

# L'anatomia dell'apparato urinario

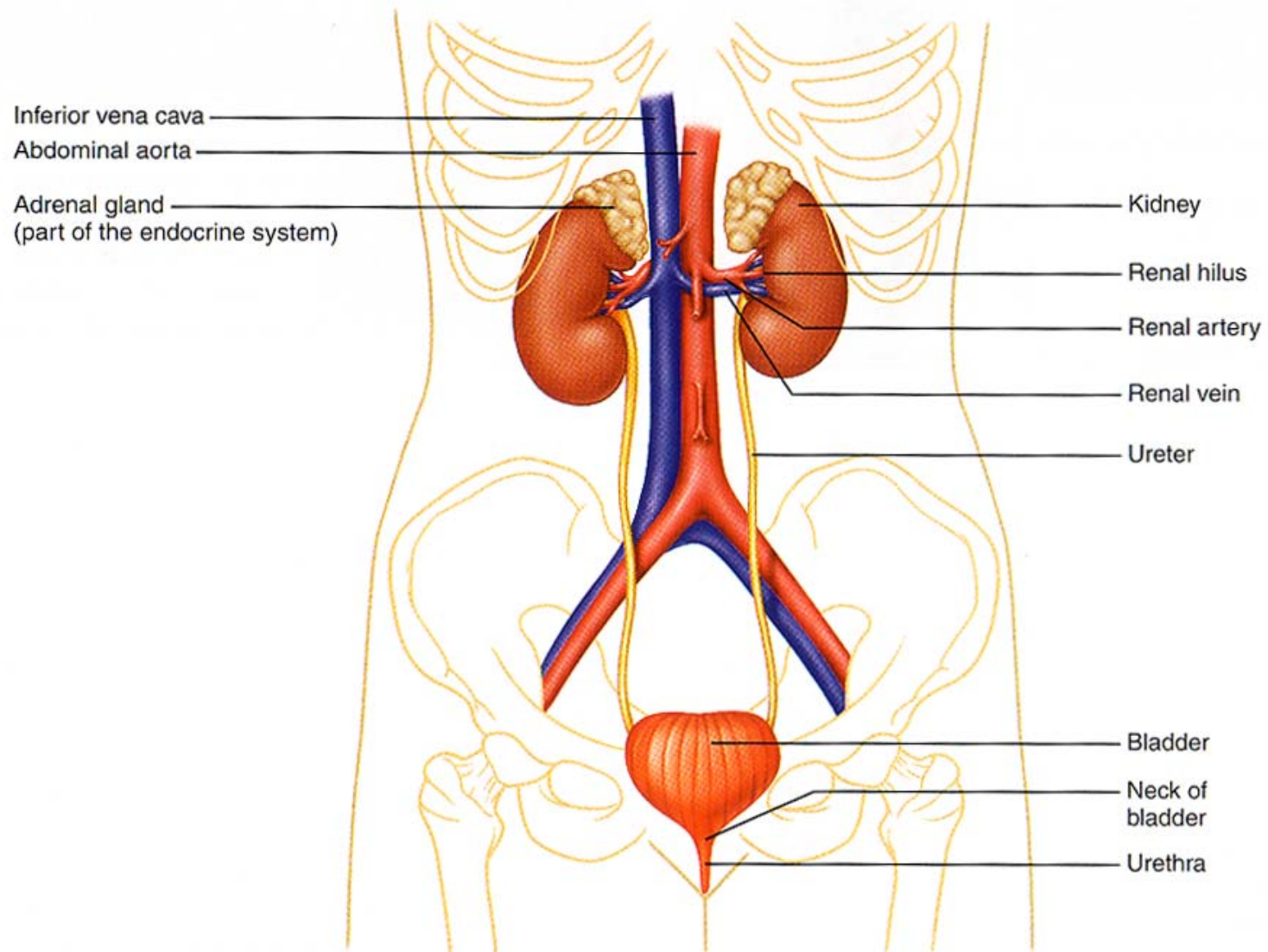


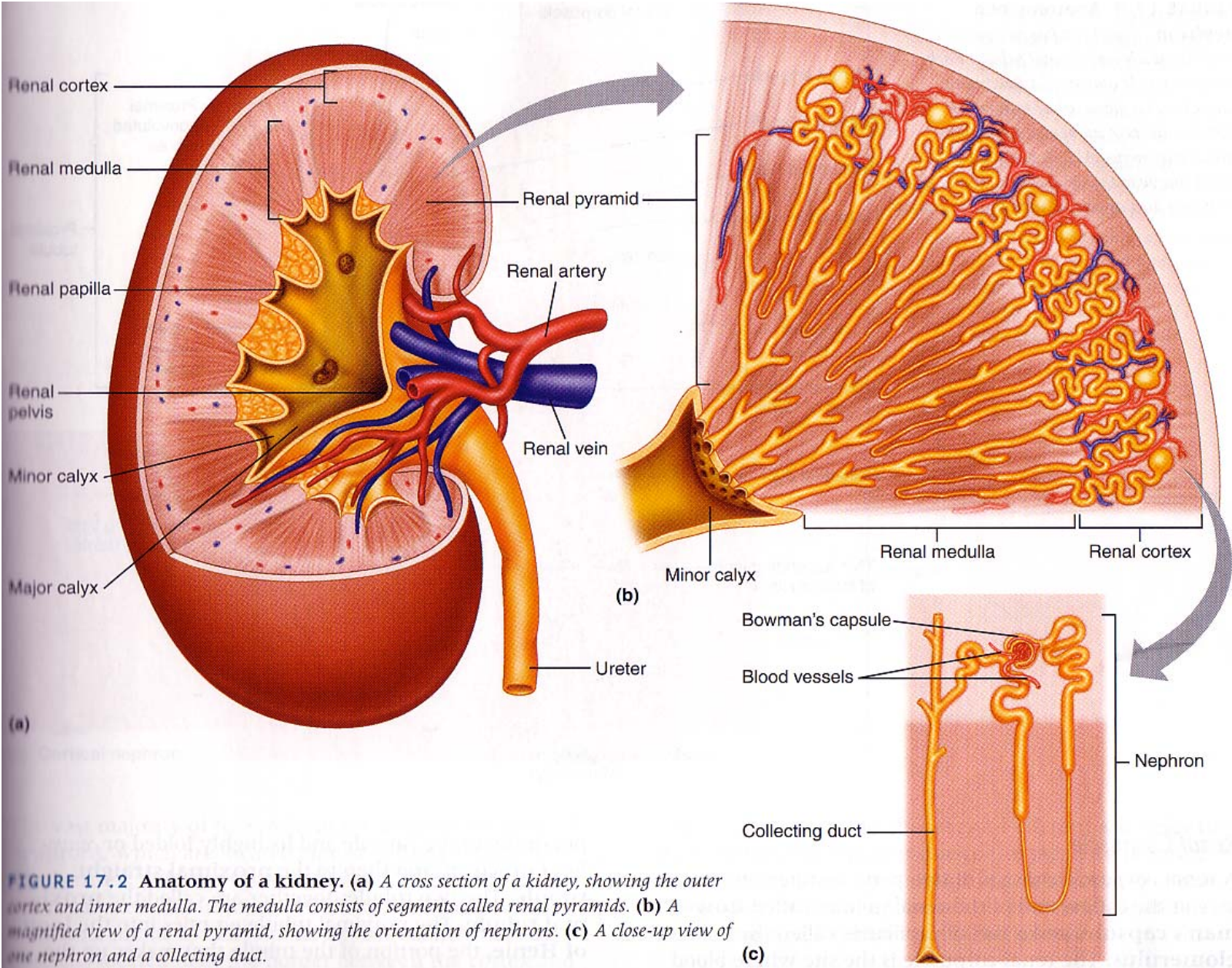
FIGURE 17.1 Structures of the urinary system.

## Le funzioni del rene

---

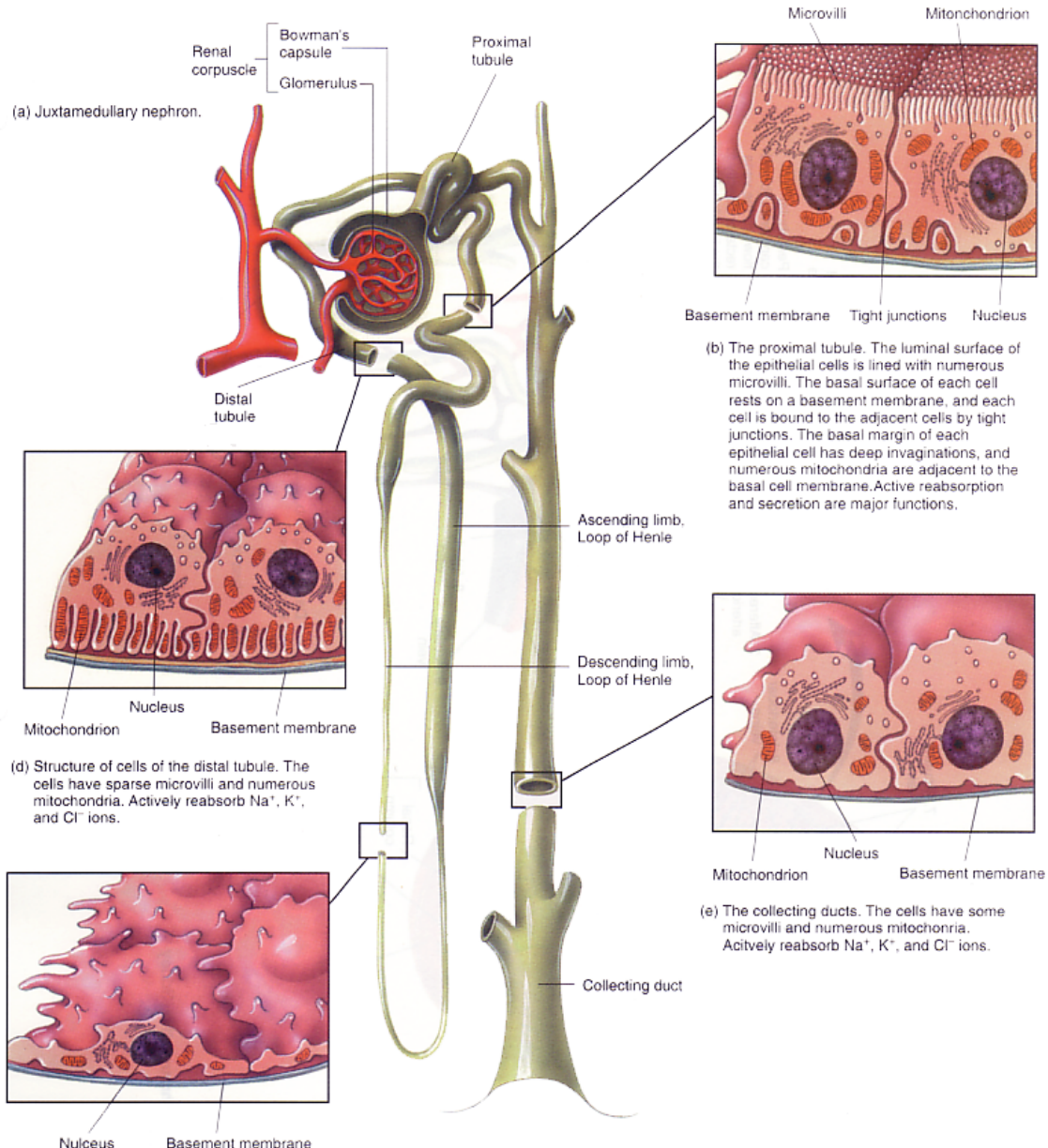
- ✓ Secrezione (escrezione)
- ✓ Equilibrio idrico (controllo della pressione arteriosa)
- ✓ Equilibrio salino (controllo della composizione elettrolitica)
- ✓ Endocrina (controllo dell'eritropoiesi)

# L'anatomia del rene



**FIGURE 17.2 Anatomy of a kidney.** (a) A cross section of a kidney, showing the outer cortex and inner medulla. The medulla consists of segments called renal pyramids. (b) A magnified view of a renal pyramid, showing the orientation of nephrons. (c) A close-up view of one nephron and a collecting duct.





(a) Juxtamedullary nephron.

(b) The proximal tubule. The luminal surface of the epithelial cells is lined with numerous microvilli. The basal surface of each cell rests on a basement membrane, and each cell is bound to the adjacent cells by tight junctions. The basal margin of each epithelial cell has deep invaginations, and numerous mitochondria are adjacent to the basal cell membrane. Active reabsorption and secretion are major functions.

(d) Structure of cells of the distal tubule. The cells have sparse microvilli and numerous mitochondria. Actively reabsorb  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , and  $\text{Cl}^-$  ions.

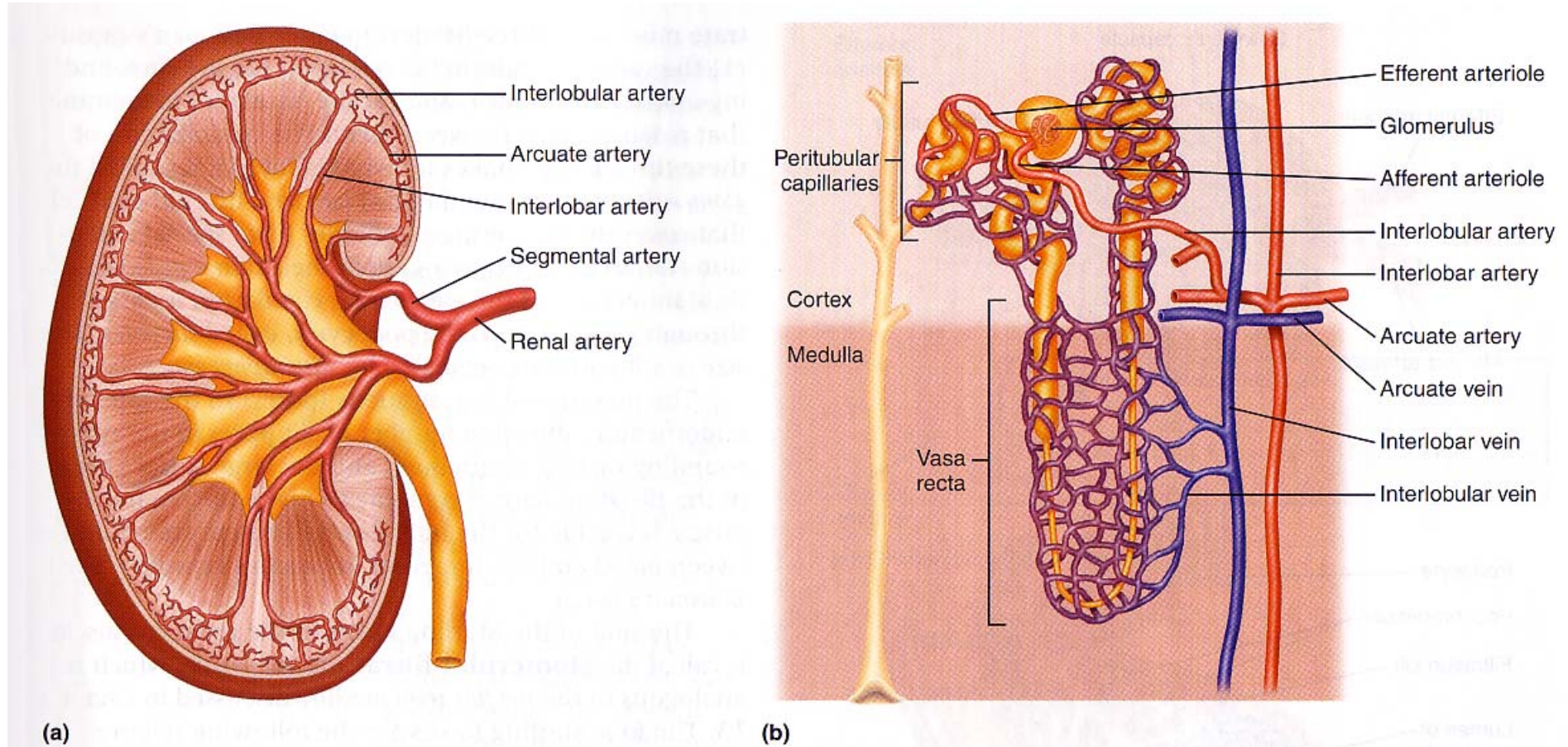
(e) The collecting ducts. The cells have some microvilli and numerous mitochondria. Actively reabsorb  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , and  $\text{Cl}^-$  ions.

(c) The descending limb of the loop of Henle. The thin segment is composed of squamous epithelial cells that have microvilli and contain a relatively small number of mitochondria. Water easily diffuses from the thin segment into the interstitial space.

# La morfologia e l'istologia del nefrone

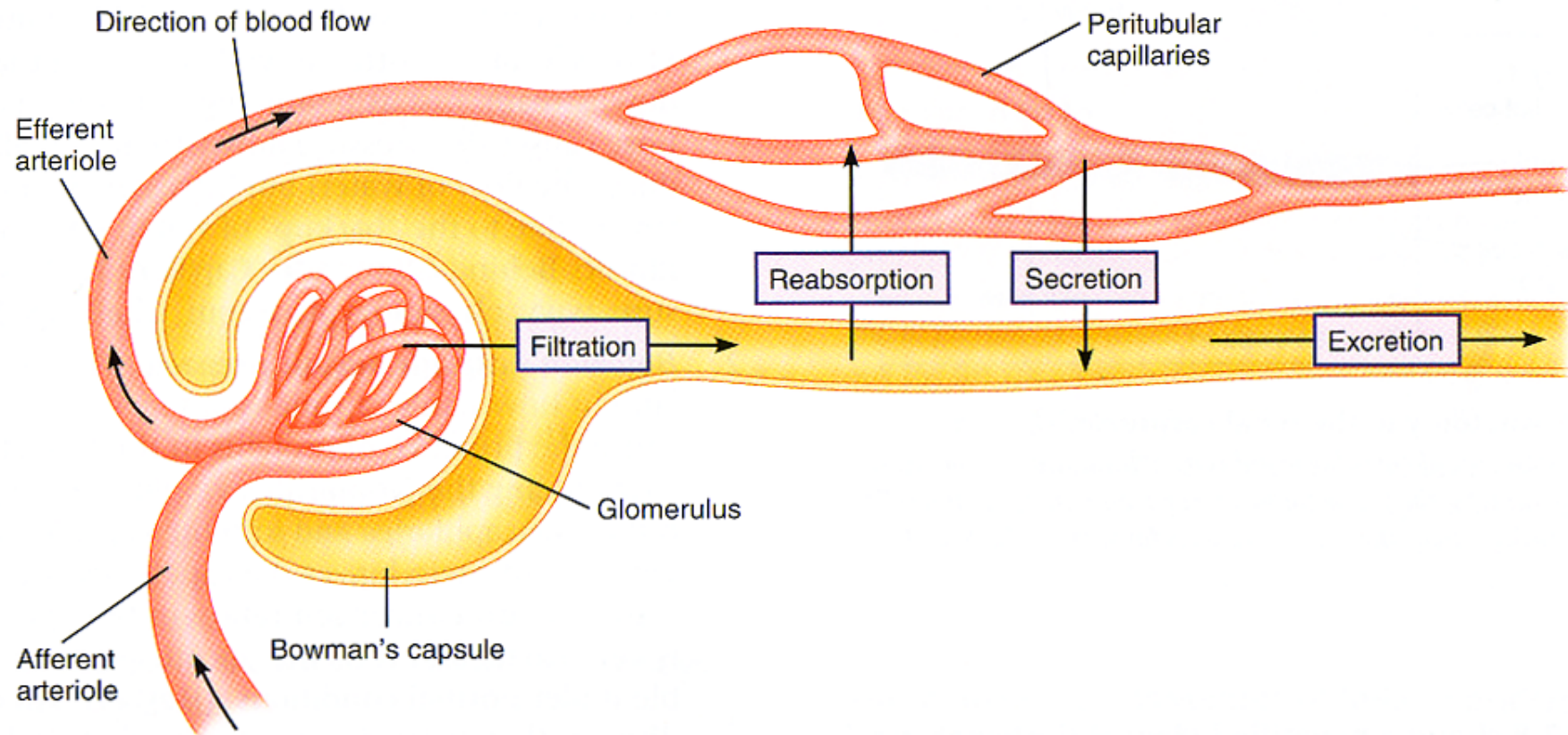


# L'irrorazione del rene e del nefrone



**FIGURE 17.6 Blood supply to the kidneys.** (a) The renal arteries supply blood to the kidneys and branch into the smaller arteries indicated. (b) The efferent arterioles lead into two different types of capillary beds: the peritubular capillaries located around the renal tubules, and the vasa recta located around the loops of Henle.

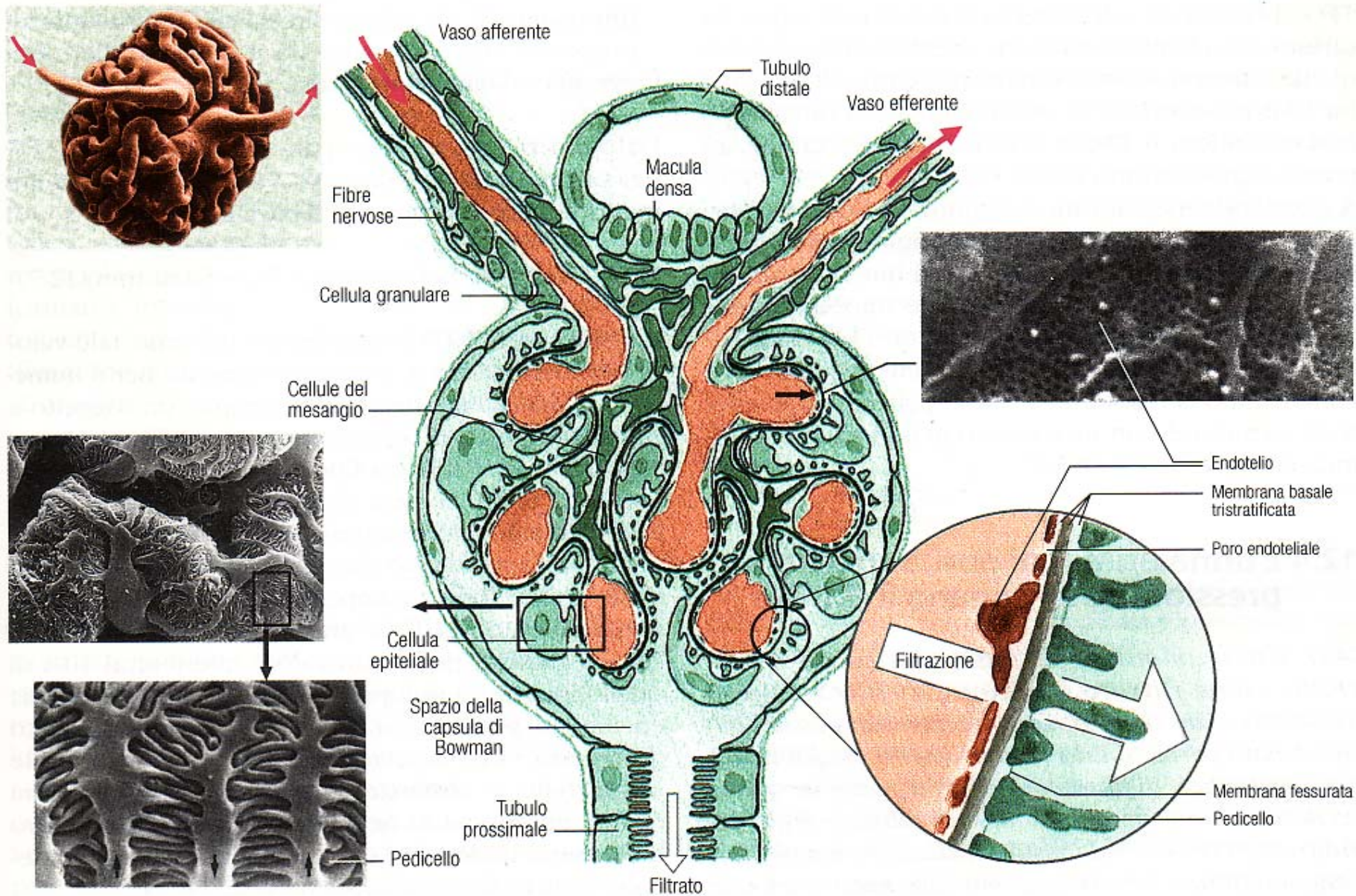
## I tre processi di scambio del tubulo renale



**FIGURE 17.7** The three exchange processes in the renal tubules. *Filtration*, which occurs in the renal corpuscle, is the bulk flow of protein-free plasma from the glomerulus into Bowman's capsule. *Reabsorption*, which occurs along the tubules, is the movement of water or solute from the lumen of the tubules into the peritubular capillaries. *Secretion* also occurs along the tubules, but it is the movement of solute from the peritubular capillaries into the lumen of the tubules. A fourth process, *excretion*, is the bulk flow of urine out of the body.

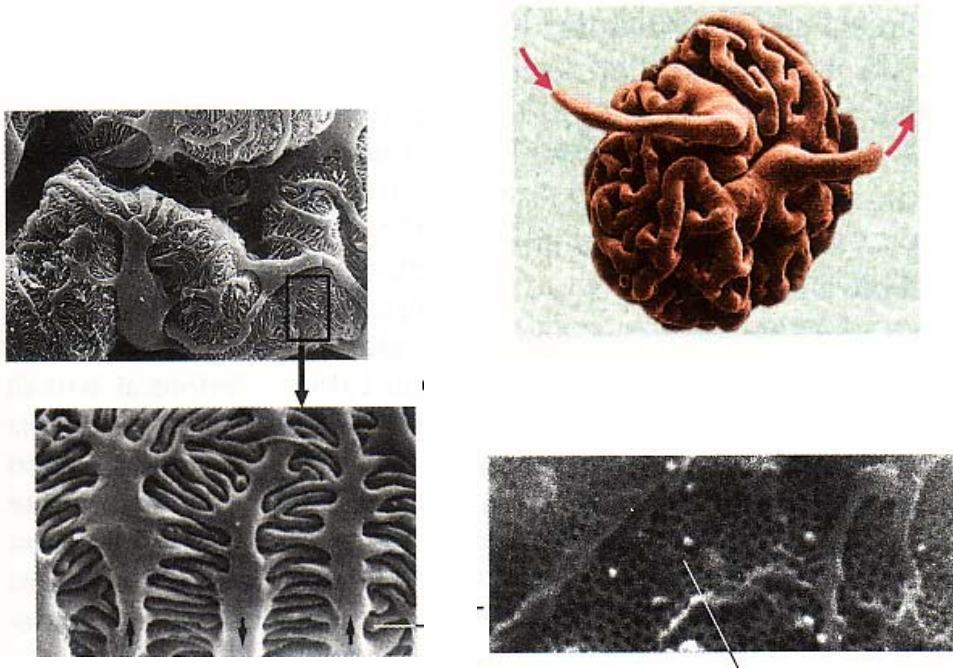


# Il glomerulo renale

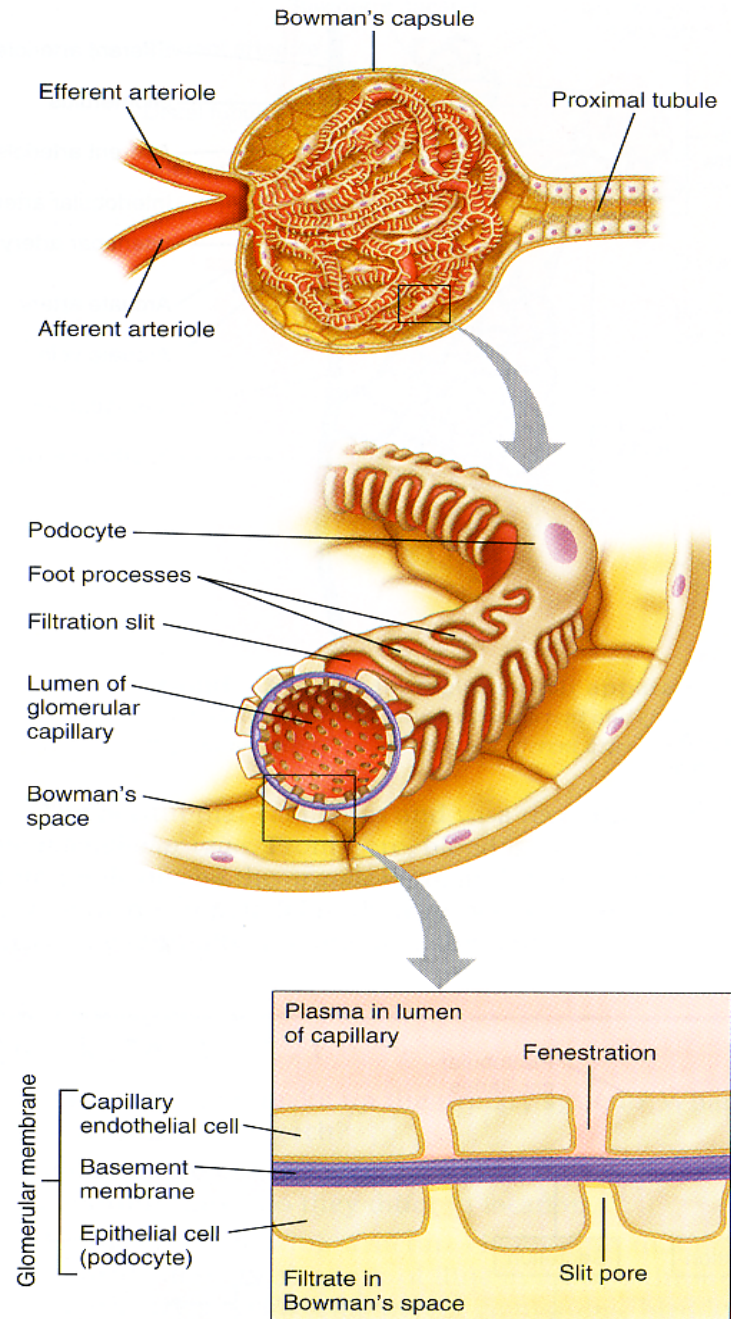




# L'anatomia del corpuscolo renale



**FIGURE 17.8 Anatomy of the renal corpuscle.** *The most magnified view shows the glomerular membrane, which includes the capillary endothelial cells, the basement membrane, and the epithelial cells of Bowman's capsule. Fenestrations and slit pores favor the bulk flow of plasma.*



# La membrana filtrante e l'ultrafiltrazione glomerulare

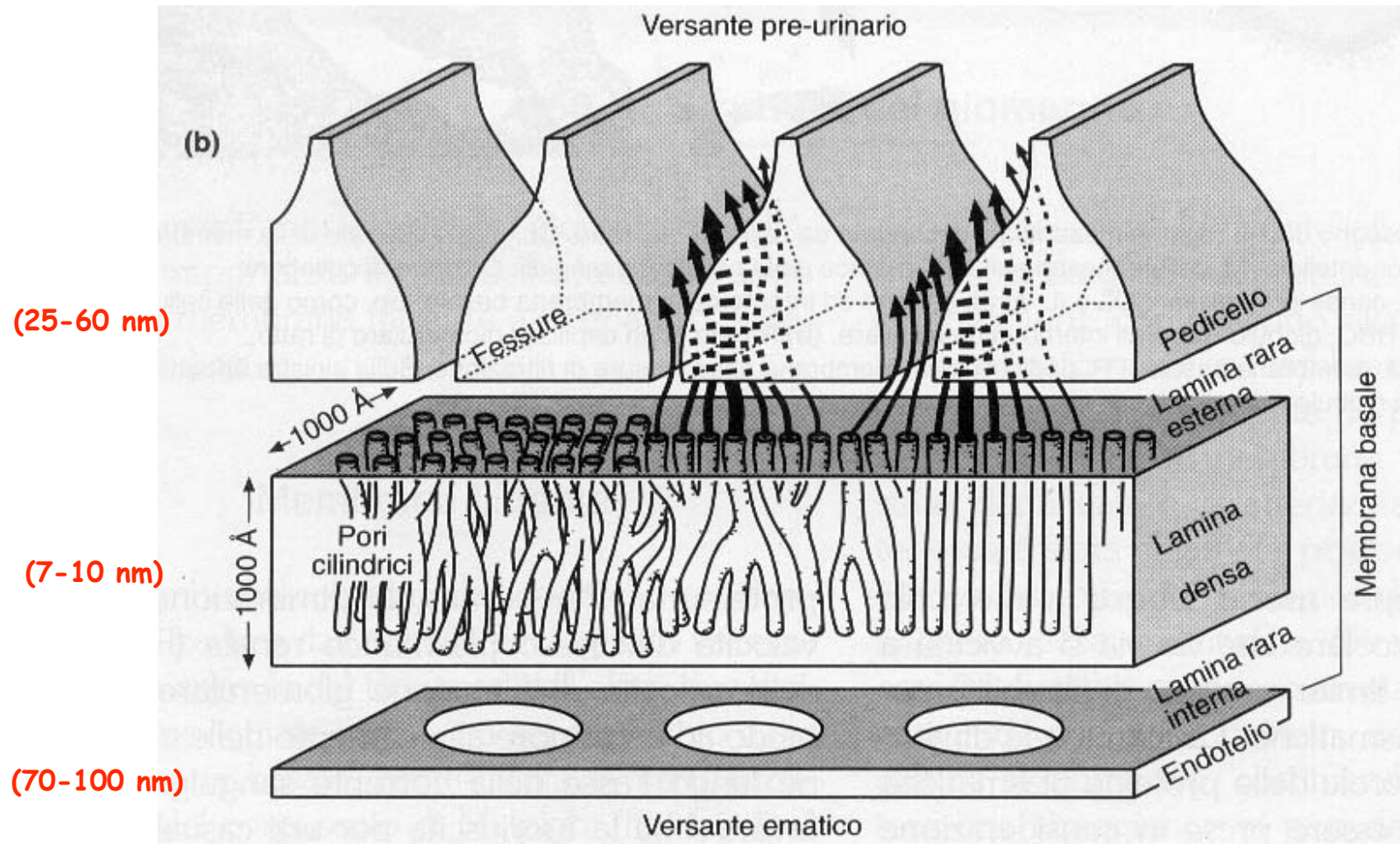
---

E' costituita dall'**endotelio capillare fenestrato** e dal **foglietto viscerale della capsula del Bowman** separate dalla membrana basale.

La selezione operata dalla membrana filtrante è:

- ✓ dimensione-dipendente
- ✓ carica elettrica-dipendente
- ✓ velocità di filtrazione-dipendente

# La porosità dei diversi strati della membrana filtrante



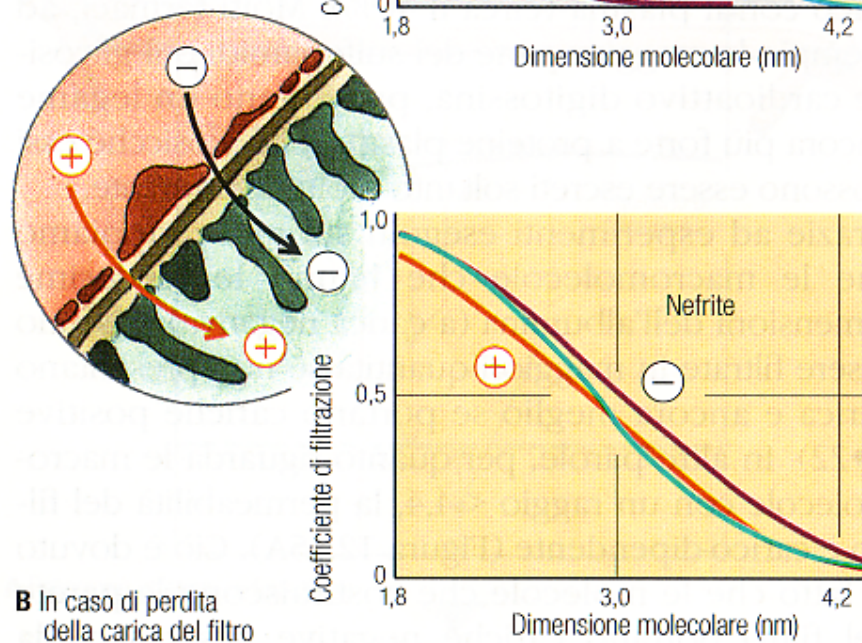
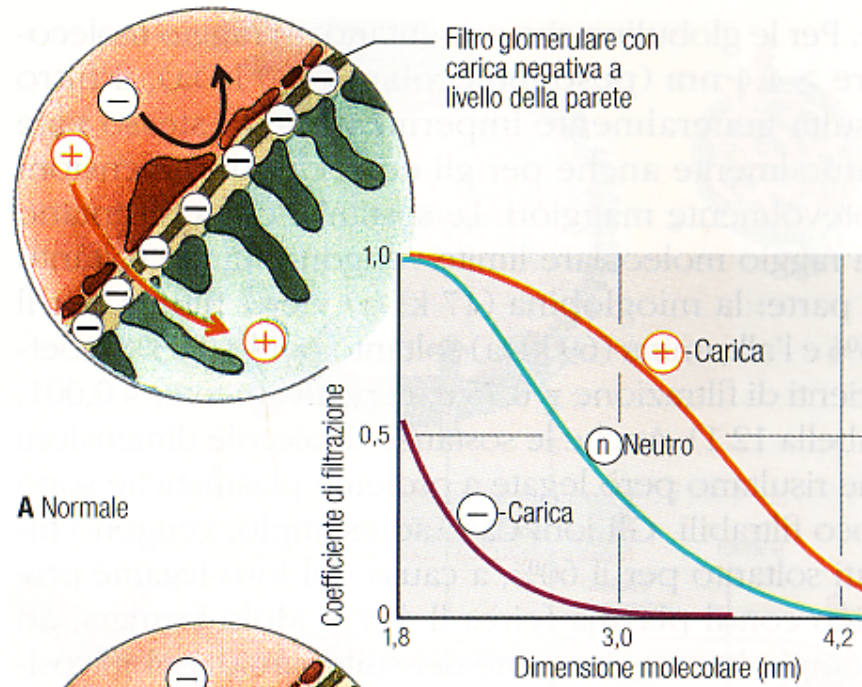


## I fattori che influenzano l'ultrafiltrazione renale: il peso molecolare

**Tabella 12.1** Le dimensioni molecolari determinano la filtrazione. Nel glomerulo vengono filtrate anche le sostanze disciolte nel liquido (*solvent drag* o trasporto convettivo). Molecole che presentano un raggio molecolare  $r < 1,5-1,8$  nm sono liberamente filtrabili. Il loro coefficiente di filtrazione, vale a dire il rapporto fra la loro concentrazione nel filtrato e quella che si trova nel liquido plasmatico, corrisponde quindi approssimativamente a 1. In caso di molecole di dimensioni maggiori il coefficiente di filtrazione tende progressivamente a 0, fino a raggiungere 0 a  $r > 4,4$  nm. Per molecole che presentano un raggio compreso fra 1,8 e 4,4 nm il coefficiente di filtrazione dipende inoltre dalla carica della molecola (Figura 12.15) (secondo  $\rightarrow 50$ ).

Sostanza	Massa molecolare (Dalton)	Raggio (nm)	Dimensione (nm)	Coefficiente di filtrazione
Acqua	18	0,10		1,0
Urea	60	0,16		1,0
Glucosio	180	0,36		1,0
Zucchero di canna	342	0,44		1,0
Inulina	5500	1,48		0,98
Mioglobina	17 000	1,95		0,75
Albumine d'uovo	43 500	2,85		0,22
Emoglobina	68 000	3,25		0,03
Albumina del siero	69 000	3,55		< 0,001

# I fattori che influenzano l'ultrafiltrazione renale: le cariche

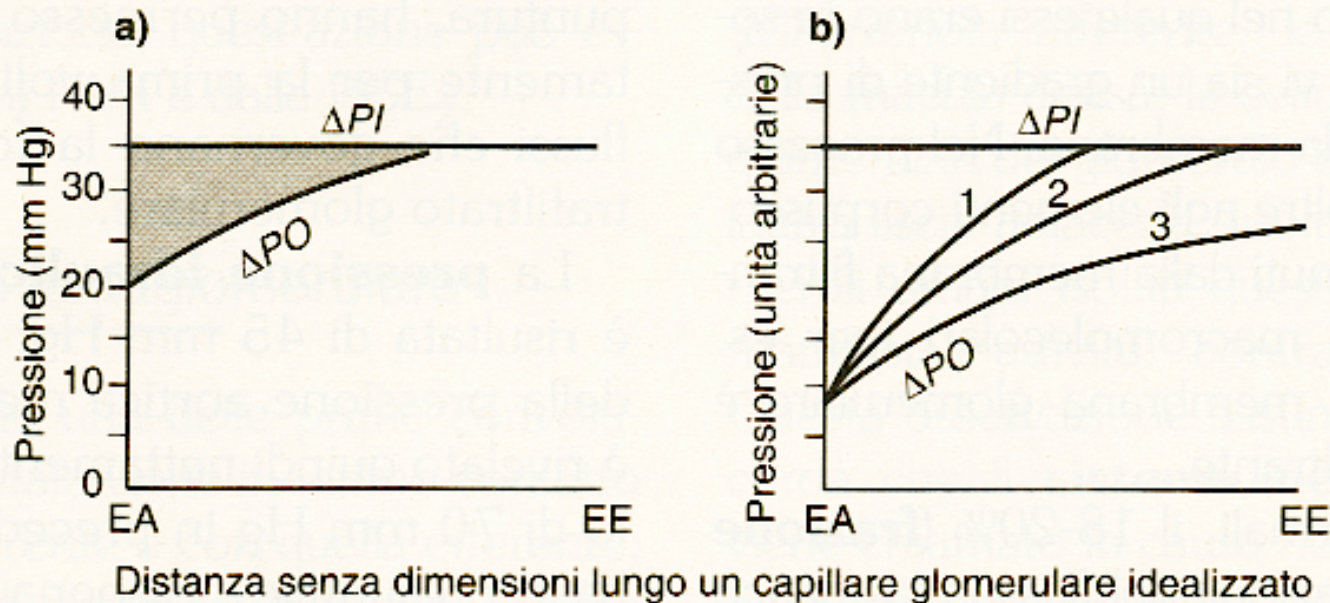




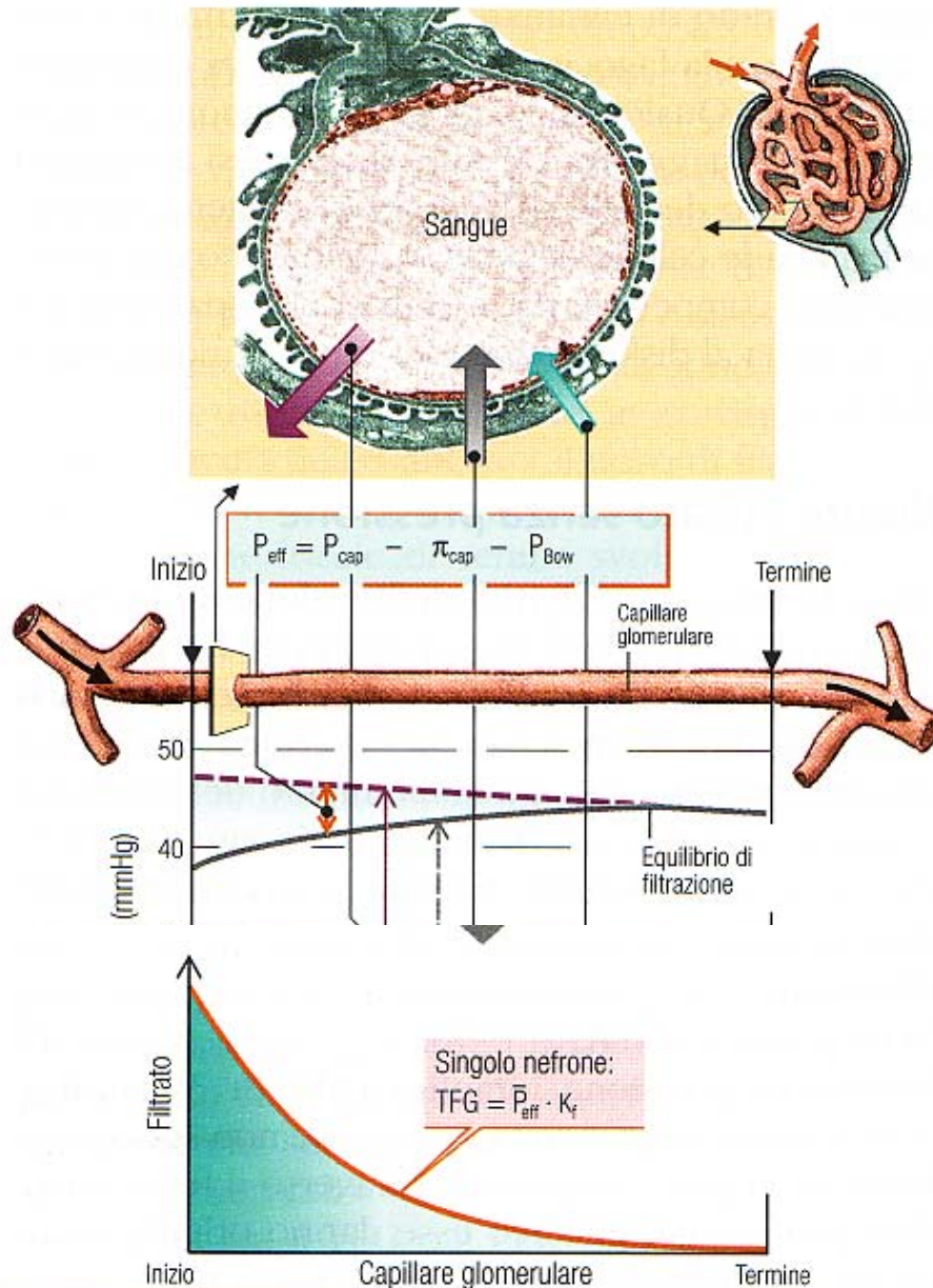
# L'ultrafiltrazione glomerulare: i valori pressori e la velocità di filtrazione glomerulare (VFG)

$$P_{ef} = K_f (PI_{cap} - PI_{tub}) - (PO_{cap} - PO_{tub})$$

Sito del capillare glomerulare	$PI_{cap}$ (mm Hg)	$PI_{tub}$ (mm Hg)	$\Delta PI$ (mm Hg)	$PO_{cap}$ (mm Hg)	$PO_{tub}$ (mm Hg)	$\Delta PO$ (mm Hg)	$P_{ef}$ ( $\Delta PI - \Delta PO$ ) (mm Hg)
Estremità afferente (EA)	45	(-)10	35	(-)20	0	(-)20	15
Estremità efferente (EE)	45	(-)10	35	(-)35	0	(-)35	0



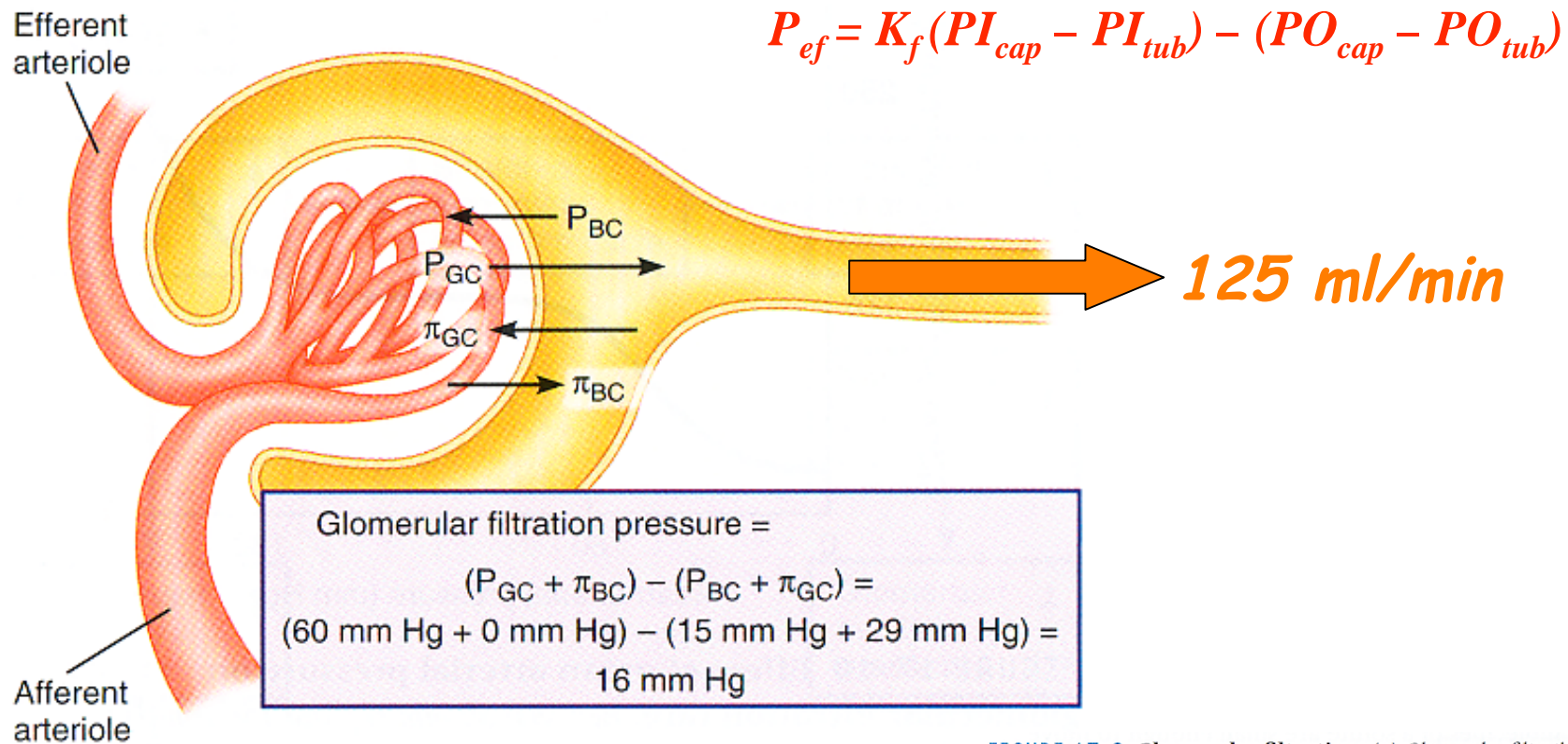




**B** Tasso di filtrazione glomerulare

**Figura 12.14** La pressione effettiva di filtrazione ( $P_{eff}$ ). Questa pressione trascina il filtrato attraverso il filtro (Figura 12.13).  $P_{eff}$  esprime la pressione capillare  $P_{cap}$  meno quella oncotica nel plasma ( $\pi_{cap}$  e quella che si trova sul versante dell'urina ( $P_{Bow}$ )). Dato che l'elevato efflusso di acqua dal plasma (frazione di filtrazione = 0,2 = 20%) aumenta la concentrazione plasmatica e di conseguenza  $\pi_{cap}$  lungo i capillari (Figura 32.1),  $P_{eff}$  diminuisce progressivamente, fino a raggiungere eventualmente il valore zero (equilibrio di filtrazione; A). Il prodotto fra la pressione media effettiva di filtrazione  $\bar{P}_{eff}$ , la permeabilità all'acqua del filtro e la sua superficie (complessivamente  $K_f$ ) esprime il tasso di filtrazione glomerulare, cioè di un glomerulo (B). Se l'equilibrio di filtrazione viene spostato verso le porzioni terminali dei capillari, ad esempio in caso di aumentata perfusione renale, allora può essere utilizzata una superficie maggiore di filtrazione e il TFG aumenta (da un'immagine al TEM: W. Kriz).

# I gradienti pressori nel glomerulo, la pressione effettiva di filtrazione, la velocità di filtrazione glomerulare



(a) Glomerular filtration pressure

**FIGURE 17.9 Glomerular filtration.** (a) Glomerular filtration pressure is the result of four Starling forces: (1) hydrostatic pressure in the glomerular capillaries ( $P_{GC}$ ), (2) hydrostatic pressure in Bowman's capsule ( $P_{BC}$ ), (3) oncotic pressure in the glomerular capillaries ( $\pi_{GC}$ ), and (4) oncotic pressure in Bowman's capsule ( $\pi_{BC}$ ). The net filtration pressure is 16 mm Hg. (b) The filtration fraction is the proportion of renal plasma that is filtered into Bowman's capsule. The normal filtration fraction is 20%.

## La frazione di filtrazione glomerulare

---

Posti i valori di **650 ml/min per il flusso plasmatico** renale e di **125 ml/min per la velocità di filtrazione glomerulare**, allora:

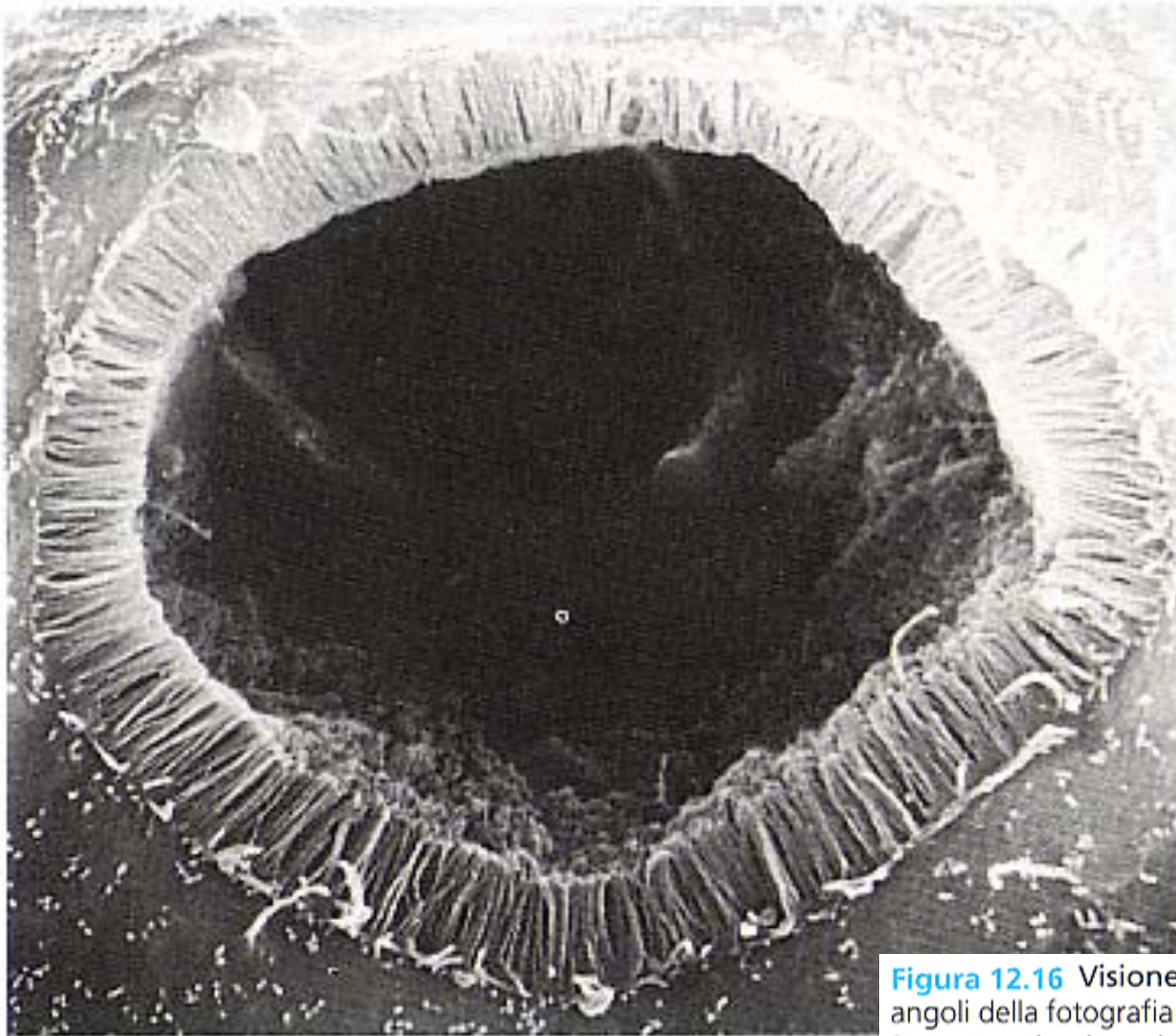
$$\text{Frazione di filtrazione glomerulare (\%)} = (125/650) 100 = 19\%$$

Prodotti 180 litri di ultrafiltrato al giorno!



## Il tubulo prossimale: il riassorbimento obbligatorio

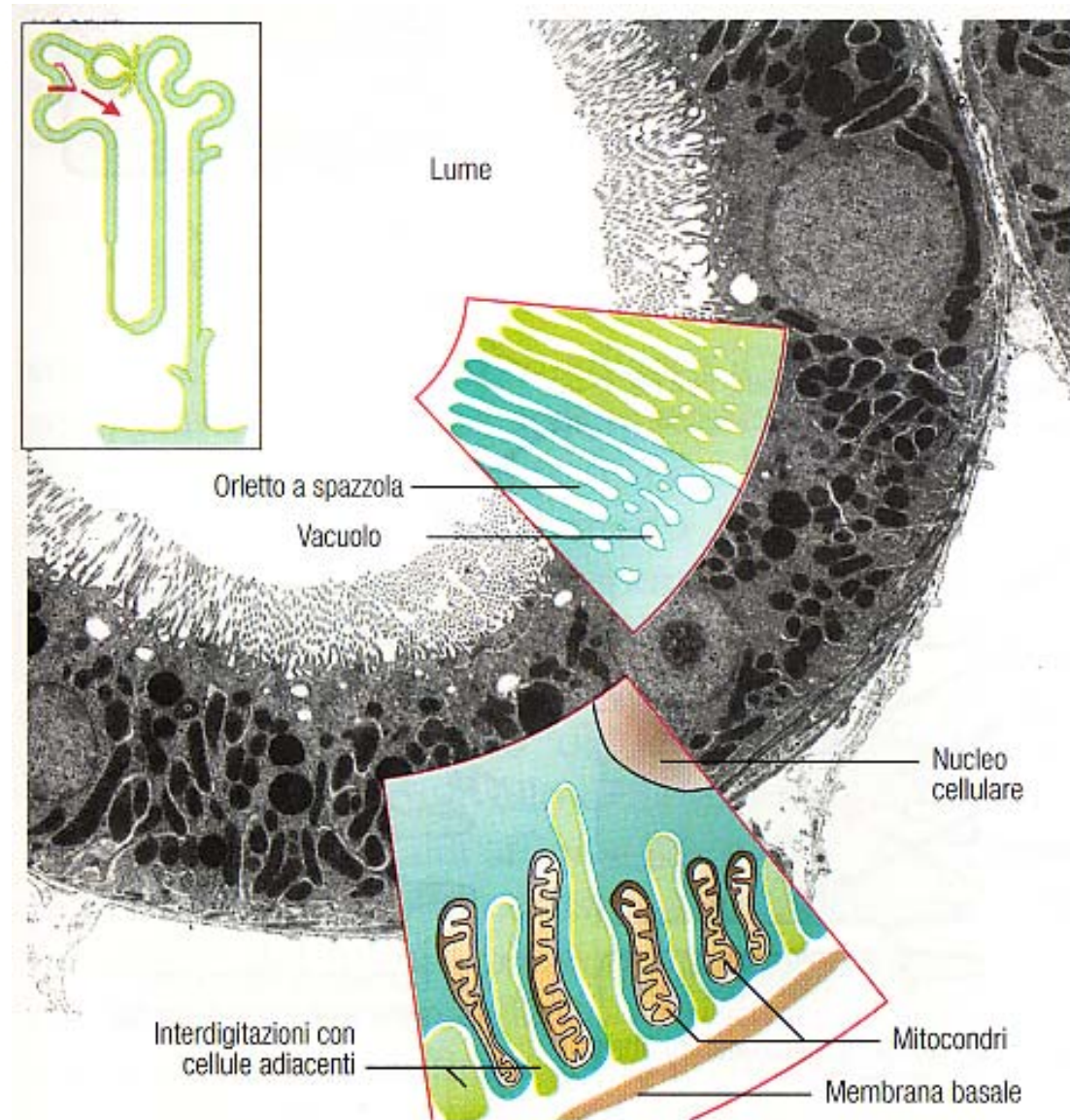
---



**Figura 12.16** Visione interna del tubulo prossimale. Agli angoli della fotografia si osserva la parete della capsula di Bowman, che si continua con l'epitelio del tubulo prossimale con il suo spesso orletto a spazzola (immagine al SEM; W. Kriz).

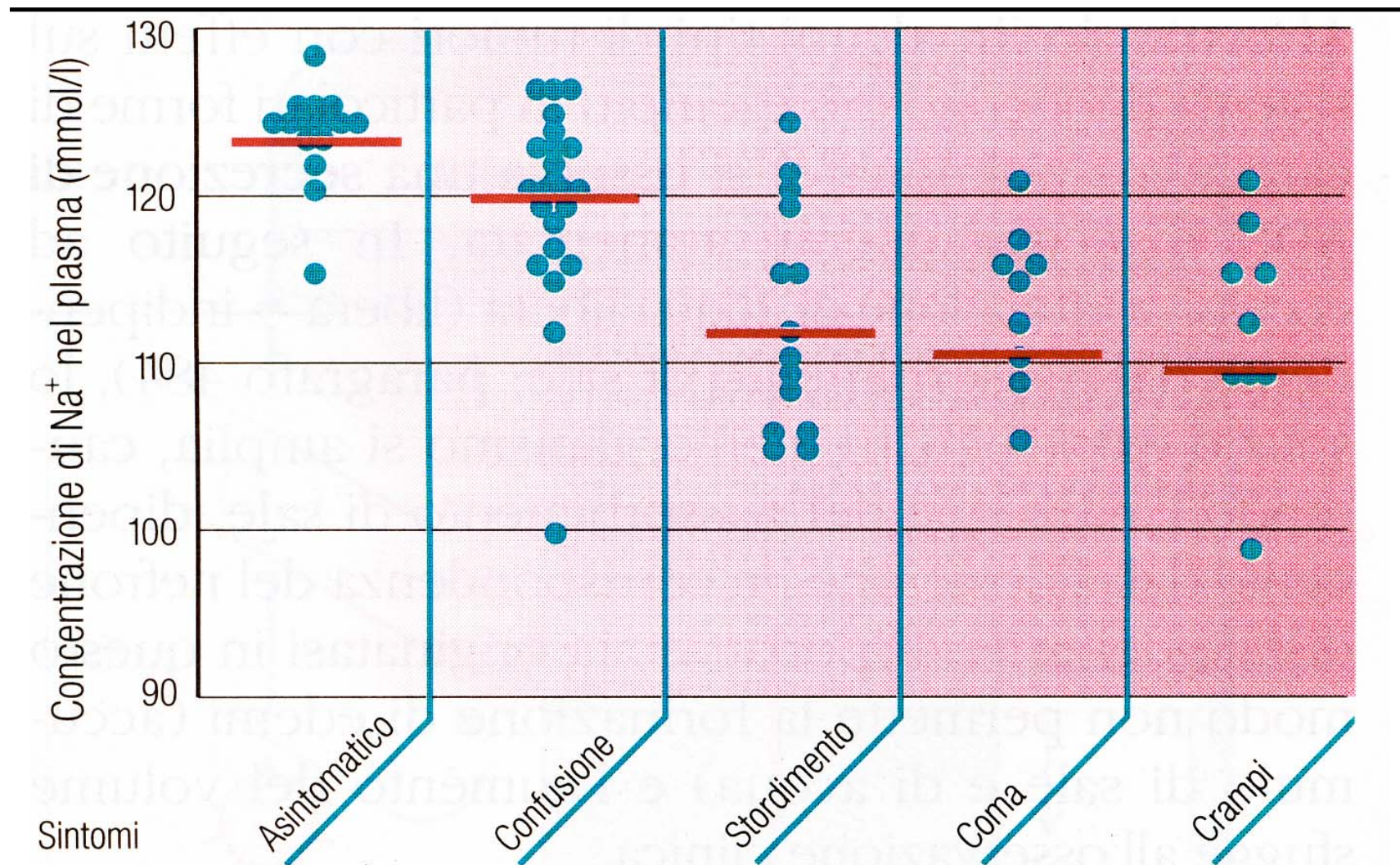
# L'ultrastruttura di una cellula del tubulo prossimale

**Figura 12.17** Il tubulo prossimale, e soprattutto la maggior parte del tubulo contorto (segmento P1), è costituito da cellule epiteliali alte e reciprocamente ingranate, che presentano in corrispondenza del versante rivolto verso il lume tubulare uno spesso orletto a spazzola, mentre il versante basale risulta costituito da *infoldings* (una sorta di labirinto basale). Questo aumento della superficie, che si verifica sia in corrispondenza della membrana luminale che della membrana basale (pari a un fattore 30-60!), rispecchia le funzioni di trasporto quantitativamente elevate del tubulo prossimale. A livello della *pars recta* (segmento P2 e P3), tali caratteristiche risultano meno marcate. I mitocondri che si trovano strettamente associati alle *infoldings* riforniscono l' $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasi}$  localizzata a livello della membrana basolaterale di ATP (Fotografia al TEM: W. Kriz).

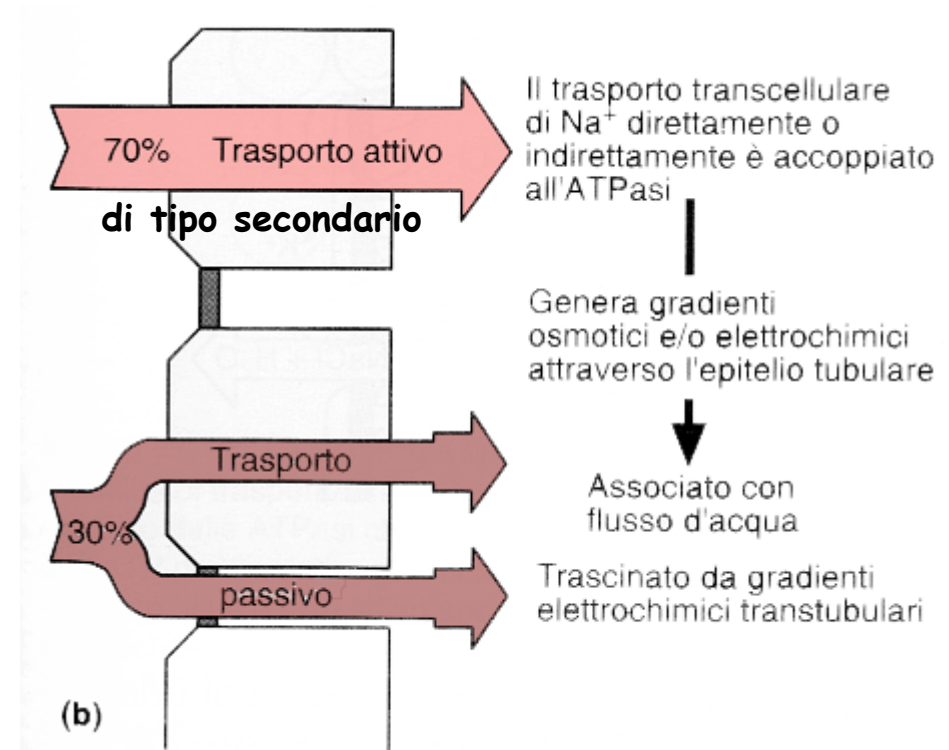
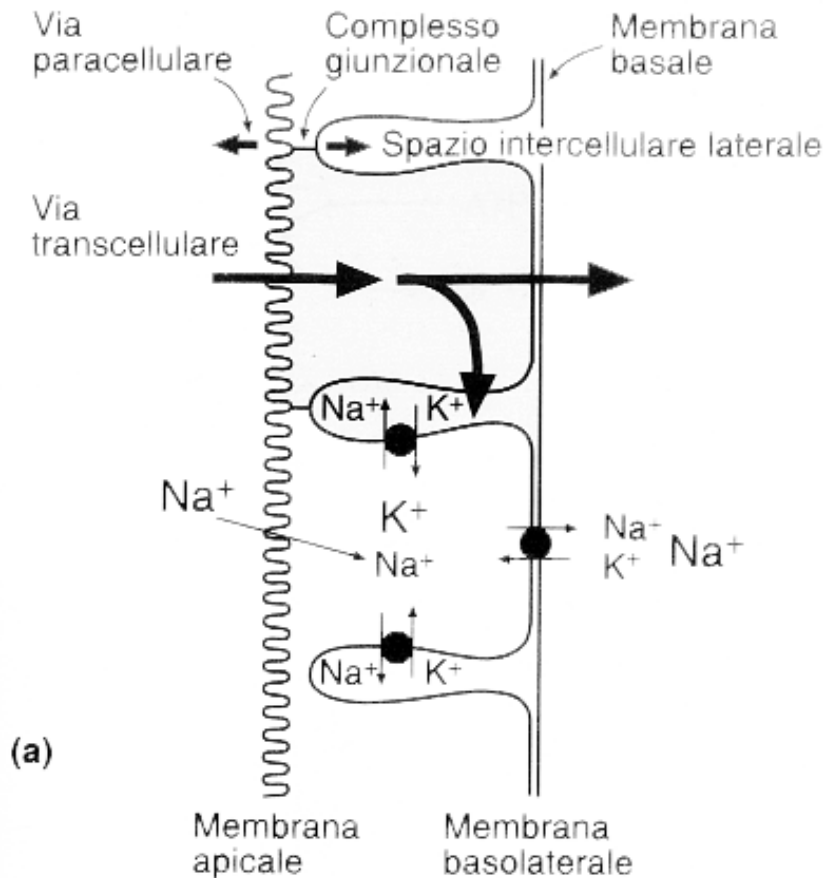




## Gli effetti della diminuzione della concentrazione plasmatica di Na<sup>+</sup>



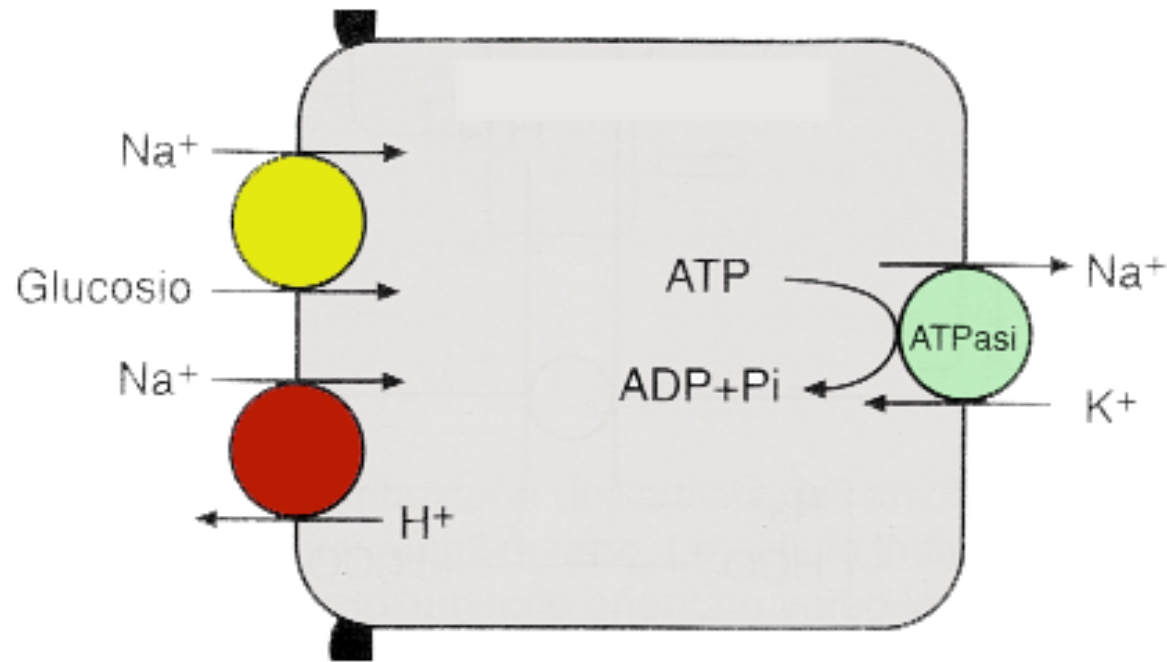
# Il trasporto transcellulare ed il trasporto paracellulare



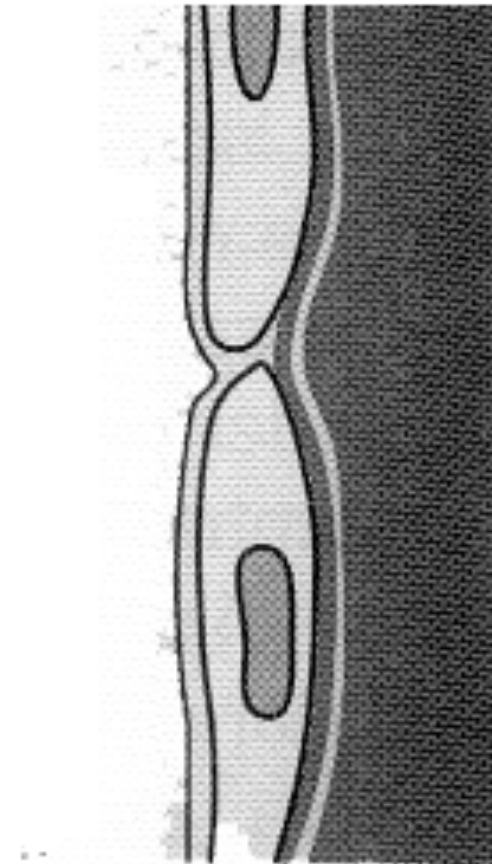


# Il riassorbimento del $\text{Na}^+$ : la via transcellulare

*riassorbimento attivo secondario a gradiente-tempo*



- + canali ionici
- + via paracellulare



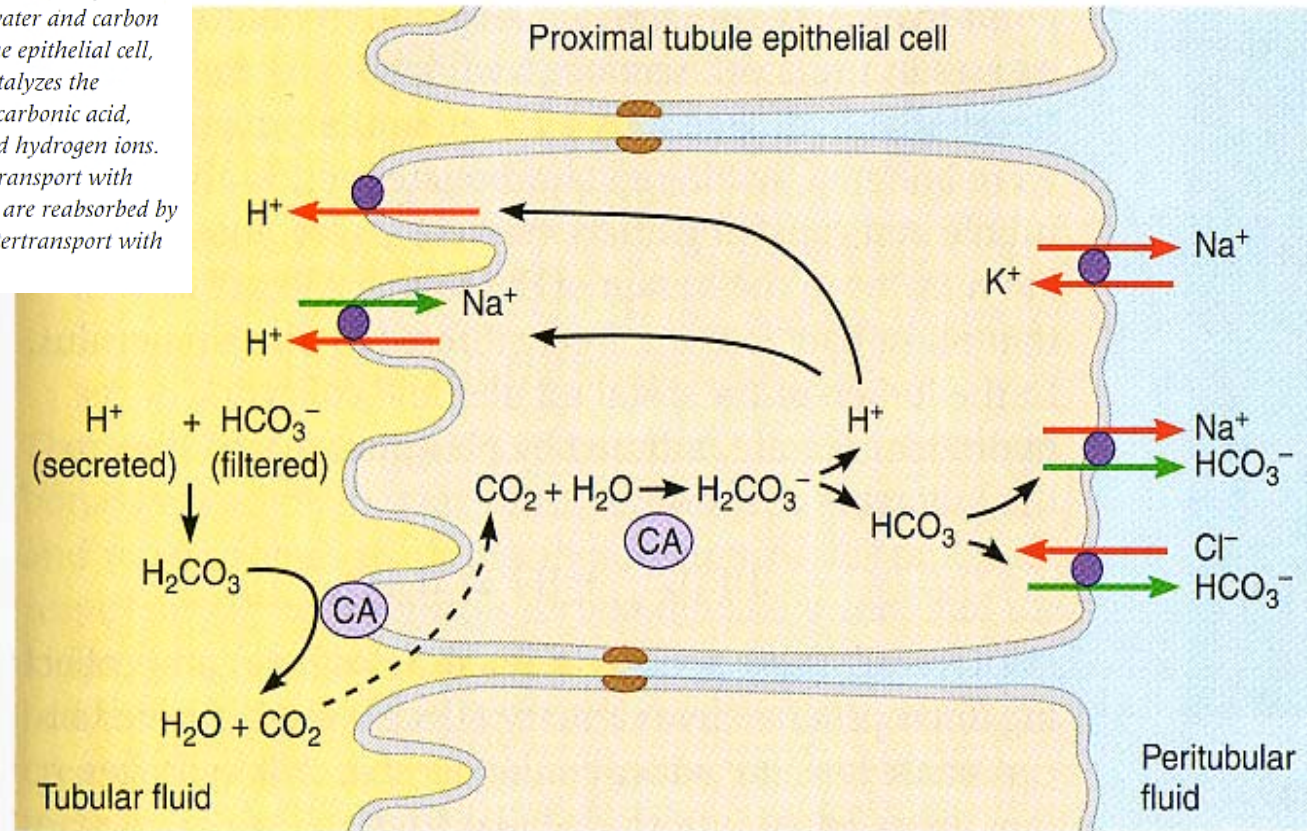
Spazio  
peri-  
tubulare

Sangue  
capillare

# Il riassorbimento transcellulare di $\text{HCO}_3^-$

## *riassorbimento attivo secondario a gradiente-tempo*

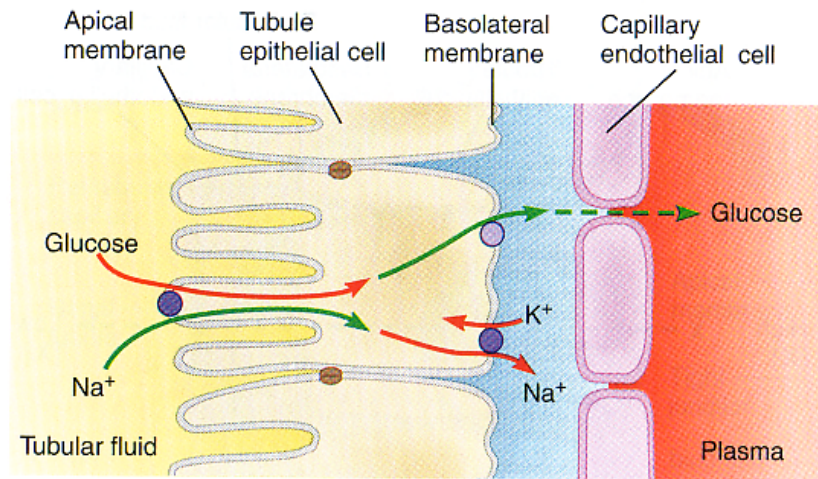
**FIGURE 18.25 Bicarbonate reabsorption and hydrogen ion secretion in the proximal tubule.** Carbonic anhydrase in the apical membrane catalyzes the conversion of filtered bicarbonate and secreted hydrogen ions into carbonic acid, which dissociates into water and carbon dioxide. The carbon dioxide diffuses into the epithelial cell, where intracellular carbonic anhydrase catalyzes the conversion of carbon dioxide and water to carbonic acid, which then dissociates into bicarbonate and hydrogen ions. The hydrogen ions are secreted by countertransport with sodium ions, whereas the bicarbonate ions are reabsorbed by cotransport with sodium ions and by countertransport with chloride ions.



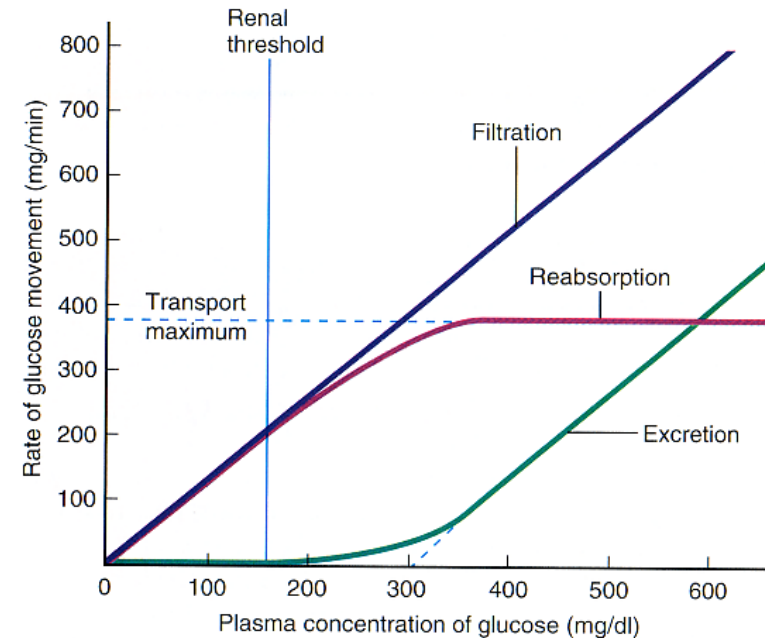


# Il riassorbimento transcellulare del glucosio

*riassorbimento attivo secondario a trasporto massimo (T<sub>m</sub>)*



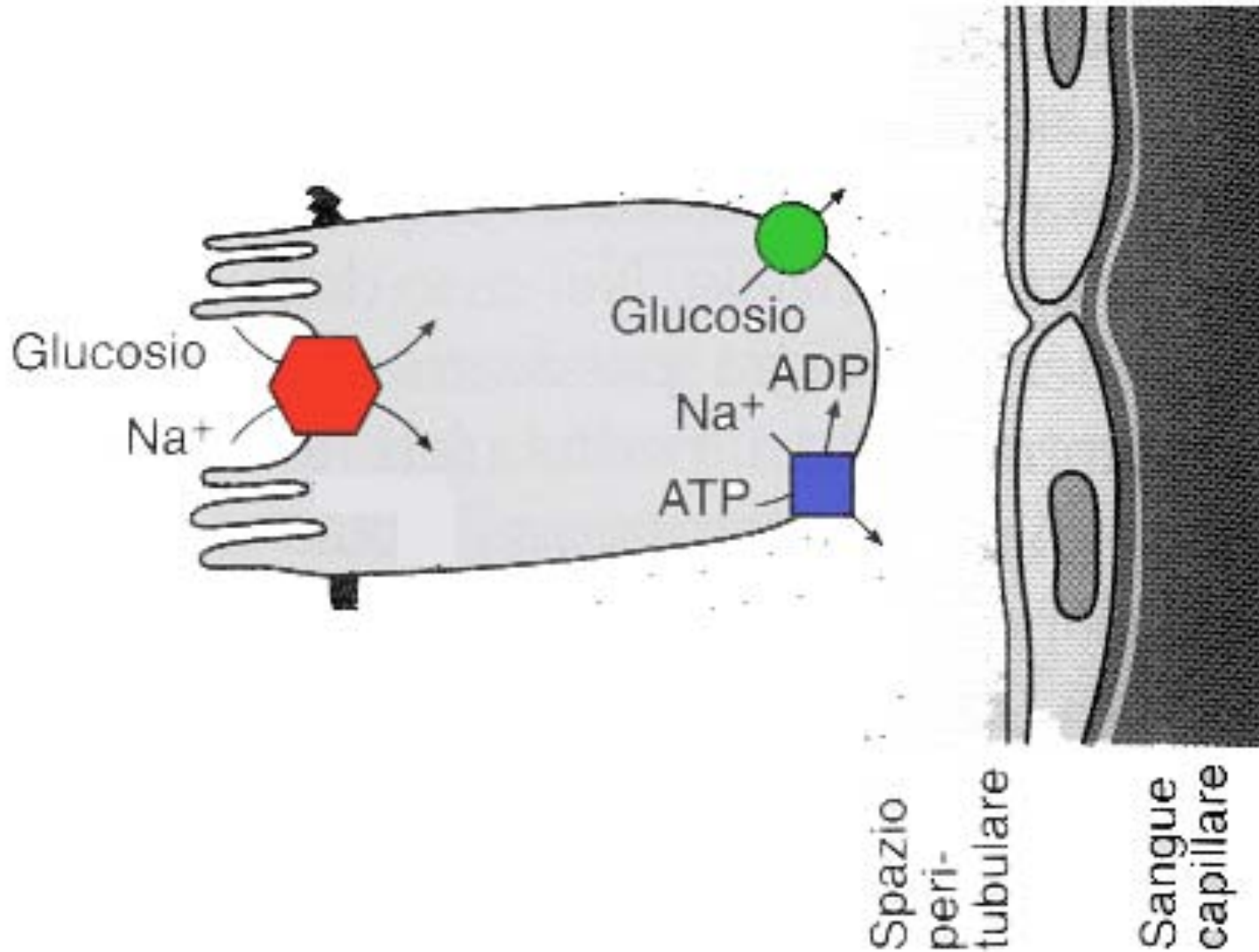
**FIGURE 17.15 Mechanism of glucose reabsorption.** *Glucose is actively reabsorbed by cotransport with sodium across the apical membrane, followed by facilitated diffusion across the basolateral membrane.*



**FIGURE 17.16 Glucose filtration, reabsorption, and excretion as a function of plasma glucose concentration.** *The excretion rate is the difference between the filtration and reabsorption rates. GFR is assumed to be constant at 125 mL/min. Note that the "theoretical" renal threshold (300 mg/dL) need not be reached before glucose begins appearing in the urine.*

# Il riassorbimento transcellulare del glucosio

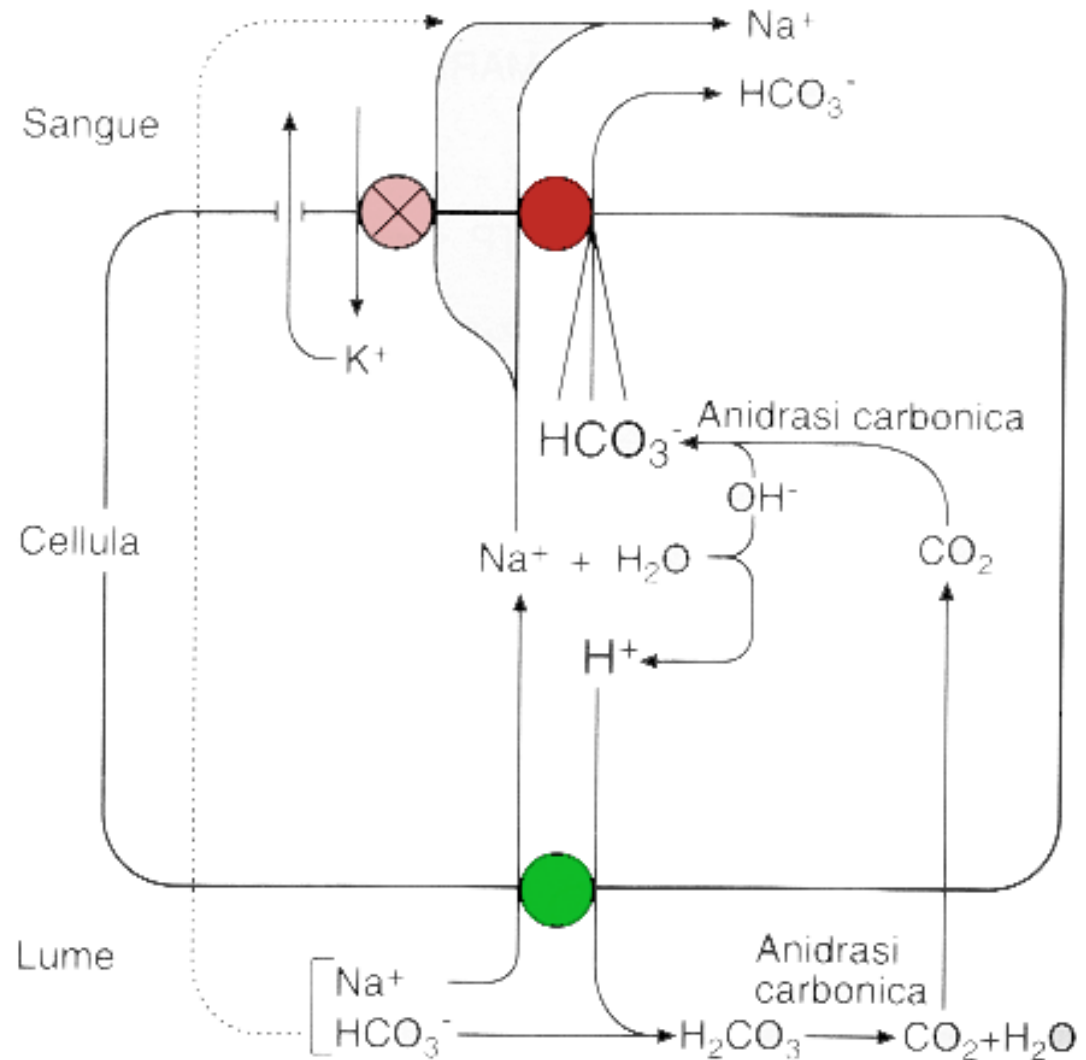
*riassorbimento attivo secondario a trasporto massimo (T<sub>m</sub>)*



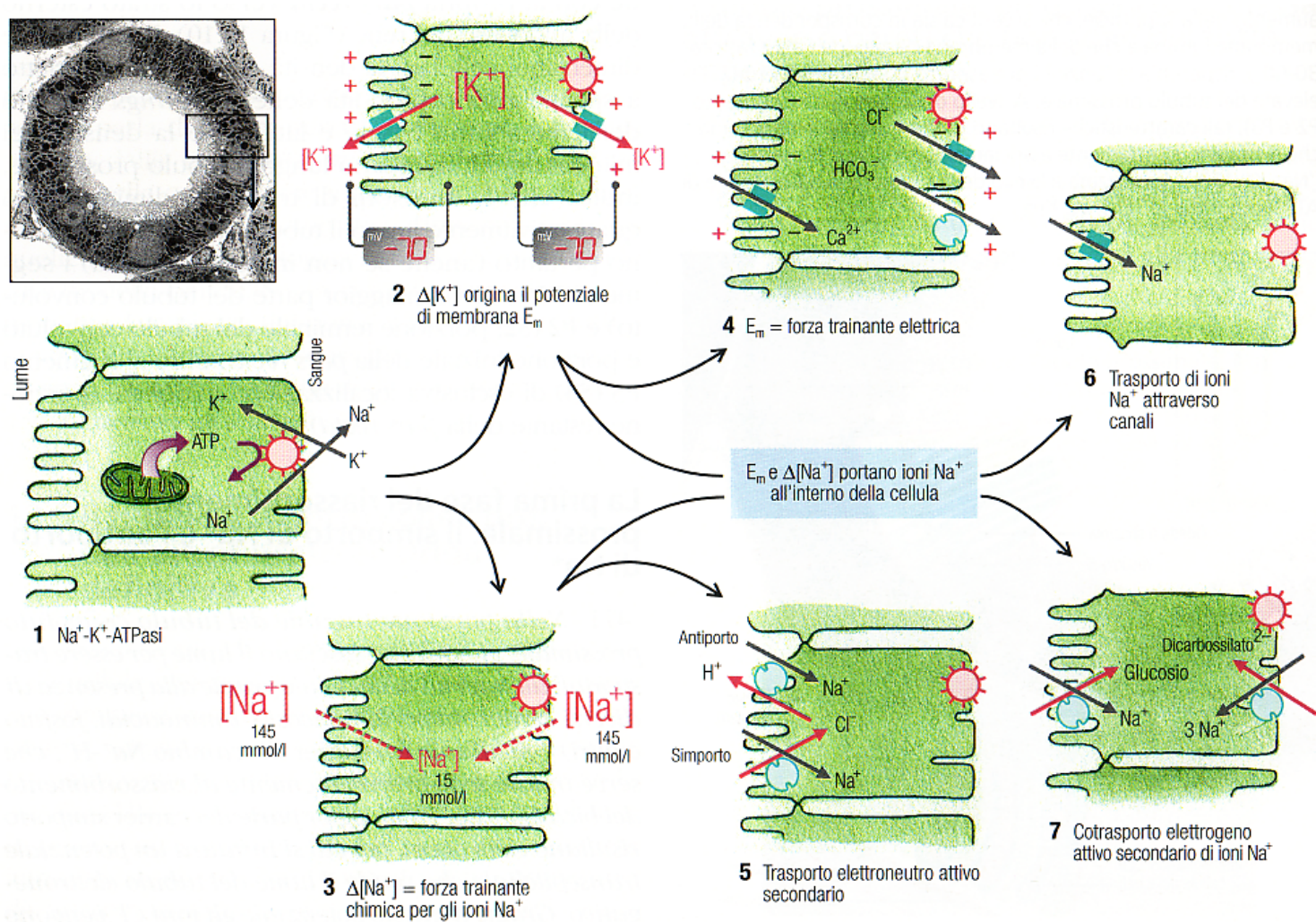


# Il meccanismo di riassorbimento transcellulare di $\text{HCO}_3^-$

*riassorbimento attivo secondario a gradiente-tempo*



# La pompa $\text{Na}^+\text{-K}^+$ : forza trainante del trasporto tubulare

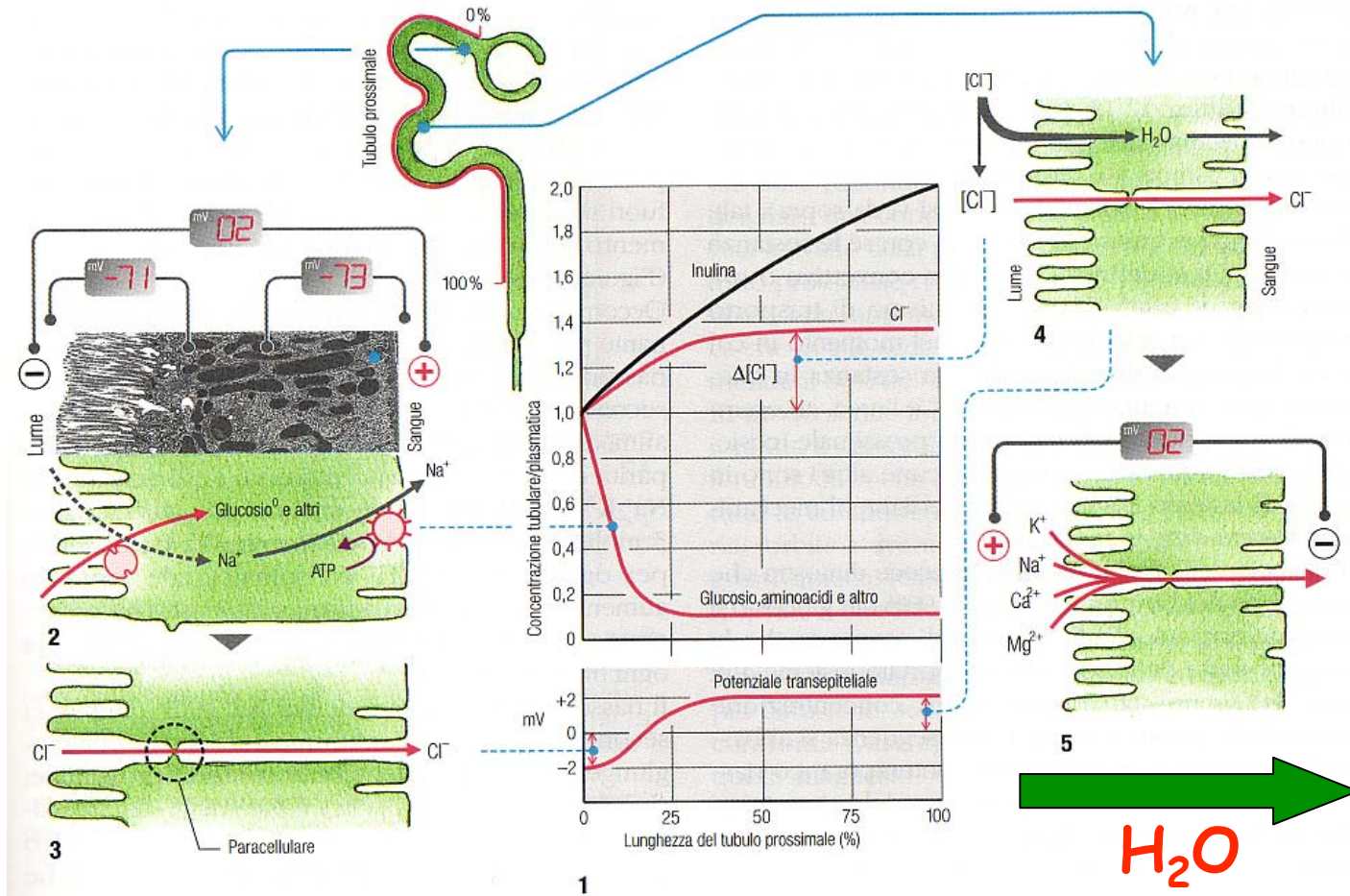


**Figura 12.18** La forza trainante del trasporto tubulare. Il trasporto attivo primario di ioni  $\text{Na}^+$  fuori dalla cellula e quello degli ioni  $\text{K}^+$  dentro alla cellula (1) originano una forza trainante chimica (3), una elettrica (2) e una osmotica per quasi tutti gli altri meccanismi di trasporto.

Questo fatto aumenta notevolmente l'efficienza della  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasi}$  e di conseguenza il consumo di ATP. Il segno meno davanti ai valori espressi in mV (in 2) indica che l'interno della cellula è carico negativamente (immagine al TEM: W. Kriz).



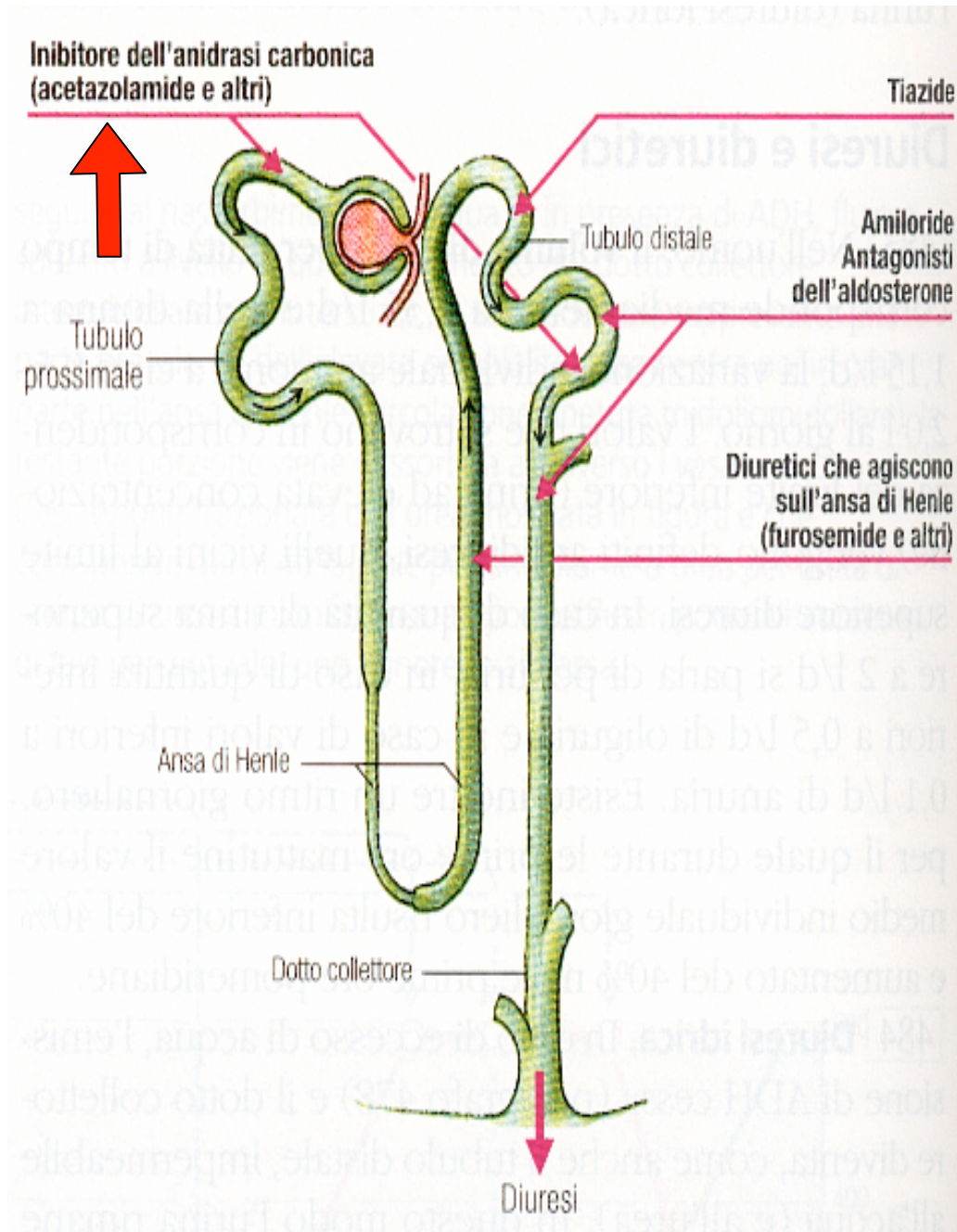
# Il riassorbimento paracellulare passivo



**Figura 12.19** Il potenziale transepiteliale e il riassorbimento paracellulare di ioni Cl<sup>-</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> e Mg<sup>2+</sup> lungo il tubulo prossimale. Nella porzione iniziale del tubulo prossimale, il glucosio e gli aminoacidi vengono rapidamente riassorbiti grazie a un trasporto elettrogeno di ioni Na<sup>+</sup> (1,2). In seguito a tale processo, la membrana luminale delle cellule tubulari si depolarizza, cosicché si origina un potenziale transepiteliale approssimativamente di 1-2 mV, che rende il lume carico negativamente (1) e che traina piccoli anioni come Cl<sup>-</sup> in modo paracellulare fuori dal lume (3). Grazie al riassorbimento di ioni Na<sup>+</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, glucosio ecc., che si verifica nelle porzioni iniziali del tubulo (Figure 12.23, 12.31, 12.37), si viene a creare un gradiente osmotico che traina acqua fuori dal lume

(riconoscibile nell'aumento del valore PT/P per l'inulina in 1), cosicché la concentrazione luminale di sostanze come Cl<sup>-</sup>, che vengono riassorbite più lentamente rispetto all'acqua, aumenta fino a superare quella plasmatica (1). Gli ioni Cl<sup>-</sup> sono ora in grado di lasciare il lume grazie alla forza trainante chimica (Δ[Cl<sup>-</sup>]): si parla di diffusione paracellulare in corrispondenza delle giunzioni occludenti (4). Nelle porzioni medie e in quelle terminali del tubulo prossimale si origina così un potenziale di diffusione transepiteliale che rende il lume carico positivamente (inversione del potenziale in 1), e ciò, a sua volta, provvede al riassorbimento paracellulare di cationi come Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> e Mg<sup>2+</sup> (5) (immagine al TEM: W. Kriz).

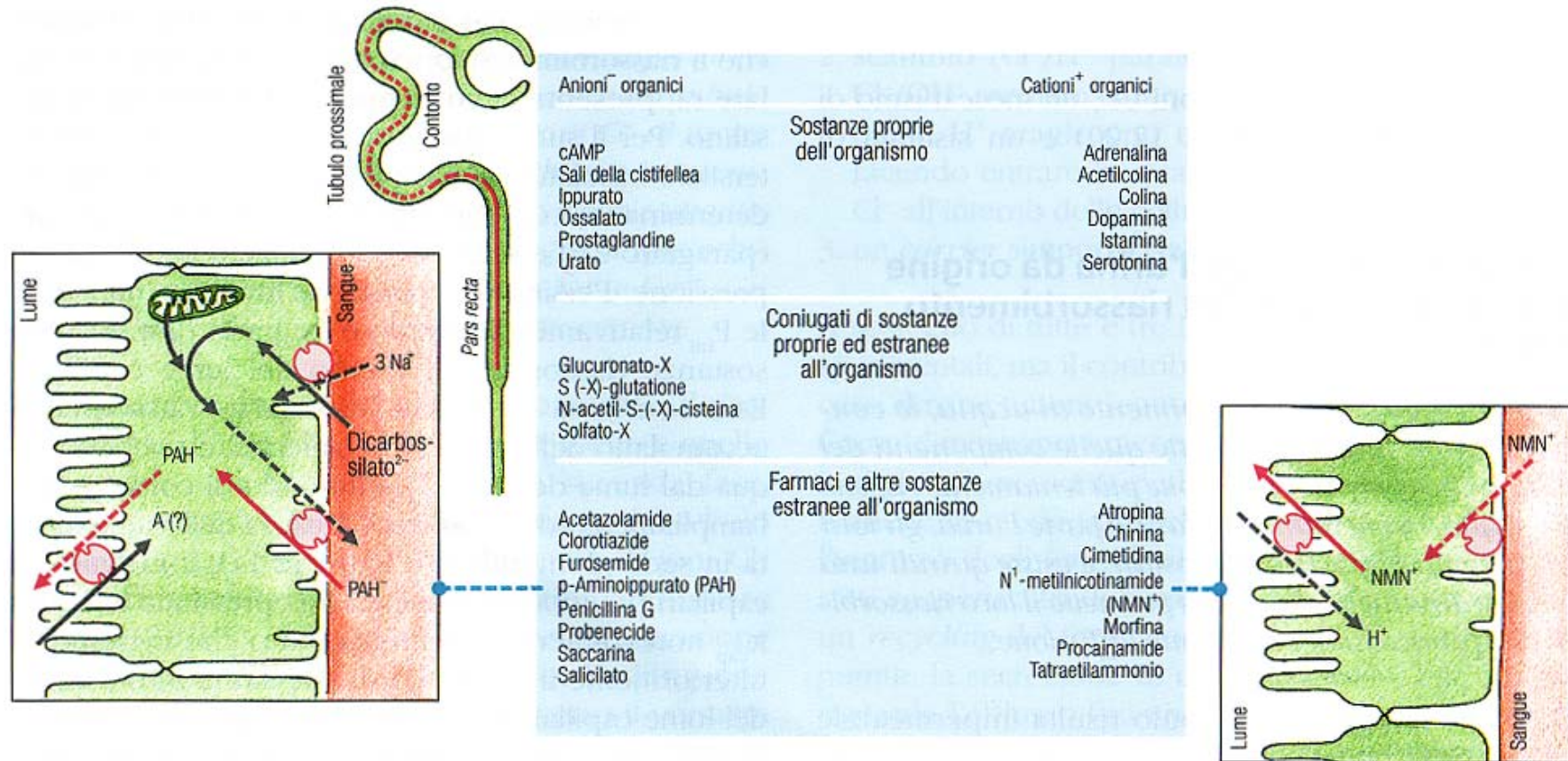
## I farmaci diuretici



**Figura 12.30** Il sito tubulare di azione dei farmaci diuretici. I diuretici vengono generalmente impiegati per ridurre il volume extracellulare. Essi agiscono prevalentemente attraverso un inibitore del riassorbimento tubulare di ioni  $\text{Na}^+$ . Gli inibitori dell'anidrasi carbonica riducono indirettamente lo scambio di  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  nel tubulo prossimale, diminuendo il numero di ioni  $\text{H}^+$  a disposizione della cellula. Particolarmente efficaci sono i cosiddetti farmaci diuretici che agiscono a livello dell'ansa, che inibiscono il simporto  $\text{Na}^+-2\text{Cl}^--\text{K}^+$  a livello della porzione spessa ascendente dell'ansa di Henle (Figura 12.24/4). Nel tubulo contorto distale agiscono i tiazidi, che inibiscono in tale sede il simporto  $\text{Na}^+-\text{Cl}^-$ . Gli amiloridi bloccano i canali per l' $\text{Na}^+$  localizzati nelle cellule principali del dotto collettore, mentre gli antagonisti dell'aldosterone inibiscono i recettori per l'aldosterone del tratto d'unione e del dotto collettore (secondo [58](#)).



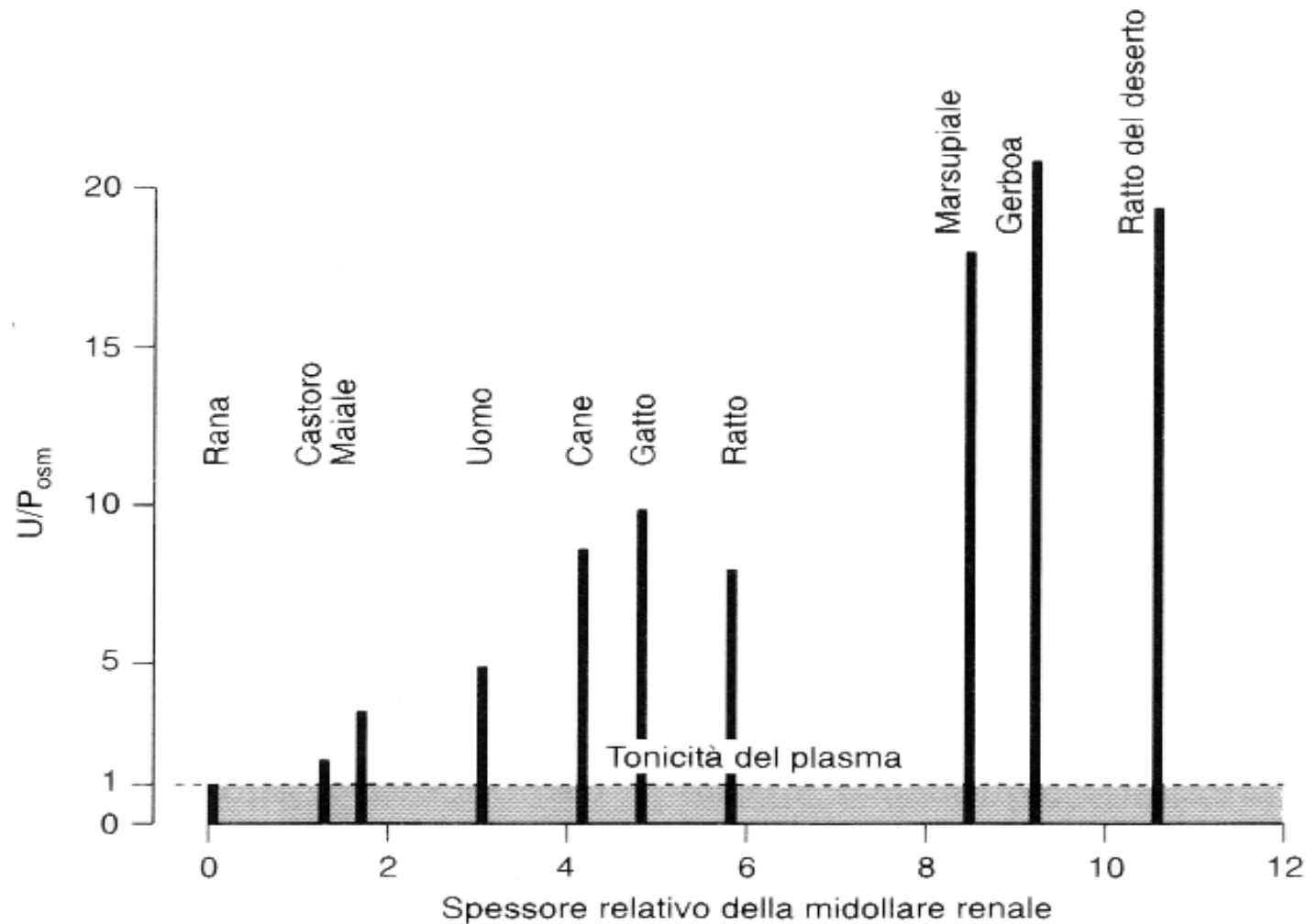
# La secrezione nel tubulo prossimale



**Figura 12.21** La secrezione degli anioni organici e dei cationi nel tubulo prossimale. Tale secrezione serve alla rapida escrezione sia di sostanze proprie dell'organismo che di quelle estranee. Per poter essere accettata dai carrier di secrezione, una parte di tali sostanze (X) deve prima essere rielaborata nel fegato e nel rene mediante coniugazione con solfato, glucuronato o glutazione (si veda ad esempio Figura 12.44). La secrezione del PAH<sup>-</sup> e dell'NMN<sup>+</sup> è quella più nota: il PAH entra nella cellula in corrispondenza della membrana basolaterale grazie a uno scambio con ioni dicarbossilato<sup>2-</sup>. Tale trasporto è attivo "terziario", se i

dicarbossilati vengono, a loro volta, accumulati in modo attivo secondario in questa sede (simporto di ioni Na<sup>+</sup>). Nella maggior parte dei casi, comunque, i dicarbossilati derivano dal metabolismo cellulare (2-ossiglutarato). L'uscita del PAH a livello della membrana luminale è un processo passivo. Gli ioni NMN<sup>+</sup> escono invece attivamente dalla cellula in corrispondenza della membrana luminale grazie a uno scambio con ioni H<sup>+</sup>; il necessario gradiente di ioni H<sup>+</sup> deriva dalla secrezione di questi ioni che può essere attivo primario o secondario (Figura 12.36). Nel caso degli ioni NMN<sup>+</sup>, l'assunzione all'interno della cellula è passiva.

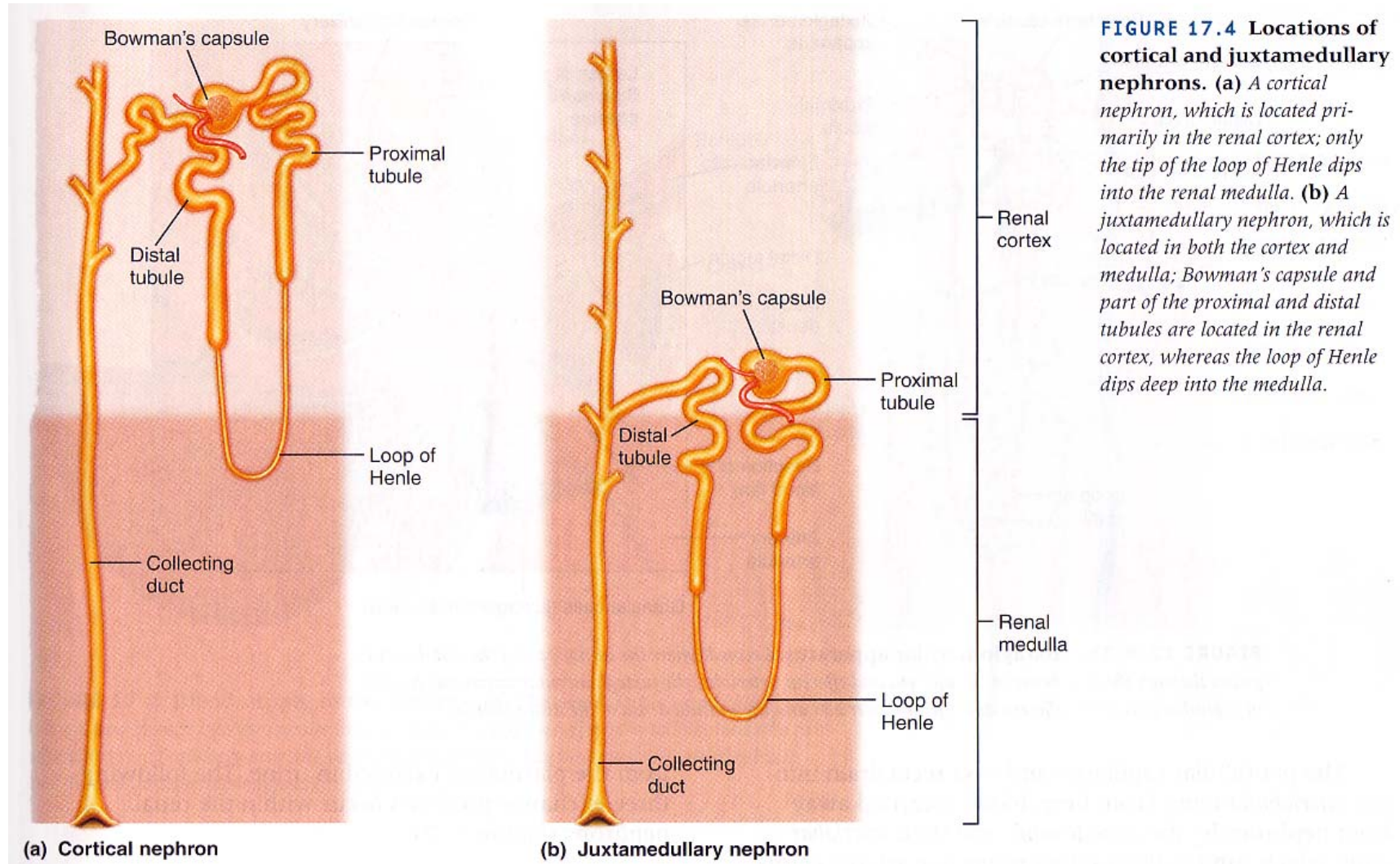
# La capacità renale di concentrare l'urina in diverse specie



**Figura 59-2** Capacità renale di concentrare l'urina in funzione dello spessore della zona midollare relativo allo spessore della zona corticale, in diversi animali.  $U/P_{osc}$  = rapporto di concentrazione osmolare dell'urina e del plasma. Il gerboa è un piccolo roditore dei deserti africani con arti posteriori molto lunghi che lo rendono atto al salto.



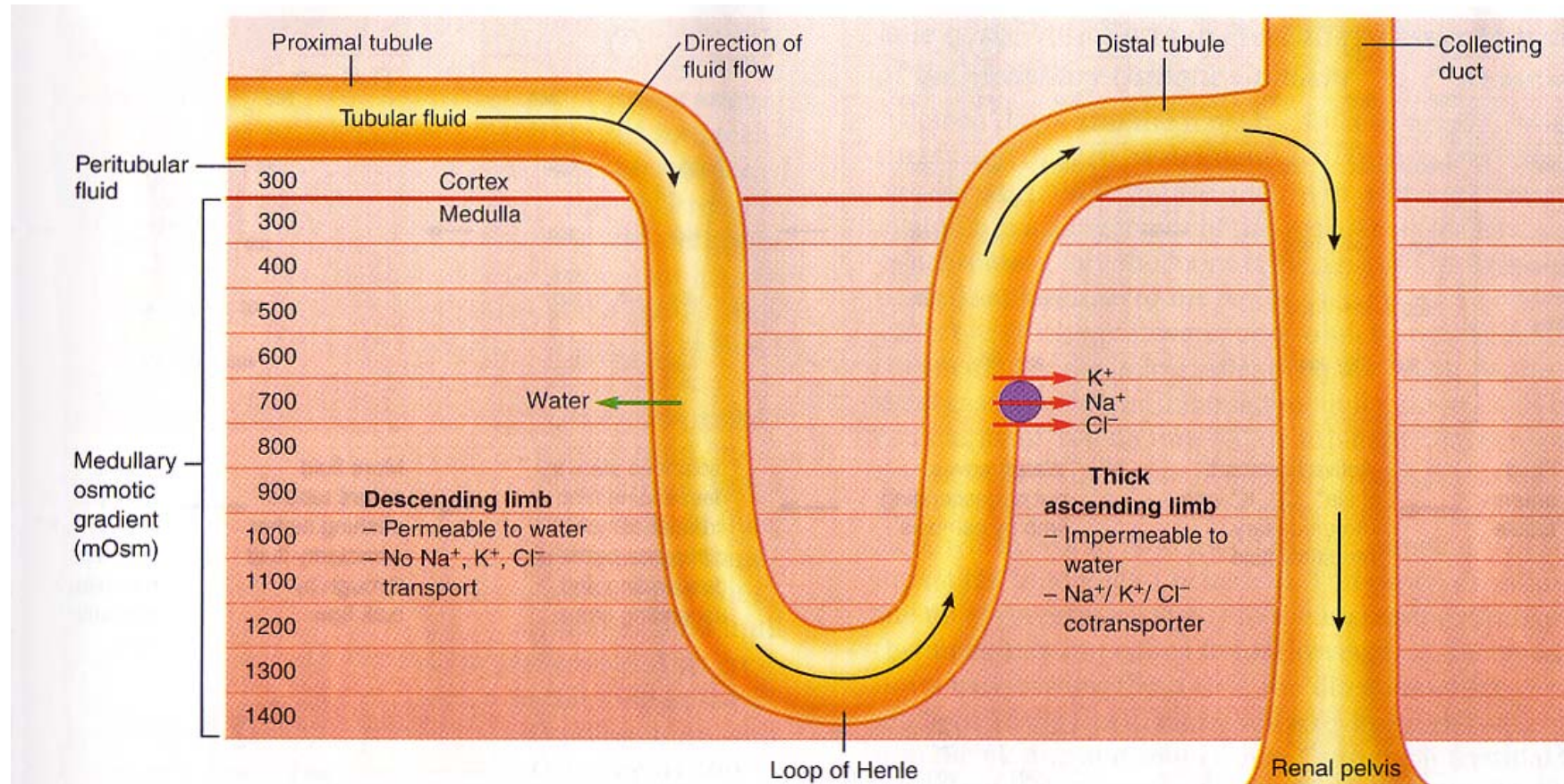
# I due tipi di nefrone





# Meccanismi di concentrazione dell'urina

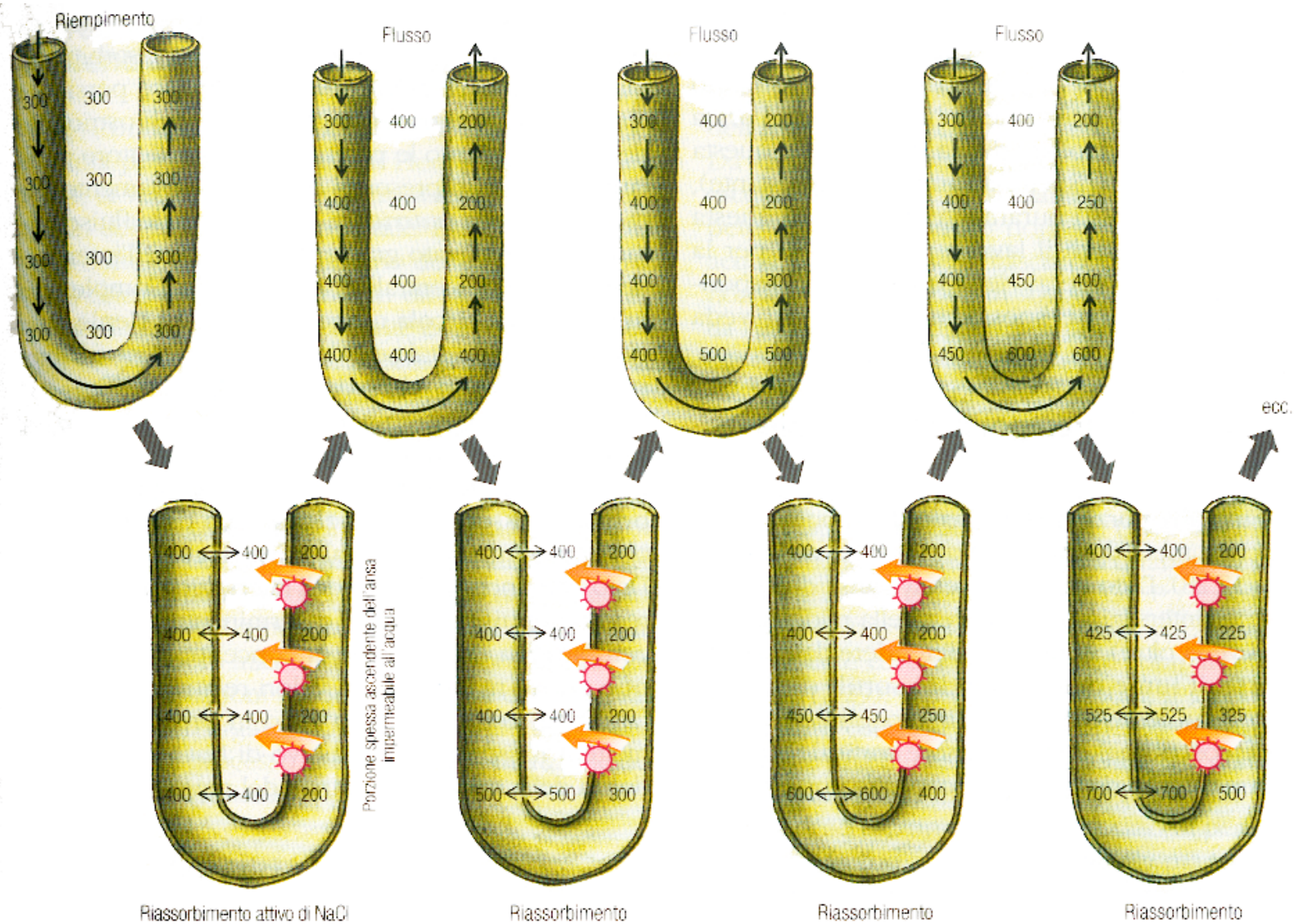
- ✓ La creazione di un ambiente iperosmotico (modello attivo)



**FIGURE 18.6 The medullary osmotic gradient.** Because the descending limb of the loop of Henle is permeable to water whereas the thick ascending limb is impermeable to water and contains transporters for Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, and K<sup>+</sup>, differences in the transport of materials establish an osmotic gradient in the medullary interstitial fluid. The osmolarity of medullary interstitial fluid is 300 mOsm near the cortex and increases continuously to a maximum of about 1400 mOsm near the renal pelvis.

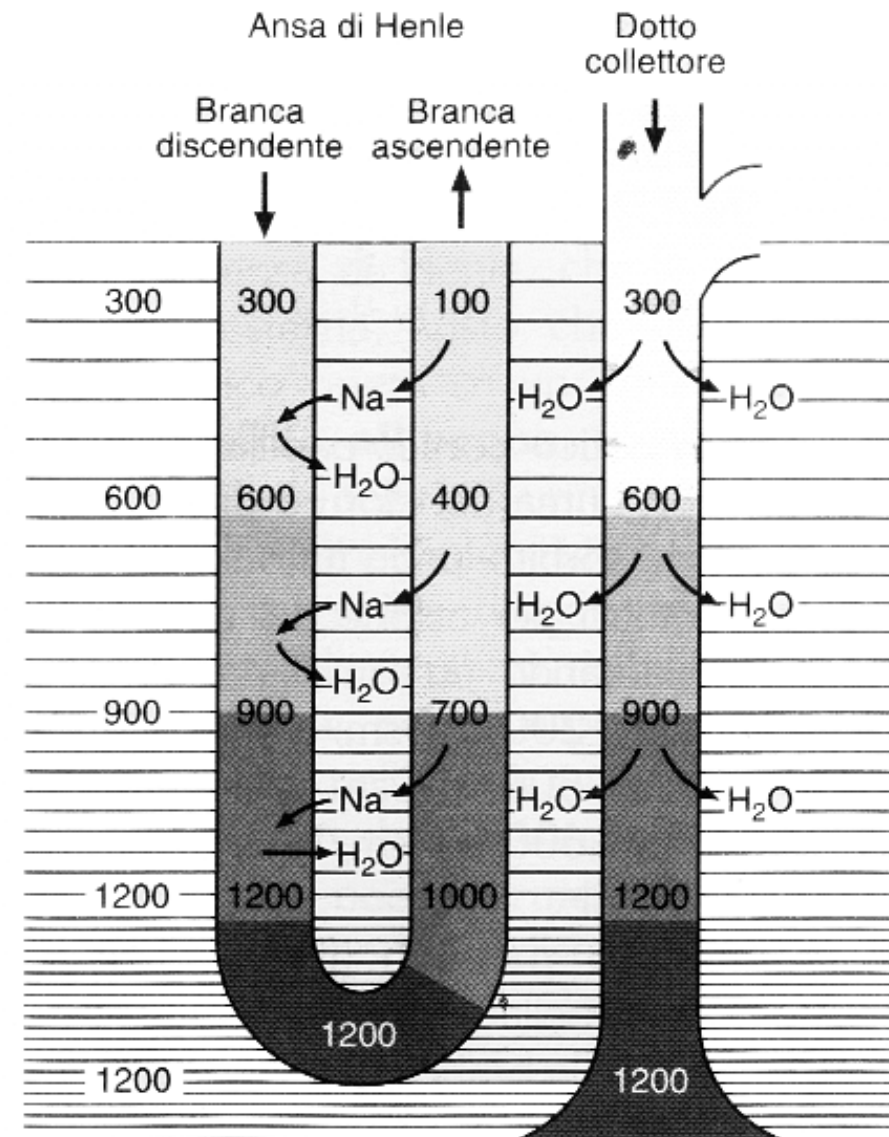


# Moltiplicazione controcorrente della concentrazione



# Il meccanismo di concentrazione dell'urina

## ✓ Il riassorbimento di $H_2O$

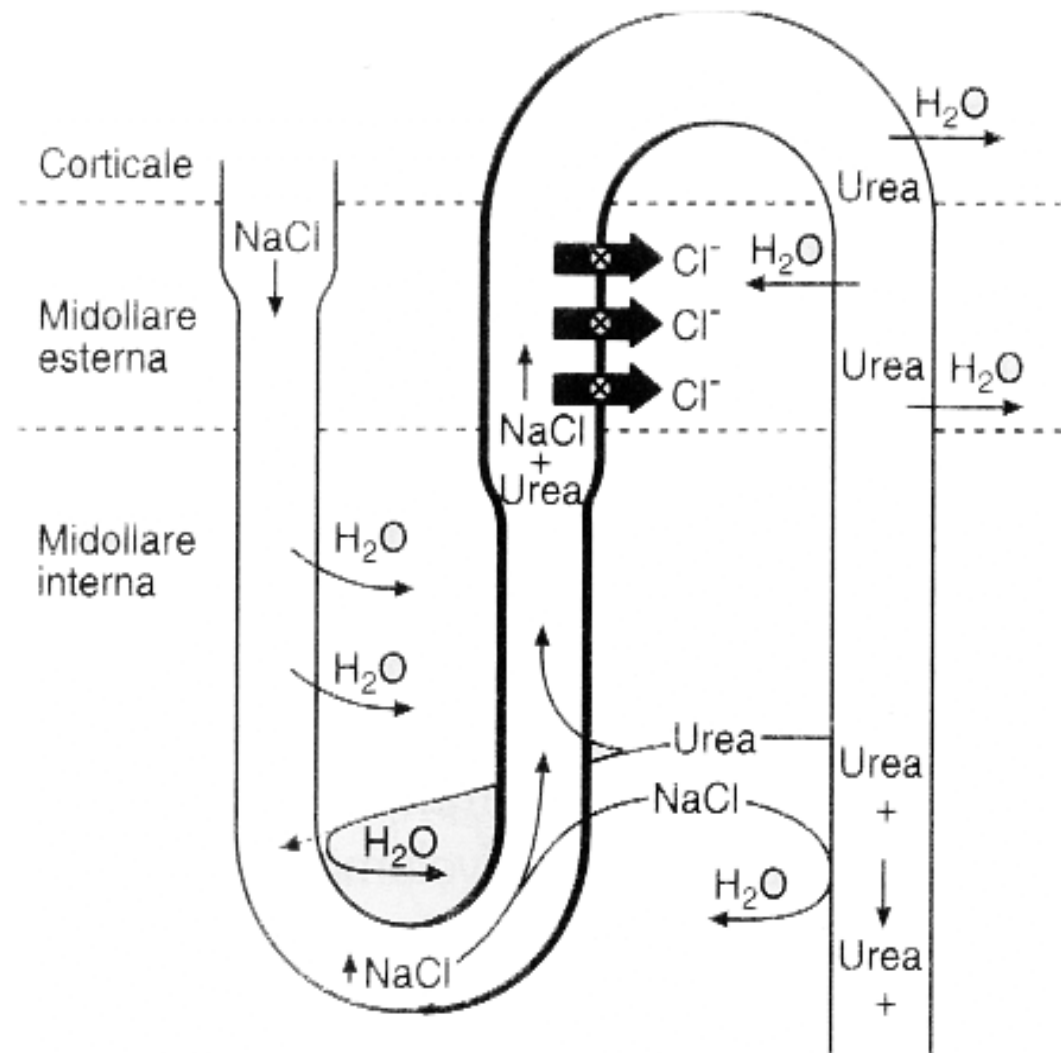


**Figura 59-8** Moltiplicazione controcorrente della concentrazione nella formazione di urina ipertonica. Il cloruro di sodio ( $Na$ ) è trasportato attivamente da parte della branca ascendente dell'ansa di Henle.



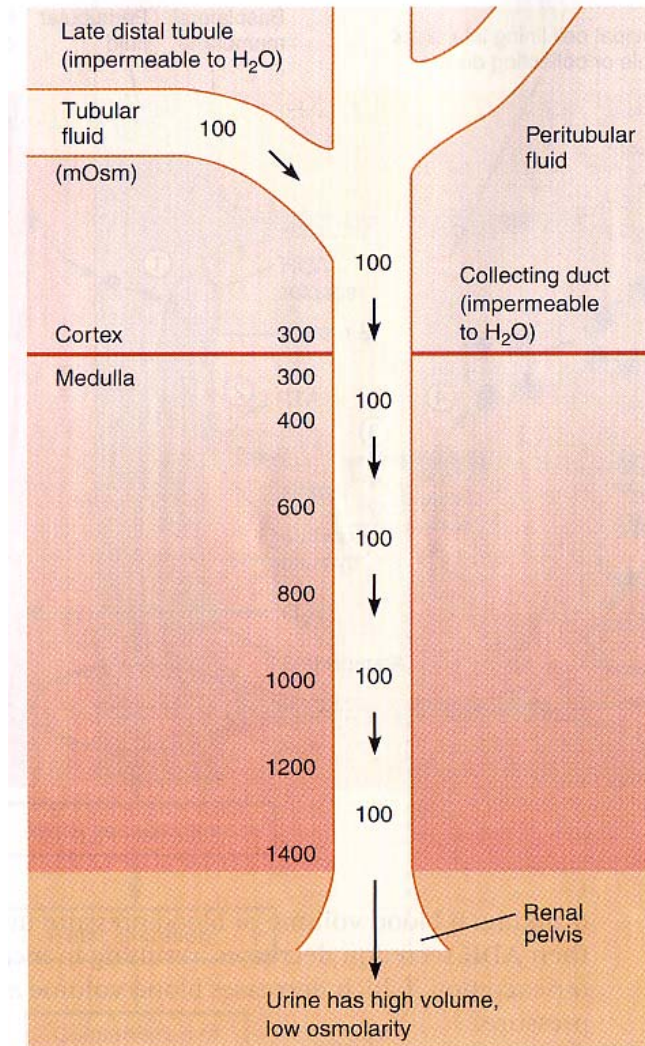
# Meccanismi di concentrazione dell'urina

- ✓ La creazione di un ambiente iperosmotico (modello passivo)

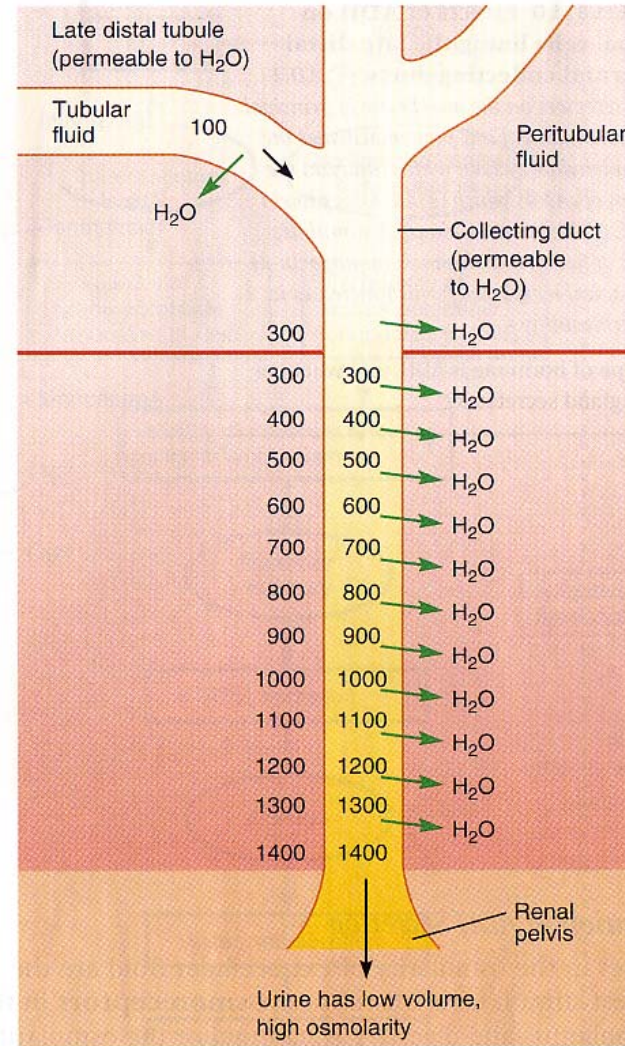


# Il meccanismo di concentrazione dell'urina

## ✓ Il riassorbimento di H<sub>2</sub>O



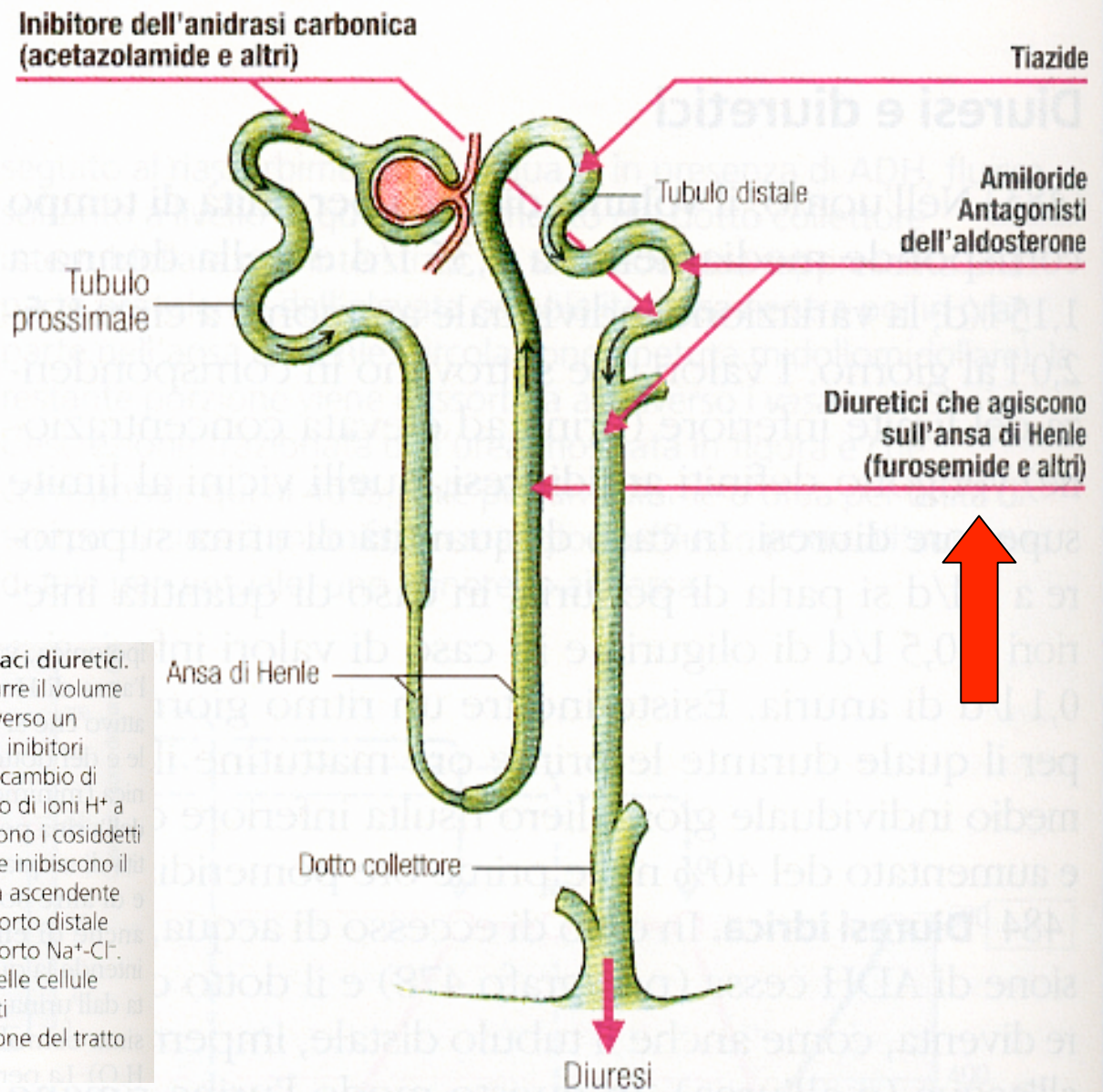
(a) Late distal tubule and collecting duct impermeable to water



(b) Late distal tubule and collecting duct permeable to water

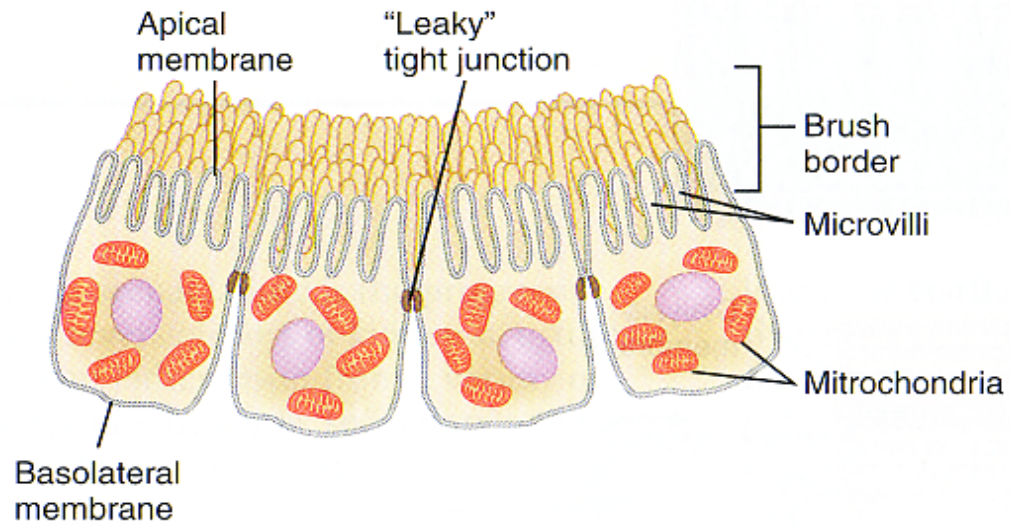


# I farmaci diuretici

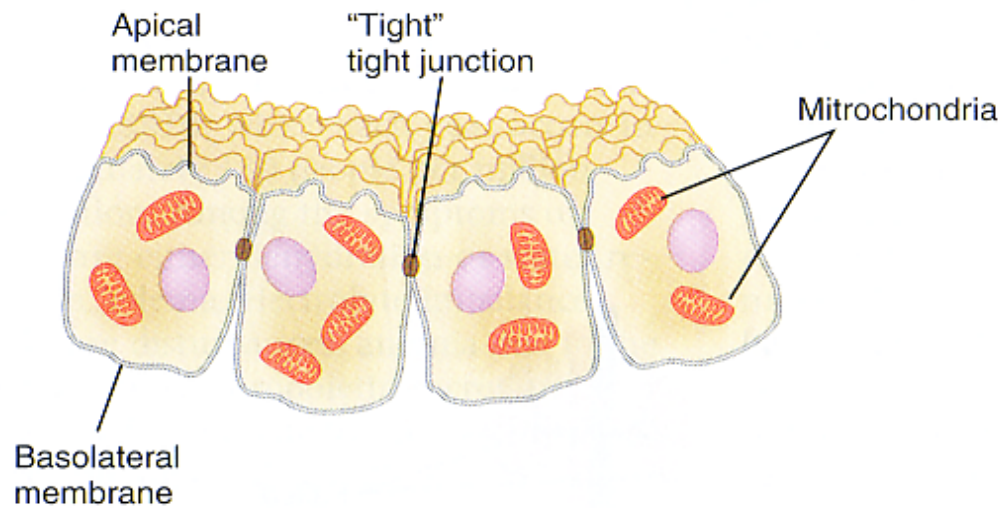


**Figura 12.30** Il sito tubulare di azione dei farmaci diuretici. I diuretici vengono generalmente impiegati per ridurre il volume extracellulare. Essi agiscono prevalentemente attraverso un inibitore del riassorbimento tubulare di ioni  $\text{Na}^+$ . Gli inibitori dell'anidraasi carbonica riducono indirettamente lo scambio di  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  nel tubulo prossimale, diminuendo il numero di ioni  $\text{H}^+$  a disposizione della cellula. Particolarmente efficaci sono i cosiddetti farmaci diuretici che agiscono a livello dell'ansa, che inibiscono il simporto  $\text{Na}^+-2\text{Cl}^- - \text{K}^+$  a livello della porzione spessa ascendente dell'ansa di Henle (Figura 12.24/4). Nel tubulo contorto distale agiscono i tiazidi, che inibiscono in tale sede il simporto  $\text{Na}^+-\text{Cl}^-$ . Gli amiloridi bloccano i canali per l' $\text{Na}^+$  localizzati nelle cellule principali del dotto collettore, mentre gli antagonisti dell'aldosterone inibiscono i recettori per l'aldosterone del tratto d'unione e del dotto collettore (secondo  $\blacksquare$  58).

## La diversa morfologia dell'epitelio prossimale e dell'epitelio distale



(a) Proximal tubule epithelium

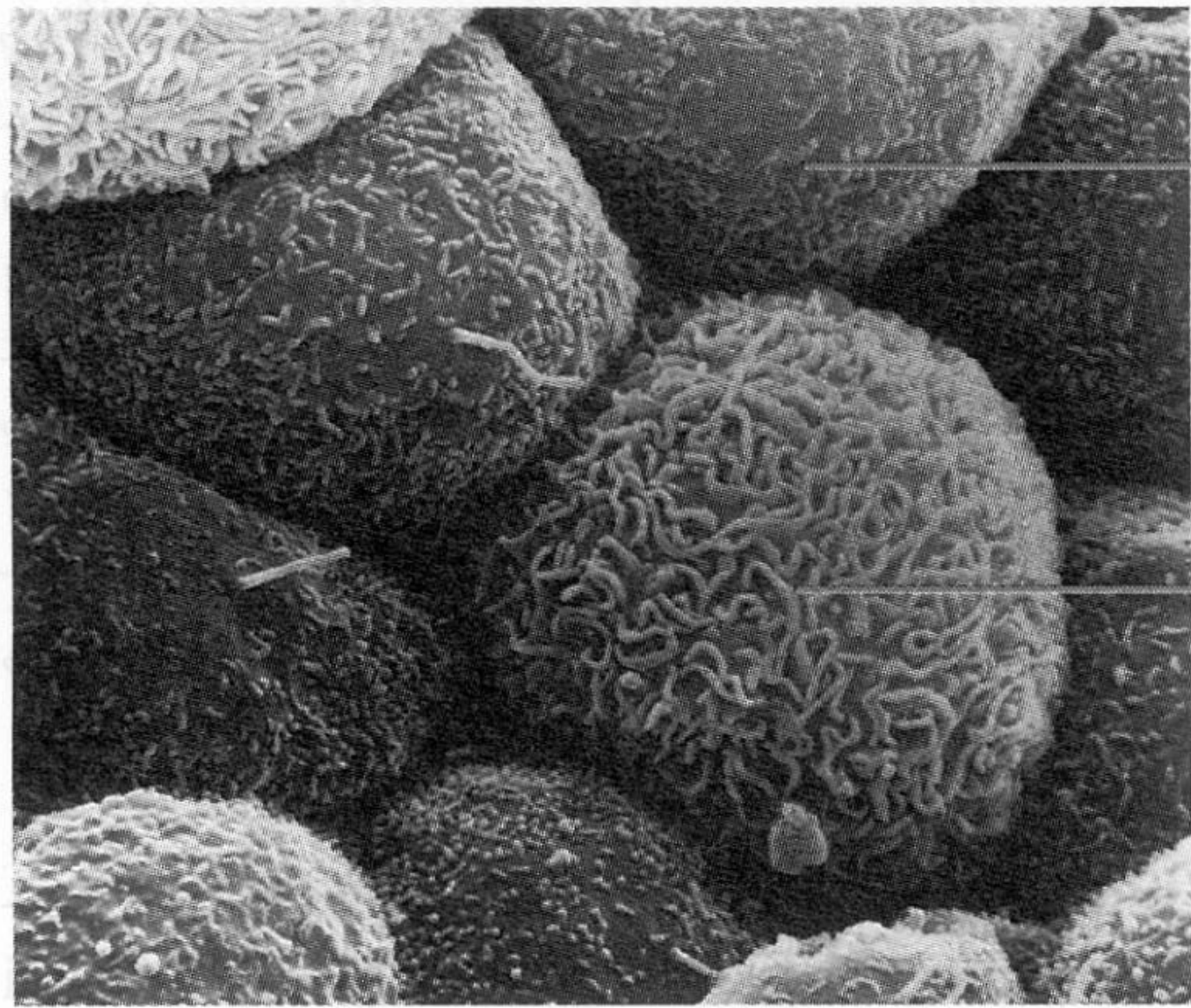


(b) Distal tubule and collecting duct epithelium



# Morfologia delle cellule principali e delle cellule intercalari

---



Cellula principale

Cellula intercalare

# I maggiori sistemi di trasporto del tubulo renale

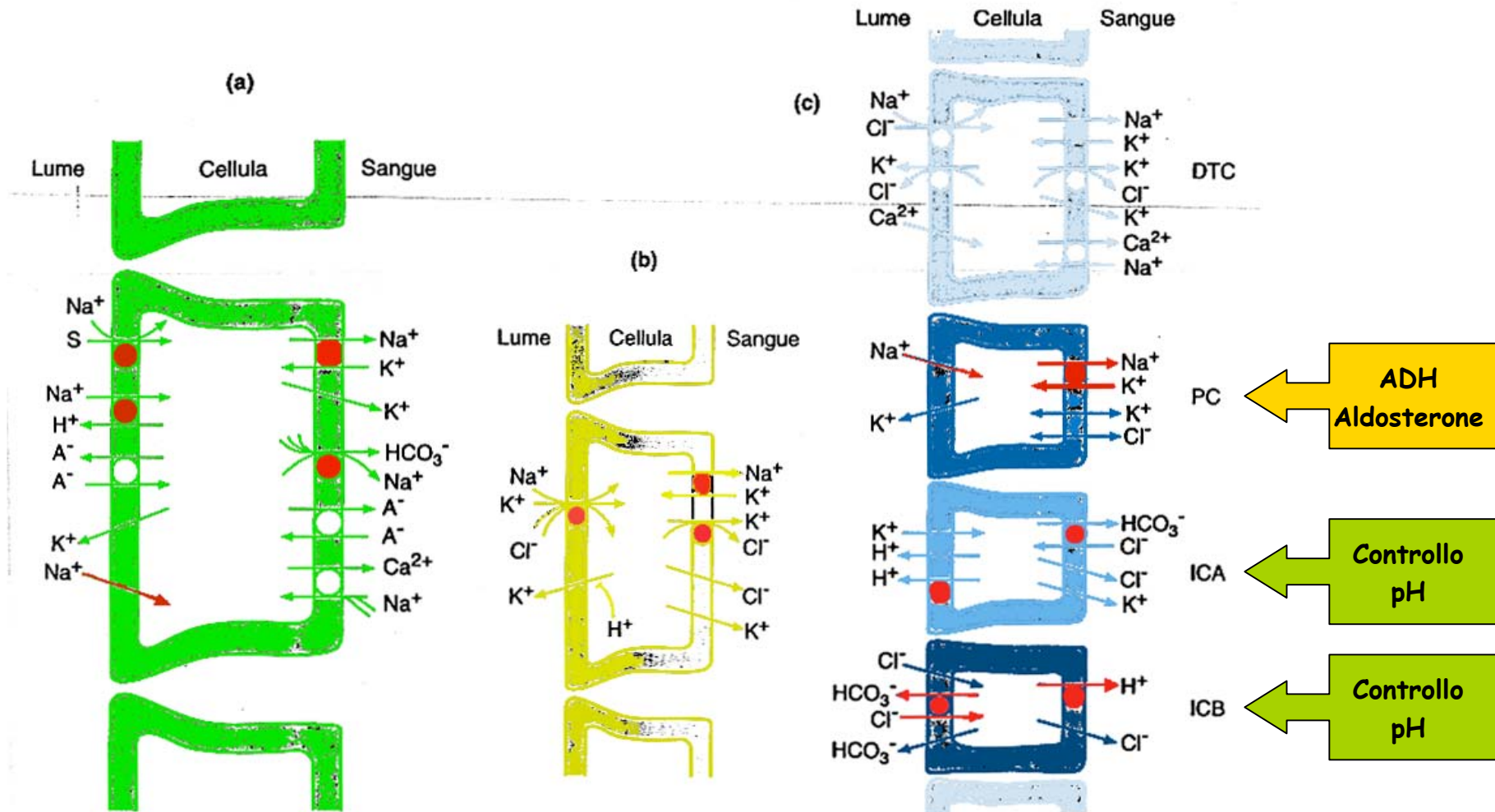


Figura 57-17 In (a) sono illustrati i maggiori sistemi di trasporto nei tubuli renali prossimali; in (b) quelli nella branca ascendente spessa dell'ansa di Henle; in (c) quelli nelle cellule del tubulo distale (DTC), nelle cellule principali (PC), nelle cellule intercalate di tipo A (ICA) e nelle cellule intercalate di tipo B (ICB).

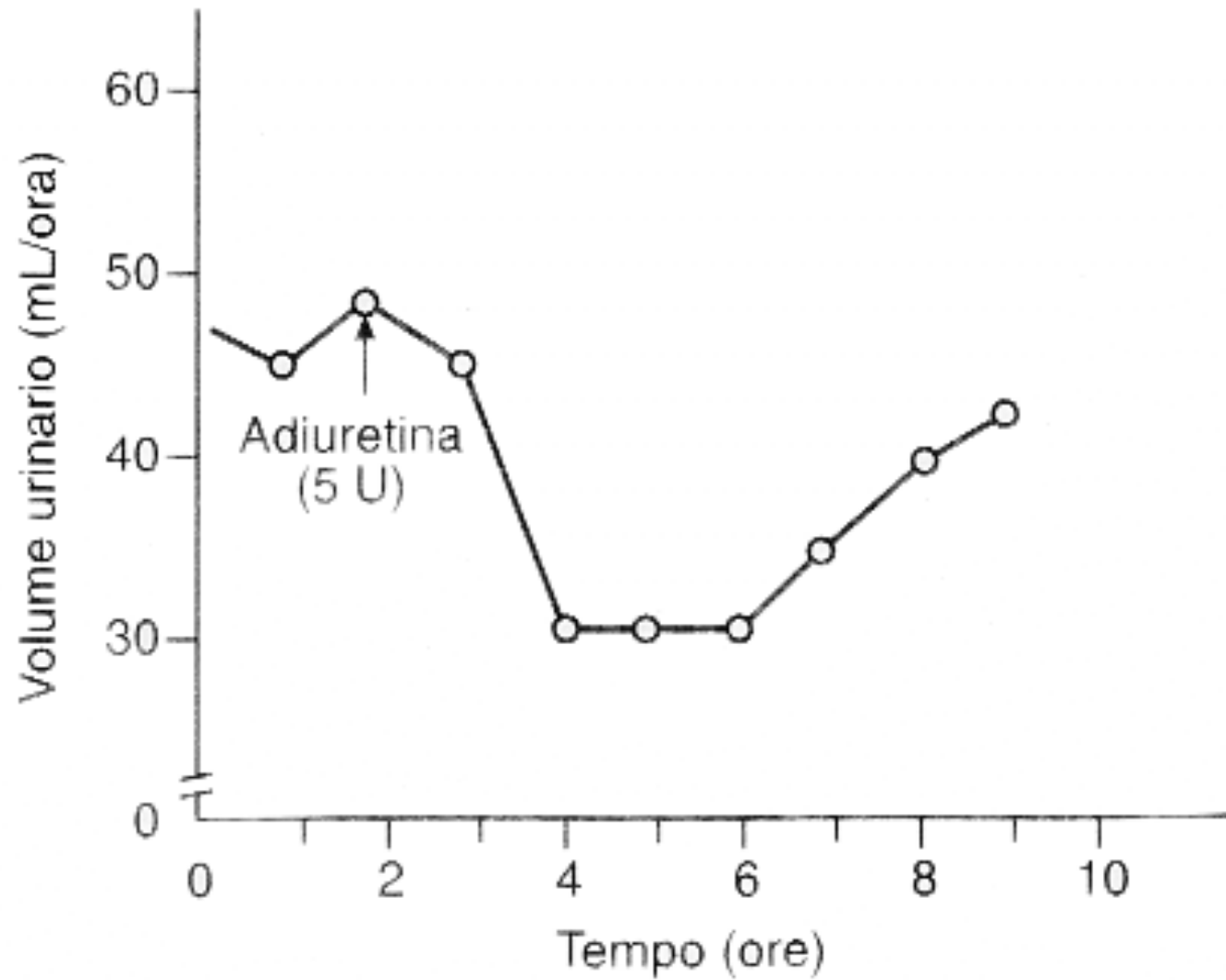




**Figura 13.7** L'assunzione idrica inadeguata e la disidratazione. Un naufrago raggiunge un'isola sulla quale non è disponibile acqua potabile. Attraverso la respirazione e la sudorazione, il soggetto perde continuamente acqua. L'osmolalità del plasma aumenta, si instaura la sensazione di sete e il rene trattiene la massima quantità possibile di acqua. Infine diminuisce anche lo spazio interstiziale.

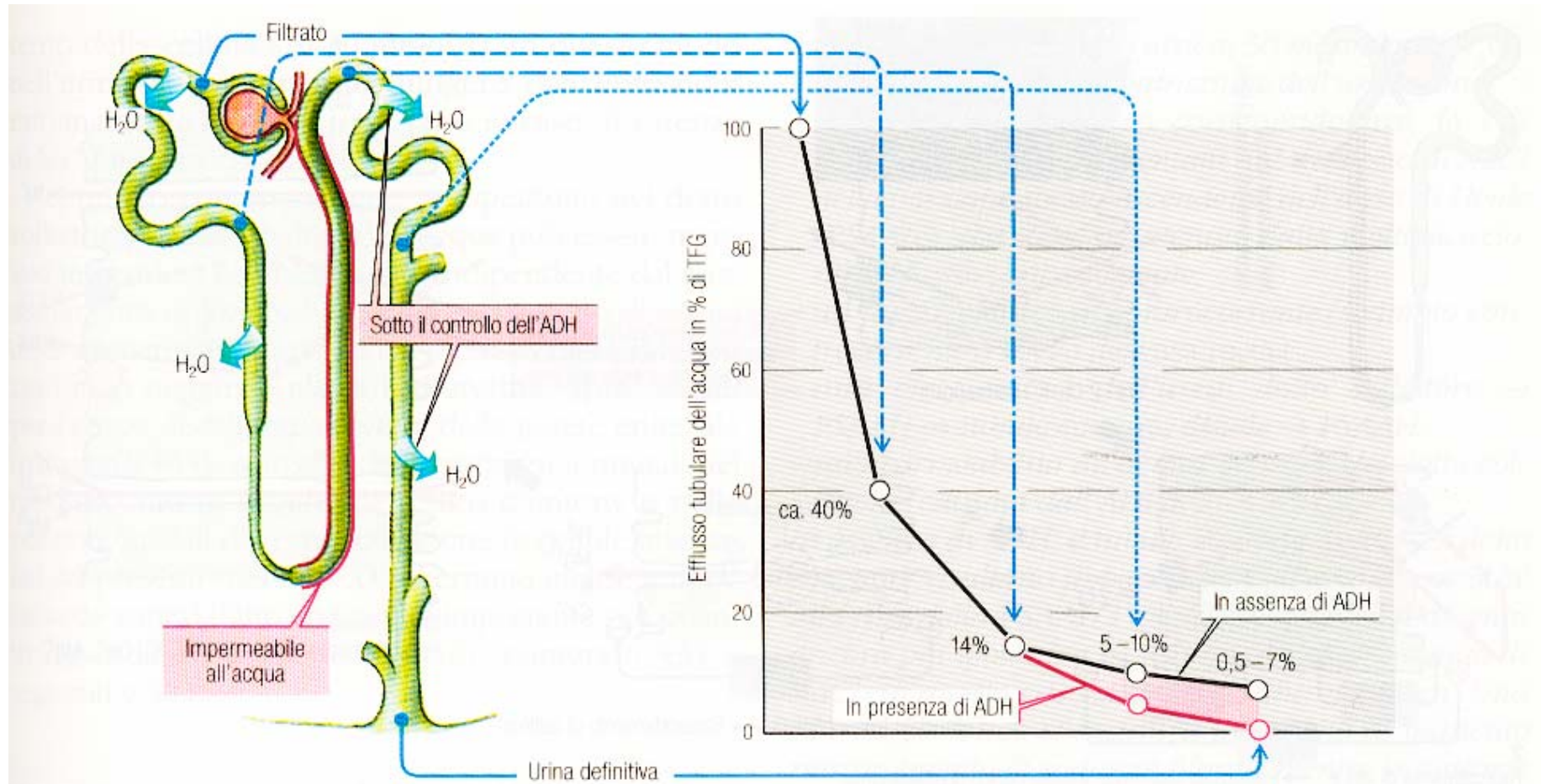
## La rapidità d'azione dell'ormone antidiuretico (ADH)

---





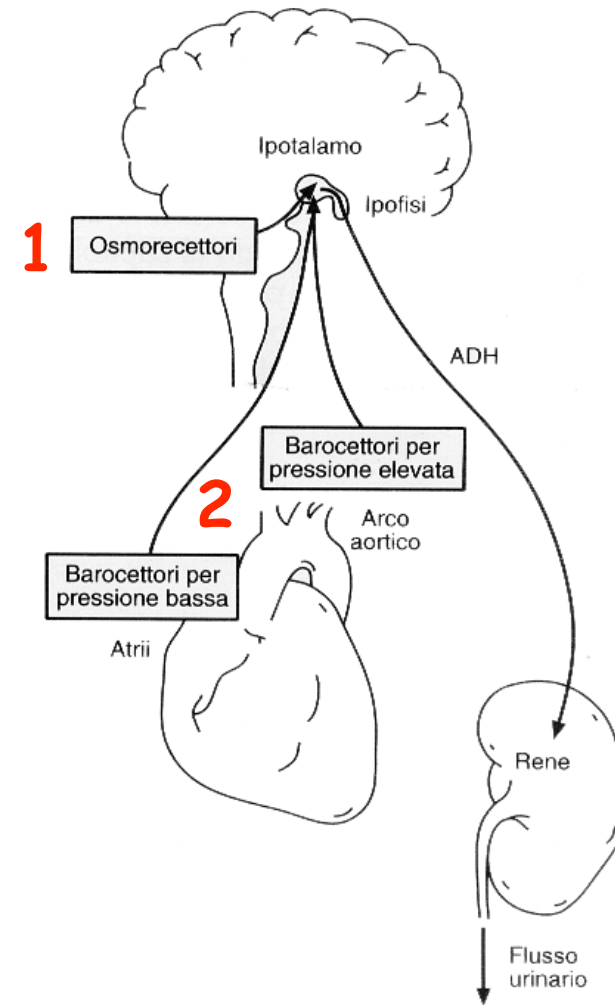
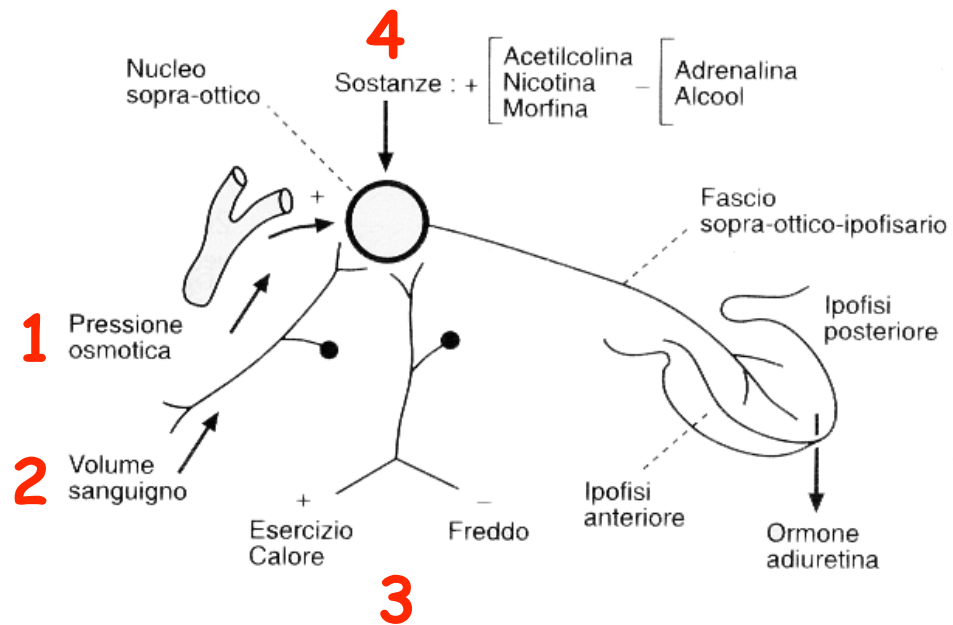
# L'ormone antidiuretico favorisce il riassorbimento d'acqua



**Figura 12.22** Il riassorbimento idrico è completato per circa l'86% già a livello della porzione terminale dell'ansa di Henle. Il tubulo contorto distale e il dotto collettore si trovano sotto il controllo di ADH. In presenza di tale sostanza (in caso di carenza di acqua) anche la restante parte di acqua viene riassorbita, tranne

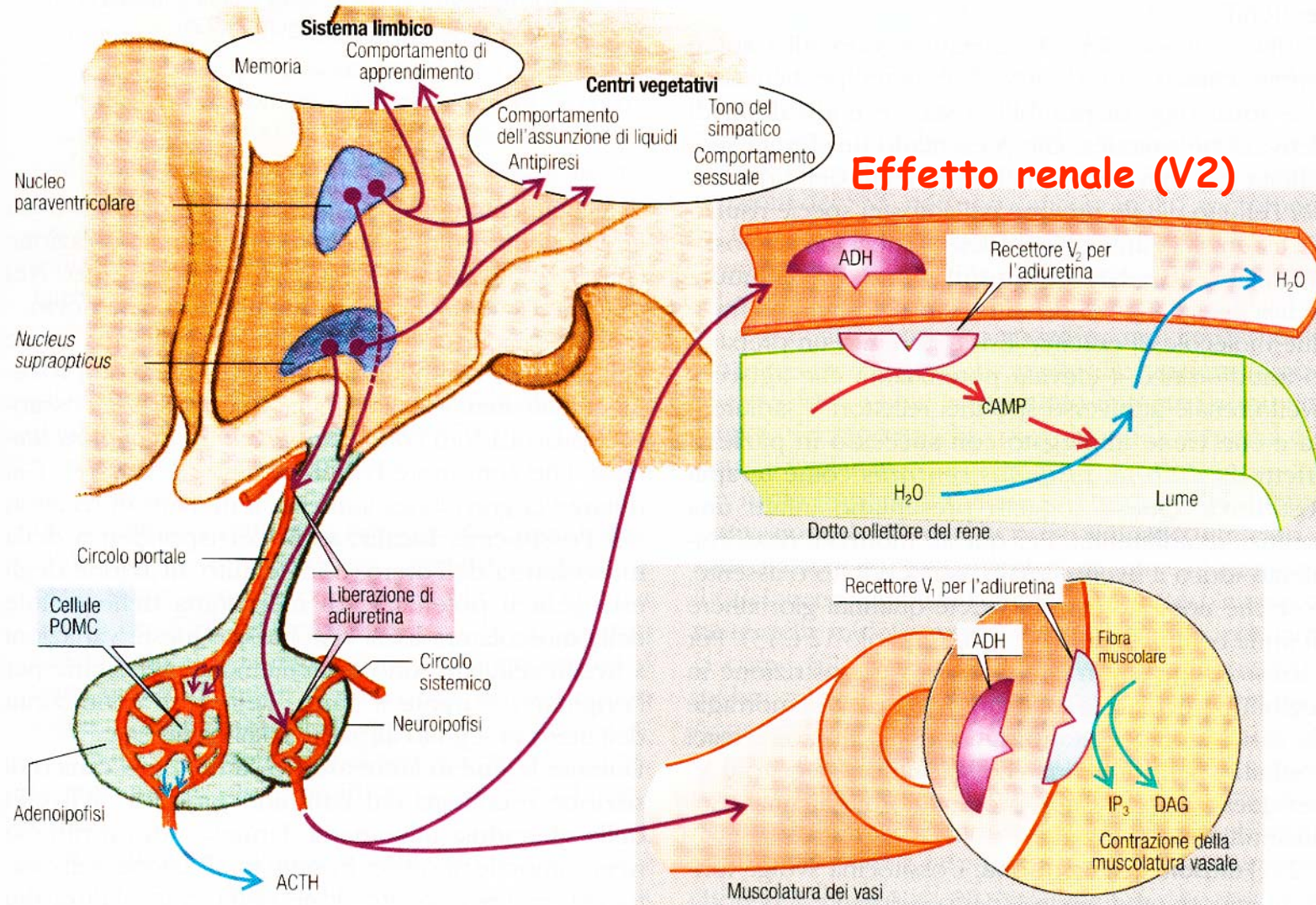
una minima percentuale (inferiore all'1%) dell'acqua filtrata (antidiuresi). D'altra parte, in caso di acqua in eccesso (assenza di rilascio di ADH), l'escrezione frazionata di acqua può superare il 7% (diuresi idrica).

# I fattori che controllano la secrezione di ormone ADH



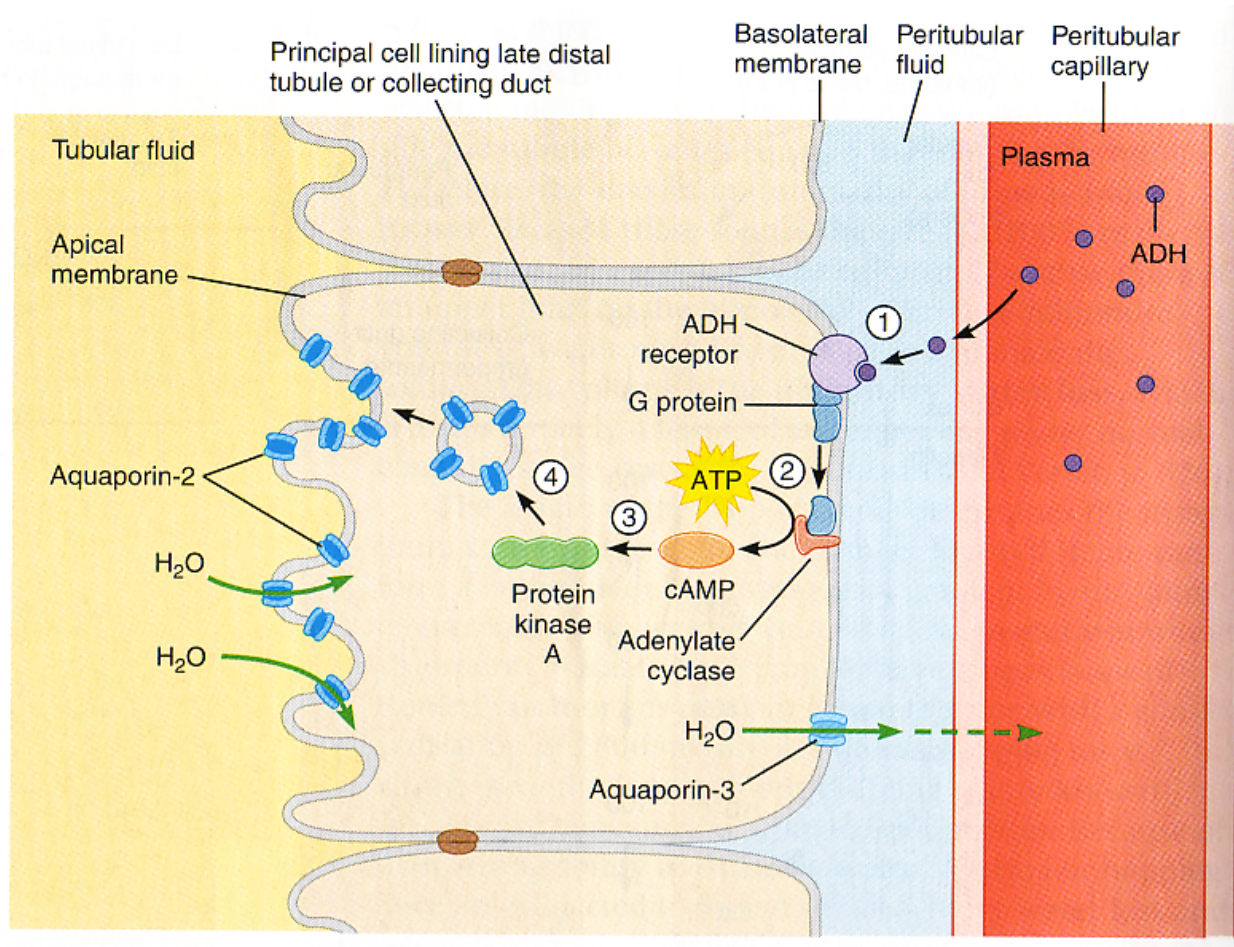


# Produzione ed effetti dell'ormone antidiuretico (ADH)





# Il meccanismo d'azione dell'ormone antidiuretico a livello del tubulo distale (recettore V2)

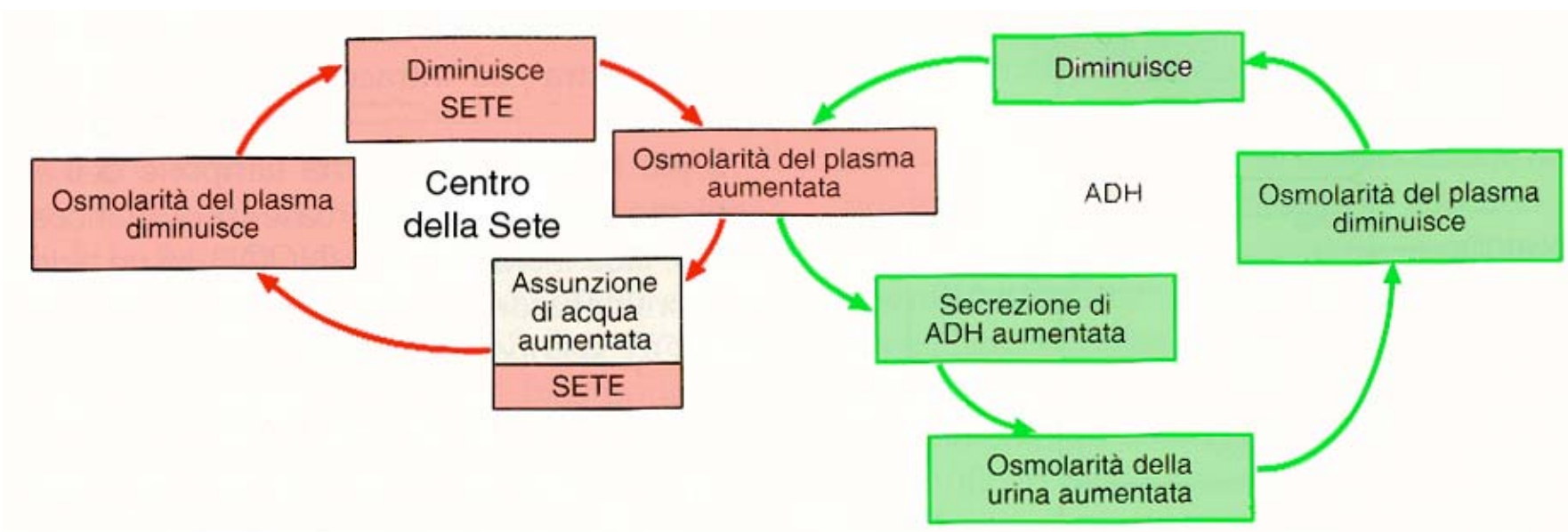


**FIGURE 18.10** Effects of ADH on principal cells lining the late distal tubules and collecting ducts. ① ADH binds to receptors on the membrane of principal cells. ② Activation of a G protein activates the enzyme adenylyl cyclase, which catalyzes the formation of cAMP, which ③ activates protein kinase A. ④ The protein kinase A stimulates insertion of new water channels (aquaporin-2) into the apical membrane, which increases its water permeability.



## Il fenomeno della sete

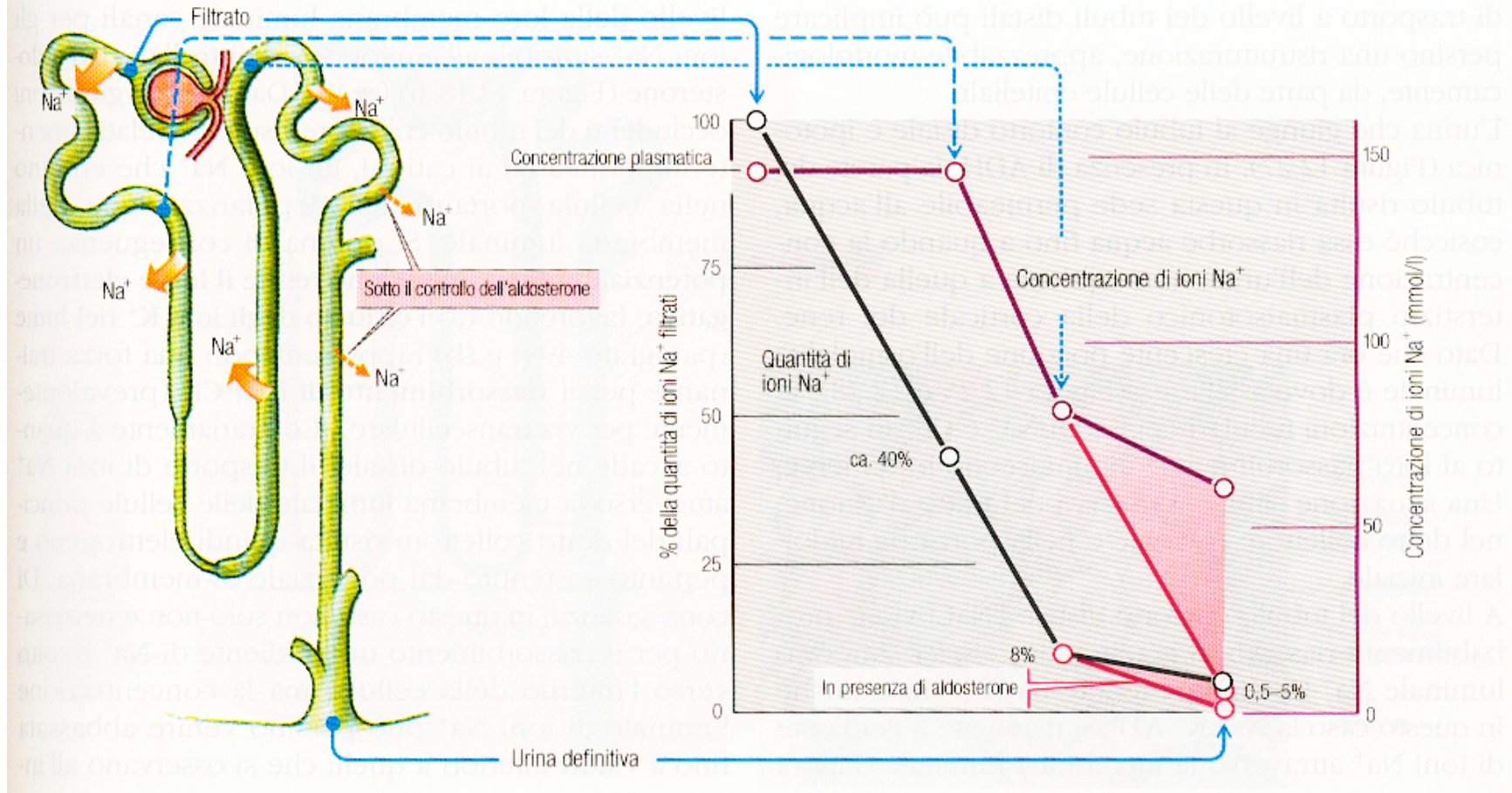
---



# L'ormone aldosterone favorisce il riassorbimento di $\text{Na}^+$

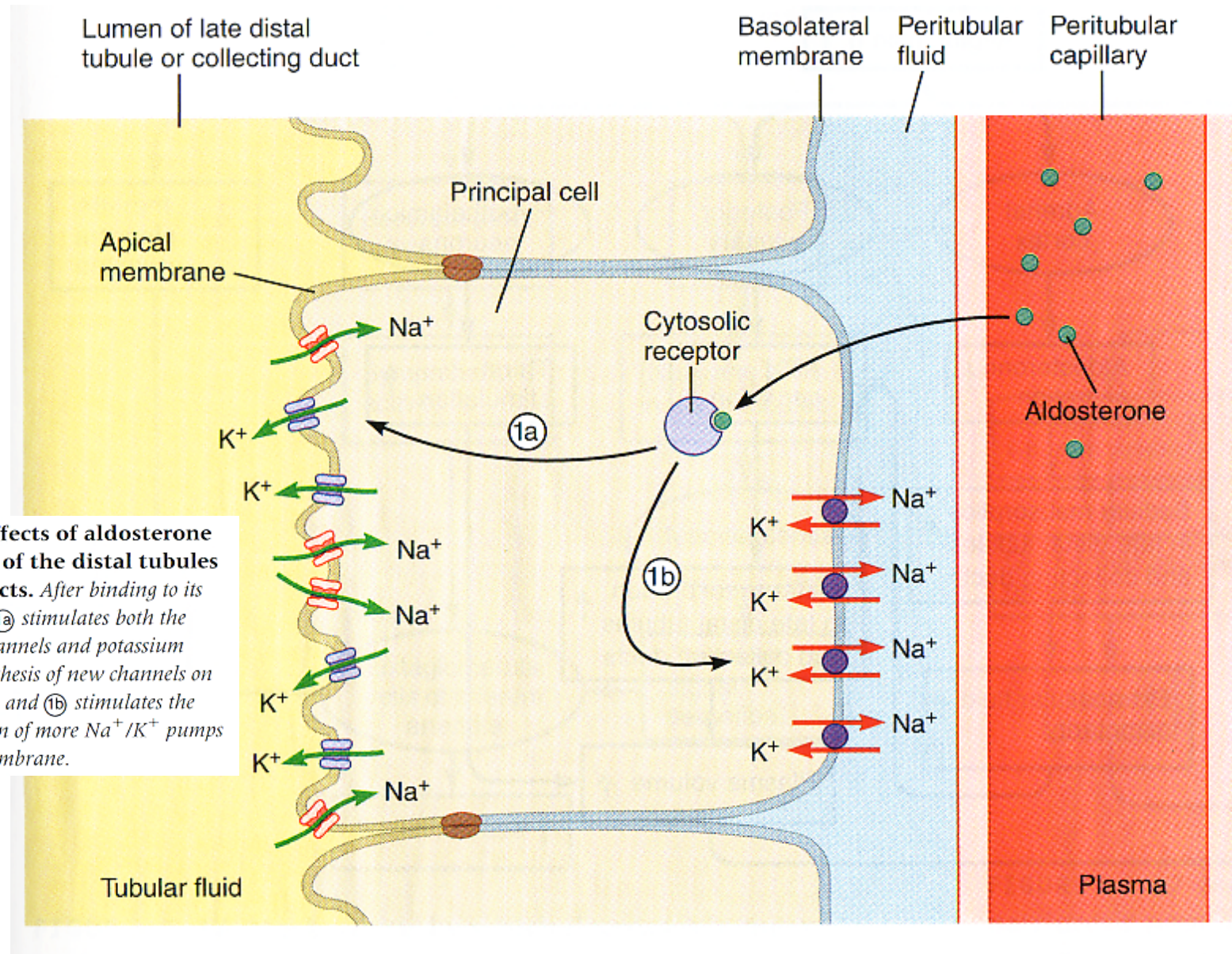
**Figura 12.23** Il riassorbimento di ioni  $\text{Na}^+$  avviene in tutte le porzioni del nefrone e del dotto collettore, dove quest'ultimo e le porzioni terminali del tubulo distale si trovano sotto il controllo dell'aldosterone, che aumenta il riassorbimento degli ioni  $\text{Na}^+$ . In tal modo l'escrezione frazionata di  $\text{Na}^+$  può variare fra lo 0,5 e il 5%. Mentre la concentrazione di  $\text{Na}^+$  nel tubulo prossimale non

varia rispetto a quella plasmatica, a partire dall'ansa di Henle una crescente parte dell'osmolalità del lume viene sostituita dall'urea (Figura 12.25 e 12.28). In questo modo la concentrazione di  $\text{Na}^+$  nell'urina si può abbassare anche fino a raggiungere un valore corrispondente a una piccola percentuale rispetto a quella plasmatica (in caso di carenza di  $\text{Na}^+$ ).





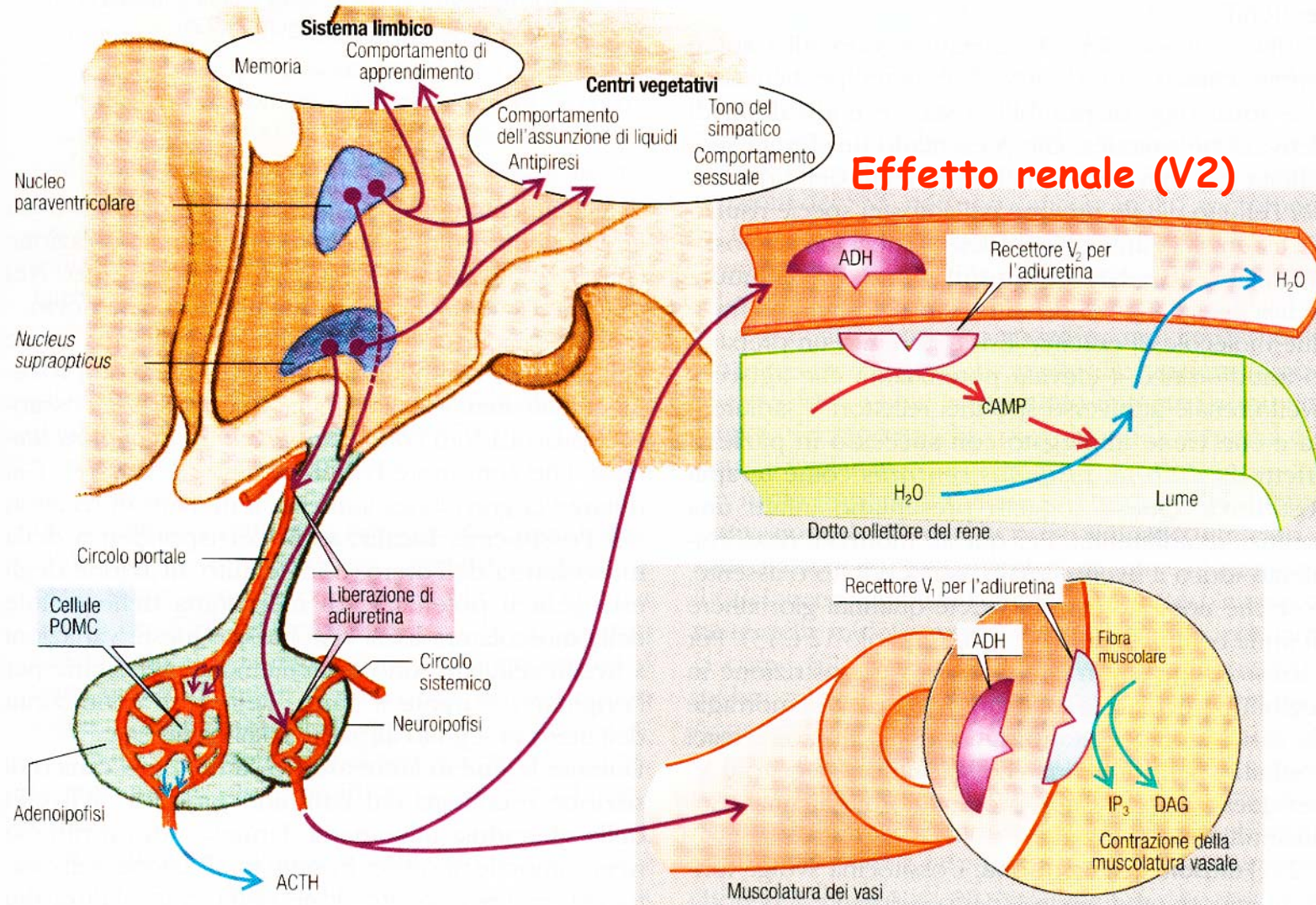
# Il meccanismo d'azione dell'ormone aldosterone



**FIGURE 18.13** Effects of aldosterone on principal cells of the distal tubules and collecting ducts. After binding to its receptor, aldosterone (1a) stimulates both the opening of sodium channels and potassium channels and the synthesis of new channels on the apical membrane, and (1b) stimulates the synthesis and insertion of more Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> pumps on the basolateral membrane.



# Produzione ed effetti dell'ormone antidiuretico (ADH)

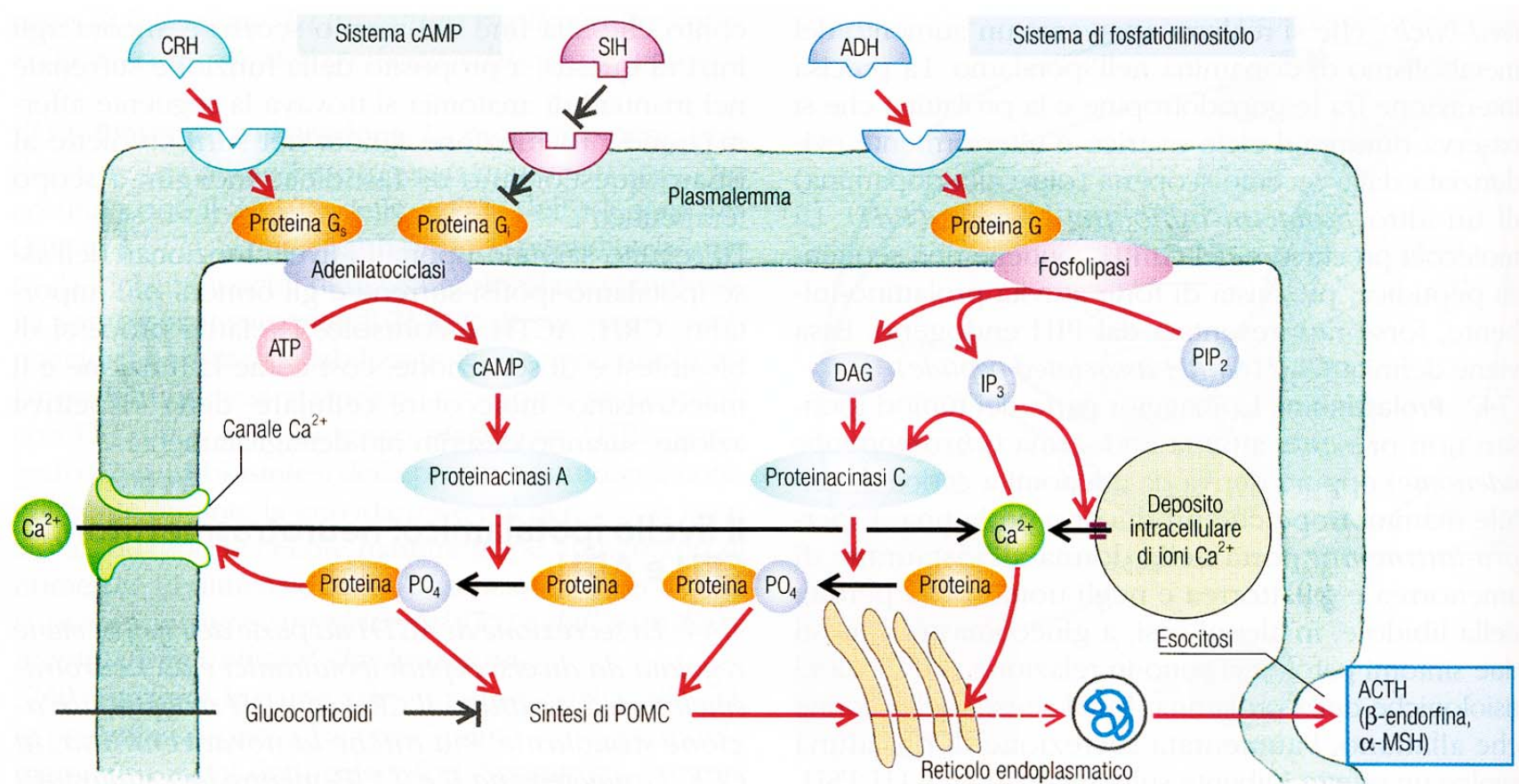


## Effetto sistemico (V1)



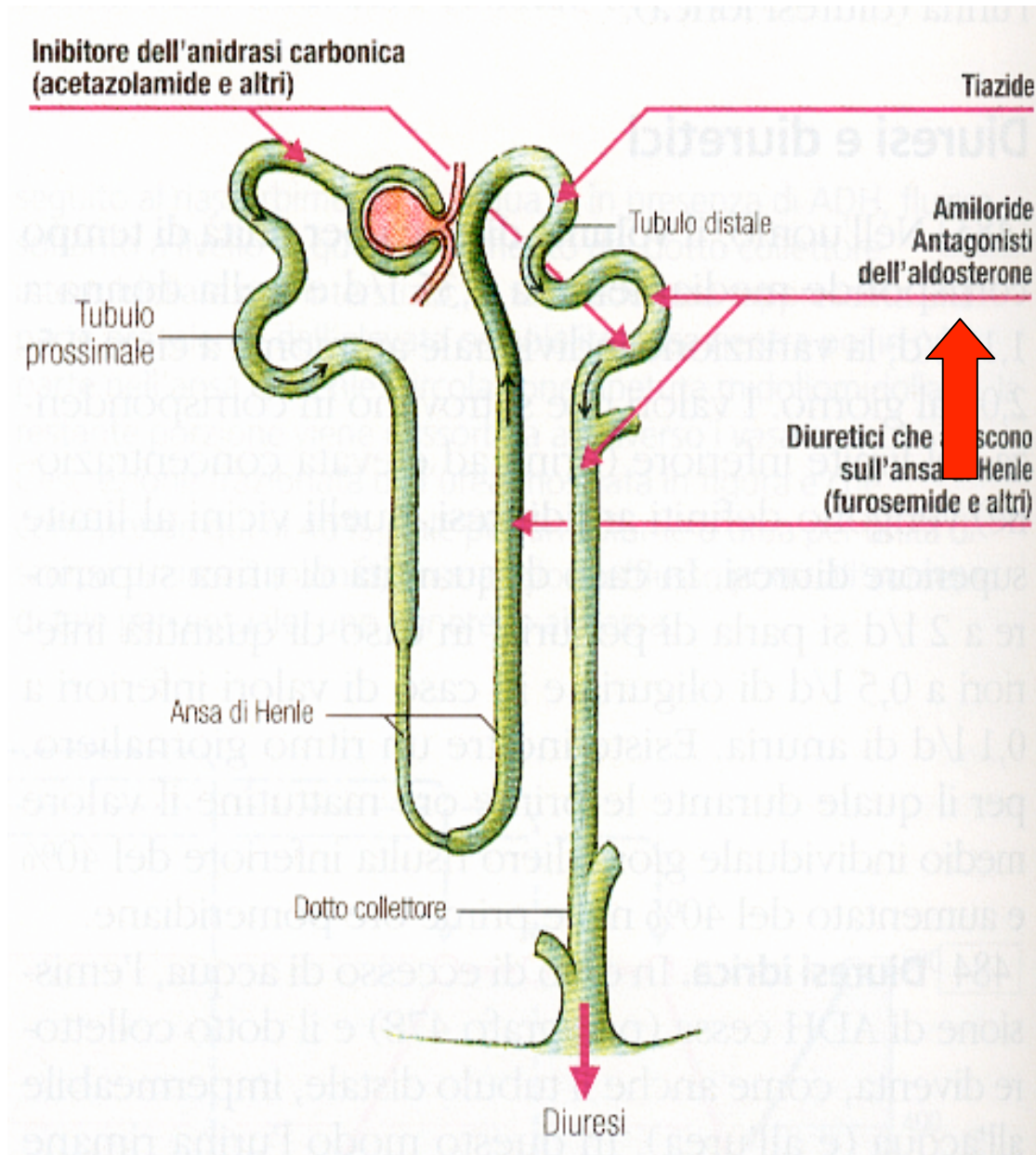
# La regolazione della liberazione dell'ormone aldosterone

## - Sinergismo ADH-aldosterone!



**Figura 17.24** La regolazione della sintesi e della liberazione dei peptidi POMC da parte di una cellula dell'adenipofisi. Il principale stimolante è rappresentato dal CRH (cAMP come *second messenger*), che agisce in modo sinergico con l'adiuretina (ADH), la quale attiva il sistema del fosfatidilinositolo. Inoltre,

diversi altri elementi ipotalamici (ad esempio l'inibizione mediante SIH) e ipofisari influiscono sulla secrezione di ACTH. L'inibizione della sintesi e della liberazione dei peptidi POMC avviene prevalentemente ad opera di glucocorticoidi (retroazione negativa).



## I farmaci diuretici

**Figura 12.30** Il sito tubulare di azione dei farmaci diuretici. I diuretici vengono generalmente impiegati per ridurre il volume extracellulare. Essi agiscono prevalentemente attraverso un inibitore del riassorbimento tubulare di ioni  $\text{Na}^+$ . Gli inibitori dell'anidraasi carbonica riducono indirettamente lo scambio di  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  nel tubulo prossimale, diminuendo il numero di ioni  $\text{H}^+$  a disposizione della cellula. Particolarmente efficaci sono i cosiddetti farmaci diuretici che agiscono a livello dell'ansa, che inibiscono il simporto  $\text{Na}^+-2\text{Cl}^--\text{K}^+$  a livello della porzione spessa ascendente dell'ansa di Henle (Figura 12.24/4). Nel tubulo contorto distale agiscono i tiazidi, che inibiscono in tale sede il simporto  $\text{Na}^+-\text{Cl}^-$ . Gli amiloridi bloccano i canali per l' $\text{Na}^+$  localizzati nelle cellule principali del dotto collettore, mentre gli antagonisti dell'aldosterone inibiscono i recettori per l'aldosterone del tratto d'unione e del dotto collettore (secondo 58).



# I maggiori sistemi di trasporto del tubulo renale

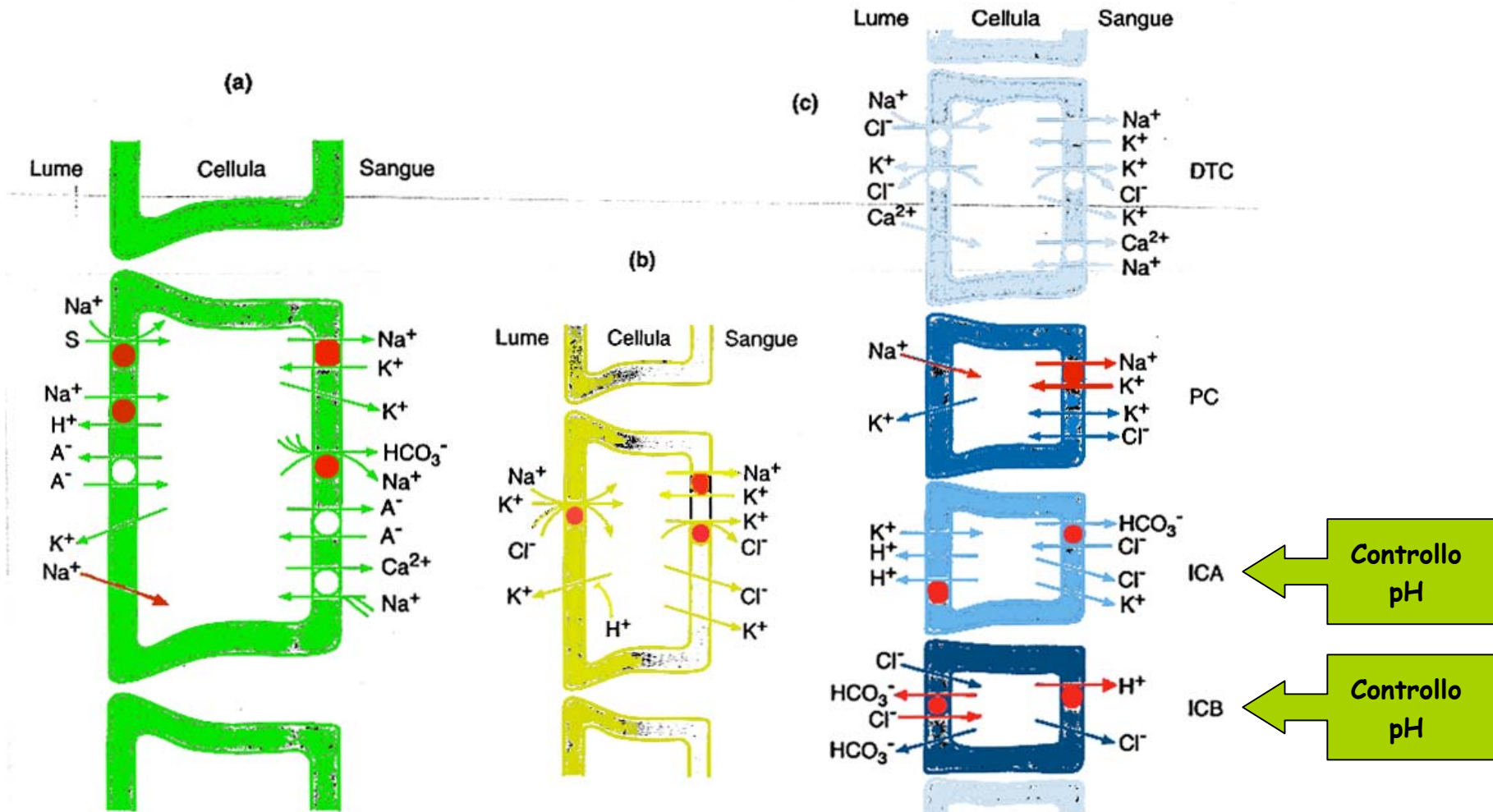
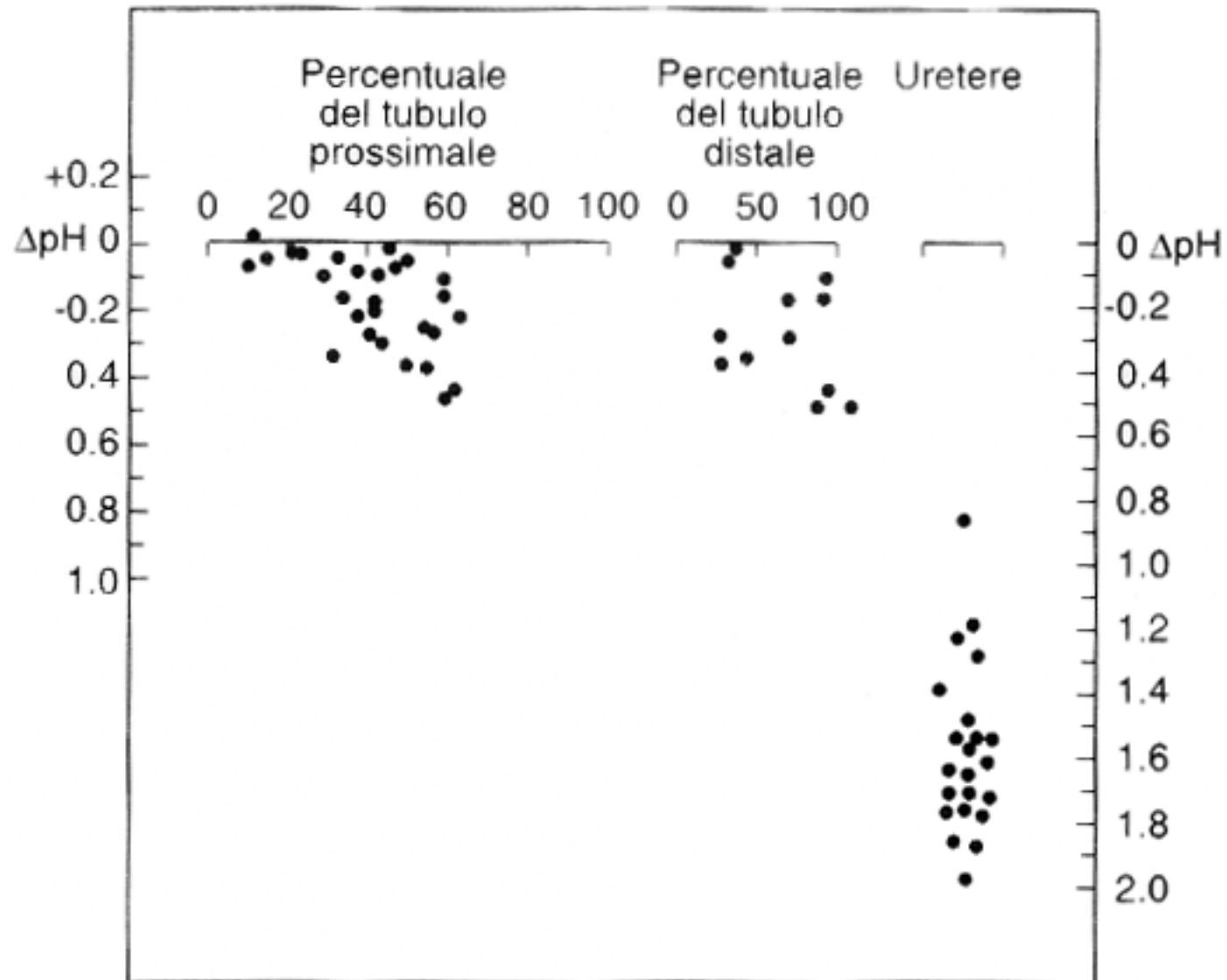


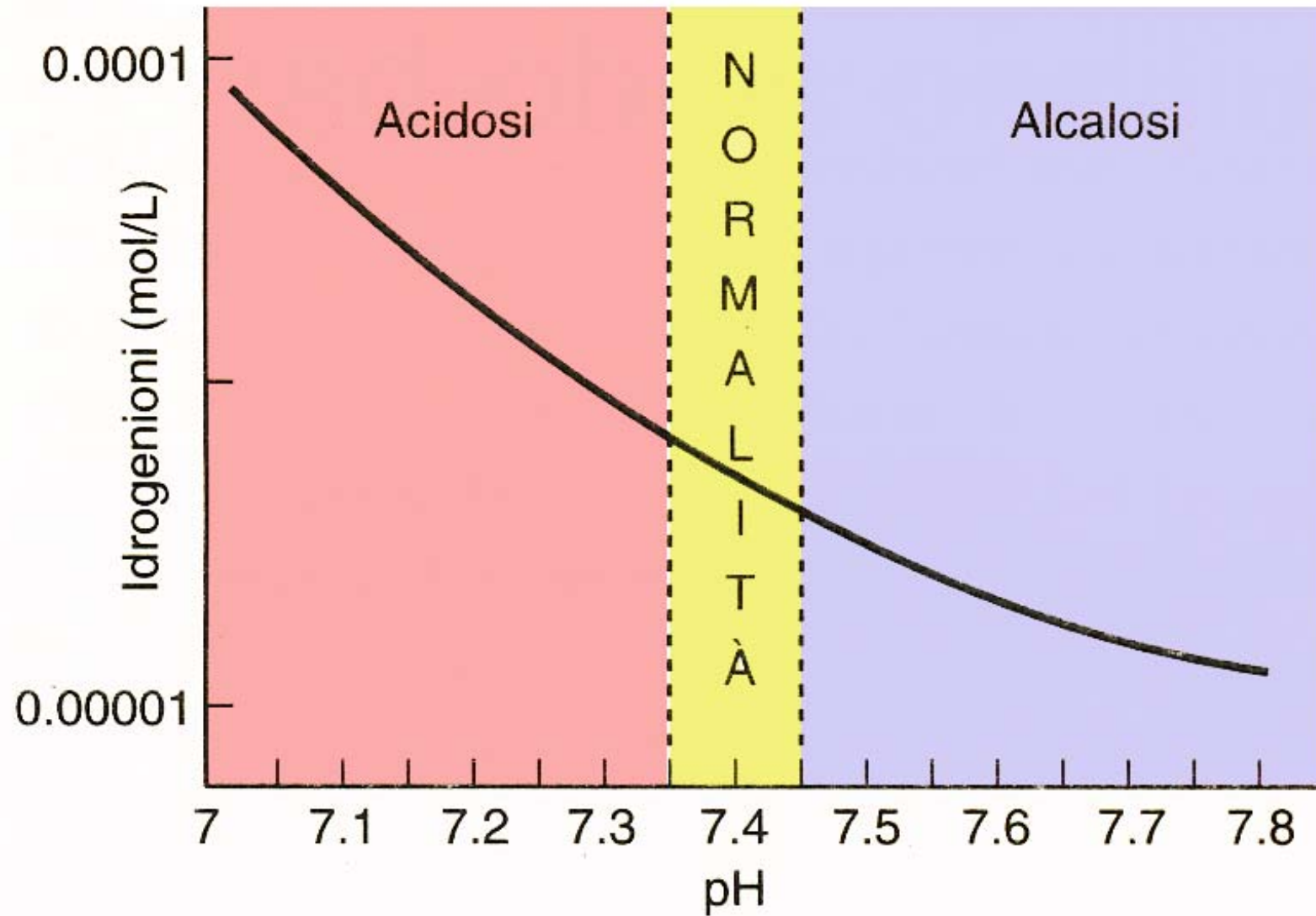
Figura 57-17 In (a) sono illustrati i maggiori sistemi di trasporto nei tubuli renali prossimali; in (b) quelli nella branca ascendente spessa dell'ansa di Henle; in (c) quelli nelle cellule del tubulo distale (DTC), nelle cellule principali (PC), nelle cellule intercalate di tipo A (ICA) e nelle cellule intercalate di tipo B (ICB).

## La variazione del pH lungo il tubulo renale

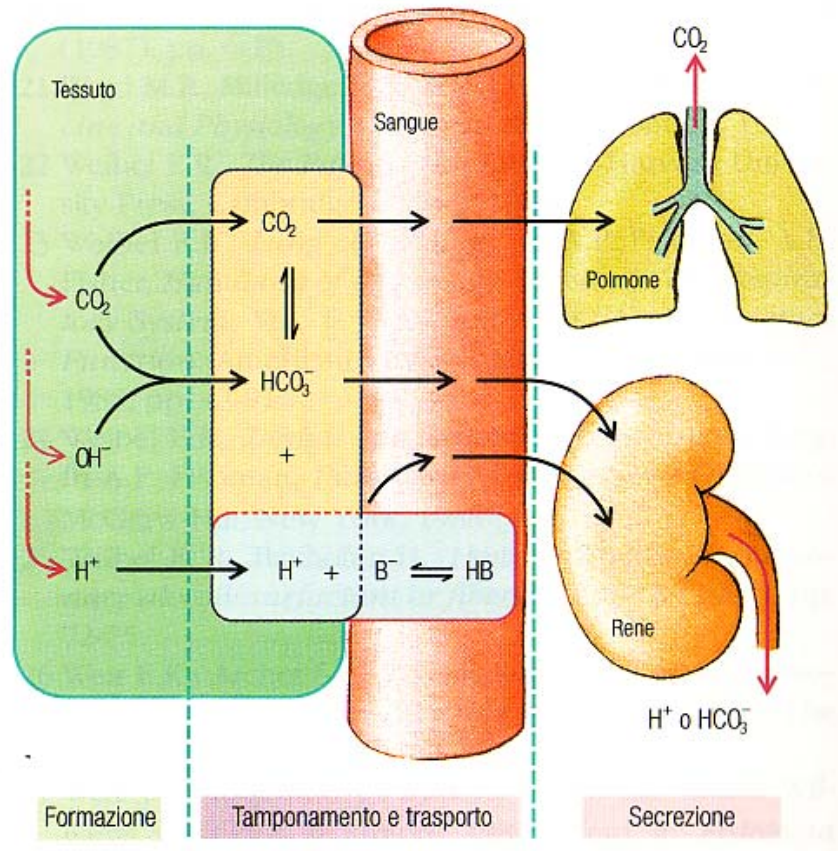




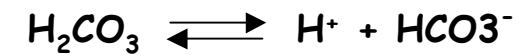
## I valori fisiologici del pH



# I sistemi tampone



## Sistema tampone ac. carbonico - bicarbonato



## Sistema tampone dei fosfati



## Sistema tampone delle proteine

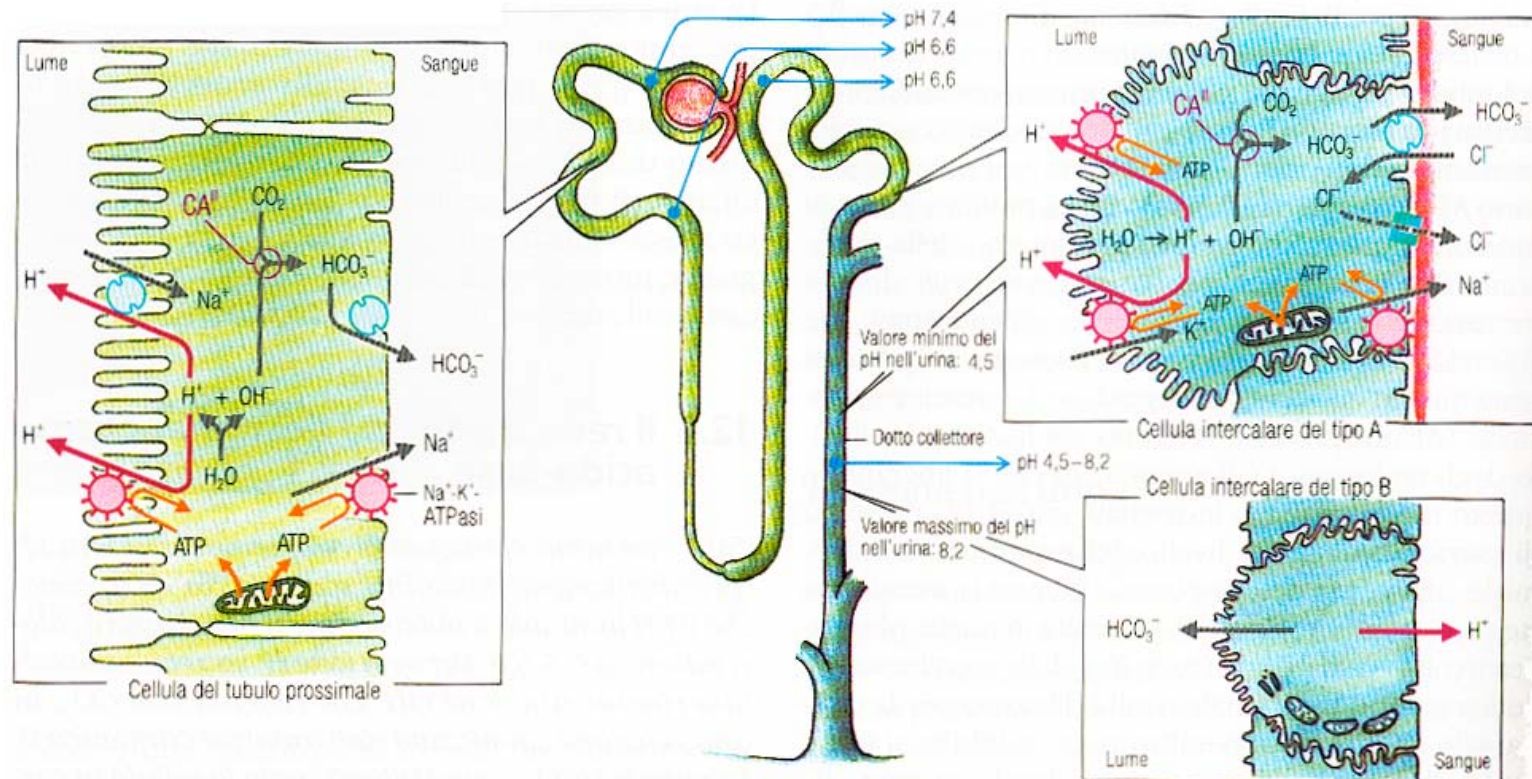


**Figura 11.1** Il bilancio acido-base dell'organismo.

Durante i processi metabolici nell'organismo si formano, oltre al  $\text{CO}_2$ , anche ioni  $\text{H}^+$  e  $\text{OH}^-$ , che successivamente si legheranno alle sostanze tampone presenti nei tessuti. Con il flusso ematico queste sostanze giungono nella sede di escrezione: il polmone e, rispettivamente, il rene. Il rapporto  $\text{B}^-/\text{HB}$  indica il sistema dei tamponi non bicarbonato.



# Le cellule intercalate controllano il riassorbimento di ioni $H^+$ e $HCO_3^-$

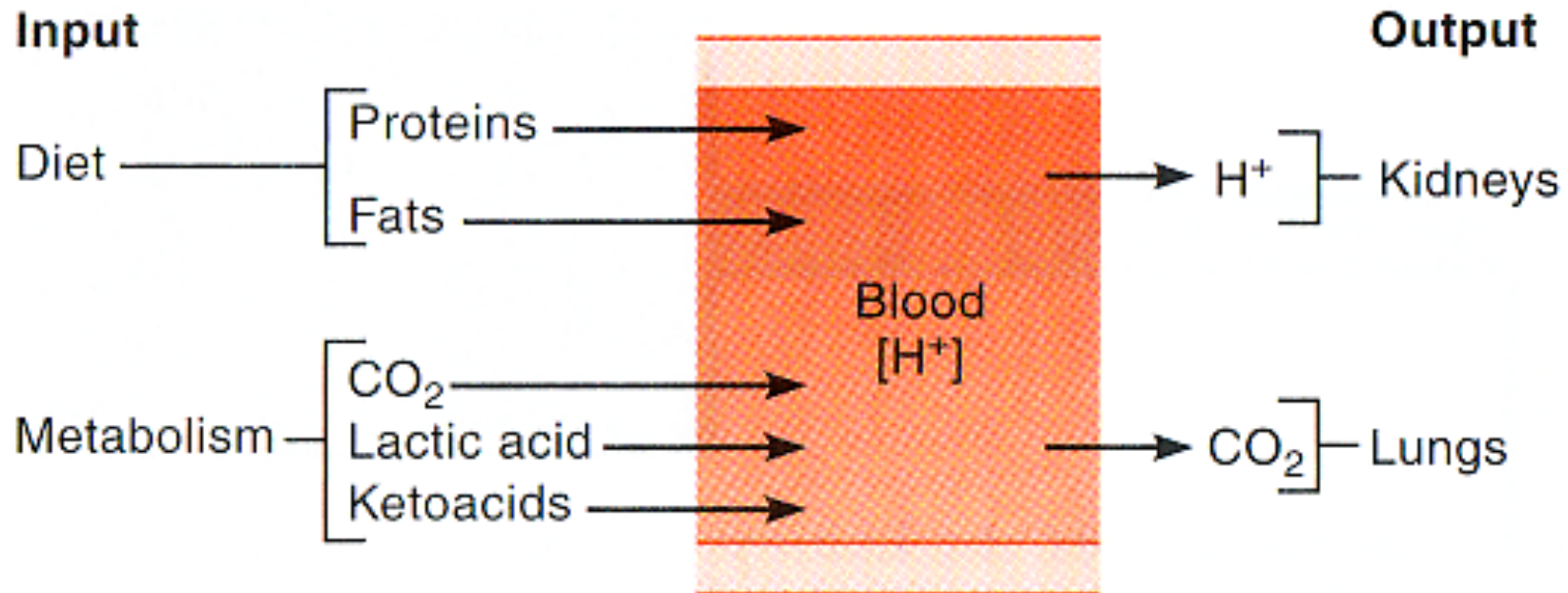


**Figura 12.36** La secrezione di ioni  $H^+$ . Nel tubulo prossimale gli ioni  $H^+$  titolano nel lume il bicarbonato<sup>-</sup> e il fosfato<sup>2-</sup> filtrati a livello glomerulare (Figure 12.37 e 12.38). In tal modo il valore di pH nel lume si abbassa fino a raggiungere approssimativamente 6,4-6,8. La secrezione di ioni  $H^+$  che si verifica a livello dell'ansa di Henle mantiene questo gradiente transepiteliale di ioni  $H^+$ . In entrambe le porzioni del tubulo, per questo processo risulta responsabile soprattutto il carrier di scambio  $Na^+-H^+$ , localizzato a livello della membrana luminale (in alto a sinistra). Più a valle, il valore di pH del lume può essere abbassato ulteriormente sia nel tratto d'unione sia nel dotto collettore corticale e in quello midollare grazie alla secrezione attiva primaria di ioni  $H^+$  da parte delle cellule intercalari del tipo A. In caso di acidosi il pH può

abbassarsi fino a raggiungere un valore di circa 4,5! Non è ancora del tutto chiaro se davvero, come indicato in figura in alto a destra, la  $H^+-K^+$ -ATPasi e la  $H^+$ -ATPasi risultino localizzate nelle medesime cellule A, e quale contributo quantitativo esse diano alla secrezione di ioni  $H^+$ . In caso di metabolismo alcalino, le cellule intercalari sono in grado di secernere bicarbonato (al posto degli ioni  $H^+$ ; stato funzionale B, in basso a destra). In questo caso i carrier risultano incorporati nella membrana in modo "invertito", cosicché il pH dell'urina aumenta fino a raggiungere un valore di 8,2.  $CA^II$  = anidrasi carbonica II citoplasmatica. Nelle cellule del tipo B una parte dei carrier risulta incorporata nella membrana in modo "invertito", rispetto alle cellule del tipo A.

## Il controllo del pH

---

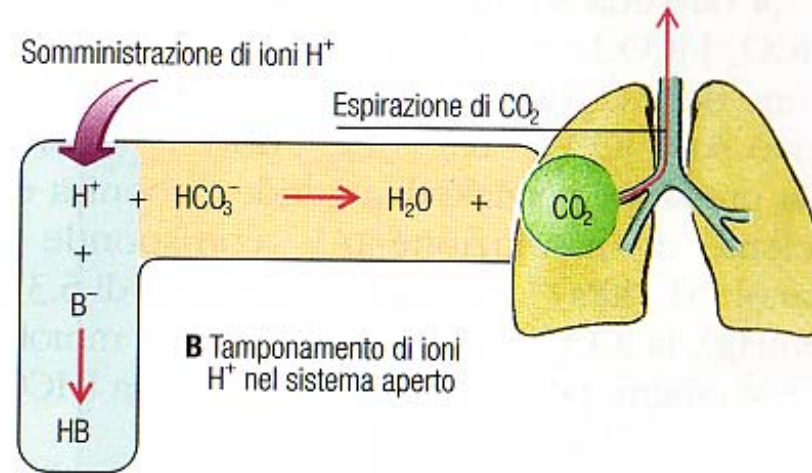
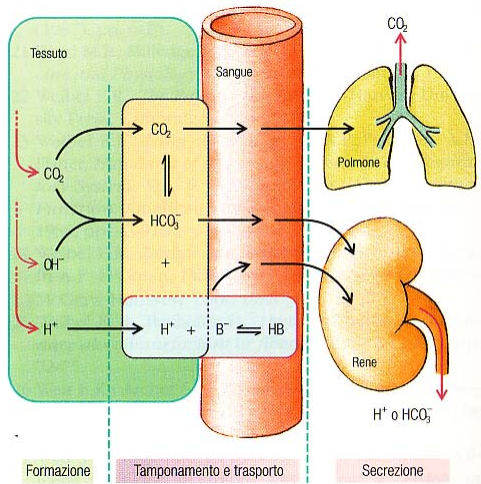


**FIGURE 18.23** Inputs and outputs of acid to the blood.

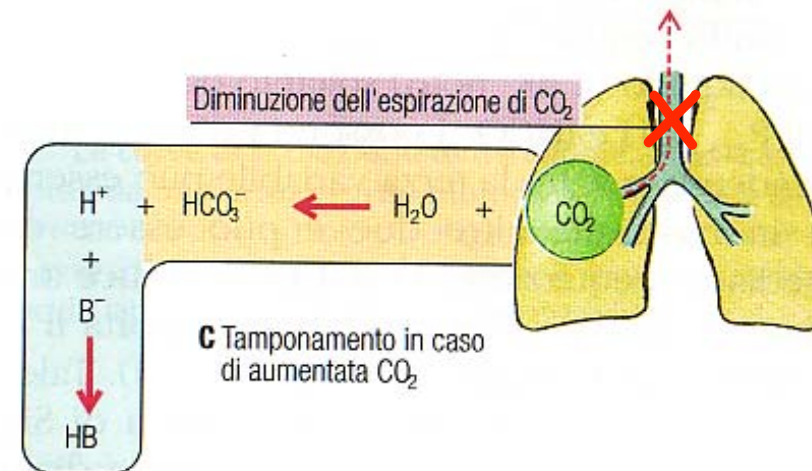
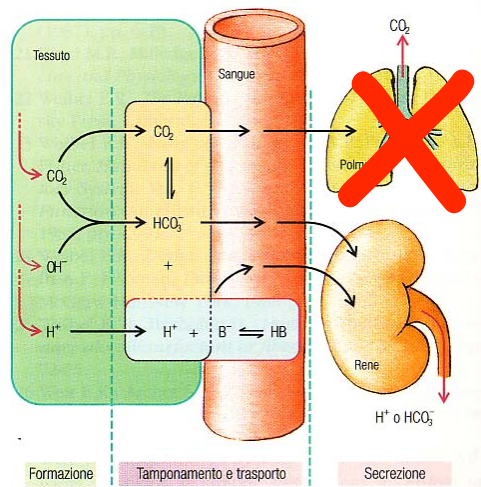
*Whereas diet is the primary contributor of acids to the blood, cellular metabolism also generates acids. To compensate for acid inputs, the kidneys excrete hydrogen ions and the respiratory system clears the blood of carbon dioxide.*



# Acidosi metabolica



# Acidosi respiratoria

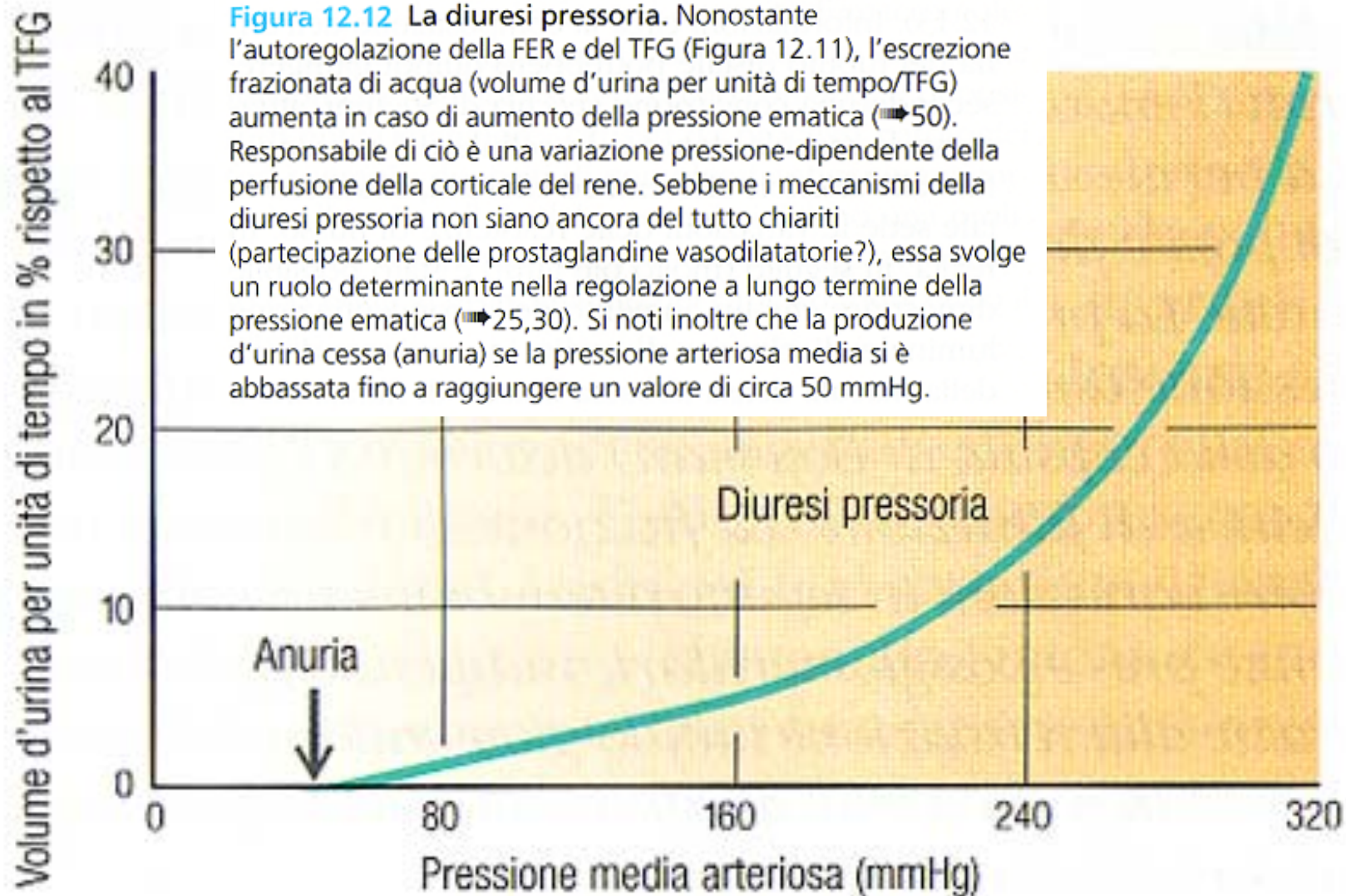


**TABLE 17.2 SITES AT WHICH SUBSTANCES ARE REABSORBED AND SECRETED ACROSS RENAL TUBULES**

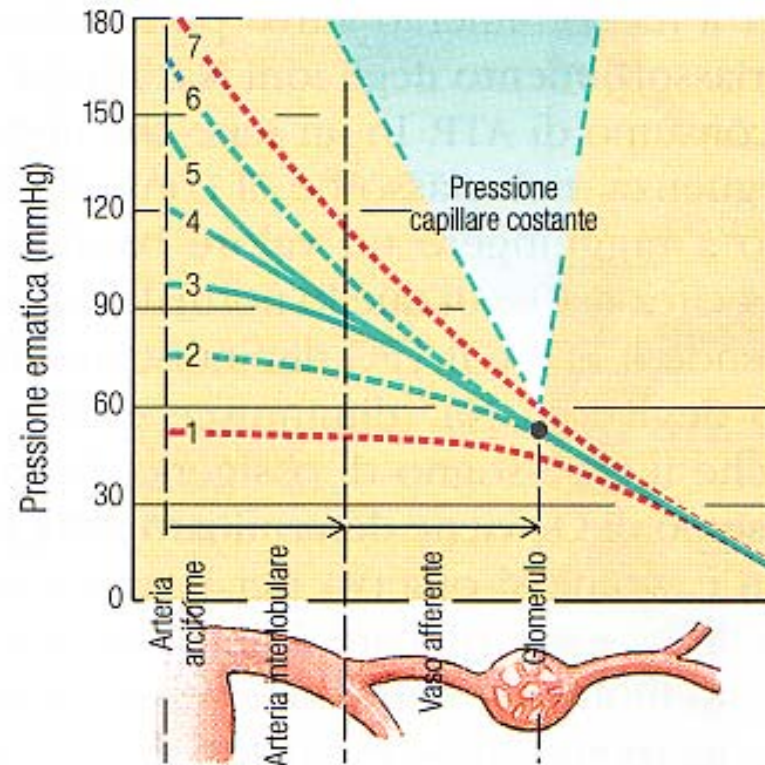
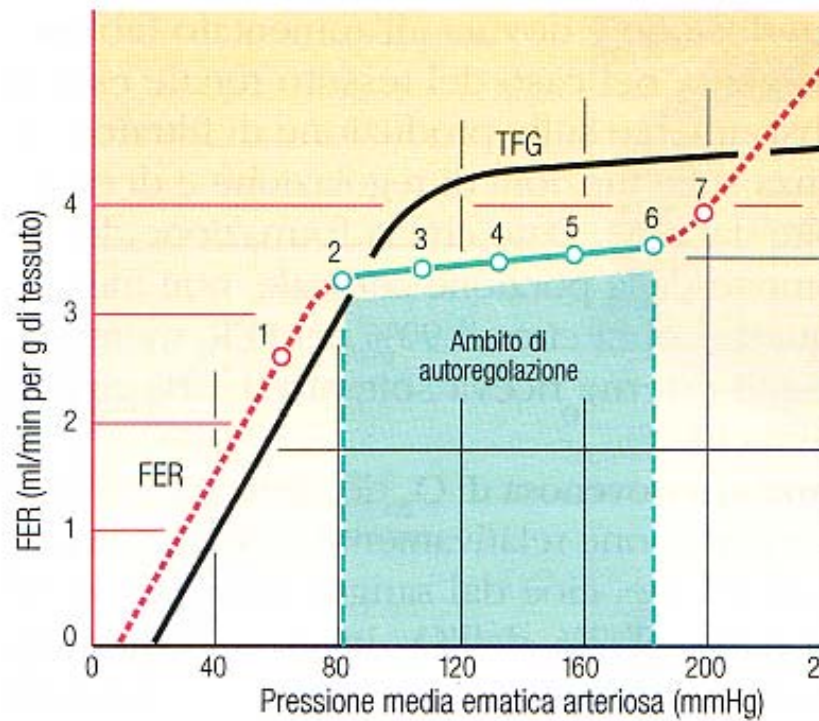
<b>TUBULE SEGMENT</b>	<b>SUBSTANCES REABSORBED</b>	<b>SUBSTANCES SECRETED</b>
Proximal tubule	Na <sup>+</sup> Cl <sup>-</sup> K <sup>+</sup> Ca <sup>2+</sup> HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> Water	Glucose Amino acids Vitamins Urea Choline H <sup>+</sup>
Loop of Henle (descending limb)	Water	
Loop of Henle (ascending limb)	Na <sup>+</sup> Cl <sup>-</sup> K <sup>+</sup>	Mg <sup>2+</sup> Ca <sup>2+</sup>
Distal tubule	Na <sup>+</sup> Ca <sup>2+</sup> Cl <sup>-</sup> Water	K <sup>+</sup> H <sup>+</sup>
Collecting duct	Na <sup>+</sup> K <sup>+</sup> Cl <sup>-</sup> Ca <sup>2+</sup>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> H <sup>+</sup> Urea Water K <sup>+</sup> H <sup>+</sup>



## La diuresi è funzione della pressione arteriosa



# La regolazione del flusso renale



**Figura 12.11** Il meccanismo di autoregolazione del rene. La perfusione della porzione corticale del rene (FER) rimane essenzialmente costante anche in caso di oscillazioni della pressione ematica media sistemica in un ambito di valori compresi fra 80 e 170 mmHg. Di conseguenza anche il tasso di filtrazione glomerulare (TFG) rimane costante. Tale variazione autoregolatoria delle resistenze intrarenali dei flussi sembra verificarsi in caso di discostamenti lievi (3 e 5) dalla pressione normale (4) nelle arterie interlobulari, e, in caso di discostamenti più elevati (2 e 6), si verifica anche nei vasi afferenti. In caso di discostamenti ancora più forti della pressione il FER (1 e 7) diminuisce o aumenta. La pressione iniziale che in questo caso è stata determinata nell'esperienza animale (4) di 120 mmHg ammonta nell'uomo generalmente a circa 100 mmHg (secondo ■►48 e 55).



# L'autoregolazione renale

## 1) il controllo della pressione glomerulare (riflesso miogeno)

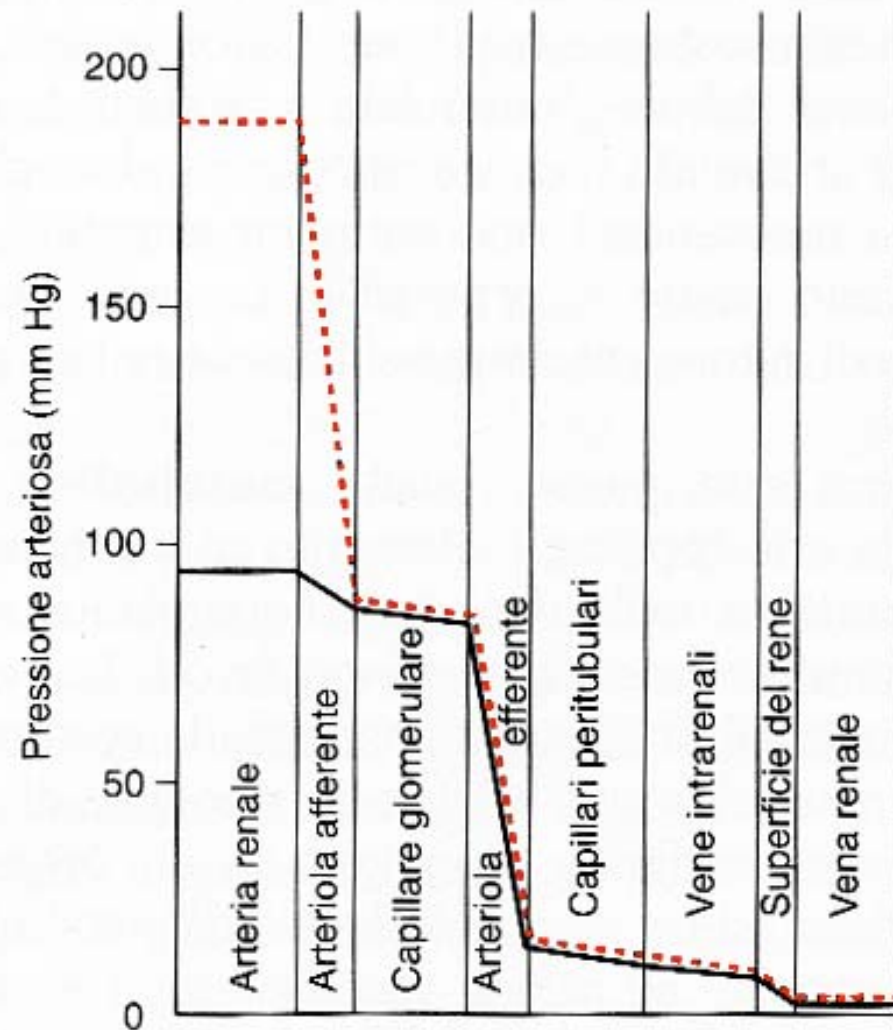
*Teoria metabolica*

*(accumulo locale di metaboliti)*

*Teoria delle sostanze vasoattive*

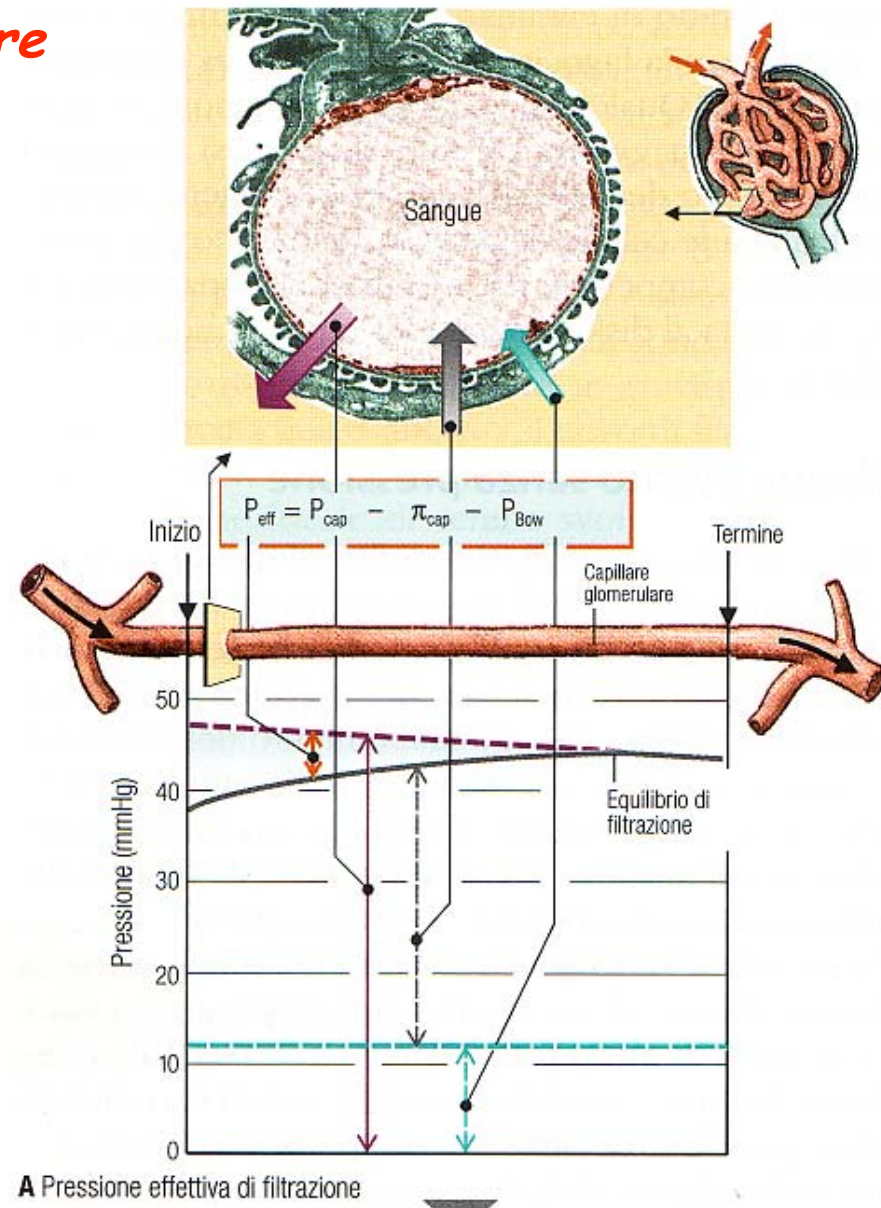
*(prostaglandine, chinine)*

**Figura 60-2** Caduta per gradi progressivi della pressione idraulica tra arteria e vena renale quando la pressione arteriosa è tra 190 mm Hg (curva tratteggiata) e 95 mm Hg (curva continua), in condizioni di antidiuresi. Sino a quando la pressione arteriosa si mantiene entro i suddetti valori, la pressione glomerulare è mantenuta costante mediante variazione della resistenza dei vasi preglomerulari.



# L'autoregolazione renale

## 2) il feedback glomerulo-glomerulare

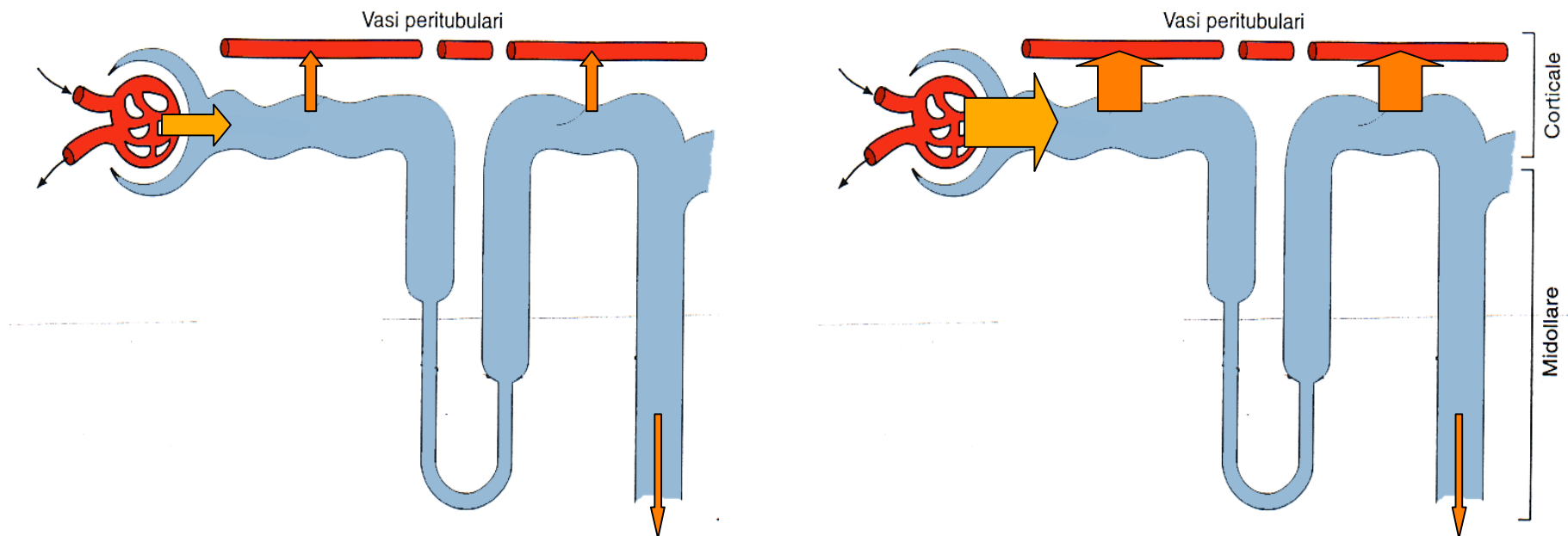




# L'autoregolazione renale

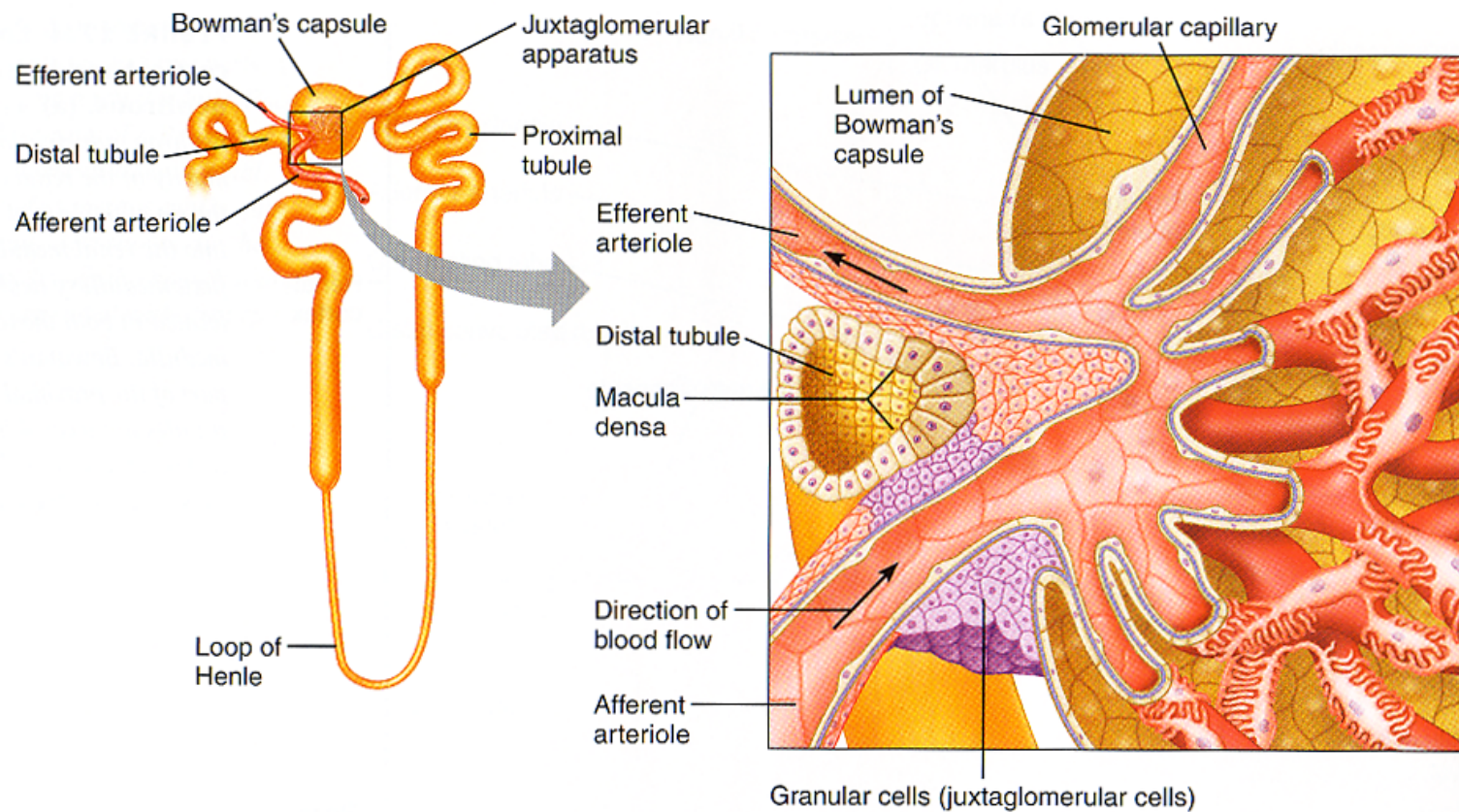
## 3) *il feedback glomerulo-tubulare*

A parità di flusso plasmatico renale, **maggiore è la VFG**, **maggiore sarà la pressione oncotica nei capillari peritubulari** e quindi **maggiore sarà il riassorbimento netto di fluido intratubulare**.



# L'autoregolazione renale

## 4) *l'apparato glomerulare (il sistema RAS)*

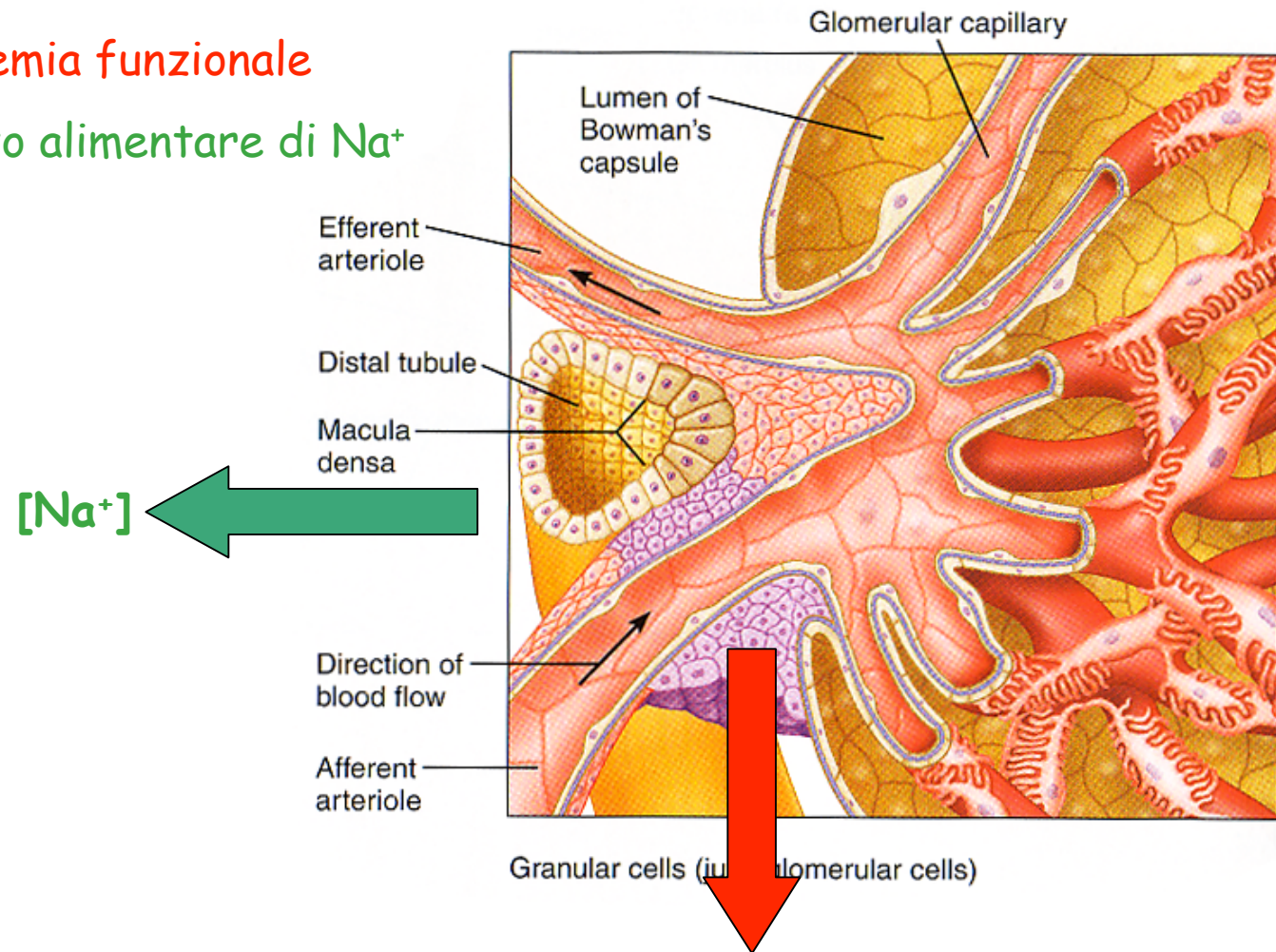


**FIGURE 17.5** The juxtaglomerular apparatus. Located where the initial part of the distal tubule passes through the fork between the afferent and efferent arterioles, the juxtaglomerular apparatus consists of granular cells of the afferent and efferent arterioles and the macula densa of the distal tubule.



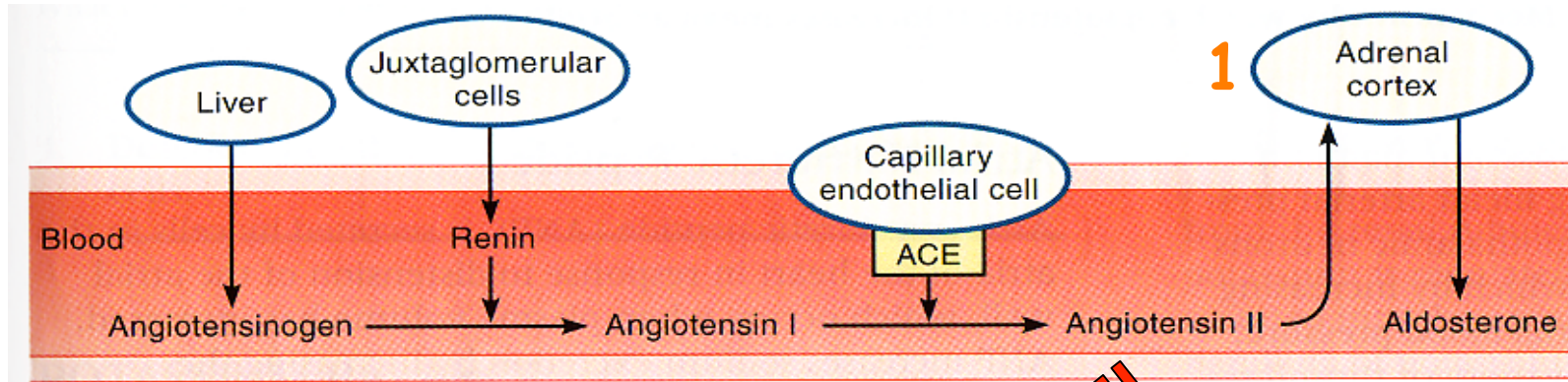
# Gli stimoli attivatori del sistema RAS

- ✓ emorragia
- ✓ stati di ipovolemia funzionale
- ✓ ridotto apporto alimentare di  $\text{Na}^+$



**Riflesso barocettivo**

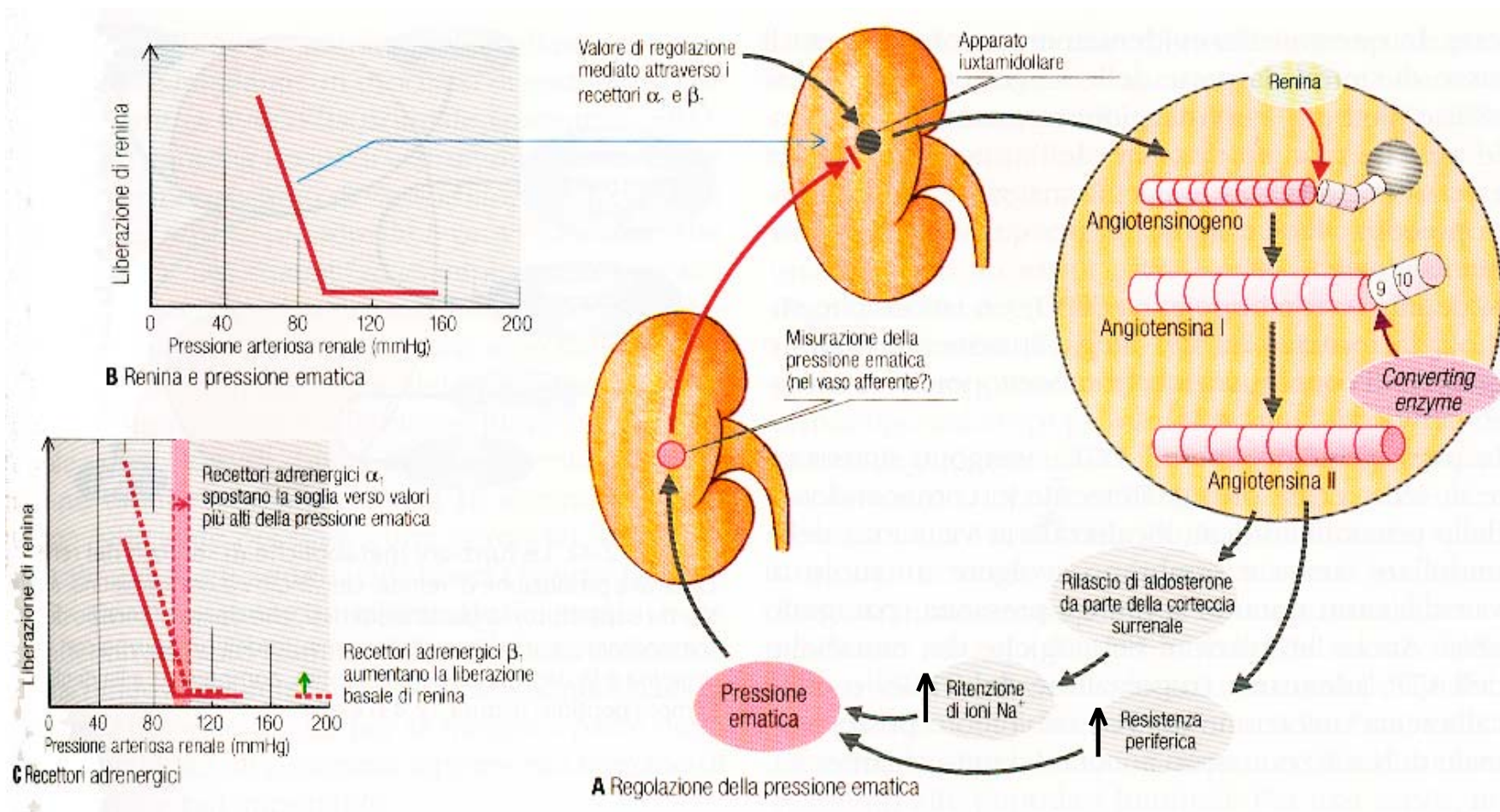
# Gli effetti dell'Angiotensina II a livello renale



- 1. Effetto sulla circolazione glomerulare**
  - riduzione flusso plasmatico renale
  - vasocostrizione preferenziale arteriola efferente (aumenta la frazione di filtrazione)
- 2. Effetto sul riassorbimento di  $\text{Na}^+$  e quindi di  $\text{H}_2\text{O}$** 
  - aumenta il riassorbimento di  $\text{Na}^+$  a livello prossimale
  - sinergismo Angiotensina II - Aldosterone (1)
- 3. Effetto sul flusso sanguigno della midollare**
  - aumenta l'ipertonicità della midollare (aumenta la concentrazione delle urine)



# L'effetto sistemico dell'angiotensina II: il controllo della PA

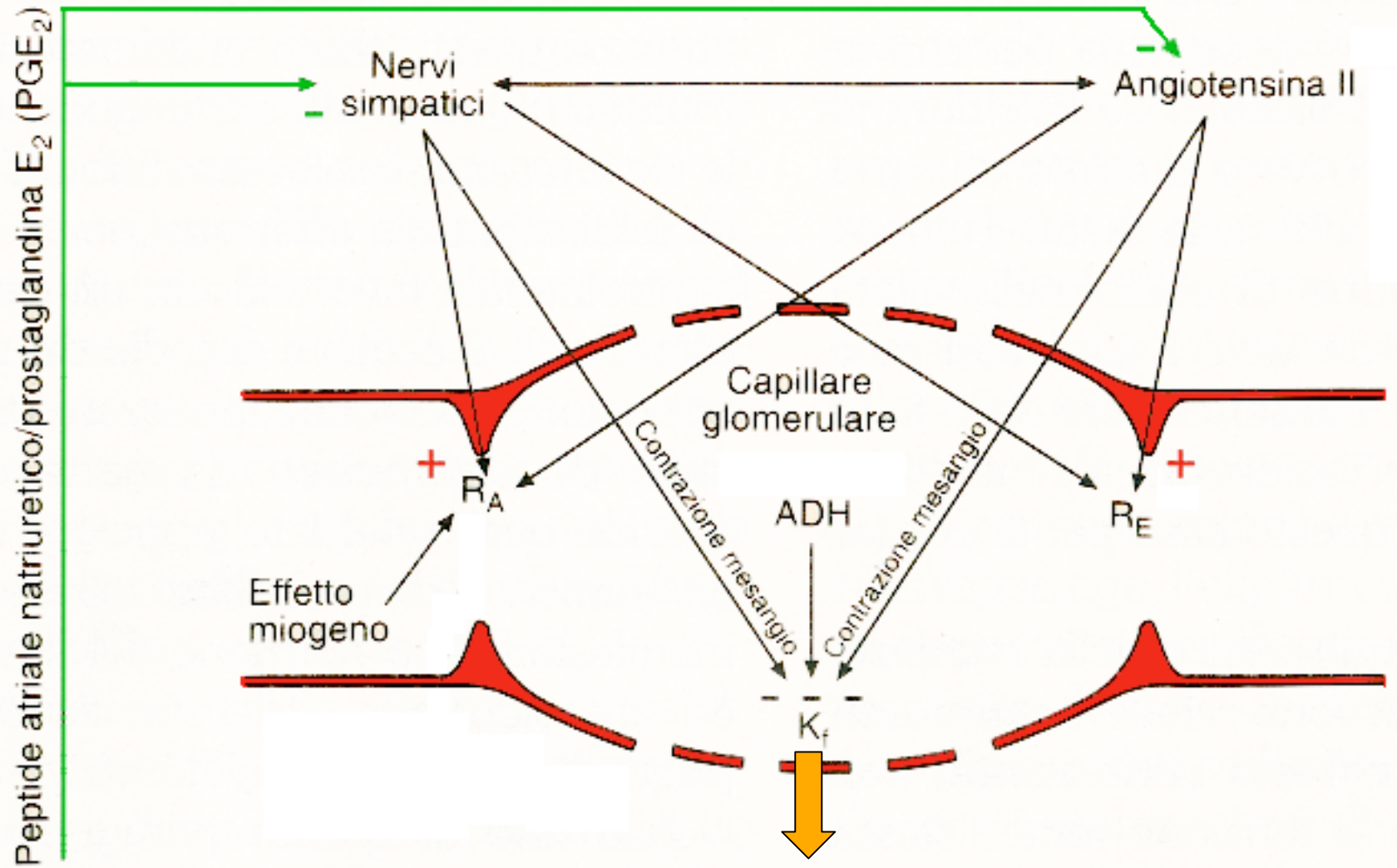


**+ stimolazione "centro della sete" e della "fame di sale"**

**Figura 12.41** Il meccanismo renina-angiotensina-(aldosterone) regola la pressione ematica a medio termine (si veda anche la Figura 1.7). Se la pressione media del sangue (nel rene) si abbassa al di sotto di un determinato valore ("soglia"), nell'apparato iuxtaglomerolare viene rilasciata renina, che aumenta la concentrazione plasmatica di angiotensina II.

agisce da vasocostrittore e libera aldosterone, entrambi effetti che incrementano la pressione ematica attraverso l'aumento della resistenza periferica e del volume extracellulare (A; B). Grazie ai recettori  $\alpha_1$ -adrenergici la soglia può essere spostata verso valori più alti della pressione ematica, attraverso i recettori  $\beta_1$ , viene aumentata la liberazione basale di renina (C) (dati secondo [►►26](#)).

# I meccanismi che controllano la VFG



$$P_{ef} = K_f (PI_{cap} - PI_{tub}) - (PO_{cap} - PO_{tub})$$



# Il Peptide Atriale Natriuretico (PAN)

---

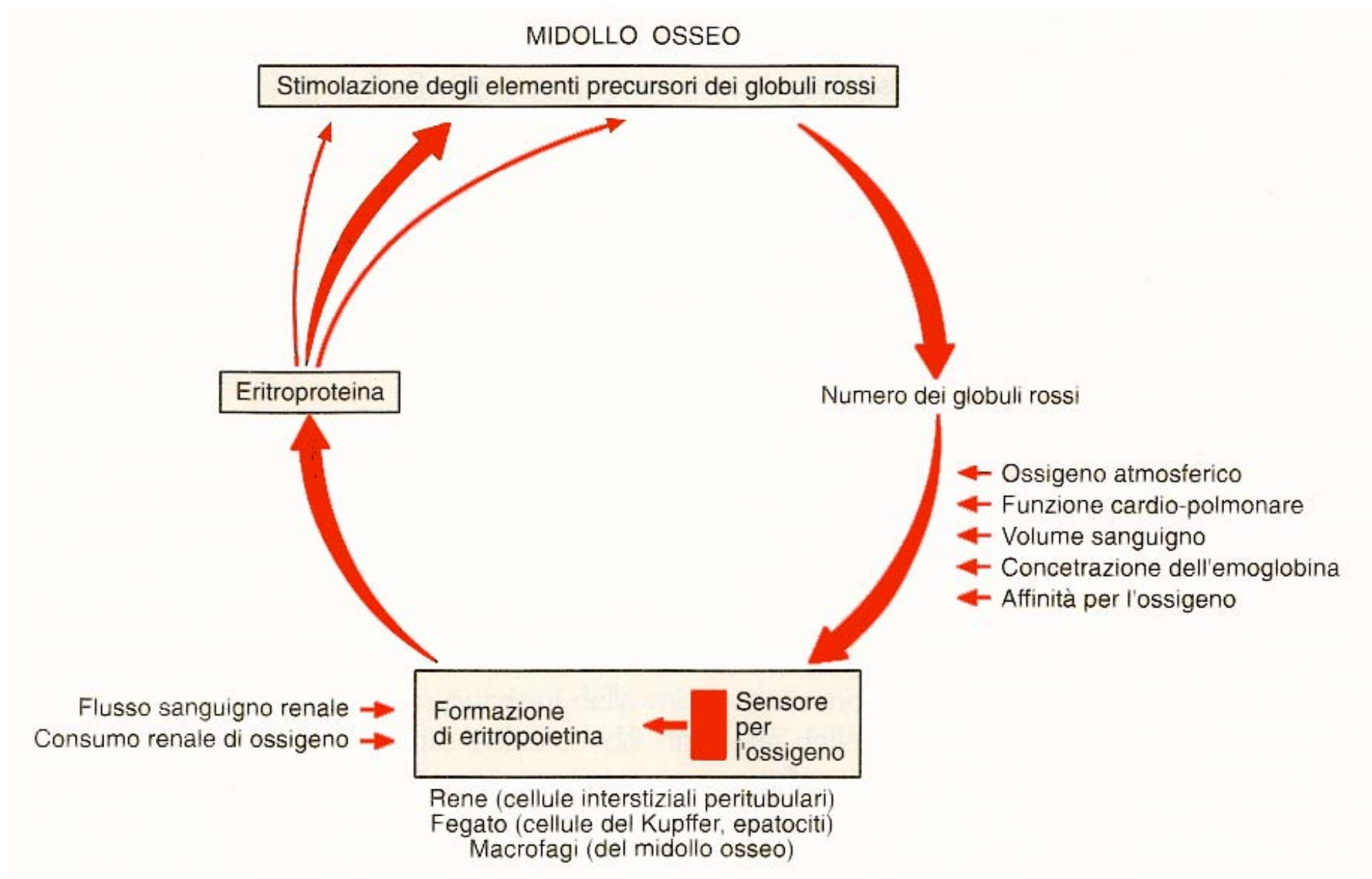
Il PAN viene liberato a livello atriale in seguito ad un aumento della distensione atriale derivante da un aumento della pressione venosa centrale.

## Effetti:

1. aumenta la velocità di filtrazione glomerulare  
diminuzione della resistenza a livello di arteriola afferente ed aumento della resistenza a livello dell'arteriola efferente
2. inibisce il sistema aldosterone  
diminuisce il riassorbimento di  $\text{Na}^+$
3. inibisce il sistema ADH  
diminuisce il riassorbimento di  $\text{H}_2\text{O}$
4. inibisce il sistema RAS



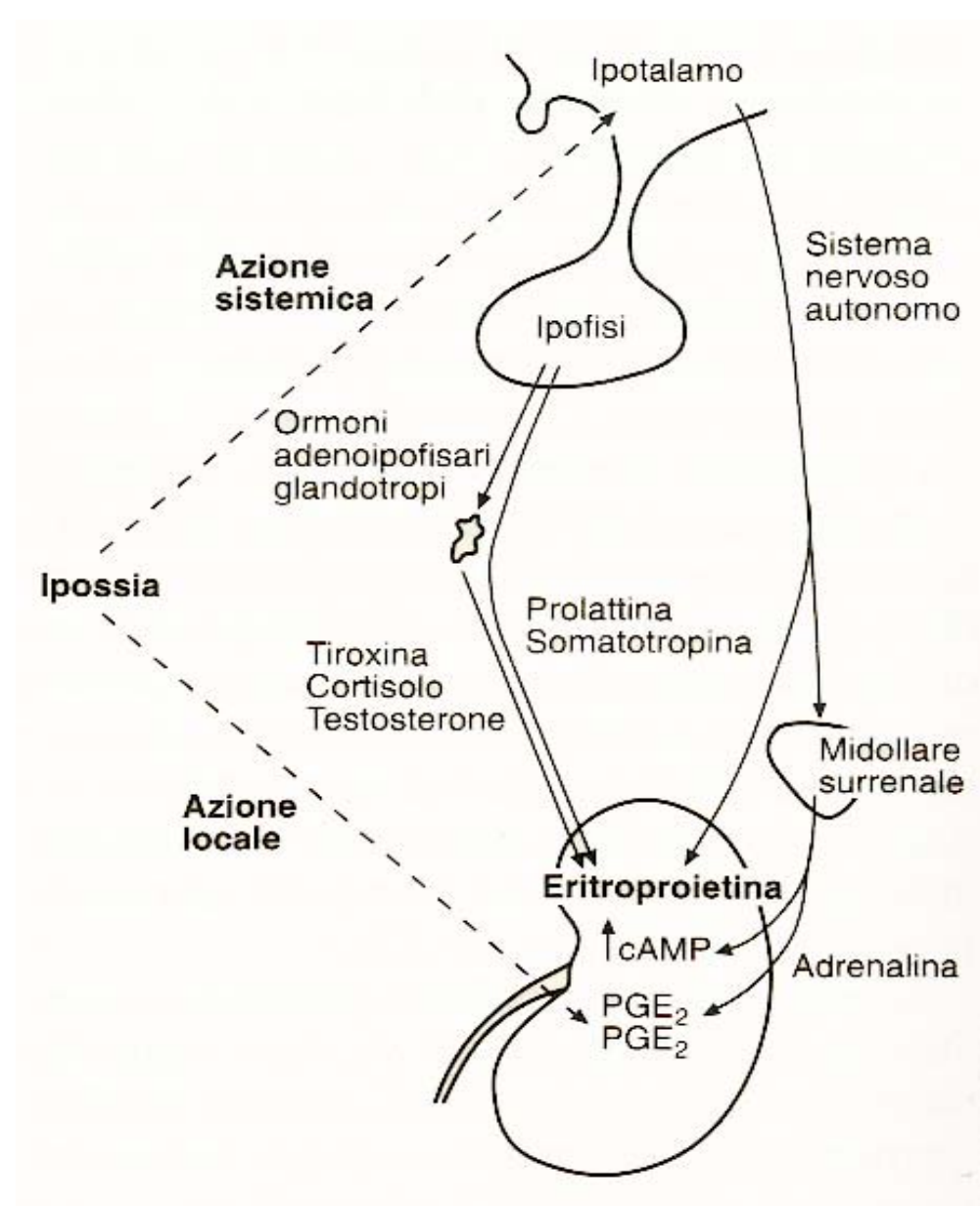
↑ diuresi e natriuresi



**Figura 60-22** Il circuito a feedback che adegua la velocità di produzione dei globuli rossi alla richiesta di ossigeno, per le esigenze dei tessuti dell'organismo.



# L'ipossia renale stimola la produzione di eritropoietina (Epo)



**Figura 60-21** Schema che raffigura i fattori locali e sistemici che sono rilevanti per la regolazione della produzione renale di eritropoietina. I meccanismi renali di produzione delle prostaglandine (PGE<sub>2</sub> e PGI<sub>2</sub>) possono essere interessati direttamente dall'azione dell'ipossia. Si pensa che il sistema nervoso simpatico aumenti la produzione di eritropoietina attraverso l'attivazione di recettori renali  $\beta_2$ -adrenergici. La possibilità che gli altri ormoni inseriti nello schema siano diretti mediatori degli effetti dell'ipossia è incerta: sicuramente essi hanno un'azione di rinforzo, ad esempio attraverso l'aumento del metabolismo cellulare. *Crafts and Meineke 1959; Halvorsen 1966; Fink and Fisher 1977c; Fisher et al. 1978; Jelkmann et al. 1979a, and Kurtz et al. 1985b*. Da W. Jelkmann, *Renal erythropoietin: properties and production*. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, 1986, 104: 139-215.

**L'adattamento all'altitudine:  
l'acclimatazione**