

Novije spoznaje o fiziološkim svojstvima i učincima bubrežnog dopamina

Ćuk, Mira; Ćuk, Đuro; Dvornik, Štefica; Mamula, Ozren; Matanić Manestar, Marija

Source / Izvornik: **Liječnički vjesnik, 2004, 126, 147 - 155**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:429505>

Rights / Prava: [Attribution 4.0 International](#)/[Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-08**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



NOVIJE SPOZNAJE O FIZIOLOŠKIM SVOJSTVIMA I UČINCIMA BUBREŽNOG DOPAMINA

RECENT ASPECTS OF PHYSIOLOGICAL FEATURES AND EFFECTS OF RENAL DOPAMINE

MIRA ČUK, ĐURO ČUK, ŠTEFICA DVORNIK,
OZREN MAMULA, MARIJA MATANIĆ MANESTAR*

Deskriptori: Dopamin – fiziologija; Bubrež – fiziologija; Dopaminski receptori – fiziologija; Prijenos signala; Natriureza; Krvni tlak

Sažetak. Tijekom posljednjih desetak godina pouzdano je utvrđeno da dopamin, klasični neurotransmiter središnjeg i perifernog živčanog sustava, djeluje također poput autokrinog, parakrinog i/ili endokrinog čimbenika perifernih, izvanživčanih tkiva. Svrha je ovoga rada prikazati neke novije spoznaje o fiziološkim svojstvima i učincima dopamina bubrežnog podrijetla. Bubrežni dopamin stvara se u epitelnim stanicama proksimalnih tubula. Novostvoreni se dopamin izlučuje iz tih stanica prolazeći kroz apikalni stanični rub i bazolateralnu membranu. Dopamin izaziva svoje unutarbubrežne učinke podražujući specifične membranske receptore različito izražene duž nefrona i drugih strukturnih komponenata bubrežnog tkiva. Ti su receptori razdijeljeni u pet tipova. D1 i D5-receptori potiču, a D2, D3 i D4-receptori koče aktivnost adenilil ciklaze. Bubrežni dopamin sudjeluje u održavanju ravnoteže elektrolita i vode regulirajući njihovo izlučivanje. To se ostvaruje njegovim djelovanjem na bubrežnu hemodinamiku i tubularni epitelni transport. Važnost bubrežnog dopamina kao natriuretičkog hormona proistječe iz njegove sposobnosti kočenja aktivnosti većine natrijskih prenositelja ($\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPaza}$, Na^+/H^+ -razmjjenjivač) u cjelokupnom nefronu. Brojna klinička i animalna, eksperimentalna istraživanja pokazuju da dopamin koordinira učinke antinatriuretičkih i natriuretičkih čimbenika te tako upućuje na to da je intaktni bubrežni dopaminski sustav posebice važan pri održavanju homeostaze soli i krvnoga tlaka. Retencija soli uzrokuje porast bubrežnoga dopaminskog tonusa. Ta je funkcija, zbog smanjenog stvaranja dopamina u bubrežnom i/ili poremećenog funkcijskog združivanja D1-receptora i G-proteina, narušena u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom i stanovitim animalnim modelima genetičke hipertenzije. Bolje poznavanje molekularnih promjena u tim poremećajima pridonijet će sigurno razvoju specifičnih dijagnostičkih i terapijskih pristupa u esencijalnoj, kao i u sekundarnim oblicima hipertenzije.

Descriptors: Dopamine – physiology; Kidney – physiology; Receptors, dopamine – physiology; Signal transduction; Natriuresis; Blood pressure

Summary. During the past decade, it has become evident that dopamine acts not only as a classical neurotransmitter in the central and peripheral nervous system but also as an autocrine, paracrine and/or endocrine substance in peripheral, non-neuronal tissues. This work is aimed to review some of the recent aspects related to the physiological features and effects of renal origin dopamine. Renal dopamine is synthesized in the proximal tubule epithelial cells. Newly formed dopamine leaves the cellular compartment by crossing the apical cell border and the basolateral membrane side. Dopamine exerts its intrarenal action *via* specific cell surface receptors, differentially expressed along the nephron and other structural components of renal tissue. These receptors have been classified into five types. D1 and D5 receptors are linked to stimulation, while D2, D3 and D4 receptors are linked to inhibition of adenyl cyclase. Renal dopamine affects electrolyte and fluid balance by regulation of renal excretion of electrolytes and water through actions on renal hemodynamics and tubular, epithelial transport. The importance of intrarenally produced dopamine as a natriuretic hormone is reflected by its capacity to inhibit the majority of sodium transporters ($\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$, Na^+/H^+ -exchanger) in the entire nephron. Numerous clinical and animal, experimental observations suggest that dopamine coordinates the effects of antinatriuretic and natriuretic factors and indicate that the intact renal dopamine system is of major importance for maintenance of sodium homeostasis and systemic blood pressure. Sodium retention leads to an increase in renal dopamine tonus. This function is, due to deficient renal dopamine production and/or a D1 receptor G-protein coupling defect, lost in human essential hypertension and in some animal models of genetic hypertension. A better knowledge of molecular bases of these changes may contribute to the development of specific diagnostic and therapeutic approaches in essential as well as secondary forms of hypertension.

Liječ Vjesn 2004;126:147–155

Dopamin (DA) biološki je aktivan monoamin koji, zajedno sa svojim pretečnim molekulama, biosintetskim i metaboličkim enzimima, membranskim prenositeljima te specifičnim receptorima, čini dopaminski sustav. U brojnim se *in vivo* i *in vitro* istraživanjima već odavno, međutim, nazrijeva da je taj sustav podijeljen u dva, anatomski i funkcionalno, različita dijela. Tako se dopaminski sustav unutar središnjega živčanog sustava ubraja u prvi, središnji dio. Drugomu perifernom dijelu, pripada dopaminski sustav zamijećen u tkivima izvan središnjega živčanog sustava.¹⁻⁵ Prema uvriježenu mišljenju, u središnjem dijelu dopaminskog sustava DA se stvara u neuronskim skupinama mezencefalona (A8-A10), diencefalona (A11-A14), preoptičkog područja (A15), njušne lukovice (A16) i mrežnice (A17). Osim djelovanja poput pretečne molekule, iz koje se, uz pomoć dopamin- β -hidroksilaze (engl. *dopamine- β -hydroxylase*, DBH) te feniletanolamin-N-metiltransferaze (engl. *phe-*

nylethanolamine-N-methyltransferase, PNMT), stvaraju noradrenalin (NA) i/ili adrenalin (A), svojim klasičnim, neurotransmiterskim učincima središnji DA sudjeluje u mehanizmima koji nadziru motoričku aktivnost, kognitivne funkcije te ponašanje. Djelujući pak poput neuroendokrinog čimbenika koji koči prolaktin (engl. *prolactin inhibiting factor*, PIF), središnji DA sudjeluje i u hipotalamičkome nadzoru toničkog oslo-

* Zavod za fiziologiju i imunologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci (prof. dr. sc. Mira Čuk, dr. med.), Klinika za ginekologiju i porodništvo, Klinički bolnički centar Rijeka (prim. Đuro Čuk, dr. med.; Ozren Mamula, dr. med.), Zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Rijeka (doc. dr. sc. Štefica Dvornik, dipl. ing. med. biokem.), Zavod za anesteziologiju i intenzivno liječenje, Klinički bolnički centar Rijeka (mr. sc. Marija Matanić Manestar, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. M. Čuk, Zavod za fiziologiju i imunologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Branchetta 22, 51000 Rijeka Primljeno 26. srpnja 2003., prihvaćeno 12. veljače 2004.

izravno o djelovanju cAMP. Tako, primjerice, D1 i D5-receptori pospješuju aktivaciju fosfolipaze C (engl. *phospholipase C*, PLC). Aktivirana PLC izaziva cijepanje fosfatidilinozitol 4,5-difosfata (engl. *phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate*, PIP₂) na inozitol 1,4,5-trifosfat (engl. *inositol 1,4,5-triphosphate*, IP₃) i diacilglicerol (engl. *diacylglycerole*, DAG). DAG potom potiče aktivaciju protein kinaze C (engl. *protein kinase C*, PKC) te njezinu brzu (unutar 20 sekunda) translokaciju, iz citosola u plazmatsku membranu. U plazmatskoj membrani PKC započinje fosforilacijske reakcije koje moduliraju aktivnost brojnih integralnih membranskih proteina. Tako se, vjerojatno, izaziva i inhibicija Na⁺K⁺ATPaze u tubularnim stanicama nefrona.^{13,16,21,44,51-56}

Brojni učinci izazvani podraživanjem D1 i D5-receptora posredovani su i djelovanjem fosfolipaze A2 (engl. *phospholipase A2*, PLA2) te posljedičnim oslobađanjem arahidonske kiseline (engl. *arachidonic acid*, AA) i njezinih metabolita poput 20-hidroksiikozatetraenoičke kiseline (engl. *20-hydroxyicosatetraenoic acid*, 20-HETE). Poznato je, naime, da aktivacijom klasičnih i/ili novih izooblika PKC, 20-HETE neizravno koči aktivnost Na⁺K⁺ATPaze. Aktivacija klasičnih PKC izooblika s pomoću 20-HETE, različito njihovoj aktivaciji s pomoću DAG, nije, međutim, ovisna o povećanoj unutarstaničnoj koncentraciji Ca⁺⁺.^{11,13,16,21,44,56,57}

Pri bazalnim uvjetima, većina je D1 i D5-receptora smještena u citosolnom odjeljku tubularnih stanica. Dapače, drži se da je, pri tome, njihovo kruženje iz citosola u staničnu membranu, konstitucijski, veoma sporo. Stoga se ti receptori često nazivaju »tihim« (engl. *silent*) receptorima. Brzina se kruženja D1 i D5-receptora, međutim, tijekom homolognog i/ili heterolognog podraživanja ubrzava. Kruženje prema citoplazmatskoj membrani te učvršćivanje u nju pridonosi njihovoj senzitizaciji, odnosno regulaciji »prema gore« (engl. *up-regulation*). Uobičajeno je, međutim, da podraživanjem GPCR, pa stoga i podraživanjem D1 i D5-receptora, osim prijenosa informacije iz izvanstaničnog mikrookoliša na različite unutarstanične efektorske čimbenike, započinju i procesi koji su uključeni u njihovu povratnu desenzitizaciju te povezivanje sa signalnim putevima neovisnim o heterotrimernim G-proteinima. Pri tome desenzitizacija nastaje zbog odvajanja receptora i funkcionalno združenog mu G-proteina. To je u sprezi s fosforilacijom receptora izazvanom bilo proteinskim kinazama ovisnim o drugom glasniku bilo proteinskim kinazama vezanim uz G-protein (engl. *G-protein coupled receptor kinases*, GRKs). U stanju mirovanja GRKs se uobičajeno nalaze u citosolu i ne izazivaju fosforilaciju receptora. Međutim, tijekom aktivacije GPCR izazvane vezanjem specifičnog mu agonista, dok oslobođena α-podjedinica G-proteina izaziva različite biološke učinke, dotle se βγ-dimer povezuje s GRK te je učvršćuje u citoplazmatsku membranu. Tako GRK specifično fosforilira podraženi, s agonistom povezani, membranski receptor. Fosforilacija receptora izazvana s GRK pospješuje, međutim, i vezanje specifičnog endocitotičnog adaptacijskog proteina (β-arestin). Ta molekula uzrokuje internalizaciju receptora, odnosno njegovu pohranu u vezikule prekrivene klatrinom (endocitoza). Na taj se način vrši regulacija »prema dolje« (engl. *down-regulation*), odnosno desenzitizacija, primjerice, D1 te D5-receptora u epitelnim stanicama tubula nefrona.^{13,21,54,58,59}

Učinkovitost D1 i D5-receptora mijenjaju i brojne egzogene molekule. U njih se ubrajaju one koje djeluju poput selektivnih agonista (*fenoldopam*, *piribedil*, *ibopamin*, *SKF 38393*, *YM 435*) ili selektivnih antagonista (*SCH 23390*, *SKF 83566*, *klozapin*). Valja naglasiti da učinkovitost D1 i D5-receptora mijenjaju i tzv. *antisense* oligonukleotidi. To su sintetičke jednolančane DNA, koje sadržavaju sekvencije komplementarne specifičnom genu. Sintetički se oligonukleotidi lijepe za neke dijelove vjesničke RNA (engl. *messenger ribonucleic acid*, mRNA)

i priječe sintezu proteina poput, primjerice, predodređenih proteinskih sastavnica DA-receptora.^{13,16,18,51,60-62}

Pored narušenog stvaranja bubrežnog DA, čini se da i poremećaji rasprostranjenosti, izražaja te podraživanja D1 i D5-receptora u bubrežnom tkivu, vjerojatno, značajno pridonose patogenetskim mehanizmima udruženim s razvojem hipertenzije. Tomu u prilog govore podaci o genskom, specifičnom poremećaju združenog djelovanja D1-receptora i njegova specifičnog G-proteina u stanicama proksimalnih tubula SHR i *Dahl* SSR. Prema novijim je istraživanjima sigurno utvrđeno da narušeno djelovanje D1-receptora i G-proteina, potaknuto citosolnom, specifičnom GRK (tip 4), pospješuje hiperfosforilaciju neovisnu o ligandu te inaktivaciju D1-receptora. Valja istaknuti da je narušena funkcija D1-receptora u stanicama proksimalnih tubula utvrđena i u hiperinzulinemičnih, pretilih *Zucker* štakora.^{13,16,22,43-47,59,63,64}

Signalni putevi i učinak D2, D3 i D4-receptora

Poput D1 i D5-receptora i D2, D3 te D4-receptori sastoje se od sedam transmembranskih domena, povezanih izvanstaničnim i unutarstaničnim petljama. Ti su receptori, različito od D1 i D5-receptora, funkcionalno združeni s heterotrimernim, inhibicijskim G-proteinima. Njihovi signalni putevi nisu iscrpno proučeni. Drži se da D2, D3 te D4-receptori inhibiraju AC. Stoga se podraživanjem tih receptora, suprotno djelovanju D1 i D5-receptora, pospješuje aktivnost Na⁺K⁺ATPaze. Čini se da podraživanje D2, D3 i D4-receptora uzrokuje i aktivaciju PLA2 koja, oslobađajući AA i povećavajući stvaranje njezinih metaboličkih produkata, također inhibira Na⁺K⁺ATPazu. K tomu, drži se da ti receptori zatvaraju membranske Ca⁺⁺ kanale i/ili pak otvaraju kanale za K⁺. Valja naglasiti da D2 i D3-receptori pokazuju stanovitu aktivnost i u odsutnosti svojega specifičnog agonista (tzv. konstitucijska aktivnost). Poput D1 i D5-receptora i na učinkovitost D2, D3 i D5-receptora mogu utjecati egzogeni, selektivni agonisti (*bronzokriptin*, *pergolid*, *lisurid*, *karmoksirol*, *lergotril*) ili pak selektivni antagonisti (*domperidon*, *sulpirid*, *UH-232*, *metoklopramid*, *haloperidol*). Novija istraživanja rasprostranjenosti, izražaja te podraživanja D2, D3 i D4-receptora, u kori i/ili srži bubrega, izvršena u SHR i normotenzivnih *Wistar-Kyoto* štakora, upućuju na njihovu moguću ulogu u patogenezi hipertenzije.^{13,16,42-44,54,61,64-66}

Učinci dopamina na bubrežne krvne žile

Izlučivši se kroz bazolateralnu membranu stanica proksimalnih tubula, DA prisprijeva u mikrookolišne prostore bubrežnog parenhima te, *in situ*, izravno utječe na krvne žile. Tako podraživanjem D1 i D5-receptora, smještenih u membranama glatkih mišićnih stanica interlobularnih arterija te aferentnih i eferentnih arteriola, DA potiče njihovu dilataciju i stoga, smanjujući vaskularni otpor, povećava bubrežni protok krvi (engl. *renal blood flow*, RBF). Pri povećanom RBF-u, manja se frakcija plazme filtrira uzduž glomerularnih kapilara, zbog čega se sporije povisuje koloidno-osmotski tlak u glomerularnim kapilarama pa se, posljedično tomu, povećava i minutna glomerularna filtracija (engl. *glomerular filtration rate*, GFR). Na taj se način povećava stvaranje glomerularnog filtrata te izlučivanje mokraće (diureza). Tako izlučivanjem promjenjive količine mokraće bubrezi obavljaju važnu zadaću u nadzoru arterijskoga krvnoga tlaka. Važna uloga pri nadzoru RBF pridaje se i podraživanju D3-receptora bubrežnih krvnih žila. Selektivnim se podraživanjem tih receptora, međutim, izravno pospješuje konstrikcija u postglomerularnoj, eferentnoj arterioli. Pri snažnoj konstrikciji eferentnih arteriola povećava se otpor otecanju krvi iz glomerularnih kapilara. Budući da pri tome povećanje koloidno-osmotskog tlaka nadmašuje povećanje hidro-

statskog tlaka u glomerularnim kapilarama, smanjuje se GFR. Zbog konstrikcije eferentnih arteriola i istodobnog smanjenja RBF smanji se i protok krvi kroz peritubularne kapilare, a to, pak, poveća reapsorpciju Na^+ i vode iz tubula.^{10,13,16,21,31,42,44,46,67,68} Svojim *in situ* djelovanjem na presinaptičke, u membranama intersticijskih, postganglijskih autonomnih živčanih vlakana smještene D2, D3 i D4-receptore, smanjujući oslobađanje NA, DA pospješuje dilataciju bubrežnih krvnih žila te na taj način i neizravno utječe na RBF.^{16,21,42}

Poznato je da osim endogenog, bubrežnog DA, izravne hemodinamske učinke u bubrežnom parenhimu izaziva i egzogeno primijenjeni DA. To je djelovanje, međutim, ovisno o dozi, bifazično.^{13,16,21,42,46,60,67-69} Tako primijenjen u malim, tzv. bubrežnim dozama (0,5–2,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) DA selektivno podražuje svoje, specifične D1 i D5-receptore u mišićnim stanicama otporničkih žila te izravno potiče njihovu dilataciju. Zbog povećane perfuzije bubrežnog tkiva DA stoga posljedično povećava GFR te diurezu. Posebice valja naglasiti da je taj vazodilatacijski, odnosno diuretikički učinak »bubrežnih« doza DA zamijećen pri ispitivanjima odraslih, zdravih, normovolemičnih osoba i zdravih eksperimentalnih životinja. U akutno životno ugroženih bolesnika (engl. *critically ill patients*, CIP), primjerice, s akutnim bubrežnim zatajenjem (engl. *acute renal failure*, ARF) taj je selektivni učinak DA značajno promijenjen, odnosno nezamijetan. Budući da u bolesnika s ARF DA, primijenjen u »bubrežnim« dozama, ne utječe na poboljšanje bubrežnih funkcija, smanjenje incidencije mortaliteta te potrebe za hemodijalizom, njegova se rutinska klinička primjena, u terapiji ARF, ne preporučuje.^{16,21,42,46,69-72} Suprotno učincima »bubrežnih« doza, velike tzv. presoričke doze DA (>10,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) podražuju, međutim, α_1 -adrenergične receptore mišićnih stanica te izazivajući konstrikciju, povećavaju otpor u bubrežnim krvnim žilama. Ispitivanjem farmakokinetike DA utvrđeno je da u tome djelovanju postoje, međutim, značajne razlike koje, vjerojatno, ovise o bazalnom tonusu mišićnih stanica stijenke krvnih žila.^{21,42,44,46,60,69,70}

Valja naglasiti da ušavši u krvotok, egzogeno primijenjeni DA, osim unutarbubrežnih, djeluje i na izvanbubrežne, sistemske krvne žile te neizravno pridonosi promjenama bubrežne hemodinamike. Tako DA svojim »bubrežnim« dozama podražuje D1 i D5-receptore mišićnih stanica krvnih žila te uzrokuje dilataciju, selektivno izraženu u mezenterijskim krvnim žilama. Taj je hipotenzivni učinak udružen sa smanjenjem dijastoličkog tlaka. Suprotno tomu, svojim velikim, »presoričkim« dozama, djelovanjem na α_1 -adrenergične receptore krvnih žila, DA izaziva snažnu perifernu konstrikciju te, posljedično, hipertenziju. Taj je presorički učinak udružen s porastom sistoličkog tlaka.^{16,41,42,44,47,49,69,70-73}

Ispitivanjem uloge D1 i D5-receptora u patogenezi ateroskleroze te učinka DA i specifičnih agonista (*SKF 38393* i *YM 435*) D1 i D5-receptora na migraciju, proliferaciju te hipertrofiju glatkih mišićnih stanica krvnih žila, izazvanu, primjerice, s čimbenikom rasta trombocitnog podrijetla (engl. *platelet-derived growth factor*, PDGF), utvrđeno je da DA te agonisti D1 i D5-receptora koče migraciju, proliferaciju i hipertrofiju glatkih mišićnih stanica krvnih žila. Ti se učinci postižu vjerojatno citosolnom aktivacijom PKA i/ili kočenjem aktivirane fosfolipaze D (engl. *phospholipase D*, PLD), PKC i protein kinazne aktivnosti aktivirane mitogenom (engl. *mitogen-activated protein kinase activity*, MAPK). Prema tome, sposobnost D1 i D5-receptora u sprječavanju migracije, proliferacije te hipertrofije glatkih mišićnih stanica krvnih žila upućuje na njihovu izuzetnu važnost u dugoročnom nadzoru sistemskog krvnog tlaka.^{47,73,74}

Osim djelovanja na sistemske krvne žile, u cirkulaciji nazočan, egzogeno primijenjeni DA utječe i na rad srca. Tako je utvrđeno da pri tzv. intermedijatnim, »kardijačnim« dozama

(2,0–10,0 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{kg}$), svojim izravnim djelovanjem na β_1 -adrenergične receptore, DA povećava snagu kontrakcije te minuti volumen srca. Na taj način izazvano globalno povećanje perfuzije perifernih tkiva pridonosi, neizravno, i promjenama bubrežne hemodinamike. K tomu, pri ispitivanju učinaka *fenoldopama* u *Sprague-Dawley* štakora podvrgnutih konstrikciji abdominalne aorte s postavljanjem suprarenalne ligature, mjerenjem brojnih parametara poput, primjerice, težine cijelog srca i/ili lijevog ventrikula, dužine srca, debljine stijenke lijevog ventrikula i/ili debljine septuma, zamijećena je, u usporedbi s kontrolnom skupinom *sham* operiranih štakora, izrazajna hipertrofija lijevog ventrikula. Budući da je primjena *SCH 23390* izazvala, u tome modelu, parcijalnu regresiju srčanih hipertrofičnih promjena, čini se da je svojim narušenim djelovanjem DA, možda uključen i u patogenetske mehanizme udružene i s razvojem hipertrofije srčane stijenke.^{16,21,41,42,44,46,47,49,50,69,70-73,75}

Učinci dopamina na epitelne stanice bubrežnih tubula

U zdravih, euvolemičnih, odraslih osoba dnevno je izlučivane Na^+ mokraćom istovjetno dnevnom unosu Na^+ hranom. Pri tome se približno 26 000 mmol Na^+ iz plazme, kroz glomerularnu membranu, filtrira, približno 25 850 mmol Na^+ iz glomerularnog filtrata, uz pomoć primarnog i/ili sekundarnog aktivnog prijenosa te difuzijom kroz natrijske kanale tubularnih stanica, reapsorbira. Stoga se dnevno približno 150 mmol Na^+ izlučuje mokraćom. Količina reapsorbiranog te izlučenog Na^+ značajno se mijenja pri smanjenom ili velikom unosu Na^+ hranom. Svojim djelovanjem to određuju brojni čimbenici poput, primjerice, Ang II, NA, A, endotelina, paratiroidnog hormona, glukokortikoida, prostaglandina, aldosterona, glukagona, kalcitonina, arginin vazopresina (engl. *arginine vasopressine*, AVP), atrijskog natriuretskog peptida (engl. *atrial natriuretic peptide*, ANP), estrogena, bradikina te glomerulotubularne ravnoteže i osmotskoga gradijenta izgrađenog protustrujnim mehanizmom. U nadzoru metabolizma Na^+ u bubrežnom tkivu sudjeluje i sam unutarbubrežni DA. Poznato je, naime, da, prije spomenutim djelovanjem na RBF i GFR, DA utječe na raspoloživost Na^+ u glomerularnom filtratu, a djelovanjem na $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPazu}$ te gotovo većinu drugih, združenih natrijskih nosača, poput, primjerice, Na^+/H^+ -razmjenjivača i/ili $2\text{Na}^+/\text{PO}_4^{2-}$ -suprenosača, u membranama epitelnih stanica različitih tubularnih odsječaka, utječe pak na reapsorpciju Na^+ iz glomerularnog filtrata.^{12,1321,31,42,45,76}

Djelovanje dopamina na $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPazu}$ u tubularnim stanicama nefrona

$\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPaza}$ je integralna membranska bjelančevina. Ta je molekula smještena isključivo u bazolateralnoj membrani epitelnih stanica svih dijelova nefrona (proksimalni tubul, Henleova petlja, distalni tubul, sabirna cijev). Bjelančevinski nosač $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPaze}$ je sastavljen od dviju zasebnih globularnih podjedinica. Dok manja, glikolizirana, β -podjedinica, možda, sidri bjelančevinski kompleks u lipidnom matriksu stanične membrane, dotle veća, katalitična, α -podjedinica, na dijelu koji strši u unutrašnjost stanice, sadržava tri receptorska mjesta za vezanje Na^+ , a na dijelu koji strši u vanjski mikrookoliš sadržava dva receptorska mjesta za K^+ . Neposredno uz vezno mjesto za Na^+ katalitična podjedinica pokazuje ATPaznu aktivnost te podliježe, poprimajući naizmjenice dvije konformacije, dinamičnoj, cikličnoj fosforilaciji (inaktivno stanje) i/ili defosforilaciji (aktivno stanje).^{12,13,16,21,55,76-79}

Poznato je da $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPaza}$ istodobno distribuira Na^+ i K^+ između unutarstaničnog i izvanstaničnog mikrookoliša. Stoga je ta crpka odgovorna za održavanje razlike u koncentracijama Na^+ i K^+ s obje strane stanične membrane (elektrokemijski gra-

dijent) te za uspostavljanje negativnog električnog potencijala unutar stanice (elektrogena crpka). Nadzirajući citosolnu koncentraciju elektrolita, $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPaze}$ održava i osmotsku ravnotežu te tako stabilizira stanični volumen. U stanicama bubrežnih tubula ta crpka stvara energiju za transcelularni prijenos Na^+ , omogućavajući tako izbacivanje Na^+ iz tubularnih stanica te njegovu reapsorpciju iz glomerularnog filtrata.^{16,21,42,52,55,76-79}

U nadzoru aktivnosti $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPaze}$ tubularnih stanica sudjeluju njezini glavni, specifični ligandi, Na^+ i K^+ . Kada se, naime, za unutarnji dio katalitične podjedinice vežu tri Na^+ , a za vanjski dva K^+ , aktivira se ATPazno djelovanje crpke. Tada se jedna molekula ATP hidrolitički razgradi do adenosin-difosfata (engl. *adenosine diphosphate*, ADP) i oslobodi se energija iz energijom bogate fosfatne veze. Drži se da ta energija uzrokuje konformacijsku promjenu molekule nosača, što izbacuje van Na^+ , a ubacuje K^+ . Za svaku hidroliziranu molekulu ATP, tri se Na^+ izbace iz stanice, a dva K^+ ubace u nju. Budući da je u bazalnim uvjetima, unutarstanična koncentracija Na^+ niska, ta crpka tada obično nije zasićena tim ligandom. Stoga bilo kakav porast koncentracije Na^+ u stanici dovodi do promjene konformacije crpke odnosno do njezine aktivacije.^{16,21,42,52,55,76-79} Dugo se smatralo da je to jedini način nadzora aktivnosti $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPaze}$. Novije spoznaje, međutim, pokazuju da osim tih specifičnih liganada te *uabaina*, koji se poput kompeticijskog inhibitora u izvanstaničnoj tekućini natječe s K^+ za isto vezno mjesto, aktivnost $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPaze}$ nadziru, sigurno, i drugi čimbenici poput katekolamina, unutarbubrežnih i/ili izvanbubrežnih hormona te nekih citoskeletnih, bjelanjčevinskih sastavnica.^{55,76-79}

U nadzoru aktivnosti $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPaze}$ ključna se uloga pridaje i lokalno, u epitelnim stanicama proksimalnih tubula, stvorenim DA. Utvrđeno je, naime, da, prema ranije opisanom mehanizmu, podraživanjem svojih D1 i D5-receptora DA fosforilira te stoga kratkoročno i reverzibilno inhibira $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPazu}$ u bazolateralnim membranama tubularnih stanica. Kratkoročnom inhibicijom $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPaze}$, posebice značajno izraženom u stanicama proksimalnih tubula, DA izaziva svoj snažni natriuretički učinak. Čini se da je upravo tim mehanizmom izazvan natriuretički učinak DA odgovoran za više od 60% ukupnoga dnevnog izlučivanja Na^+ mokraćom.^{11,13,16,21,42,52,55,76}

Pri ispitivanju održavanja homeostaze soli u zdravih, odraslih osoba, natriuretički je učinak DA zamijećen tijekom normalnog unosa soli te, posebice, pri akutnom umjerenom i/ili akutnom prekomjernom opterećenju solju, odnosno u akutnoj volumnoj ekspanziji izvanstanične tekućine. Suprotno tomu, natriuretički učinak DA je u tih osoba beznačajan pri depleciji odnosno restrikciji soli te dehidraciji. U bolesnika s esencijalnom hipertenzijom i u animalnim modelima genetičke hipertenzije (SHR, *Dahl* SSR), pri akutnom, povećanom unosu soli, natriuretički se učinak DA, međutim, ne zamjećuje. Uzrok toga je, možda narušena kinetika kruženja i/ili agonist-neovisna hiperfosforilacija D1-receptora nastala genskom mutacijom aktivnosti neke GRK u citosolu tubularnih stanica.^{13,16,21,42-47,55,76-83}

Međudjelovanje dopamina i drugih humoralnih čimbenika pri nadzoru aktivnosti $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPaze}$ u tubularnim stanicama nefrona

Pri nadzoru aktivnosti $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPaze}$ u bazolateralnim membranama epitelnih stanica gotovo svih tubularnih odsječaka nefrona, djelovanje se DA isprepleće s djelovanjem drugih, natriuretskih i antinatriuretskih, čimbenika bubrežnog i/ili izvanbubrežnog podrijetla. Drži se, stoga, da $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPaza}$ predstavlja »zajednički završni put« (engl. *final common pathway*) kojim se, u epitelnim stanicama tubula, vrši precizna i osjetljiva regulacija natriureze i, posljedično, diureze.^{12,16,18,21,44,55,75,77-79}

Sinergističko i/ili antagonističko međudjelovanje DA i drugih humoralnih čimbenika ogleda se dvojakim, kratkoročnim

i/ili dugoročnim učincima. Poznato je, primjerice, da, podraživanjem svojih specifičnih receptora te povećanom citosolnom koncentracijom cikličnoga gvanozin monofosfata (engl. *cyclic guanosine monophosphate*, cGMP), ANP pospješuje aktivaciju protein kinaze G (engl. *cGMP-dependent protein kinase*, PKG) koja, potom izravno fosforilira te inaktivira $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPazu}$. Na taj se način, primjerice, u stanicama s povećanim volumenom plazme koči reapsorpcija Na^+ i vode u bubrežnim tubulima te povećava njihovo izlučivanje mokraćom. Iako je zamijećeno da ANP ubrzava kruženje D1 i D5-receptora iz citosola u citoplazmatsku membranu tubularnih stanica, točan mehanizam kratkoročnog, sinergističkog međudjelovanja DA i ANP, u nadzoru aktivnosti $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPaze}$, nije u cijelosti razjašnjen. Međudjelovanje lokalnog, unutarbubrežnog DA i cirkulirajućeg, plazmatskog ANP sigurno, međutim, pridonosi uravnoteženom nadzoru metabolizma Na^+ te povezuje učinkovitost izvanbubrežnih natrijskih i volumnih, senzoričkih receptora s lokalnim, unutarbubrežnim receptorima.^{12,21,55,84}

Suprotno kratkoročnom, sinergističkom međudjelovanju DA i ANP pri nadzoru aktivnosti $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPaze}$, međudjelovanje DA i NA ogleda se, pak, kratkoročnim, antagonističkim učincima. Nakon vezanja s NA, α -adrenergični receptori tubularnih stanica povećavaju, naime, unutarstaničnu koncentraciju Ca^{++} te izazivaju aktivaciju PP2B. Tako aktivirani kalcineurin potom izravno pospješuje defosforilaciju $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPaze}$ te defosforilaciju i, posljedično, inaktivaciju DARPP32. Sprječavajući djelovanje DARPP32 na PP1, na taj se način potiče defosforilacija i aktivacija $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPaze}$ te izaziva antinatriuretički učinak. Podraživanjem svojih D1 i D5-receptora u tubularnim stanicama, DA se, sprječavajući prekomjernu retenciju soli i vode, suprotstavlja učincima NA zamijećenim, primjerice, tijekom aktivacije simpatičkoga živčanoga sustava.^{12,21,55}

Svojim se kratkoročnim, antagonističkim učincima DA suprotstavlja i djelovanju AVP u tubularnim stanicama. Poznato je, naime, da AVP, povećavajući razinu cAMP-a te potičući fosforilaciju nekih dijelova *akvaporinskih* mjehurića znatno povećava propusnost stanica distalnih tubula i sabirnih cijevi za vodu, čime se omogućuje reapsorpcija velikih količina vode dok prolazi tim dijelovima nefrona. Tako se čuva voda u tijelu i stvara vrlo koncentrirana mokraća. Mehanizam kratkoročnog, antagonističkog međudjelovanja DA i AVP samo je djelomice razjašnjen. Čini se da u tome sudjeluju D4-receptori.^{21,44}

U istraživanjima *in vitro* stanica proksimalnih tubula utvrđeno je i kratkoročno, antagonističko međudjelovanje unutarbubrežnog DA i 5-HT. Takvo je međudjelovanje, možda posljedica antagonističke prirode signala koji rezultira nakon aktivacije njihovih specifičnih receptora i/ili je posljedica kompetitivnog tipa inhibicije na različitim razinama biosintetskih i metaboličkih putova koji su zajednički za DA i 5-HT. Zamijećeno je, naime, da se 5-L-hidroksitriptofan (engl. *L-5-hydroxytryptophan*, L-5-HTP) i L-DOPA, tijekom svojega unosa u stanice proksimalnih tubula, koriste zajedničkim unositeljem. Valja istaknuti da MAO-A, osim već ranije opisane prjetvorbe DA u DOPAC, također pretvara i 5-HT u 5-hidroksiindolacetilnu kiselinu (engl. *5-hydroxyindolacetic acid*, 5-HIAA). Inhibicija MAO-A selektivno i dvostruko pak povećava izlučivanje 5-HT u mokraći. Antagonističko međudjelovanje DA i 5-HT u nadzoru aktivnosti $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPaze}$ zamijećeno je i u novijim istraživanjima pri ispitivanju djelovanja 8-hidroksi-2-n-propilaminotetralina (engl. *8-hydroxy-2-n-propylaminotetraline*, 8-OH-DPAT). Djelujući poput agonista serotoninskih receptora, ta molekula pospješuje aktivnost $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPaze}$. Čini se da je taj učinak, vjerojatno, posljedica ubrzanog kruženja crpke iz citosola u staničnu membranu.^{85,86}

Važnu ulogu u nadzoru aktivnosti $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPaze}$ ima i dugoročno, antagonističko međudjelovanje DA i Ang II. Poz-

nato je, naime, da, poput NA, sistemski (cirkulacijski) i/ili lokalni (tkivni), unutarbubrežni Ang II, djelujući na svoje specifične receptore, povećava koncentraciju Ca^{++} u citosolu tubularnih stanica te aktivira PP2B i, stoga, posljedično defosforilira DARPP32. To potiče aktivnost Na^+K^+ ATPaze te pospješuje reapsorpciju soli i vode. Svojim se djelovanjem DA suprotstavlja opisanim učincima Ang II te djeluje poput kontraregulatornog hormona. Tomu u prilog govore istraživanja o fiziološkom i biokemijskom međudjelovanju DA i angiotenzinskih receptora u tubularnim stanicama. Utvrđeno je da, podražujući svoje D1-receptore, DA povećava oslobađanje renina a, suprotno tomu, podražujući svoje D3 i D4-receptore koči oslobađanje renina iz jukstaglomerularnih stanica.^{13,16,43,44,48,55,66} Antagonističko međudjelovanje DA i Ang II ogleda se i pri lučenju aldosterona. Za razliku od djelovanja Ang II, DA, naime, koči vjerojatno konverziju kortikosterona u 18-hidroksikortikosteron, sprječava lučenje aldosterona iz stanica kore nadbubrežne žlijezde, *in vitro*, induciranu s Ang II. Smanjenim oslobađanjem aldosterona smanji se i njegova koncentracija u serumu te stoga i njegovo izravno djelovanje na tubule. Tim se mehanizmom povećavaju natriureza i diureza. Tomu vjerojatno pridonosi i podraživanje D2, D3 te posebice D4-receptora, koji u kortikalnom i medularnom dijelu sabirnih cijevi izravno antagoniziraju djelovanje aldosterona.^{44,46}

U nadzoru aktivnosti Na^+K^+ ATPaze zamijećeno je i dugo-ročno, sinergistično međudjelovanje DA i bubrežnih prostaglandina. Drži se, naime, da DA, podražujući vjerojatno D4-receptore, značajno pospješuje aktivnost kalikrein-kininskog sustava te posebice stvaranje prostaglandina E_2 (PGE_2). PGE_2 sintetiziran u epitelnim stanicama sabirne cijevi inhibira Na^+K^+ ATPazu te stoga, poput DA, uzrokuje natriuretički i diuretički učinak. Točan mehanizam djelovanja te molekule u tubularnim stanicama nije u cijelosti razjašnjen.^{10,18,21}

Djelovanje dopamina na druge združene natrijske nosače u tubularnim stanicama nefrona

Valja naglasiti da osim djelovanja na Na^+K^+ ATPazu, dokazi u *in vitro* i/ili *in vivo* studijama pokazuju, da DA, podraživanjem svojih D1 i D5-receptora, potiče endocitozu te tako kratkoročno koči i aktivnost Na^+/H^+ -razmjenjivača. Prema uvriježenom mišljenju skupinu tih razmjenjivača čini nekoliko raznovrsnih molekula. U njih se, primjerice, ubrajaju izooblik 1 Na^+/H^+ -razmjenjivača (engl. *Na⁺/H⁺ exchanger isoform 2*, NHE-1) tzv. domar (engl. *housekeeper*), smješten u bazolateralnoj membrani gotovo svih tubularnih, epitelih stanica, te izooblik 2 Na^+/H^+ -razmjenjivača (engl. *Na⁺/H⁺ exchanger isoform 2*, NHE-2), smješten u apikalnim membranama zasebnih odsječaka nefrona. Toj skupini pripadaju i izooblik 3 Na^+/H^+ -razmjenjivača (engl. *Na⁺/H⁺ exchanger isoform 3*, NHE-3), nazočan na apikalnoj membrani stanica proksimalnih tubula i debelog uzlaznog dijela Henleove petlje te izooblik 4 Na^+/H^+ -razmjenjivača (engl. *Na⁺/H⁺ exchanger isoform 4*, NHE-4), zamijećen pretežito u srži bubrega.⁸⁹⁻⁹¹ Djelovanje se DA posebice odnosi na aktivnost NHE-3. Konformacija NHE-3 dobro je poznata. Taj se razmjenjivač sastoji od dvanaest transmembranskih α -heliksa koji tvore oko polovice njegove molekularne mase. Preostalu polovicu čini duga citoplazmatska domena na C-terminalnom dijelu. Djelujući poput specifičnoga membranskog enzima, NHE-3 uobičajeno pospješuje transmembransku izmjenu Na^+ za protone, po načelu jedan za jedan.

Na taj način, međutim, NHE-3 sudjeluje i u sprječavanju zakiseljenja citosola. Budući da većina bjelančevina najbolje funkcionira uz neku specifičnu pH-vrijednost, precizno nadziranje pH-vrijednosti u unutarstaničnim odjeljcima od ključnog je značenja za stanicu. Kada je, primjerice, pH citosola blizu neutralnog, afinitet NHE-3 za H^+ ione vrlo je malen, pa je on gotovo nedjelotvoran. Zakiseljenje staničnog citosola povećava, međutim, njegov afinitet za H^+ . Tada ioni Na^+ ulaze u stanicu u zamjenu za ione H^+ , a stanični pH raste prema neutralnom za regulaciju prenošenja Na^+ u tubularnim stanicama. Vežući na sebe Na^+ , taj razmjenjivač podliježe slijedu konformacijskih promjena koje omogućuju prenošenje Na^+ kroz membranu. NHE-3 djeluje zapravo poput sklopke koja nasumično i reverzibilno prolazi kroz dva konformacijska stanja. Pritom se vezno mjesto za prenošenu molekulu naizmjenice izlaže izvanstaničnoj ili unutarstaničnoj tekućini. Vjerojatnost da se molekula veže za vezno mjesto stoga je veća s one strane membrane s koje je veća i koncentracija te molekule, pa se neto prenošenje molekule odvija niz elektrokemijski gradijent. NHE-3 rabi energiju oslobođenu tijekom kretanja Na^+ niz njegov elektrokemijski gradijent. Više od trećine Na^+ iz glomerularnog filtrata ulazi u epitelne stanice proksimalnih tubula uz pomoć NHE-3 razmjenjivača. Djelovanje DA na taj razmjenjivač posebice se odražava i na aktivnost Na^+K^+ ATPaze. Rezultat djelovanja DA na NHE-3 je, naime, smanjenje koncentracije unutarstaničnog Na^+ . Tako smanjenom koncentracijom Na^+ u stanici neizravno se smanjuje aktivnost Na^+K^+ ATPaze u bazolateralnoj membrani.^{12,13,16,21,31,44,76,79,89-91} Suprotno podraživanju D1 i D5-receptora čini se, međutim, da podraživanje D2, D3 te D4-receptora pospješuje aktivnost tog razmjenjivača.^{11,13,16,21,31,42,44,52,76,79,89-91}

Djelovanje DA na združene natrijske nosače poput, primjerice, $2Na^+/PO_4^{2-}$ -suprenosača i/ili Na^+/Cl^- suprenosača, nije u cijelosti upoznato. Čini se da djelujući na D1 te D4-receptore apikalne membrane tubularnih stanica, DA koči aktivnost tih suprenosača te tako sprječava reapsorpciju fosfata i NaCl u proksimalnom tubulu te u medularnom dijelu debelog uzlaznog kraka Henleove petlje. Na taj se način, djelovanjem DA, pospješuje natriuretički te fosfaturijski učinak. Usto, drži se da DA koči prenošenje Na^+ koje, u tubularnim stanicama, ovisi i o Na^+/Ca^{2+} -razmjenjivaču te Na^+/HCO_3^- -suprenosaču.^{21,44,76,92,93}

Zaključak

Brojna klinička iskustva te *in vivo* animalna i *in vitro* eksperimentalna istraživanja, pridonijela su novijim spoznajama o fiziološkim svojstvima i učincima DA bubrežnog podrijetla. Sigurno je utvrđeno da svojim autokrinim i/ili parakrinim te možda endokrinim, učincima DA izaziva promjene u perfuziji bubrežnog tkiva te filtraciji, reapsorpciji i/ili sekreciji nekih molekula (neorganski ioni, voda) uzduž pojedinih odsječaka nefrona. Tako svojim djelovanjem DA pridonosi bilo kratkoročnim bilo dugoročnim mehanizmima koji služe ponajprije u nadzoru homeostaze elektrolitskog sastava i volumena tjelesnih tekućina. Poznato je, međutim, da čak i maleni porast unosa soli, u odsutnosti prilagodbenih mehanizama, koji određuju promjene u brzini i količini reapsorpcije soli u tubularnim stanicama nefrona, uzrokuje retenciju soli. Budući da je upravo retencija soli jedan od zajedničkih čimbenika u etiopatogenezi hipertenzije, sprječavajući prekomjernu retenciju soli u bubrežnim tubulima, DA djeluje poput snažnog unutarbubrežnog, fiziološkog, antihipertenzivnog, protektivnog čimbenika. Suprotno tomu, svojim narušenim djelovanjem pri reapsorpciji soli DA djeluje poput snažnog, unutarbubrežnog, patofiziološkog, prohipertenzivnog, štetnog čimbenika. Upoznavanje fizioloških svojstava i učinaka DA bubrežnog podrijetla svakako pridonosi boljem razumijevanju njegova djelovanja poput etiološkog pokretača nekih patoloških procesa.

Uobičajeno je pak, da spoznaje o pokretanju te razvoju nekog patološkog procesa, od biokemijskih, supcelularnih i/ili staničnih oštećenja do humoralnih i tkivnih, funkcijskih te organskih poremećaja, pridonose postavljanju novih dijagnostičkih kriterija te uvođenju novih algoritama specifičnog farmakoterapijskog pristupa.

LITERATURA

1. Saper CB. Brain stem modulation of sensation, movement, and consciousness. U: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, ur. Principles of neural science. New York: McGraw-Hill 2000, str. 889-909.
2. Kuhar MJ, Couceyro PR, Lambert PD. Catecholamines. U: Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Fisher SK, Uhler MD, ur. Basic neurochemistry – molecular, cellular and medical aspects. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 1999, str. 242-261.
3. Austin L, Livett BG, Chubb JW. Increased synthesis and release of noradrenaline and dopamine during nerve stimulation. Life Sci 1967;6:97-104.
4. Neff NH, Karoum F, Hadjiconstantinou M. Dopamine-containing small intensely fluorescent cells and sympathetic ganglion function. Federation Proc 1983;42:3009-3011.
5. Lacković Z, Neff NH. Evidence that dopamine is a neurotransmitter in peripheral tissues. Life Sci 1983;32:1665-74.
6. Stokes AH, Hastings TG, Vrana KE. Cytotoxic and genotoxic potential of dopamine. J Neurosci Res 1999;55(6):659-65.
7. Duncan GE, Sheitman BB, Lieberman JA. An integrated view of pathophysiological models of schizophrenia. Brain Res Brain Res Rev 1999;29(2-3):250-64.
8. Janković J. Tourette's syndrome. N Engl J Med 2001;345(16):1184-92.
9. Ben-Jonathan N, Hnasko R. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. Endocr Rev 2001;22(6): 724-63.
10. Lee MR. Dopamine and the kidney. Clin Sci (Lond) 1982;62(5):439-48.
11. Goldstein DS. Novel catecholaminergic systems. Adv Pharmacol 1998;42:819-24.
12. Holtback U, Kruse MS, Brismar H, Aperia A. Intrarenal dopamine coordinates the effect of antinatriuretic and natriuretic factors. Acta Physiol Scand 2000;168(1):215-8.
13. Carey MR. Renal dopamine system – paracrine regulator of sodium homeostasis and blood pressure. Hypertension 2001;38:297-302.
14. Jose PA, Eisner GM, Felder RA. Role of dopamine receptors in the kidney in the regulation of blood pressure. Curr Opin Nephrol Hypertens 2002;11:87-92.
15. Vaughn CJ, Aherne AM, Lane E, Power O, Carey RM, O'Connell DP. Identification and regional distribution of the D-1A receptor in the gastrointestinal tract. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2000;279(2): R599-R609.
16. Hussain T, Lokhandwala MF. Renal dopamine receptor function in hypertension. Hypertension 1998;32:187-97.
17. Kuchel O. Peripheral dopamine in hypertension and associated conditions. J Hum Hypertens 1999;13(9):605-15.
18. O'Connell DP, Aherne AM. Renal dopaminergic mechanisms and hypertension: a chronology of advances. Clin Exp Hypertens 2000;22(3):217-49.
19. Ferreira A, Bettencourt P, Pestana M i sur. Heart failure, aging, and renal synthesis of dopamine. Am J Kidney Dis 2001;38(3):502-9.
20. Contreras F, Fouilloux C, Bolivar A i sur. Dopamine, hypertension and obesity. J Hum Hypertens 2002;16(Suppl 1):S13-7.
21. Aperia AC. Intrarenal dopamine: a key signal in the interactive regulation of sodium metabolism. Annu Rev Physiol 2000;62:621-47.
22. Jose PA, Eisner GM, Felder RA. Dopamine and the kidney: a role in hypertension? Curr Opin Nephrol Hypertens 2003;12(2):189-94.
23. Eldrup E, Richter EA, Hetland ML i sur. Origin and significance of plasma dihydroxyphenylalanine. Adv Pharmacol 1998;42:851-4.
24. Landsberg L, Young JB. Physiology and pharmacology of autonomic nervous system (68). U: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL eds. Harrison's Principles of internal medicine. New York McGraw Hill 1997, str. 360-371.
25. Takezako T, Noda K, Tsuji E, Koga M, Sasaguri M, Arakawa K. Adenosine activates aromatic L-amino acid decarboxylase activity in the kidney and increases dopamine. J Am Soc Nephrol 2001;12(1):29-36.
26. Aguirre JA, Ibarra FR, Barontini M, Arrizuieta EE, Armando I. Effect of glucocorticoids on renal dopamine production. Eur J Pharmacol 1999;370(3):271-8.
27. Del Compare JA, Aguirre JA, Ibarra FR, Barontini M, Armando I. Effects of thyroid hormone on the renal dopaminergic system. Endocrine 2001;15(3):297-303.
28. Barendrecht JNM, Panmerden LLAMV, Chang PC. Modulation of natriuresis and renal dopamine excretion by sympathetic activity and the renin-angiotensin-aldosterone system. J Hum Hypertens 1994;8(10):747-54.
29. Wang ZQ, Siragy HM, Felder RA, Carey RM. Intrarenal dopamine production and distribution in the rat – physiological control of sodium excretion. Hypertension 1997;29(1 part 2):228-34.
30. Carranza A, Karabatas L, Barontini M, Armando I. Decreased tubular uptake of L-3,4,-dihydroxyphenylalanine in streptozotocin-induced diabetic rats. Horm Res 2001;55(6):282-7.
31. Soares-da-Silva P, Viera-Coelho MA. Nonneuronal dopamine. Adv Pharmacol 1998;42:866-9.
32. Yoshimura M, Komori T, Nishimura M i sur. Diagnostic significance of dopamine estimation using plasma and urine in patients with adrenal and renal insufficiency, renal transplantation and hypertension. Hypertens Res 1995;18(Suppl 1):S87-92.
33. Hayashi M, Shimamoto K, Tsuchihashi K i sur. Role of renal dopaminergic activity on renal sodium-water metabolism in congestive heart failure. Clin Exp Pharmacol Physiol 1996;23(10-11):874-7.
34. Eisenhofer G. The role of neuronal and extraneuronal plasma membrane transporters in the inactivation of peripheral catecholamines. Pharmacol Ther 2001;91(1):35-62.
35. Van Loon GR. Plasma dopamine: regulation and significance. Federation Proc 1983;42:3012-8.
36. Boulton AA, Eisenhofer G. Catecholamine metabolism – from molecular understanding to clinical diagnosis and treatment. Adv Pharmacol 1998;42:273-92.
37. Zabetian CP, Anderson GM, Buxbaum SG i sur. A quantitative-trait analysis of human plasma-dopamine beta-hydroxylase activity; evidence for a major functional polymorphism at the DBH locus. Am J Hum Genet 2001;68(2):515-22.
38. Eisenhofer G, Coughtrie MW, Goldstein DS. Dopamine sulphate: an enigma resolved. Clin Exp Pharmacol Physiol 1999;Suppl 26:541-53.
39. Musso NR, Gianrossi R, Pende A, Vergassola C, Lotti G. Plasma dopamine response to sympathetic activation in man: a biphasic pattern. Life Sci 1990;47:619-26.
40. Miura Y, Watanabe T, Noshiro T i sur. Plasma free dopamine: physiological variability and pathophysiological significance. Hypertens Res 1995;18(Suppl 1):S65-72.
41. Snider SR, Kuchel O. Dopamine: an important neurohormone of the sympathoadrenal system. Significance of increased peripheral dopamine release for the human stress response and hypertension. Endocr Rev 1983;4(3):291-309.
42. Olsen NV. Effects of dopamine on renal haemodynamics, tubular function and sodium excretion in normal humans. Dan Med Bull 1998;45(3): 282-97.
43. Amenta F, Ricci A, Rossodivita I, Avola R, Taybati SK. The dopaminergic system in hypertension. Clin Exp Hypertens 2001;23(1-2):15-24.
44. Bek MJ, Eisner GM. Dopamine receptors in the hypertension. Mt Sinai J Med 2001;68(6):362-9.
45. Amenta F, Ricci A, Tayebati SK, Zaccheo D. The peripheral dopaminergic system: morphological analysis, functional and clinical applications. Ital J Anat Embryol 2002;107(3):145-67.
46. Kellum JA, Janine M, Decker RN. Use of dopamine in acute renal failure: A meta-analysis. Crit Care Med 2001;29(8):1526-31.
47. Hussain T, Lokhandwala MF. Renal dopamine receptors and hypertension. Exp Biol Med 2003;228(2):134-42.
48. Yamaguchi I, Yao L, Sanada H i sur. Dopamine D-1A receptors and renin release in rat juxtaglomerular cells. Hypertension 1997;29(4):962-8.
49. Stamler SJ, Dzau VJ, Loscalzo J. The vascular smooth muscle cell (3). U: Loscalzo J, Creager MA, Dzau VJ, ur. Vascular medicine. Boston: Little, Brown and Company, 1992, str. 69-116.
50. Ozono R, O'Connell DP, Wang ZQ i sur. Localization of the dopamine D1 receptor protein in the human heart and kidney. Hypertension 1997;30(3 Pt 2):725-9.
51. Ogawa N. Molecular and chemical neuropharmacology of dopamine receptor subtypes. Acta Med Okayama 1995;49(1):1-11.
52. Aperia A, Eklof AC, Holtback U, Nowicki S, Sundelof M, Greengard P. The renal dopamine system. Adv Pharmacol 1998;42:870-3.
53. Zheng S, Yu P, Zeng C i sur. G alpha(12)- and G alpha(13)-protein subunit linkage of D-5 dopamine receptors in the nephron. Hypertension 2003;41(3):604-10.
54. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P, ur. Molecular biology of the cell. New York: Garland Science: 2002, str.831-906.
55. Aperia A, Holtback LI, Syren ML, Svensson LB, Fryckstedt J, Greengard P. Activation/deactivation of renal Na⁺K⁺ATPase: a final common pathway for regulation of natriuresis. FASEB J 1994;8:436-9.
56. Nowicki S, Kruse MS, Brismar H, Aperia A. Dopamine-induced translocation of protein kinase C isoforms visualized in renal epithelial cells. Am J Physiol Cell Physiol 2000;279(6):C1812-C1818.
57. Maier KG, Roman RJ. Cytochrome P450 metabolites of arachidonic acid in the control of renal function. Curr Opin Nephrol Hypertens 2001;10(1): 81-87.
58. Ferguson SS. Evolving concepts in G protein-coupled receptor endocytosis: the role in receptor desensitization and signaling. Pharmacol Rev 2001;53(1):1-24.
59. Watanabe H, Xu J, Bengra C, Jose PA, Felder RA. Desensitization of human renal D-1 dopamine receptors by G protein-coupled receptor kinase 4. Kidney Int 2002;62(3):790-8.

60. Murphy MB, Murray C, Shorten GD. Drug therapy: Fenoldopam – a selective peripheral dopamine – receptor agonist for the treatment of severe hypertension. *New Engl J Med* 2001;435(21):1548–57.
61. Velasco M, Luchsinger A. Dopamine: pharmacologic and therapeutic aspects. *Am J Ther* 1998;5(1):37–43.
62. Weiss B, Zhang SP, Zhou LW. Antisense strategies in dopamine receptor pharmacology. *Life Sci* 1997;60(7):433–55.
63. Jose PA, Eisner GM, Felder RA. Dopamine receptor-coupling defect in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2002;4(3):237–44.
64. Umrani DN, Bandy AA, Hussain T, Lokhandwala MF. Rosiglitazone treatment restores renal dopamine receptor function in obese Zucker rats. *Hypertension* 2002;40(6):880–5.
65. Shin Y, Kumar U, Patel Y, Patel SC, Sidhu A. Different expression of D-2-like dopamine receptors in the kidney of the spontaneously hypertensive rat. *J Hypertens* 2003;21(1):199–207.
66. Strange PE. Agonism and inverse agonism at dopamine D-2-like receptors. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999;26(Suppl S): S3–S9.
67. Doggrell SA. The therapeutic potential of dopamine modulators on the cardiovascular and renal systems. *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11(5): 631–44.
68. Bailey JM. Dopamine – one size does not fit all. *Anesthesiology* 1999;92(2):303–5.
69. Taylor TB, Cockrill BA. Renal-dose dopamine: a siren song? *Lancet* 1994; 344(8914):7–8.
70. MacGregor DA, Smith TE, Prelipp RC, Butterworth JF, James RL, Scuderi PE. Pharmacokinetics of dopamine in healthy male subjects. *Anesthesiology* 2000;92(2):338–46.
71. Power DA, Duggan J, Brady HR. Renal-dose (low-dose) dopamine for the treatment of sepsis-related and other forms of acute renal failure: ineffective and probably dangerous. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999; Suppl 26:523–8.
72. Laville M. Review: low-dose dopamine does not prevent acute renal failure or reduce mortality or need for hemodialysis. *ACP J Club* 2002;136(1):p3.
73. Murphy MB. Dopamine: a role in the pathogenesis and treatment of hypertension. *J Hum Hypertens* 2000;14(Suppl 1):S47–50.
74. Yasunari K, Kohno M, Kano H, Hanehira T, Minami M, Yoshikawa J. Anti-atherosclerotic action of vascular D1 receptors. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999;(Suppl 26):S36–40.
75. Ganguly PK, Mukherjee K, Sahai A. Renal dopamine receptors are involved in the development of cardiac hypertrophy. *Mol Cell Biochem* 1995;144(1):81–4.
76. Greger R. Physiology of renal sodium transport. *Am J Med Sci* 2000; 319(1):51–62.
77. Kaplan JH. Biochemistry of Na⁺K⁺ATPase. *Annu Rev Biochem* 2002;71: 511–35.
78. Aperia A. Regulation of sodium/potassium ATPase activity: impaired salt balance and vascular contractility. *Curr Hypertens Rep* 2001;3(2): 165–71.
79. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P, ur: *Molecular biology of the cell*. New York: Garland Science; 2002, str.615–57.
80. Barendrecht JNM, Muizert Y, Pannerden LLAMVT, Chang PC. Intrarenal production of dopamine and natriuresis following DOPA and saline infusions in healthy human volunteers. *J Hum Hypertens* 1995;9(3):187–94.
81. Zeng C, Peiyang Y, Asico LD, Hopfer U, Eisner GM, Jose PA. D3 dopamine receptor up regulates and directly interacts with the D1 dopamine receptor in renal proximal tubular cells. *Am J Hypertens* 2002;15(4)(Suppl 1):pAll.
82. Strazzullo P, Galetti F, Barba G. Altered renal handling of sodium in human hypertension. Short review of the evidence. *Hypertension* 2003; 41:1000.
83. Williams GH. Arterial hypertension (209). U: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL eds. *Harrison's Principles of internal medicine*. New York McGraw Hill 1997, str. 973–85.
84. Ogawa Y, Itoh H, Nakao K. Molecular biology and biochemistry of natriuretic peptide family. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1995;22:49–53.
85. Soares da Silva P, Vieira Coelho MA, Pinto do O PC, Pestana M, Bertorello AM. Studies on the nature of the antagonistic actions of dopamine and 5-hydroxytryptamine in renal tissues. *Hypertens Res* 1995;18(Suppl 1): S47–51.
86. Budu CE, Efendiev R, Cinelli AM, Bertorello AM, Pedemonte CH. Hormonal dependent recruitment of Na⁺K⁺ATPase to the plasmalemma is mediated by PKC beta and modulated by Na⁺. *Br J Pharmacol* 2002;137(8):1380–6.
87. Cheng HF, Becker BN, Harris RC. Dopamine decreases expression of type-1 angiotensin II receptors in renal proximal tubule. *J Clin Invest* 1996;97(12):2745–52.
88. Zeng CY, Asico LD, Wang XL i sur. Angiotensin II regulation of AT(1) and D-3 dopamine receptors in renal proximal tubule cells of SHR. *Hypertension* 2003;41(3 Part 2):724–9.
89. Xu J, Li XX, Albrecht FE, Hopfer U, Carey RM, Jose PA. Dopamine receptor G (s alpha) and Na⁺H⁺ exchanger interactions in the kidney in hypertension. *Hypertension* 2000;36(3):395–9.
90. Hu CM, Fan L, Crowder LA, Karim-Jimenez Z, Murer H, Moe OW. Dopamine actually stimulates Na⁺/H⁺ exchanger (NHE3) endocytosis via clathrin-coated vesicles. *J Biol Chem* 2001;276(29):26906–15.
91. Burckhardt G, Di Sole F, Helmle-Kolb C. The Na⁺/H⁺ exchanger gene family. *J Nephrol* 2002;15(5):S3–21.
92. Murer H, Hernando N, Forster I, Biber J. Proximal tubular phosphate reabsorption. molecular mechanisms. *Physiol Rev* 2000;80(4):1373–409.
93. Blaustein MP, Lederer WJ. Sodium/calcium exchange: its physiological implications. *Physiol Rev* 1999;79(3):763–854.

PARANEOPLASTIČKI SINDROM POVEZAN S ANTIFOSFOLIPIDNIM PROTUTIJELIMA

PARANEOPLASTIC SYNDROME ASSOCIATED WITH ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES

DIANA KRMPOTIĆ, NADA ČIKEŠ, PAVAO KRMPOTIĆ*

Deskriptori: Paraneoplastički sindromi – imunologija, dijagnostika; Antifosfolipidna protutijela – imunologija; Antifosfolipidni sindrom – imunologija, dijagnostika; Tromboza – imunologija, etiologija

Sažetak. U bolesnika sa zloćudnim tumorima pojavljuju se simptomi koji se ne mogu objasniti masom primarnog tumora niti metastazama, lučenjem hormona niti imunosnim stanjem bolesnika. Skupina takvih poremećaja naziva se paraneoplastički sindrom. Bolesnici sa zloćudnim tumorima skloni su nastanku tromboza u svakom stadiju bolesti. Pretpostavlja se da bi pojava tromboza u bolesnika sa zloćudnim tumorima u sklopu sekundarnog antifosfolipidnog sindroma (APS-a) mogla biti primjer paraneoplastičke autoimunosti, tj. paraneoplastičkog sindroma. Poznato je da antifosfolipidna protutijela (APA), tj. antikardiolipinska protutijela (ACA) i cirkulirajući lupusni antikoagulans (LAC), mogu biti povezana s nastankom venskih i arterijskih

* Klinika za plućne bolesti »Jordanovac« (mr. sc. Diana Krmpotić, dr. med.), Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkoga bolničkog centra Zagreb (prof. dr. sc. Nada Čikeš, dr. med.), Klinički odjel psihofiziologije Psihijatrijske bolnice »Vrapče« (mr. sc. Pavao Krmpotić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. D. Krmpotić, Klinika za plućne bolesti »Jordanovac«, Jordanovac 104, 10000 Zagreb

Primljeno 27. prosinca 2001., prihvaćeno 12. veljače 2004.