje srca Krvni ugrušci	Nema otkazivanja Nema ugrušaka
Mišići	Gubitak mišićne mase	10-15 % smanjenje mišićne mase
Kosti	Osteoporoza Hiperkalcemija	Nema osteoporoze Normokalcemija
Metabolizam	Šećeri, proteini, masti	Primarno masti
Koža	Rane od ležanja	Nema rana

3.1.1. Smanjena GFR uz minimalnu azotemiju

Bubrezi medvjeda tijekom hibernacije smanjuju stopu filtracije za otprilike 70 %. Bubrezi i mokraćni mjehur u potpunosti reapsorbiraju tekućinu. Mjehur postaje „propusan“ tijekom hibernacije. Unatoč smanjenoj GFR, ne dolazi do povećanja koncentracije otpadnih dušikovih spojeva iz ureje, već se zabilježava njihov pad, a koncentracija kreatinina u tom razdoblju poraste za duplo (Stenvinkel i Johnson, 2013.). Ne dolazi do pojave azotemije jer je proizvodnja ureje smanjena, a nastala ureja reciklira se i iskorištava za anabolizam proteina. Do smanjenja u proizvodnji ureje dolazi zbog primarnog iskorištavanja masti kao glavnog izvora energije. Ako nema katabolizma proteina, nema ni stvaranja konačnog produkta raspada proteina – ureje. Određena količina ureje uvijek nastaje tijekom normalnog staničnog metabolizma, ali u medvjeda odmah prelazi u proteine. Mehanizmi kojima se to događa nisu sasvim poznati. Postoji hipoteza da je to rezultat prelaska ureje u crijeva gdje se hidrolizira zahvaljujući probavnim bakterijama koje sadrže ureaze i tako otpuštaju amonijak (Stenvinkel i sur., 2012.). Amonijak se absorbira i reagira s glicerolom, otpuštenim tijekom razgradnje masti, kako bi dobili aminokiseline. Na taj način ureja se reciklira u skeletne mišiće, proteine kao što su albumin, ali i neurotransmitere te se tako omogućava održavanje normalne mišićne mase. To je uspješno pokazano korištenjem lako detektirajućeg ¹⁴C-fenilalanina koji se ugrađivao u proteine (Lohuis i sur., 2007.).

Mehanizam kruženja ureje možda može biti povezan i s aktivacijom mitohondrijskog sirtuina sisavaca, SIRT5 (nikotinamid adenin dinukleotid-ovisna protein deacetilaza). On

deacetilira karbamoil fosfat sintetazu 1, koja ima ključnu ulogu u detoksifikaciji amonijaka. Nedostatak SIRT5 uzrokuje hiperamonijemiju (Nakagawa i sur., 2009.).

Ova jedinstvena sposobnost medvjeda da tijekom hibernacije recikliraju ureju nije prisutna u ostalih hibernirajućih sisavaca kao što su ježevi, vjeverice i sl. Medvjedi u određenom trenutku prije hibernacije aktiviraju ovaj mehanizam, međutim što im posluži kao okidač još nije sasvim poznato. Moglo bi se raditi o promjeni prehrane, temperature ili trajanju dana. Pokazano je da koncentracija ureje počinje opadati još u jesen prije same hibernacije, a može potrajati i nekoliko dana nakon buđenja (Stenvinkel i sur., 2012.). Zbog toga se vjeruje da recikliranje ureje nije nužno povezano s padom temperature, već s početkom iskorištavanja masti kao glavnog izvora energije. U pripremama za hibernaciju prehrana im obuhvaća velike količine bobičastog voća porodice *Vaccinum* (Stenvinkel i Johnson, 2013.). Ono sadržava jako male količine proteina pa se smanjuje potreba za sintezom i ekskrecijom ureje. Uz to, sadrže i sirtuine pa je moguće da to doprinosi spomenutoj regulaciji ciklusa ureje preko karbamoil fosfat sintetaze 1. Voće sadrži fruktozu koja se tijekom razgradnje metabolizira u mokraćnu kiselinu za koju je pokazano da može inhibirati enzime uključene u sintezu ureje. Tijekom ljeta medvjedi ne mogu smanjiti produkciju ureje uslijed gladovanja ili dehidracije, odnosno ne mogu zadržati normalnu tjelesnu masu (Stenvinkel i sur., 2012.).

Ako bi uspjeli odrediti što točno okida promjene u transportu ureje kroz mokraćni mjehur te sastav crijevnih mikrobiota tijekom hibernacije u odnosu na aktivno stanje tijekom ljeta, nefrolozi bi mogli bolje razumjeti kako medvjedi sprječavaju azotemiju unatoč smanjenom radu bubrega te pokušati to primijeniti na ljudima.

3.1.2. Sličnost s ljudima

Bubreg crnog medvjeda veličinom je sličan bubregu čovjeka, iako je prosječni medvjed dvostruko veći od prosječnog čovjeka (www.jax.org). Osim veličine bubrega, daljnje sličnosti nema. Ljudski bubrezi su glatki i uniformni s velikim brojem kapilara dok medvjedi bubrezi izgledaju kao konglomerati komorica i reznjeva od kojih se svaki ponaša kao mala verzija zasebnog ljudskog bubrega. U ljudi se samo 25 % ureje reciklira zahvaljujući probavnim bakterijama, dok ostatak mora biti izbačen mokraćom (www.nytimes.com). Medvjedi tijekom hibernacije recikliraju ureju brže nego što ona može nastati pa se na kraju zime bude s većom količinom proteina nego što su imali prije hibernacije.

Zbog toga se može vidjeti poveznica s pacijentima čiji su bubrezi zatajili i dolazi do nakupljanja ureje, ali za razliku od medvjeda koji ju učinkovito pretvaraju u korisne produkte, u ljudi dolazi do nakupljanja otpadnih produkata i vode.

3.1.3. Aktualna istraživanja

Znanstvenici su na laboratorijskim miševima (*Mus musculus*) pronašli gene povezane s bolestima bubrega s ciljem determinacije genetskih varijacija koje mogu u ljudi povećati rizik od obolijevanja (www.jax.org). Kako bi odredili funkcije pronađenih gena poslužili su se drugim modelnim organizmom, zebricom (*Danio rerio*). Zebrica je mala slatkovodna riba čije su nam ličinke posebno zanimljive jer su znanstvenici u njih uspjeli uvesti fluorescirajuće proteine koji se mogu detektirati pod UV svjetlom. Na taj način vrlo lako se mogu istražiti njezina dva nefrona. Koristeći ovakav kombinirani miš-zebrica model, uštedjeli su na vremenu i novcu. Daljnji korak je pronaći iste te gene u pacijentima i odrediti koji od njih ukazuju na rane stadije bolesti bubrega. Istovremeno prikupljaju se uzorci uzeti iz medvjeda kako bi se determiniralo vremensko razdoblje u kojem dolazi do oporavka bubrega te eventualni utjecaj starosti i spola na oporavak. Također, potrebno je obilježiti i pratiti određeni broj medvjeda te u razdoblju od nekoliko mjeseci redovito prikupljati uzorke bubrežnog tkiva kako bi determinirali sezonske promjene u funkcioniranju bubrega. Uzorci će se onda sekvencionirati kako bi odredili ekspresije pojedinih gena u određenom razdoblju. Ako mogu detektirati koji geni imaju povećanu ekspresiju tijekom procesa oporavka bubrega, mogli bi se vratiti na miša i vidjeti što se s tim genima događa nakon oštećenja bubrega. Potencijalno bi mogli izmijeniti „mišju ekspresiju“ tih gena na „medvjedu“.

Još uvijek postoji veliki broj nepoznanica oko načina rada i regulacije medvjedih bubrega te smo još uvijek udaljeni od bilo kakve primjene sličnog mehanizma na ljudima, ali potencijal za to svakako postoji jer je pronalazak lijeka za bolesti bubrega u cilju sve većem broju ljudi.

4. LITERATURA

Gavin J. Becker, Tim D. Hewitson, 2013., Animal Models of Chronic Kidney Disease: Useful but not perfect, *Nephrology Dialysis Transplantation* 0: 1-7.

Maria Berg von Linde, Lilith Arevstrom, Ole Frobert, 2015., Insights from the Den: How Hibernating Bears May Help Us Understand and Treat Human Disease, *Clinical and Translational Science* 8: 601-605.

John E. Hall: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 13th Edition. Elsevier, Inc., 2015., str. 429-436.

Alkesh Jani, Sandra L. Martin i sur., 2013., Renal Adaptation During Hibernation, *American Journal of Physiology* 305 (11): F1521-F1532.

T.D. Lohuis, H.J. Harlow, T.D.I. Beck, 2007., Hibernating Black Bears (*Ursus americanus*) Experience Skeletal Muscle Protein Balance During Winter Anorexia, *Comparative Biochemistry and Physiology, Part B* 147: 20-28.

Sylvia S. Mader: Understanding Human Anatomy & Physiology, 5th Edition. The McGraw-Hill Companies, 2004., str. 323-336.

Takashi Nakagawa, David J. Lomb i sur., 2009., SIRT5 Deacetylates Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 and Regulates the Urea Cycle, *Cell* 137: 560-570.

Peter Stenvinkel, Richard J. Johnson, 2013., Kidney Biomimicry – A Rediscovered Scientific Field That Could Provide Hope to Patients with Kidney Disease, *Archives of Medical Research* 44: 584-590.

Peter Stenvinkel, Alkesh H. Jani, Richard J. Johnson, 2013., Hibernating Bears (Ursidae): Metabolic Magicians of Definite Interest for the Nephrologist, *Kidney International* 83: 207-212.

<https://www.britannica.com/science/uremia>

<https://www.jax.org/news-and-insights/2014/november/bearing-down-on-kidney-disease>

<http://emedicine.medscape.com/article/238545-overview>

<http://www.nytimes.com/1992/04/21/science/hibernating-bears-emerge-with-hints-about-human-ills.html?pagewanted=all>

5. SAŽETAK

S rastućom ljudskom populacijom, raste broj bolesti koje bitno smanjuju kvalitetu života. Kronične bolesti bubrega spadaju u jedne od najraširenijih bolesti ljudi za koje nemamo trajno rješenje. Do toga mogu dovesti različiti uzročnici, a velika poveznica vidi se s pretilošću koja često dovodi do hipertenzije i dijabetesa. Bubrezi, kao organi koji održavaju homeostazu cjelokupnog organizma, nisu zamjenjivi i svaka nepravilnost u radu postaje alarmantna. Mnoge današnje metode liječenja pomažu u održavanju normalnog stanja organizma tamo gdje bubreg više ne može, međutim takve terapije su iscrpne i potrebno ih je konstantno ponavljati. Jedno od mogućih rješenja u budućem liječenju bolesti bubrega znanstvenici su vidjeli u prirodi. Životinje u stanju hibernacije ne unose hranu, vodu, ne kreću se i ne izbacuju fekalije, međutim njihov organizam ostaje funkcionalan i bez posljedica. Najzanimljiviji su medvjedi koji imaju jedinstvenu sposobnost recikliranja ureje, stvarajući proteine. Ako bismo otkrili na koji način, tj. koji geni i mehanizmi su uključeni u taj proces, mogli bismo to iskoristiti u liječenju pacijenata koji više nemaju funkcionalne bubrege.

6. SUMMARY

With growing human population, we can also see growth in the number of diseases that influence the quality of life. Chronic kidney diseases are one of the most common human diseases that we can't permanently cure. Various causes may lead to chronic kidney disease but there is visible correlation with obesity which often leads to hypertension and diabetes. Kidneys, as organs who are greatly responsible for body homeostasis, are not replaceable and every malfunction is alarming. Modern medicine and therapies help to keep normal bodily functions in departments that kidneys are not capable anymore, but those treatments are often exhausting for patients and need to be repeated constantly. One possible solution in future treatments of kidney diseases can find its inspiration in nature. Hibernating animals don't eat, drink, move or urinate, and are still completely healthy without any consequences. The most interesting animals are bears with their unique ability to recycle urea into proteins. If we can determine genes and mechanisms involved in this process, maybe we could use it in future treatments of patients whose kidneys have failed.