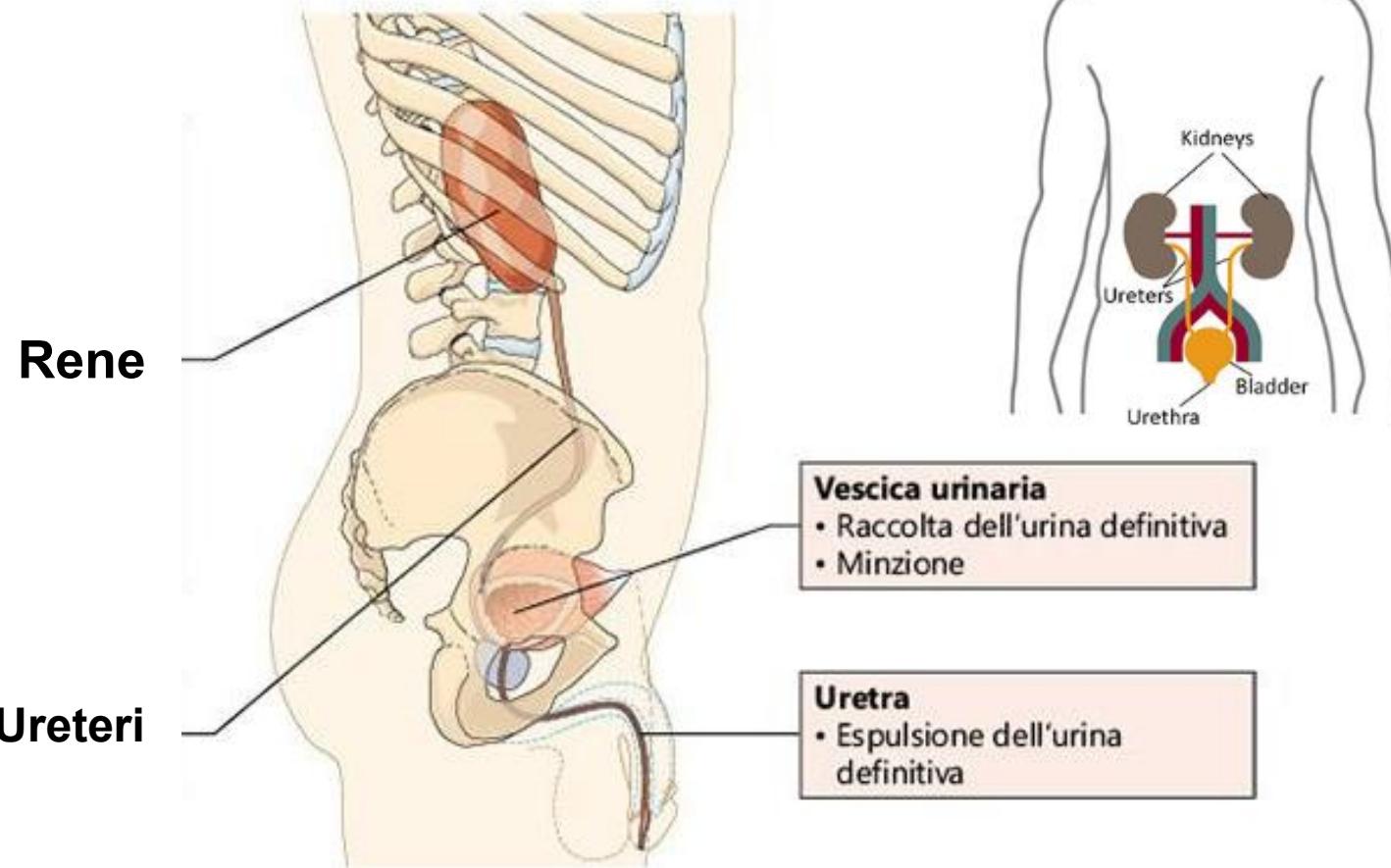


# Apparato urinario



Edi.Ermes in concessione a  
MARINA SCIANCALEPORE

# Compiti del rene

## Omeostasi dell'ambiente extracellulare

- **Bilancio idrico:**
  - controllo osmolarità dei liquidi corporei
  - Controllo del volume dei liquidi corporei (regolazione acqua)
- **Regolazione ionica:**
  - $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$
- **Regolazione acido-base**  
mediante escrezione di  $\text{H}^+$ , riassorbimento o secrezione di  $\text{HCO}_3^-$
- **Eliminazione sostanze di scarto o tossiche**
- **Produzione ormonale** (renina, eritropoietina, vitamina D3 attiva)

# Compiti del rene

## Eliminazione dei prodotti di rifiuto

- **Urea** (prodotto del catabolismo delle proteine)
- **Acido urico** (prodotto del catabolismo di acidi nucleici)
- **Creatinina** (prodotto del metabolismo della creatina muscolare)
- **Prodotti di degradazione emoglobina**
- **Prodotti di degradazione ormonale**
- **Sostanze chimiche estranee** (additivi alimentari, farmaci)

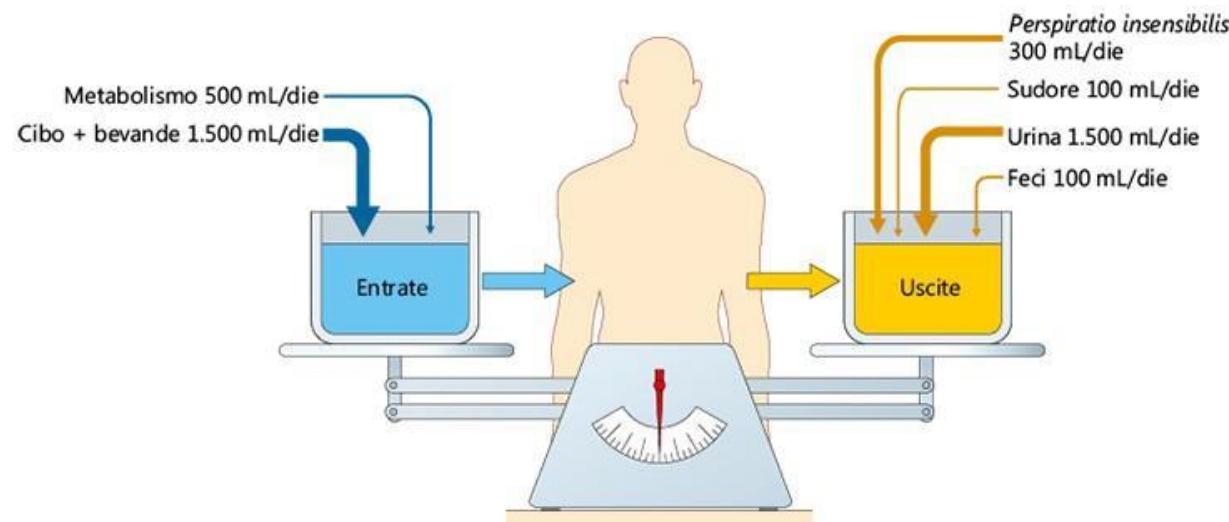
# OMEOSTASI IDROELETTROLITICA

Per mantenere un volume costante dei liquidi corporei la quantità di **acqua e ioni** ingeriti con la dieta o prodotti dall'organismo deve essere controbilanciata da una perdita della stessa entità.

Processo integrato con **sistema digerente, nervoso, vascolare, respiratorio ed endocrino** che utilizzano sistemi a feedback che **mantengono osmolarità e volume** dei fluidi intra ed extracell e la quantità degli ioni nei valori di riferimento.

## REGOLAZIONE RENALE gestita ai livelli distali del nefrone, a livello delle URINE:

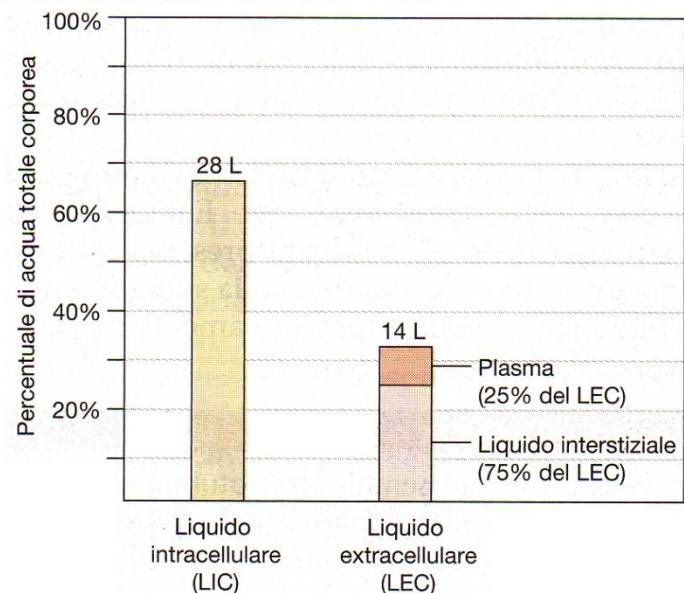
Se l'osmolarità aumenta o il volume diminuisce il rene deve fornire acqua attraverso riassorbimento producendo urine concentrate, iperosmotiche rispetto ai fluidi extracellulari.



# H<sub>2</sub>O

Contenuto di acqua come percentuale  
del peso corporeo totale per età e sesso

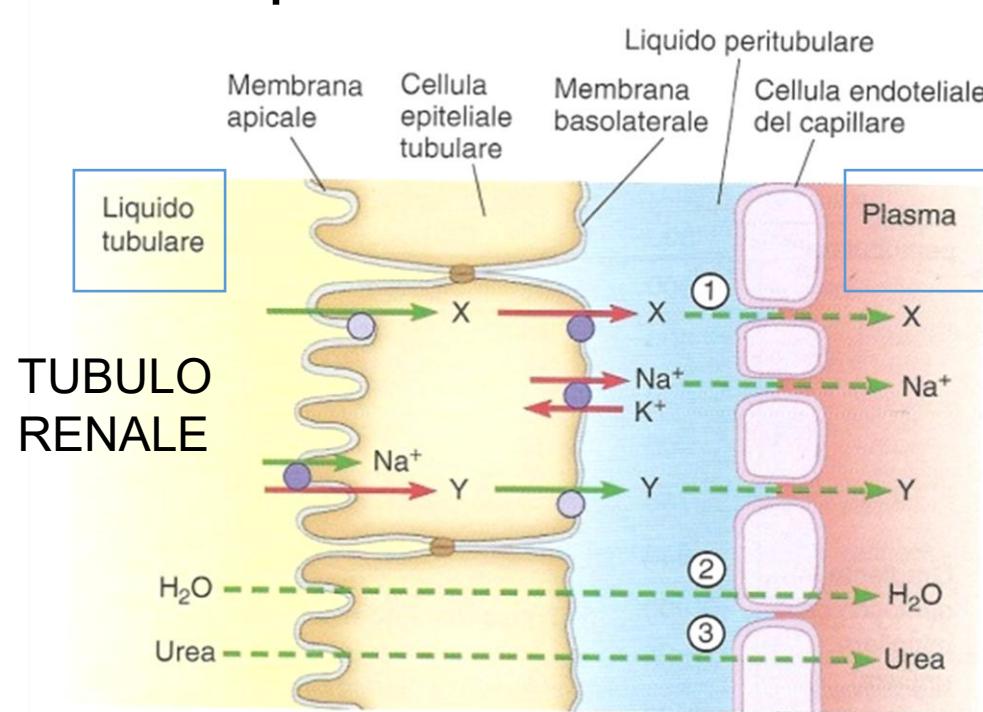
<i>Età</i>	<i>Maschi</i>	<i>Femmine</i>
Neonato	65%	65%
1-9	62%	62%
10-16	59%	57%
17-39	61%	51%
40-59	55%	47%
60+	52%	46%



**ACQUA:** Sostanza indispensabile per:

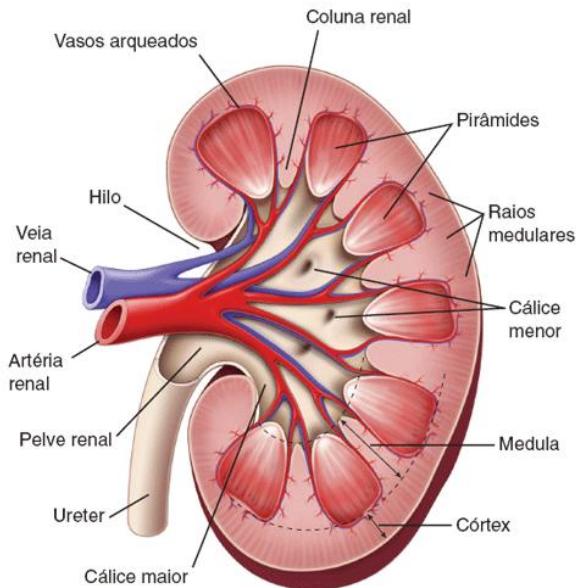
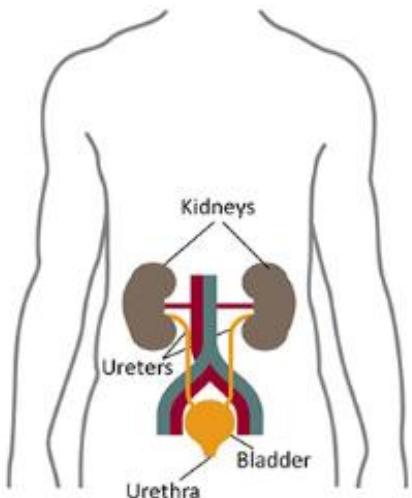
- mantenere il volume del sangue
- trasporto delle sostanze nell'organismo
- diluizione delle sostanze nell'organismo
- controllo della temperatura corporea
- eliminazione delle scorie
- lubrificazione delle cavità
- mantenere la regolarità intestinale

A livello dei tubuli renali l'acqua è riassorbita per osmosi nel plasma



In un soggetto disidratato il numero di acquaporine delle cellule epiteliali renali aumenta, permettendo ad una maggiore quantità d'acqua di passare nel sangue.

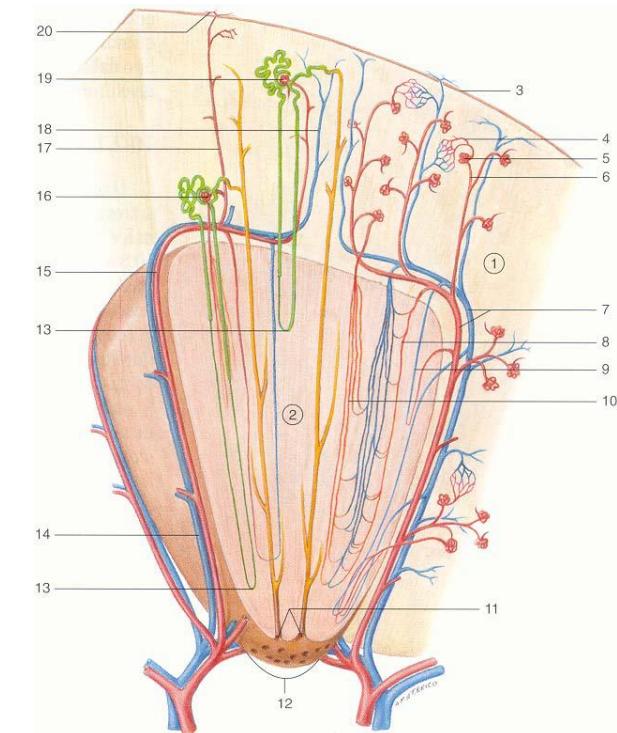
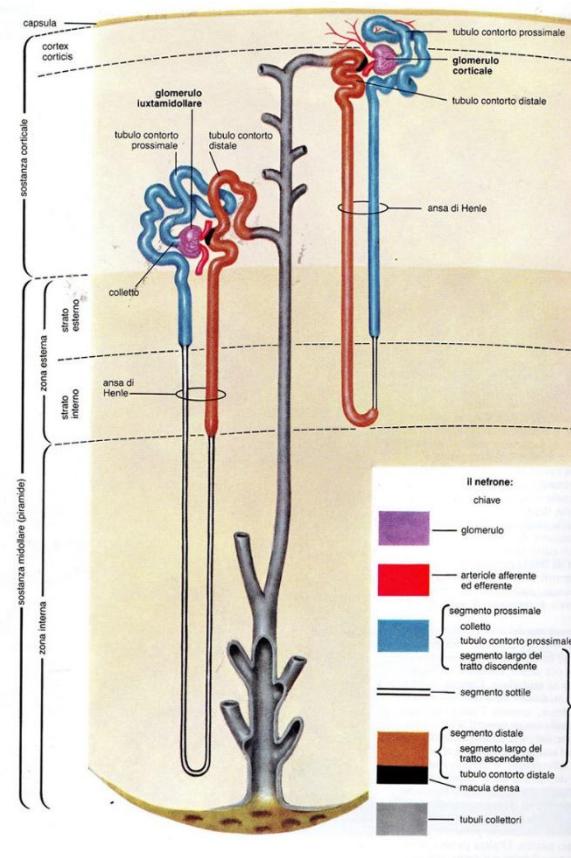
# Conformazione interna del rene



CORTICALE

MIDOLLARE

## NEFRONE

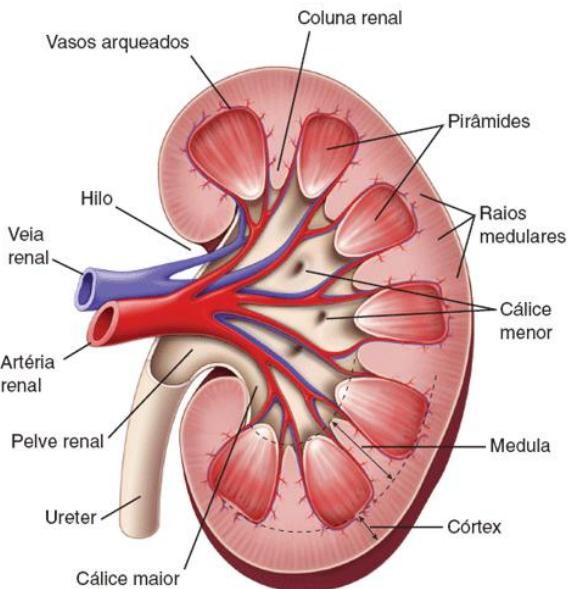
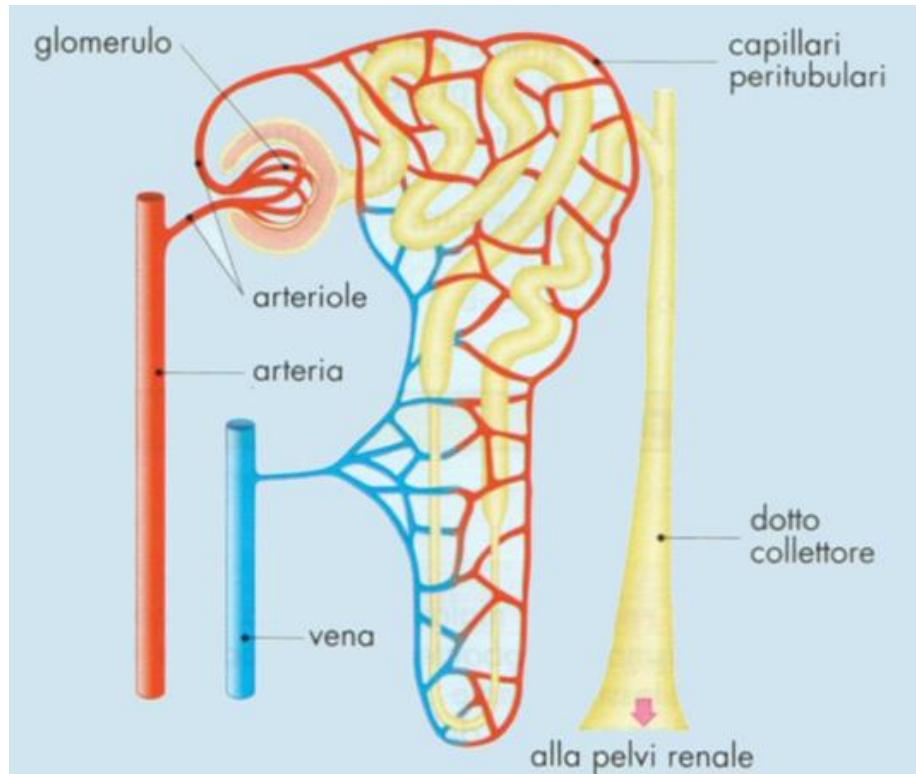


1 milione di nefroni / rene  
N.B. le piramidi e i calici della midollare

Tubulo contorto prossimale, ansa di Henle, tubulo c. distale, tubuli collettori

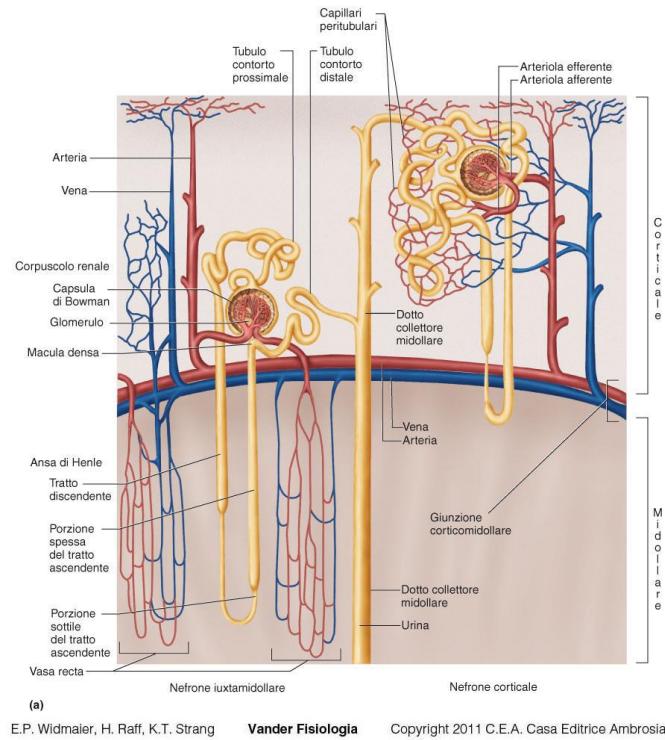
# Circolazione del sangue

A riposo arriva ai reni il 25% della gittata cardiaca (1.25 L / min)



Il sangue arterioso giunge ai reni attraverso **l'arteria renale** che si diparte dall'aorta addominale. Si ramifica fino a costituire le **arteriole afferenti** attraverso le quali il sangue arriva ai **capillari glomerulari** dove viene parzialmente filtrato e attraverso **l'arteriola efferente** convogliato nei **capillari peritubulari** quindi, tramite un sistema di vene, che seguono a ritroso il percorso arterioso, finiscono nella **vena renale** quindi nella **vena cava inferiore**.

Il rene ha 2 tipi di nefroni, quelli **superficiali** (70-80%) nella corticale e quelli **iuxtamidollari** (20-30%) al confine tra la corticale e la midollare. I tubuli sono sempre all'interno della regione corticale.



E.P. Widmaier, H. Raff, K.T. Strang

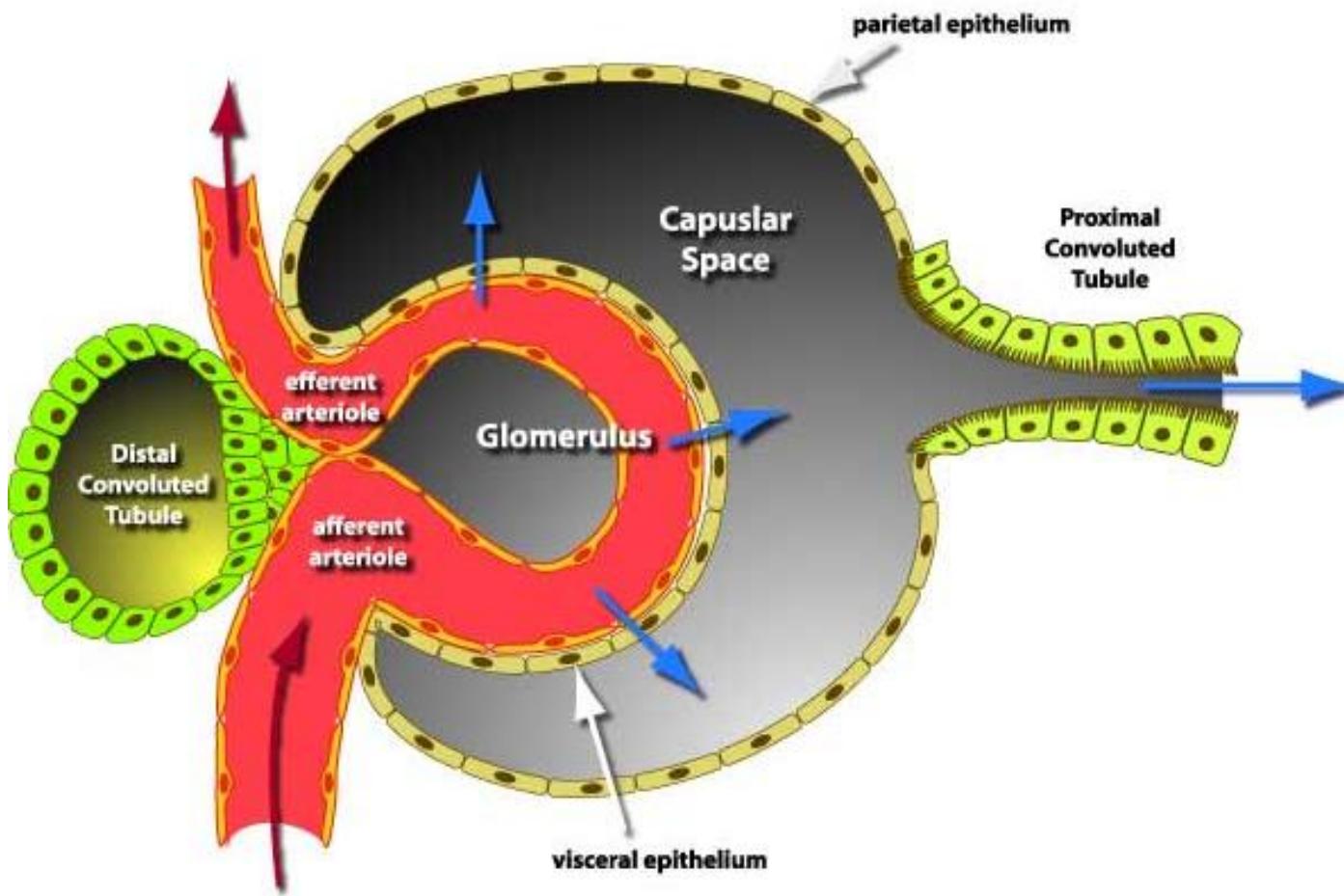
Vander Fisiologia

Copyright 2011 C.E.A. Casa Editrice Ambrosiana

I capillari peritubulari formano una rete intorno al nefrone, portano  $O_2$  e nutrimento, rimuovono acqua e soluti per immetterli nuovamente nella circolazione.

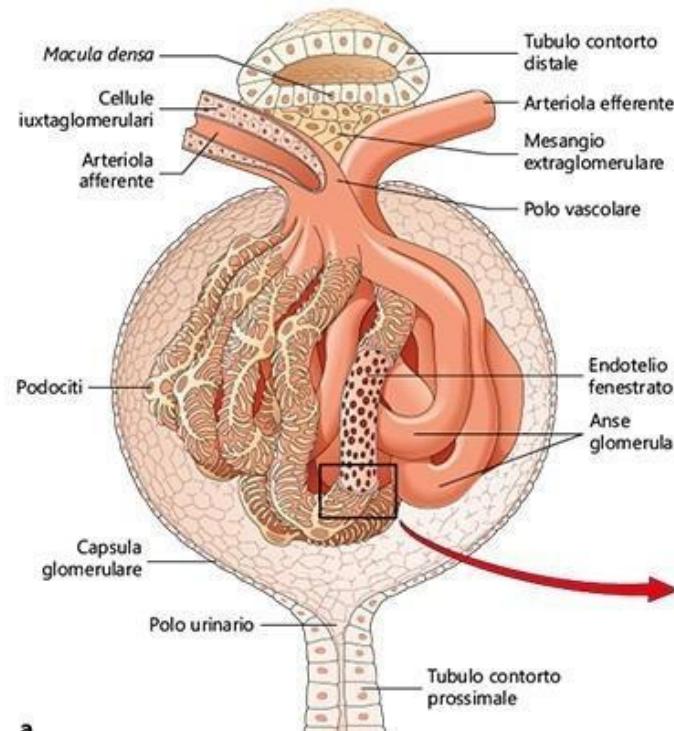
Le arteriole efferenti dei glomeruli iuxtamidollari non danno origine a rete peritubulare ma si approfondano nella midollare come **vasa recta**, circondano i tratti ascendenti dell'ansa e i DC. Forniscono nutrimento e sono fondamentali nel mantenere il meccanismo di concentrazione e diluizione delle urine.

## Capsula di Bowman

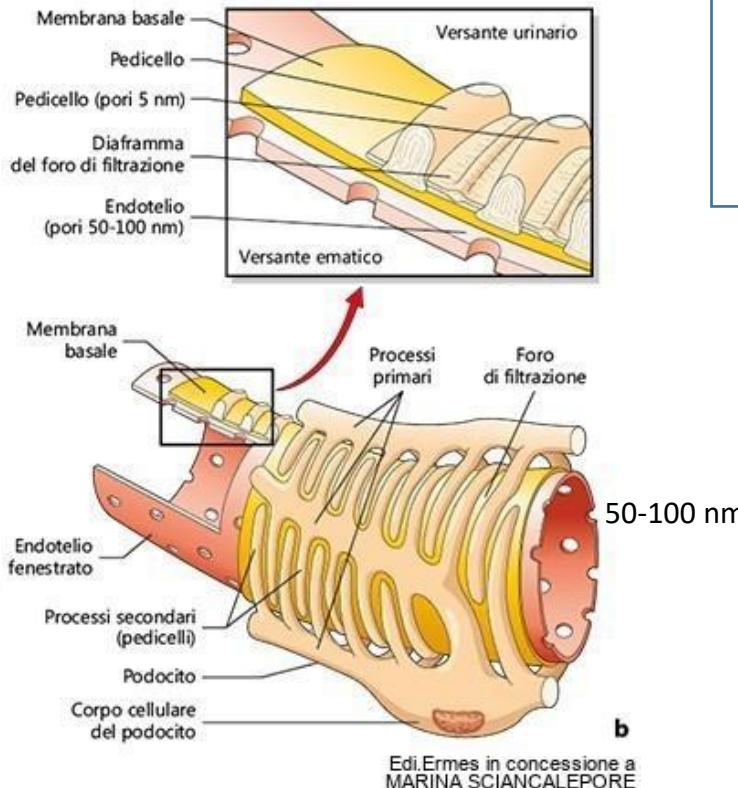


# Ultrafiltrazione glomerulare

Filtro non selettivo se non per massa e cariche



© edi.ermes, milano



## Barriera di filtrazione:

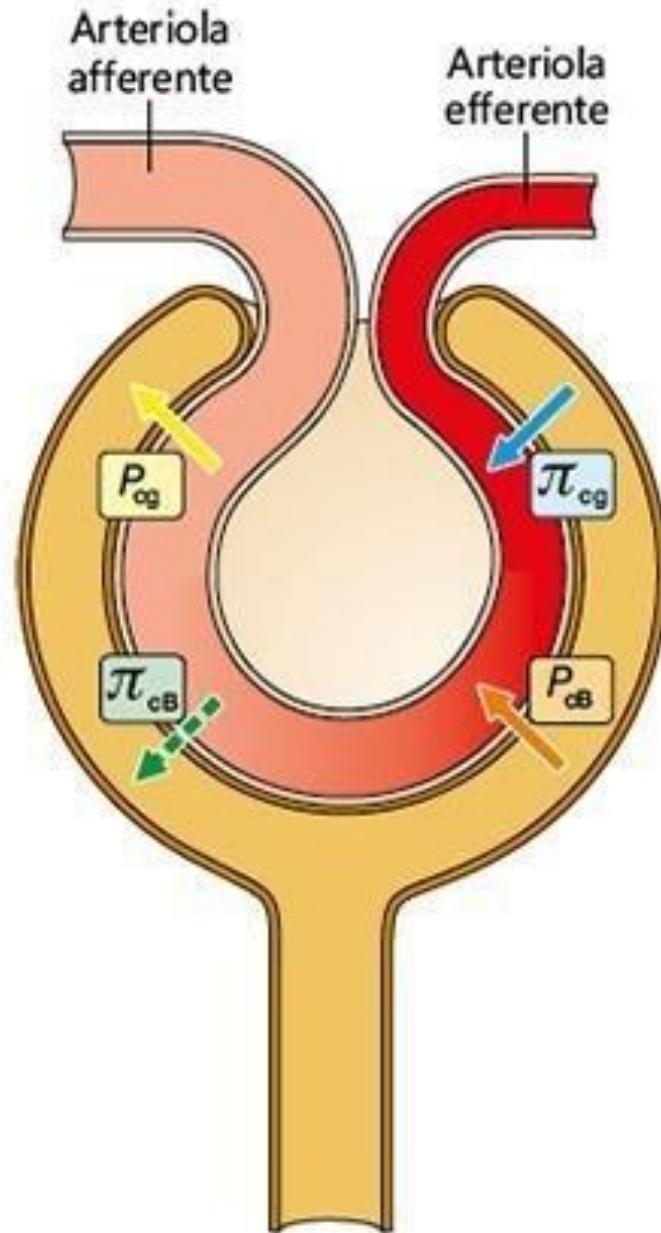
- endotelio fenestrato
- membrana basale
- podociti

< 70 kDa (glucosio, urea, piccole proteine e ormoni, parte degli AA)

Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> e urea filtrati, in parte riassorbiti e in parte escreti

L'endotelio capillare è fenestrato, la membrana basale ha cariche negative dovute a **proteoglicani** e **mucopolisaccaridi acidi** che ostacolano il passaggio di anioni. Il foglietto viscerale della capsula di Bowman è formato da podociti che interdigitano i loro pedicelli creando una membrana con pori di 5-25 nm. L'albumina ha piccole dimensioni ma poiché è carica negativamente non passa.

# Le forze di Starling



↑  $P_{cg}$  Pressione idrostatica del sangue nel capillare glomerulare 60 mmHg

↑  $\pi_{cg}$  Pressione oncotica (o colloido-osmotica) del plasma filtrato nella capsula di Bowman

↓  $P_{cb}$  Pressione idrostatica del filtrato (preurina)

↓  $\pi_{cb}$  Pressione oncotica del sangue nel capillare glomerulare

Capo afferente		Capo efferente
60 mmHg	$P_{cg}$ cg	58 mmHg
0 mmHg	$\pi_{cb}$ cB	0 mmHg
-15 mmHg	$P_{cb}$ cB	-15 mmHg
-28 mmHg	$\pi_{cg}$ cg	-35 mmHg
17 mmHg	$P_f$	8 mmHg

Pressione netta di filtrazione

# Filtrazione, riassorbimento, secrezione

Per eliminare eccessi e sostanze nocive

**Flusso ematico renale (FER)** volume di **sangue**

che fluisce nei 2 reni nell'unità di tempo ossia

**1.2 L / min** (circa il 25% della gittata cardiaca).

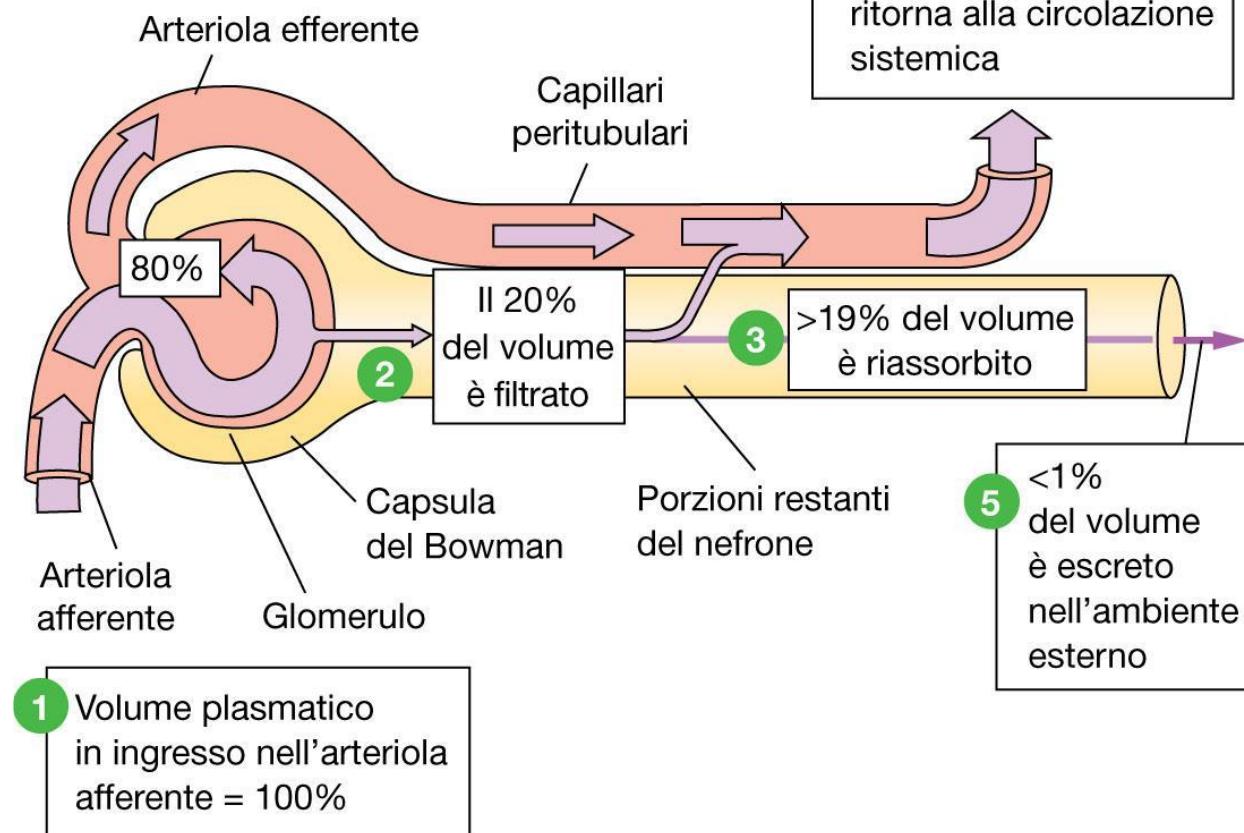
Il volume di plasma sarà **600 mL / min**

**Velocità di filtrazione glomerulare (VFG)** volume

di **plasma** filtrato nell'unità di tempo **125 ml / min** da **entrambi i reni** ( $125/600 = 20\%$  del plasma che raggiunge il rene, **180 L ultrafiltrato / die**)

Plasma 3 L, l'intero volume di plasma è filtrato 60 volte al giorno.

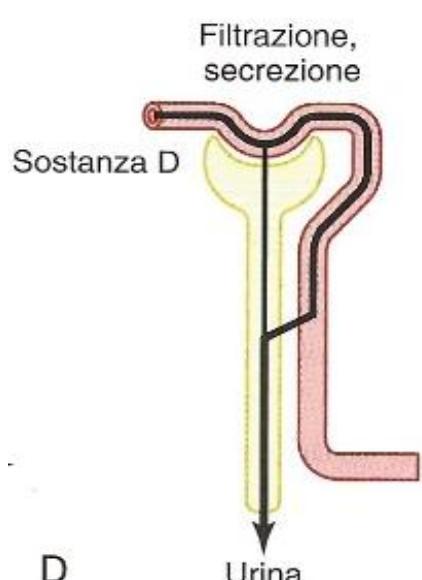
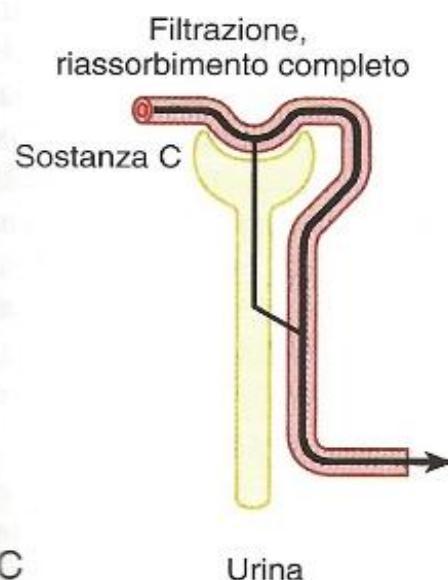
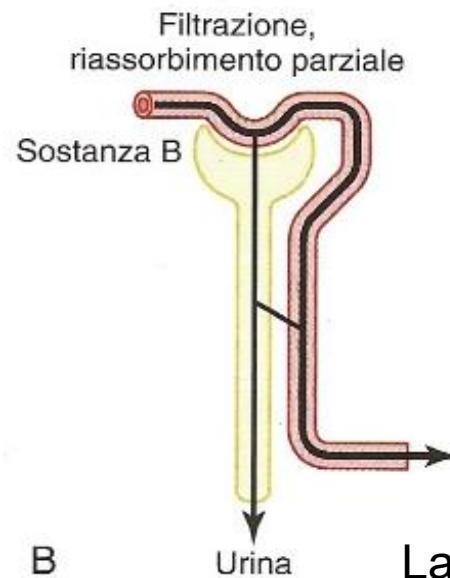
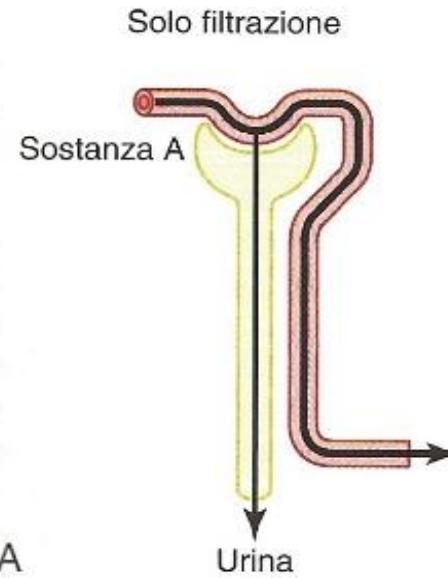
**1.8 L urina/die (1% di 180L)**



La VFG è anche un indicatore dell'urina prodotta, se aumenta la VFG aumenta la quantità di urina prodotta e viceversa

Una riduzione di 1% nel riassorbimento di liquidi porta a raddoppiamento nella produzione di urina ( $2\% \text{ di } 180 = 3.6 \text{ L}$ )

# Filtrazione, riassorbimento e secrezione



- A. creatinina, inulina, acido urico
- B.  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$
- C. AA e glucosio
- D. Acidi e basi organiche

La secrezione può riguardare:  $\text{K}^+$ ,  $\text{H}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$ , urea, alcuni ormoni, farmaci

Urea, prodotta dal fegato a partire da  $\text{NH}_4^+$   
è filtrata, parzialm riassorb e parzialm secreta

Penicillina e acido para-amminoippurico (PAI), sostanze esogene filtrate e completamente e principalmente secrete. PAI utilizzato per misurare il Flusso plasmatico renale, che indica la capacità dei reni di filtrare e processare il sangue.

## ESCREZIONE E PRODUZIONE DI URINA CLEARANCE RENALE

La **clearance renale** indica la **velocità di rimozione** di una sostanza dal plasma, un'indicazione dell'efficienza della filtrazione renale.  
Quantità di plasma pulito da una certa sostanza in un minuto

$$Ps \times Cs = Us \times U$$

$$Cs \text{ (mL/min)} = \frac{Us \text{ (mg/mL)} \times U \text{ flusso urinario (mL/min)}}{Ps \text{ (mg/mL)}}$$

Ps = concentrazione plasmatica della sostanza

Cs = Clearance della sostanza = velocità di rimozione dal plasma

Us = Concentrazione urinaria della sostanza

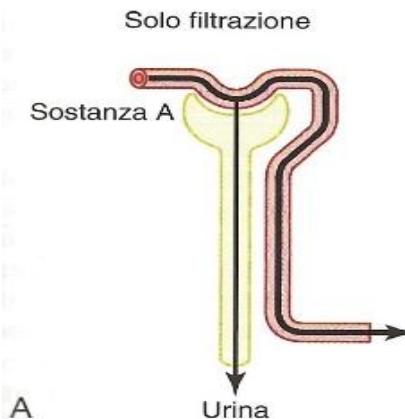
U = flusso urinario, quantità di urina prodotta ed eliminata dal rene nell'unità di tempo

Un aumento della VFG aumenterà la clearance renale.  
Un aumento del riassorbimento ridurrà la clearance

La VFG = clearance di creatinina

Se la clearance è > della clearance di creatinina c'è secrezione tubulare (es. ac paraamminoippurico)

Se minore c'è riassorbimento (es. glucosio, urea)



A. creatinina, inulina, acido urico

L'**INULINA** deve essere iniettata endovenosa, è liberamente filtrata dal rene, non è riassorbita e non è secreta; la clearance dell'inulina ossia la sua velocità di rimozione dal plasma = VFG,  $C_{INULINA} = 125 \text{ ml /min}$

Nella pratica clinica per misurare la VFG si usa la clearance della **CREATININA**. La creatinina è filtrata anche se in dosi minime secrete nelle urine quindi la clearance sovrastima **VFG** di 10-20 % .

**Penicillina e acido para-amminoippurico (PAI)**, sostanze esogene filtrate, principalmente e completamente secrete e non riassorbite.

**FER = 1200 mL/min**

**$C_{PAI} = 600 \text{ mL/min}$  Flusso plasmatico renale**

perché prendiamo in considerazione non il 20% del plasma che viene filtrato ma anche quello del tubulo che secerne tutto il PAI (80%).

La VFG =  $P \times K_f = 125 \text{ mL /min}$

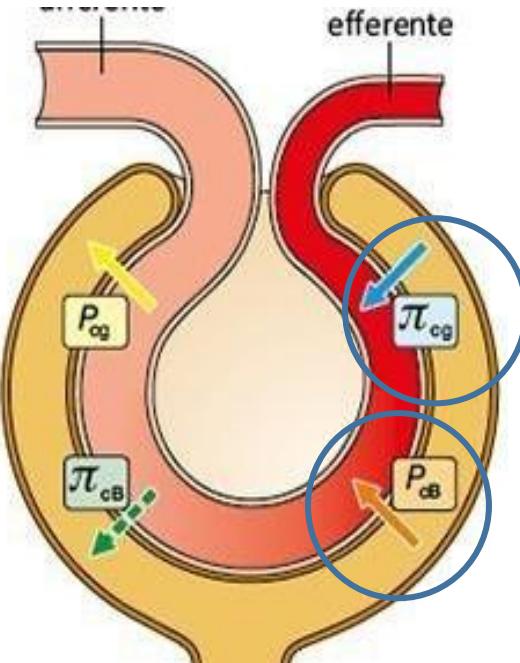
**P pressione di filtrazione**

**$K_f$  coeff di filtrazione** (dipende da **estensione e permeabilità del setto filtrante**)

La VFG può quindi variare quando variano le **forze di Starling**:

- Pressione arteriosa
- Stato di contrazione delle arteriole
- Pressione oncotica del sangue
- Pressione idrostatica nella capsula di Bowman

o l'area e la permeabilità della barriera di filtrazione.



## La VFG può variare in situazioni patologiche:

Pressione oncotica  $\pi_{cg}$

**Grandi ustionati**, danno dei capillari: perdita di proteine plasmatiche, **riduzione  $\pi_{CG}$** ,  $\uparrow$  VFG

**Diarrea disidratante**, perdita di acqua quindi **aumento di  $\pi_{CG}$** ,  $\downarrow$  VFG

Pressione idrostatica nella cB,

**Ostruzione alle vie urinarie** (calcoli renali o ipertrofia della prostata), aumenta la pressione nella cB  $\downarrow$  VFG

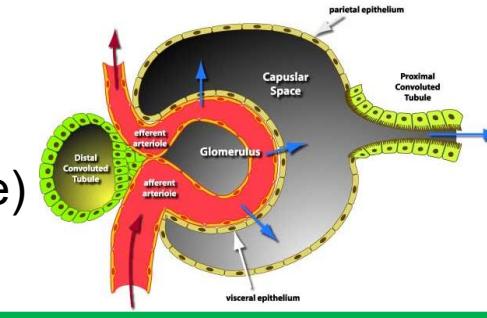
**Nel diabete** superficie e permeabilità della membrana filtrante possono risultare alterate.

In glomerulonefriti diminuisce il numero di capillari glomerulari efficienti

Per variazioni della pressione arteriosa comprese tra 80 e 180 mmHg la VFG si mantiene costante grazie ad un meccanismo di regolazione intrinseca:

### *Autoregolazione della filtrazione*

- Risposta miogena (arteriole glomerulari)
- Feedback tubulo-glomerulare (i segnali provengono dal tubulo contorto distale)

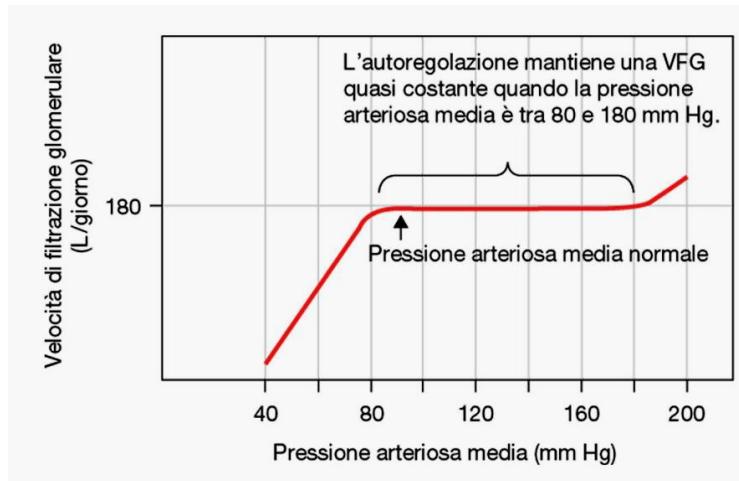


### *Meccanismo di regolazione estrinseca*

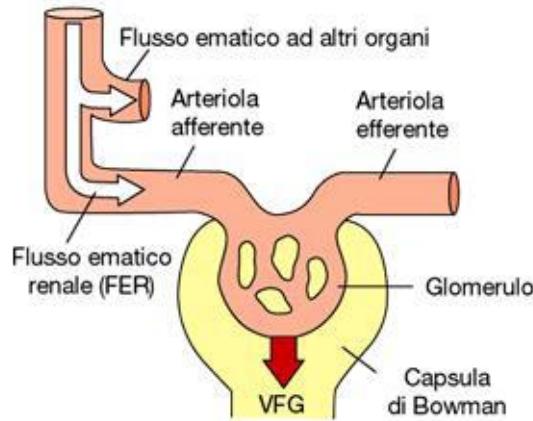
il *sistema simpatico* esercita un controllo vasomotorio differenziale su arteriole afferente ed efferente.

All'aumentare della pressione arteriosa l'arteriola AFFERENTE va incontro a VASOCOSTRIZIONE

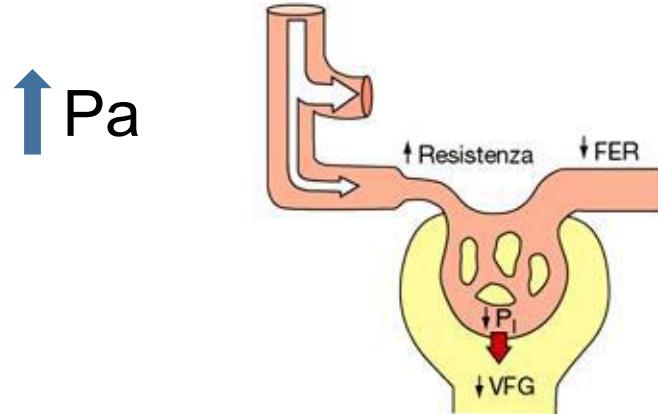
## RIFLESSO MIOGENO



(a) Il flusso ematico renale e la VFG variano se la resistenza arteriolare varia

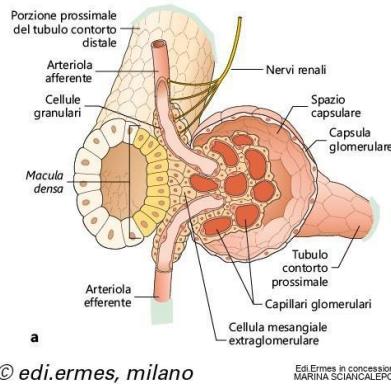


(b) La costrizione dell'arteriola afferente aumenta la resistenza e diminuisce il flusso ematico renale, la pressione ematica capillare ( $P_i$ ) e la VFG



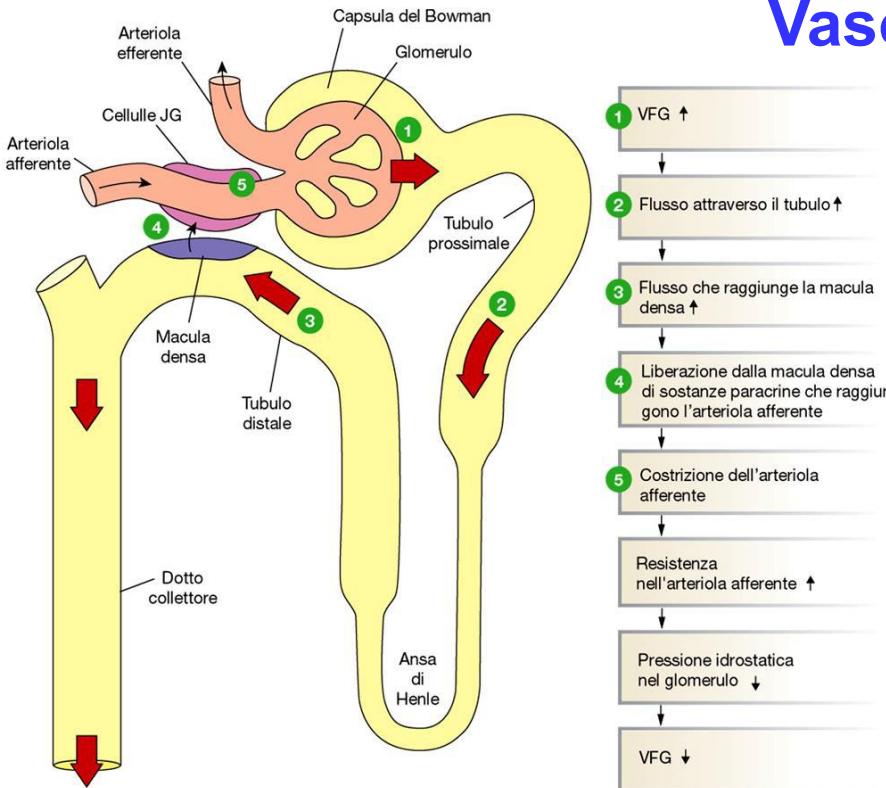
Una variazione del diametro delle arteriole (vale nei due sensi) varia la resistenza al flusso quindi la pressione ematica nei capillari glomerulari e la VFG

# -Feedback tubulo-glomerulare-apparato iuxta-glomerulare

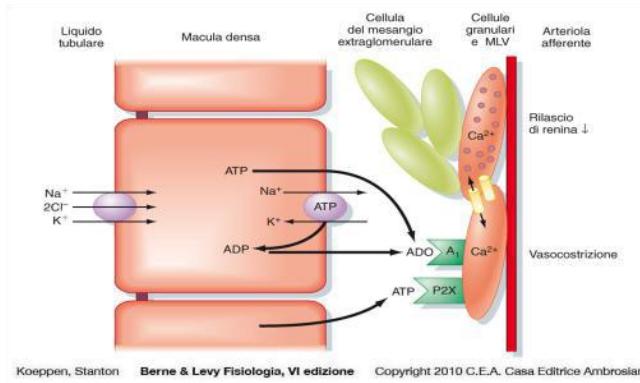


Mantiene costante la VFG utilizzando un meccanismo a feedback negativo e un controllo paracrinico tra macula densa e arteriolo

**Vasocostrizione =  $<$  VFG**



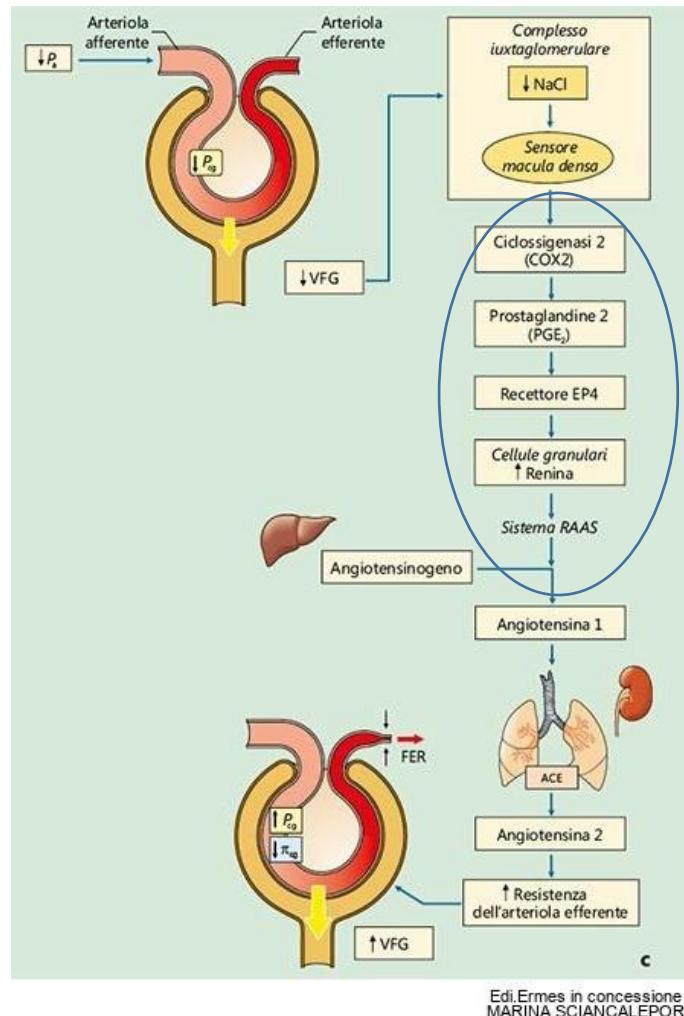
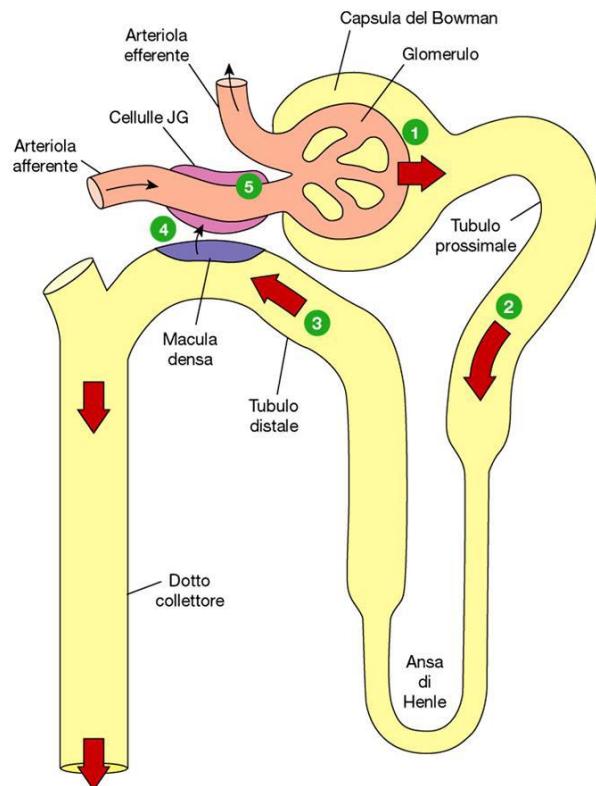
$>$  VFG  $>$   $[NaCl]$  rilascio ATP



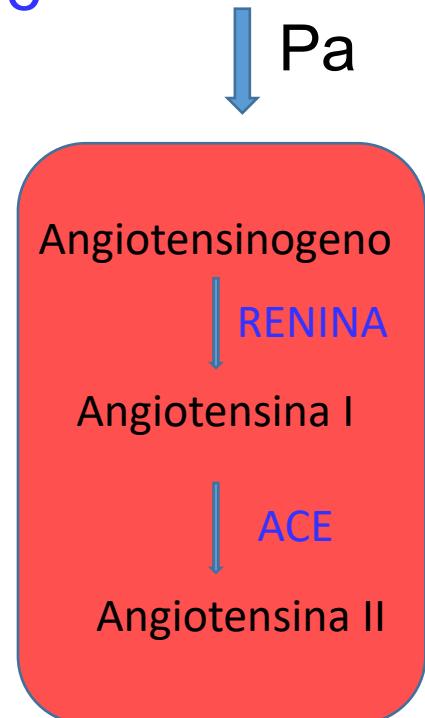
La struttura tubulare modificata è costituita da una placca di cellule detta **macula densa**, mentre la parete adiacente dell'arteriola afferente contiene cellule muscolari lisce specializzate, dette **cellule granulari**. **Se aumenta la pressione arteriosa**, aumenta VFG (progressiva disidratazione del soggetto), le cellule della MD sentono  $> [NaCl]$ , rilasciano ATP che viene convertito in adenosina che legandosi a recettori A1 dell'arteriola afferente ne causa la costrizione.

## -Feedback tubulo-glomerulare-apparato iuxta-glomerulare

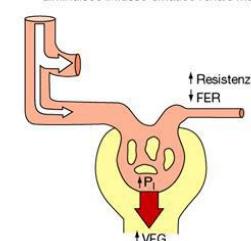
## Le cellule della MD secernono RENINA



Se si riduce la pressione arteriosa quindi la VFG, le cellule MD attraverso la ciclooxygenasi stimolano la produzione di prostaglandine che stimolano le cellule granulari dell'arteriola afferente a produrre **RENINA nel torrente circolatorio**. La renina provoca la conversione dell'angiotensinogeno, prodotto a livello epatico, in angiotensina I. Nelle pareti di vasi polmonari e renali c'è l'enzima ACE (angiotensinogen converting enzyme) che scinde ancora l'angiotensina I (10 AA) in angiotensina II (8AA). Quest'ultima determina a livello renale la **vasocostrizione dell'arteriola efferente** con aumento della VEG.



(c) Un aumento della resistenza dell'arteriola eferente  
ridurrà il flusso arterioso e aumenterà  $P_{a-VE}$

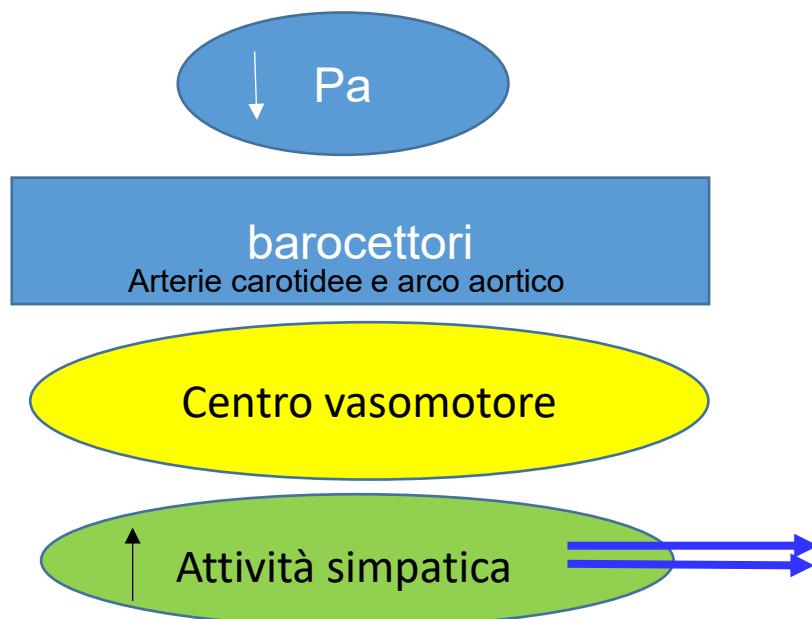


## Vasocostrizione arteriola efferente e produzione aldosterone (assorb. $\text{Na}^+$ e secrezione $\text{K}^+$ )

## Meccanismi di regolazione estrarinseca

**Controllo nervoso del SNA simpatico quando la pressione è sotto gli 80 mmHg**

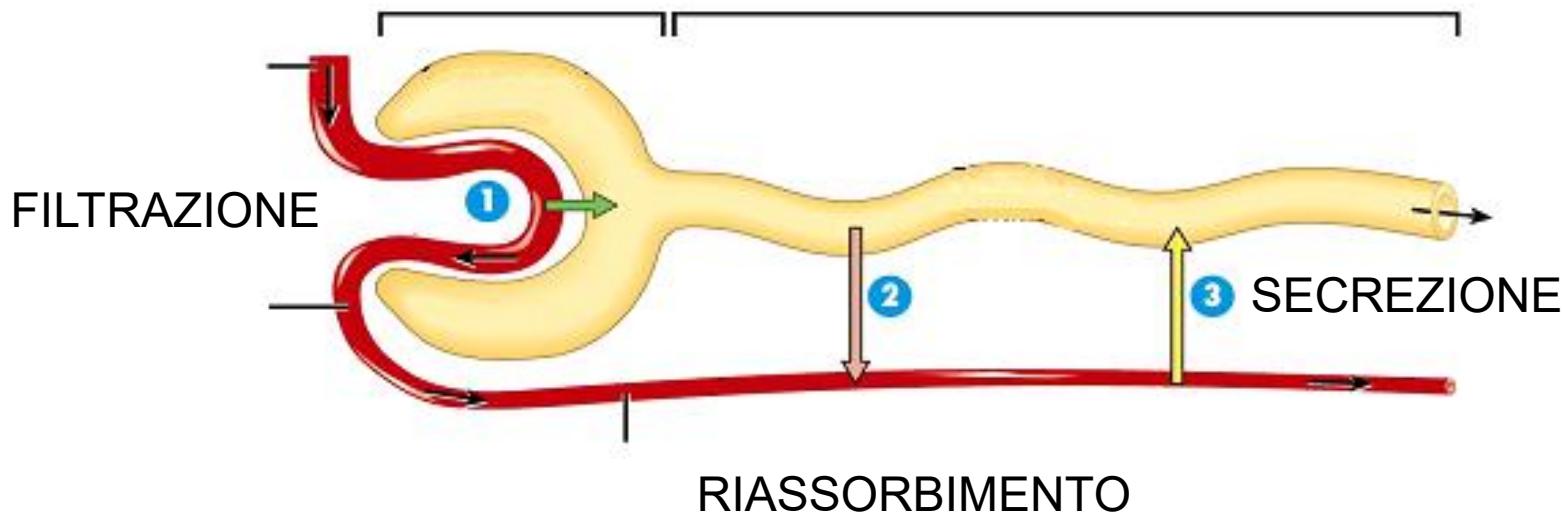
Il SIMPATICO stimola l'attività renale in risposta a barocettori.



**emorragia o disidratazione severa!!**

- aumento della GC
- vasocostrizione periferica
- Stimola le cellule iuxtaglomerulari a rilasciare renina quindi aumenta il riassorbimento di  $H_2O$  e  $Na^+$
- **vasocostrizione arteriola afferente**  
riducendo la quantità di plasma che entra nei glomeruli si riduce la perdita di liquidi con le urine, si preserva la pressione arteriosa

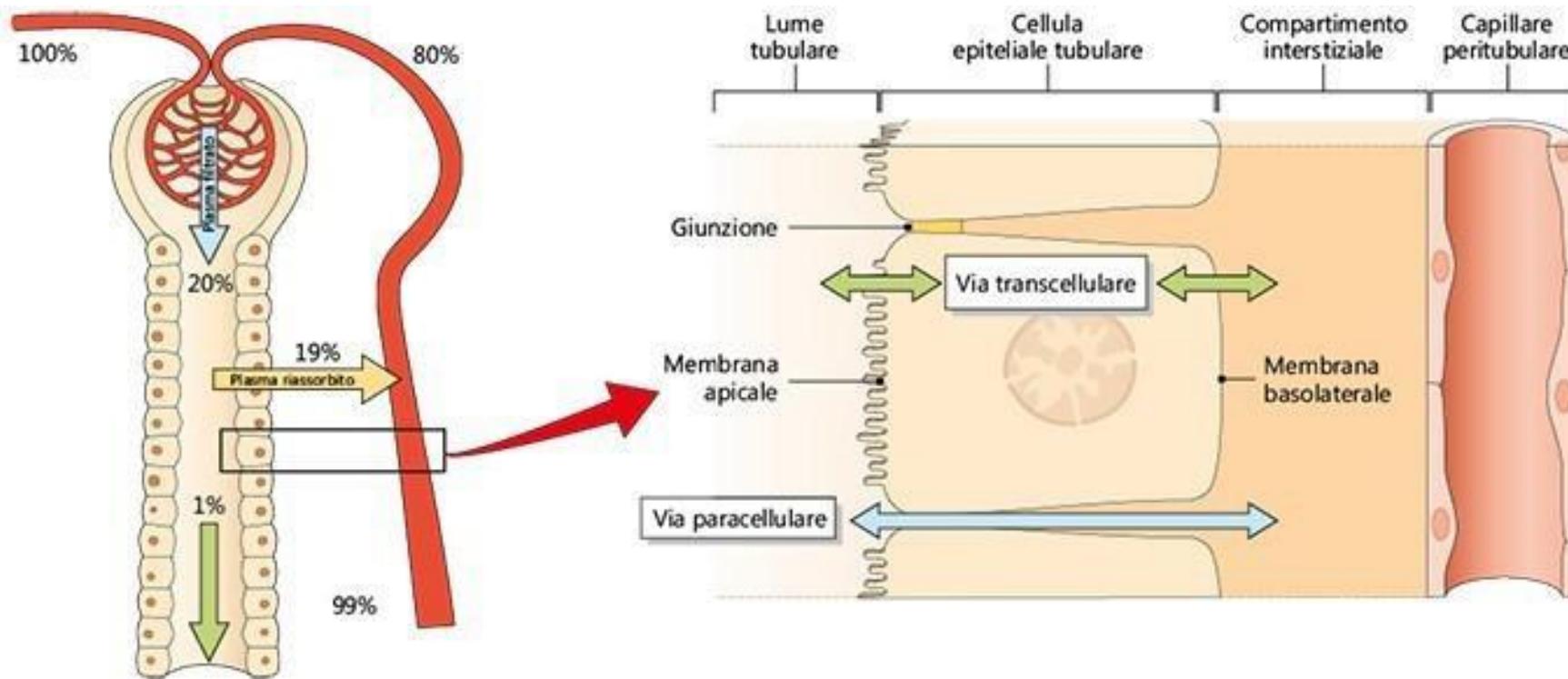
## RIASSORBIMENTO: trasferimento selettivo delle sostanze dal lume del tubulo ai capillari peritubulari



La pressione oncotica del capillare peritubulare aumenta perché le proteine sono più concentrate favorendo il riassorbimento.

# I processi di assorbimento e secrezione prevedono il passaggio di sostanze attraverso 4 compartimenti:

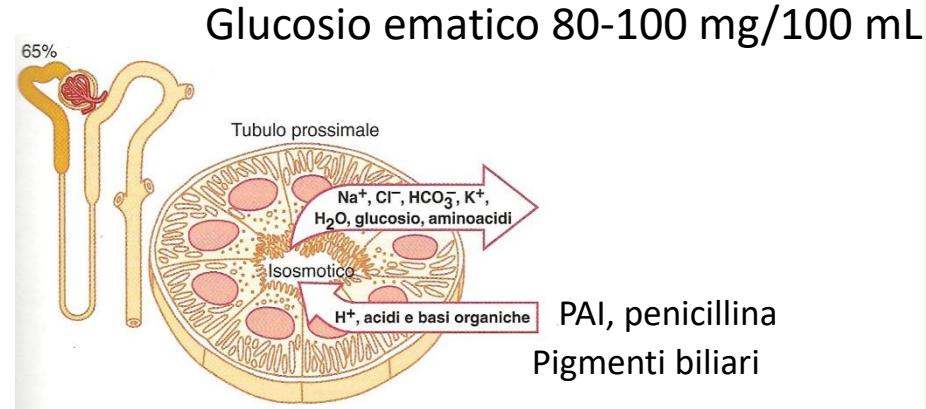
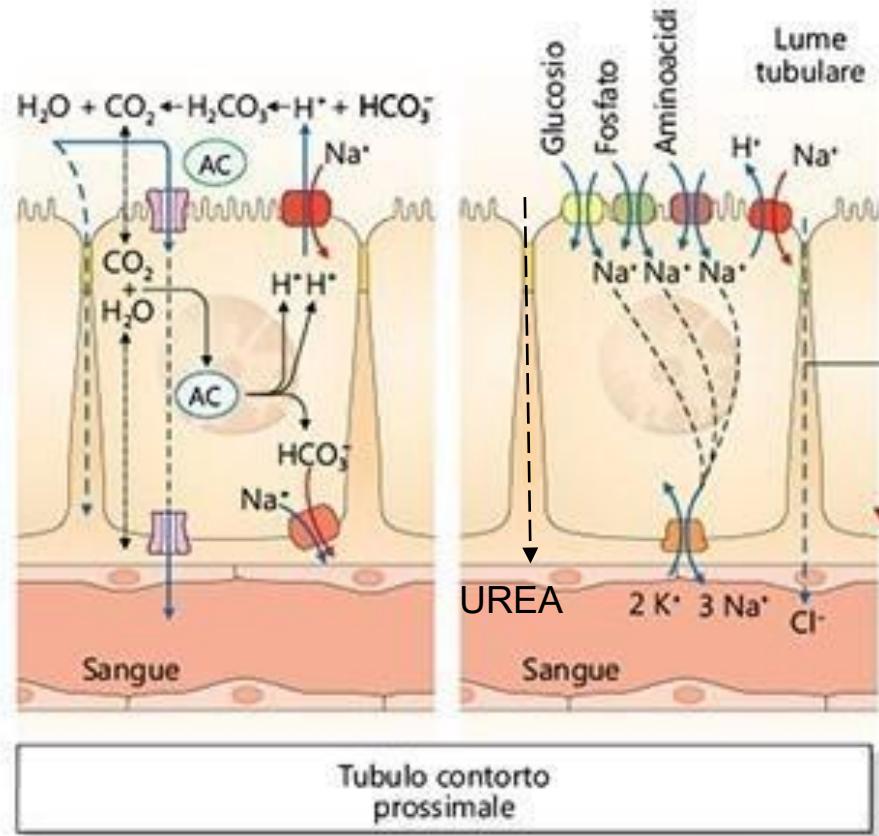
La polarizzazione morfologica e funzionale delle cellule epiteliali garantisce il trasporto unidirezionale delle molecole



© edi.ermes, milano

Edi.Ermes in concessione a  
MARINA SCIANCALEPORE

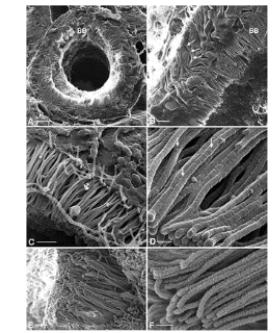
## Riassorbimento-tubulo contorto prossimale, orletto a spazzola



Il riassorbimento di  $\text{Na}^+$  determina un potenziale negativo nel lume, a catena riassorbito  $\text{Cl}^-$  poi  $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{K}^+$ .

Il passaggio di  $\text{H}_2\text{O}$  nello spazio interstiziale (attraverso le giunzioni serrate e AQP, non regolato per via ormonale) aumenta l'osmolarità del lume tubulare facilitando il riassorbimento di **UREA** per via paracellulare.

Assorbimento di  $\text{HCO}_3^-$



Nel tubulo contorto prossimale:

- alto n. mitocondri
- microvilli
- giunzioni serrate non occludenti tra cell epiteliali

70% di riassorbimento di:

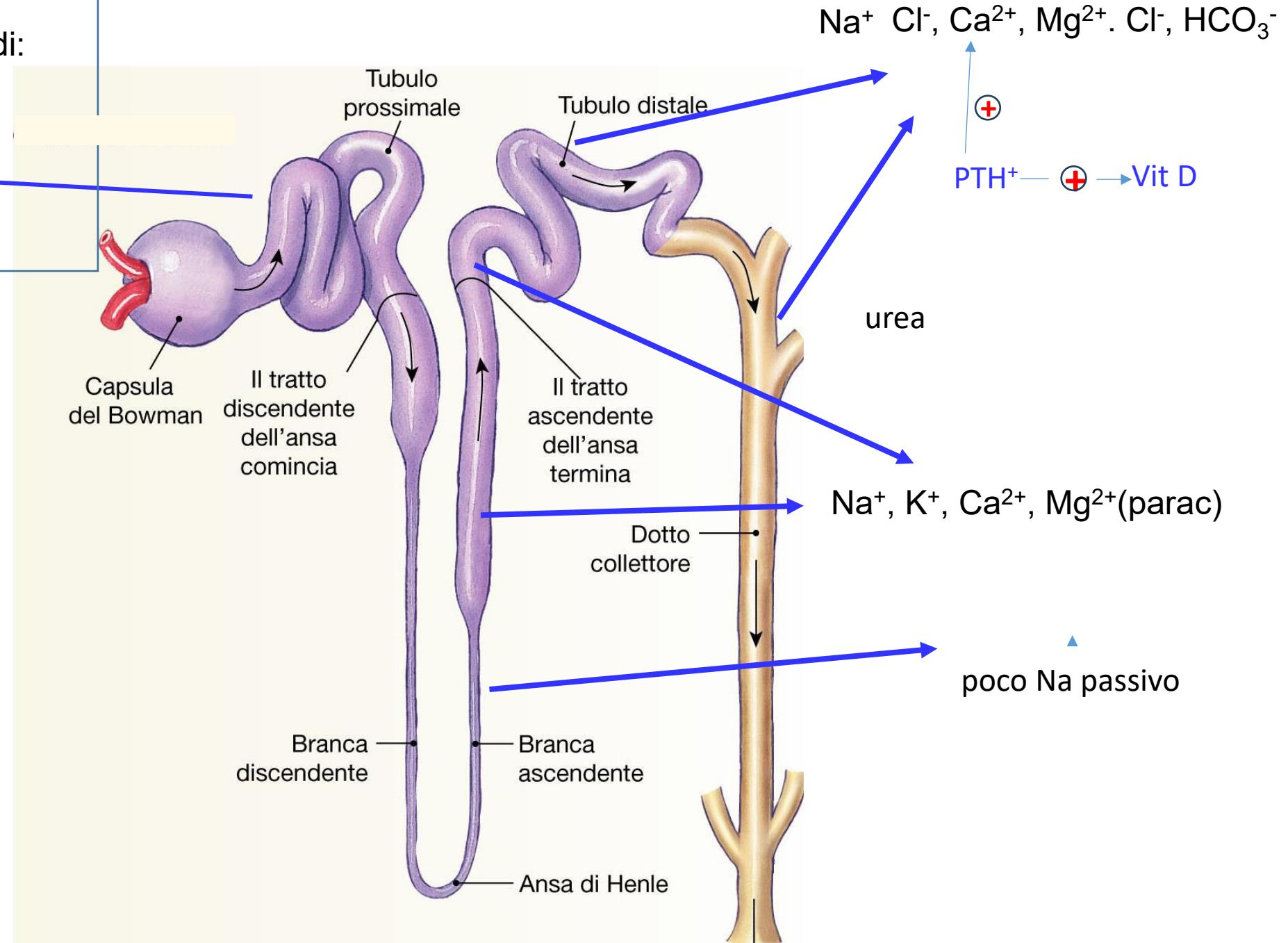
$\text{Na}^+$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$

UREA,  $\text{HCO}_3^-$

$\text{HPO}_4^-$ ,  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$   $\ominus$  PTH

AA e glucosio

## Riassorbimento obbligatorio di $\text{H}_2\text{O}$



**Nel tubulo contorto prossimale vengono quindi riassorbiti in parte  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{HCO}_3^-$ , riassorbiti totalmente AA, zuccheri.**

L'acqua, assorbita passivamente per il 65-70%, segue i gradienti osmotici che si creano in conseguenza del riassorbimento di queste sostanze.

Assorbimento di UREA.

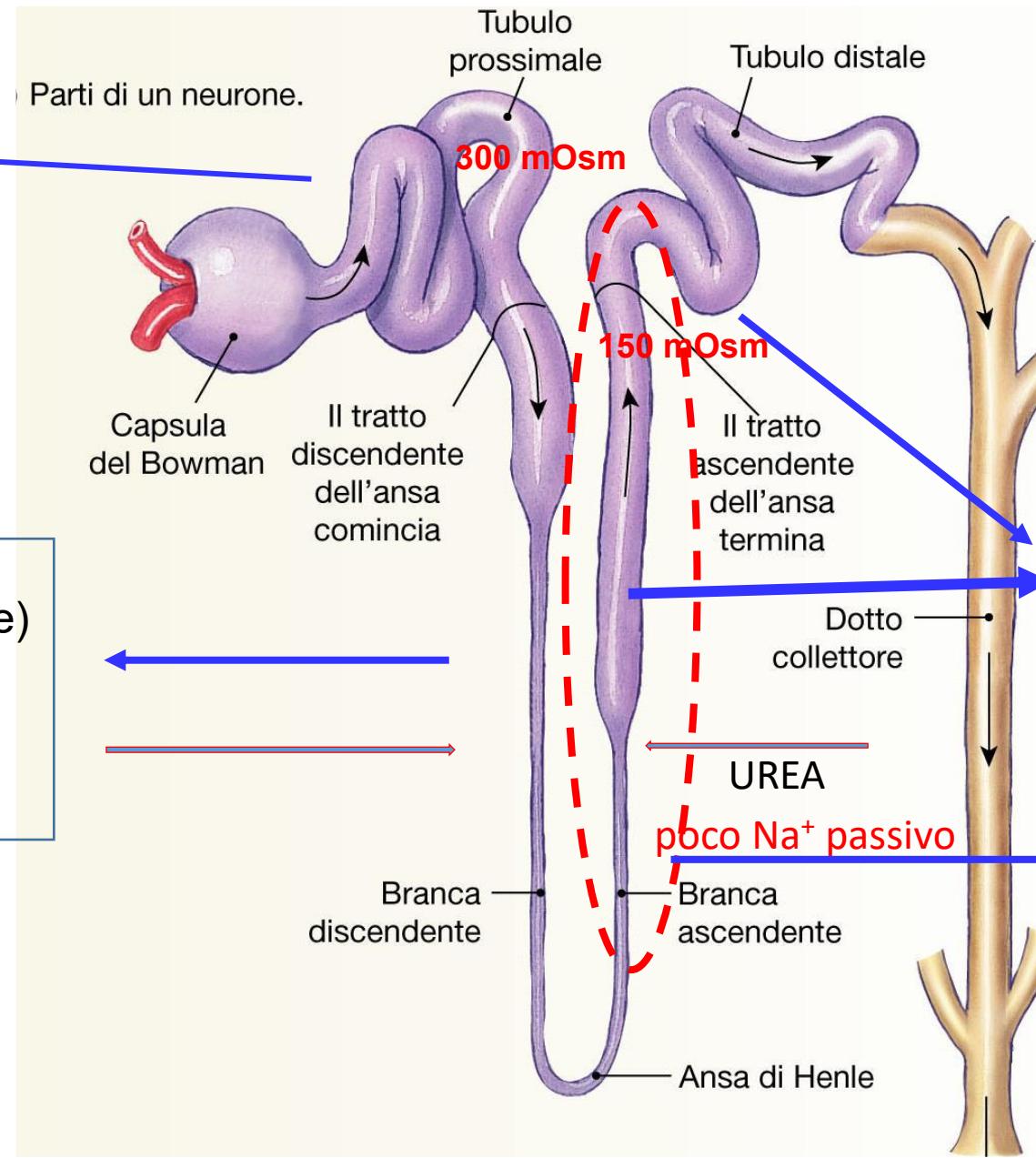
**Il liquido nel tubulo contorto prossimale è isosmotico rispetto al plasma.**

70% assorbimento

$\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$   
 $\text{H}_2\text{O}$ , UREA,  $\text{HCO}_3^-$

$\text{HPO}_4^-$ ,  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  (PTH-)  
AA e glucosio (100 % assorb.)

$\text{H}_2\text{O}$  (AQP1 e via paracellulare)  
impermeabile a ioni  
UREA liberata dal DC



SEGMENTO DILUENTE  
Riassorbimento di soluti

Impermeabilità all' $\text{H}_2\text{O}$  !!

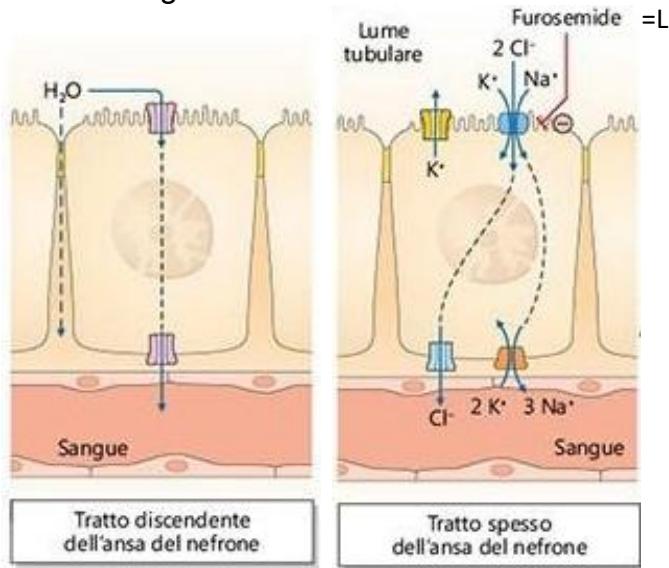
$\text{NaCl}$  (NKCC simporto)  
 $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  (parac),  
 $\text{HCO}_3^-$

impermeabilità all'acqua

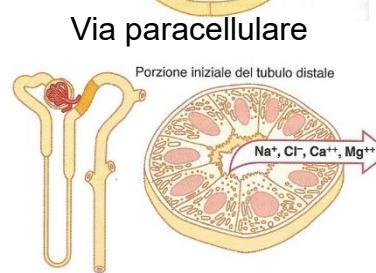
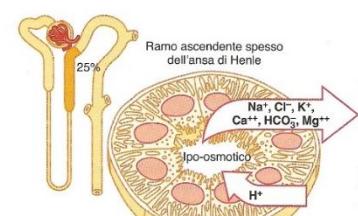
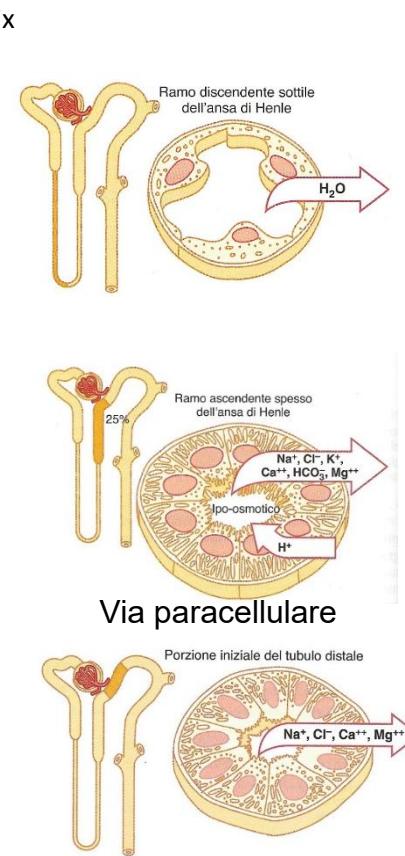
## Riassorbimento-ansa di Henle

Permeabile all'acqua  
non agli ioni

Impermeabili all' $H_2O$  !!  
SEGMENTO DILUENTE



© edi.ermes, milano



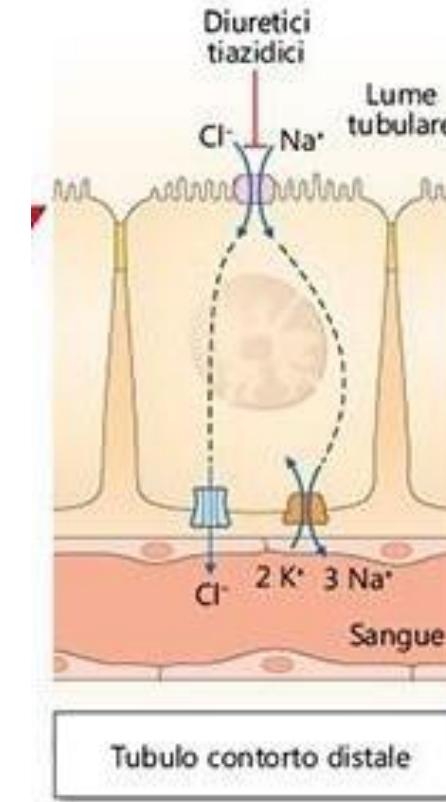
L'ansa ascendente spessa = il segmento prossimale del TCD

Il mancato assorbimento di soluti in presenza del diuretico facilita una riduzione nel riassorbimento di acqua nei segmenti successivi

Segmento **distale** del TCD  
e dotto collettore **cellule principali**

bassa permeabilità paracellulare

ENaC epitelial  $Na^+$  channel



Qui 20% riassorbimento di  $H_2O$

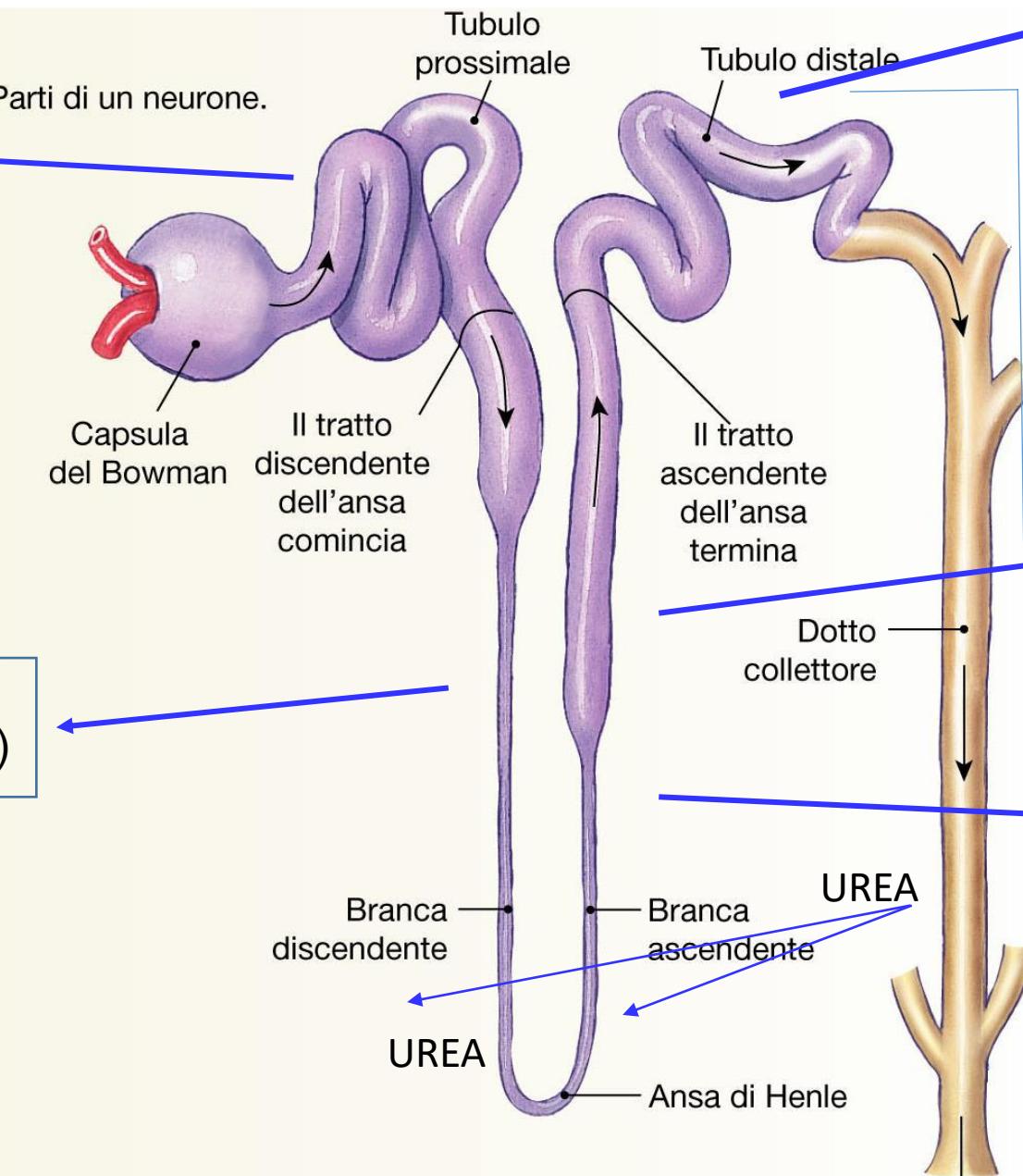
sensibile ad amiloride  
a aldosterone e ANP

70%

$\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$   
 $\text{H}_2\text{O}$ , UREA,  $\text{HCO}_3^-$   
 $\text{HPO}_4^-$ ,  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  (PTH-)  
AA e glucosio

Riassorbimento  
**obbligato** di  $\text{H}_2\text{O}$   
isosmotico

$\text{H}_2\text{O}$  (AQP1 e via paracellulare)



Parte terminale tub cont distale  
e dotto collettore

$\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  (PTH+),  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{HCO}_3^-$   
 $\text{Na}^+$  (ALDOSTERONE-dip)  
(20% riass  $\text{H}_2\text{O}$ , ADH-dip)  
Riassorbimento  
facoltativo

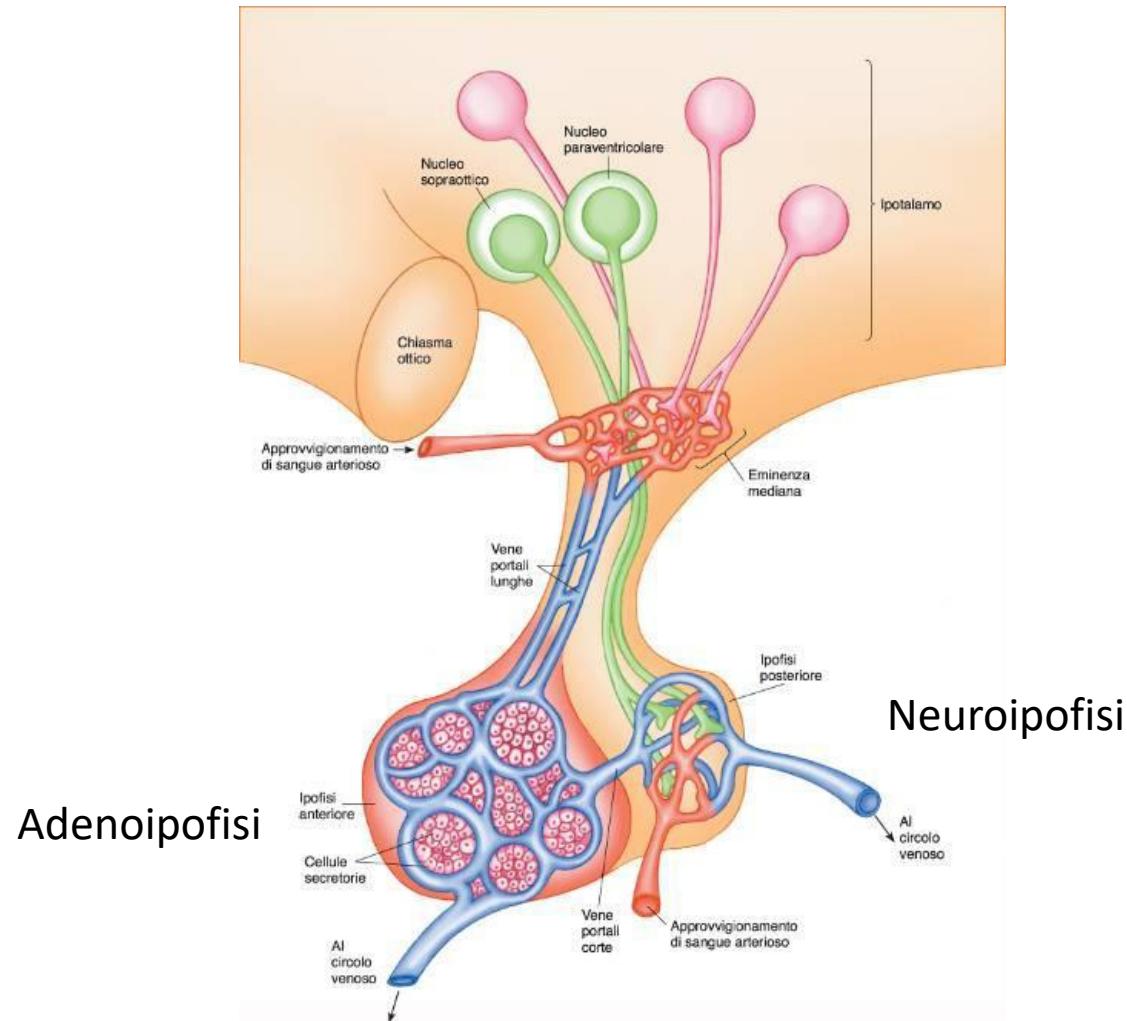
SEGMENTO DILUENTE  
L'urina perde i soluti ma mantiene l'acqua  
Fluido del lume ipotonico

Impermeabile all'acqua !!!

$\text{NaCl}$  (NKCC inibito da diuretici)  
 $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  (parac)

poco  $\text{Na}^+$  passivo

I neuroni dei nuclei sopraottici e paraventricolari dell'ipotalamo liberano ormone antidiuretico (**ADH** =vasopressina) nel **circolo sanguigno** a livello della neuroipofisi favorendo il riassorbimento di  $H_2O$  a livello renale



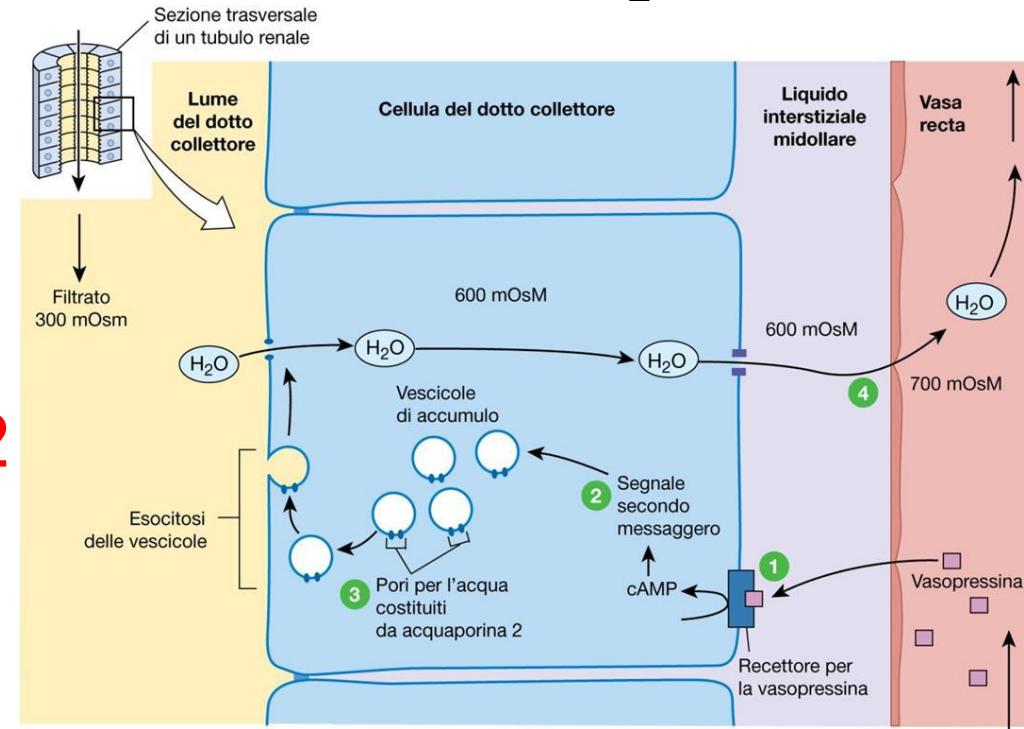
# Meccanismo d'azione di ADH (vasopressina) in TUBULO CONTORTO DISTALE E DOTTI COLLETTORI

Cell. principali

Pa  
Aumento riassorbimento  $H_2O$

AQP2

## Riassorbimento di $H_2O$



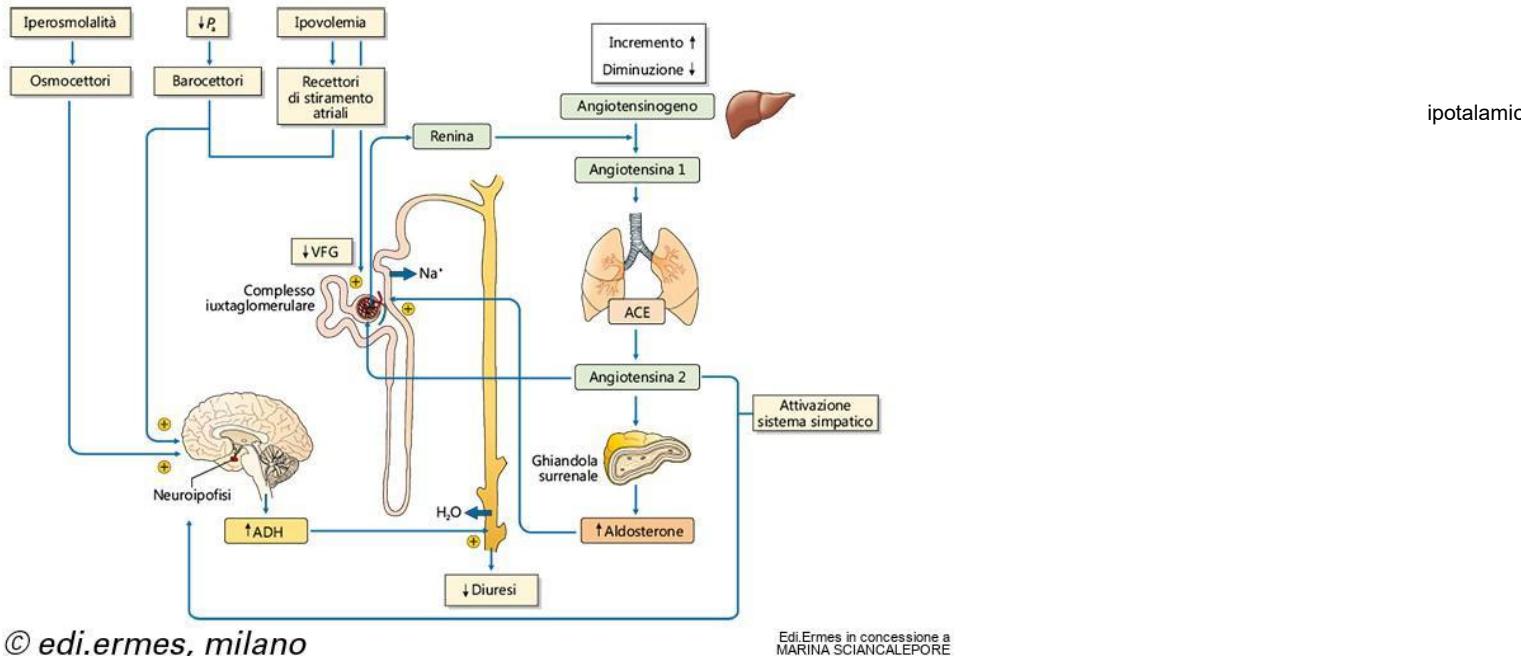
- 1 La vasopressina si lega a un recettore di membrana.
- 2 Il recettore attiva il sistema di secondi messaggeri del cAMP.
- 3 La cellula inserisce pori per l'acqua AQP2 nella membrana apicale.
- 4 L'acqua è riassorbita per osmosi nel sangue.

ADH regola osmolarità e volume delle urine.

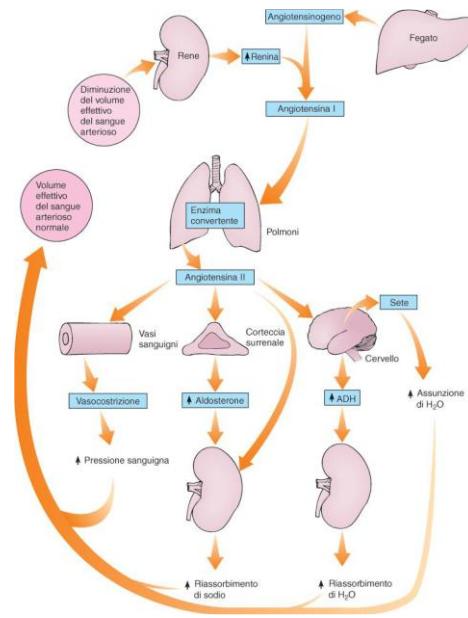
Agisce a livello delle cellule principali aumentando  $[cAMP]_i$  e attivando la PKA che fosforina AQP2 promuovendo l'inserzione di AQP 2 sulla membrana apicale aumentando così la permeabilità del dotto collettore all'  $H_2O$  che viene riassorbita e ristabilisce i valori di volemia e pressione arteriosa.

# Fattori che influenzano il rilascio di ADH dai nuclei sopraottico e paraventricolare favorendo il riassorbimento di $H_2O$

- L'iperosmolarità del plasma rilevata da **osmocettori** nell'ipotalamo
- La **caduta di pressione**, segnalata dai **barocettori** nei seni aortici e carotidei
- L'**ipovolemia**, rilevata da **recettori da stiramento atriale**
- L'**attivazione del sistema RAAS** produce **angiotensina II** che aumenta ADH



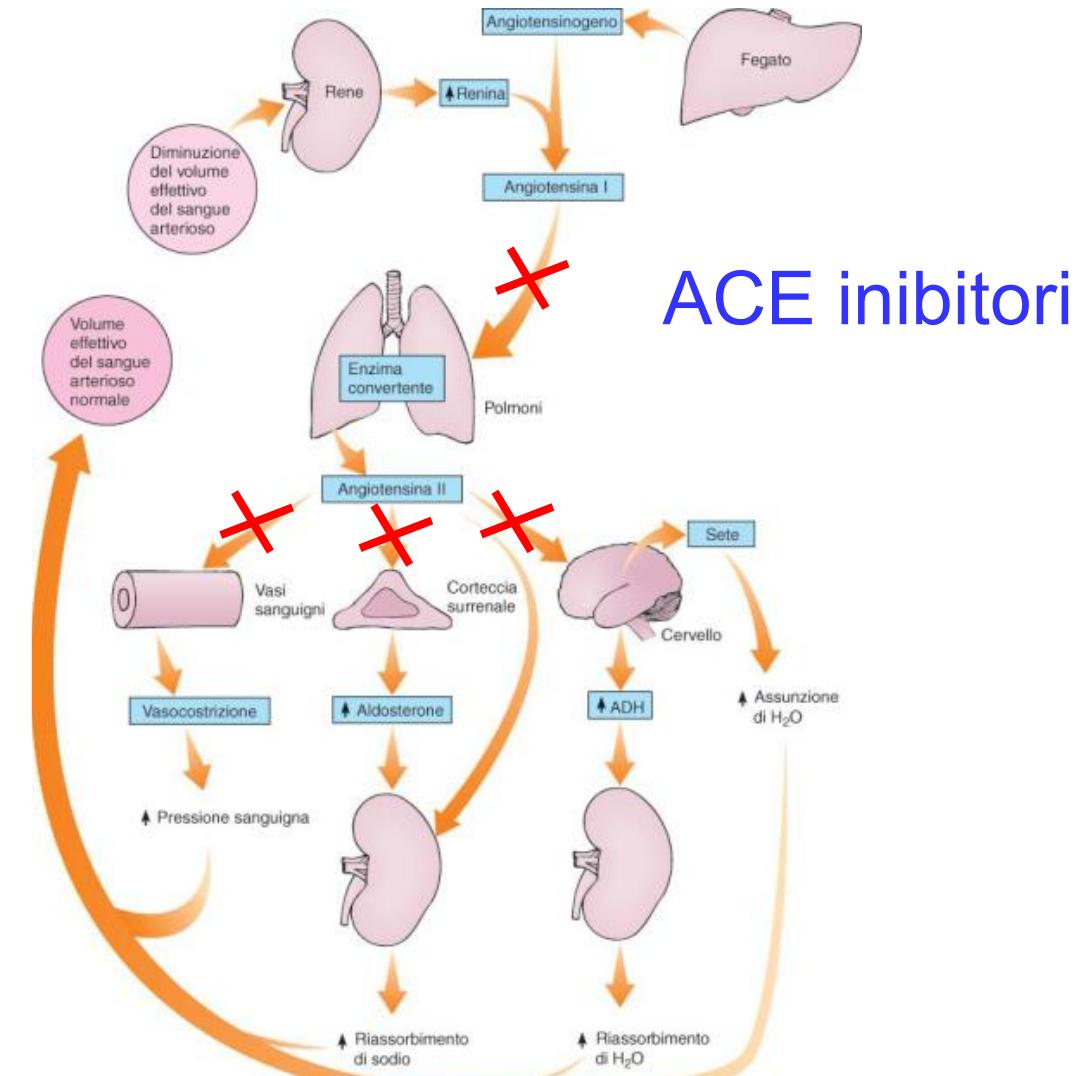
L'angiotensina II, oltre all'azione diretta sulla contrattilità vascolare, è in grado di attivare altri meccanismi che controllano (aumentano) indirettamente la pressione arteriosa.

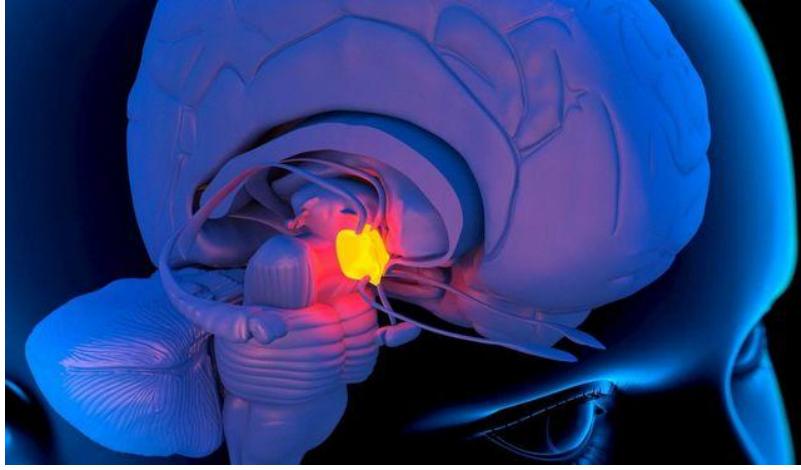
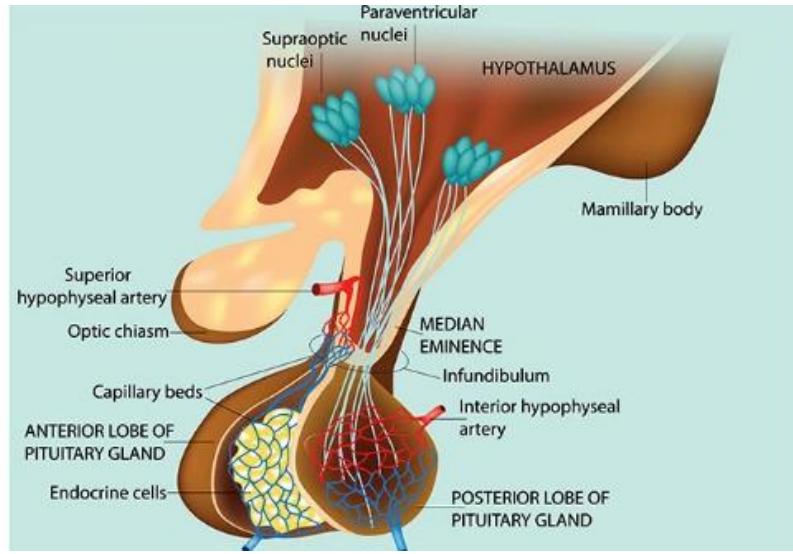


- stimola la corteccia surrenale a secernere aldosterone (che > riassorbimento di  $\text{Na}^+$  nel tubulo contorto distale e dotti collettori)
- stimola l'ipotalamo a produrre ADH (che > riassorbimento di  $\text{H}_2\text{O}$  e  $\text{Na}^+$  quindi ripristina volume e pressione del sangue)
- Aumenta l'attività del sistema simpatico ( $\text{Pa} < 80 \text{ mm Hg}$ )
- Stimola i neuroni ipotalamici del centro della sete attivando il bisogno di assumere liquidi

# ACE inibitori e inibitori di recettori di angiotensina II

sono utilizzati in clinica come anti-ipertensivi





Iperosmolarità, riduzione di pressione arteriosa, ipovolemia, angiotensina II, secchezza delle fauci

(2-3 % variazione)

(10-15 % variazione)

(10-15 % variazione)

## ↑ Sensazione di sete

Gli osmocettori dell'ipotalamo insieme a quelli gastro intestinali inviano segnali a cellule **del CENTRO DELLA SETE** nell'*ipotalamo* che stimolano la produzione di **ADH** e inviano segnali alla corteccia cerebrale, al sistema limbico, al tronco encefalico stimolando la sete per una risposta coordinata sia a livello comportamentale che fisiologico.

La sete sopravviene quando è già aumentata la secrezione di ADH.

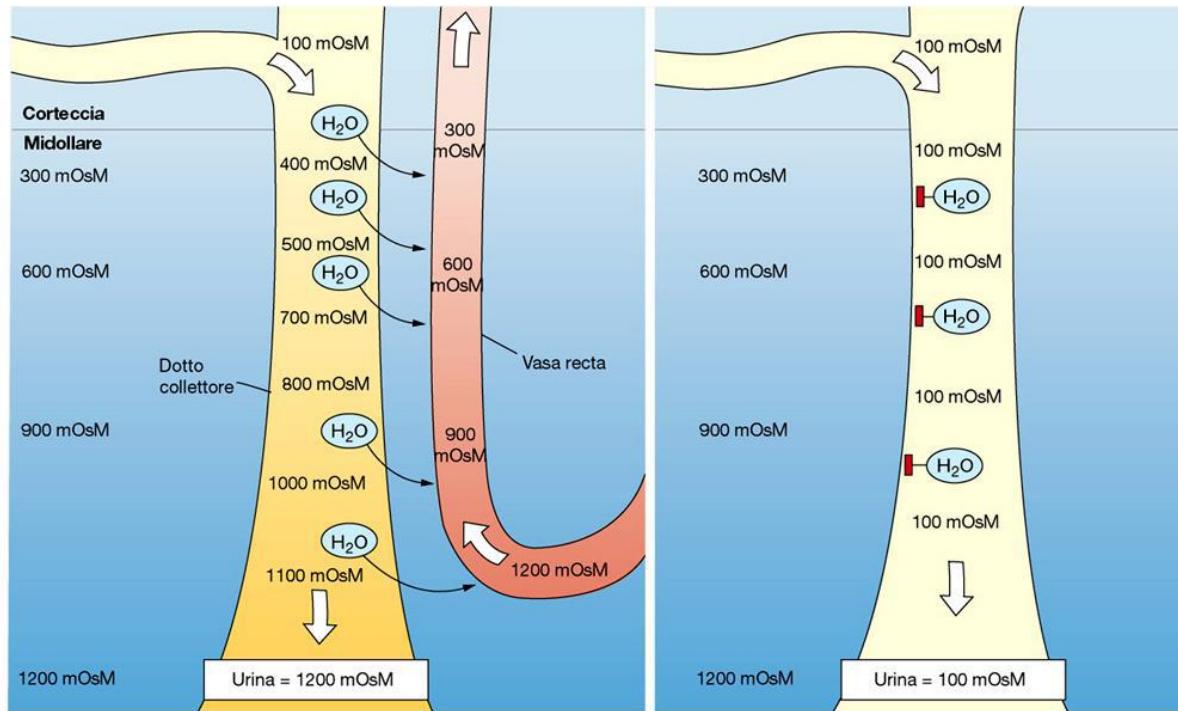
Dopo aver bevuto la sensazione della sete si estingue grazie all'effetto dell'acqua sulla bocca e alla consapevolezza di aver assunto liquidi.

## ANP liberato dalle cellule atriali cardiache in risposta all'aumento di volume ematico, **riduce la volemia e la pressione arteriosa**

- Aumentando l'escrezione di  $\text{Na}^+$  e  $\text{H}_2\text{O}$
- Favorendo vasodilatazione dell'arteriola afferente
- Inibendo il sistema RAAS
- Riduce la Resistenza periferica quindi la Pressione arteriosa

il 20% del riassorbimento di  $H_2O$  è controllato,  
se manca ADH (antidiuretico, vasopressina), le urine sono diluite

(a) In presenza della concentrazione massima di vasopressina, il dotto collettore è completamente permeabile all'acqua. L'acqua si sposta osmoticamente e viene allontanata dai capillari dei vasa recta. L'urina è concentrata.



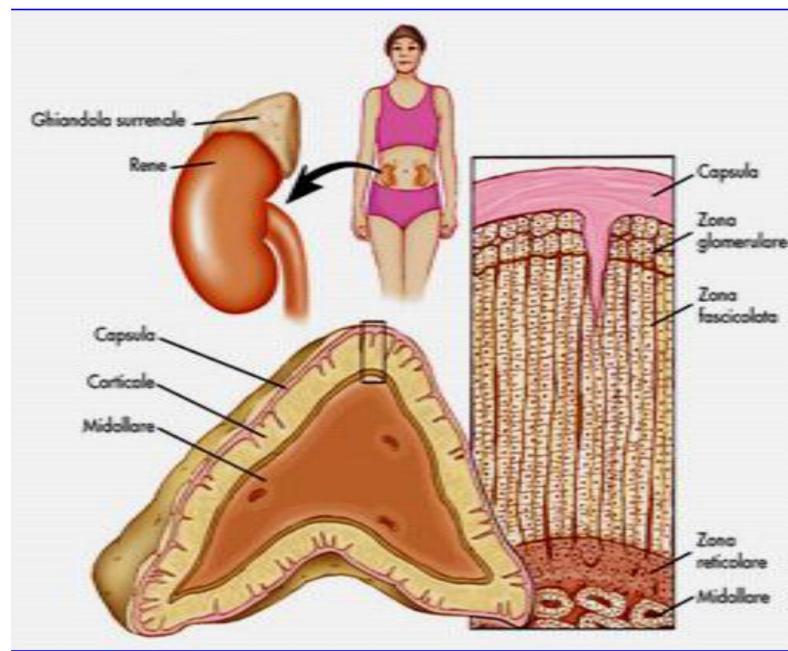
In caso di **disidratazione**, viene secreto ADH e la parte midollare del DC riassorbe  $H_2O$  e l'urina è più concentrata.

In caso di **idratazione** ADH non viene secreto e la parte corticale del DC riassorbe sale senza riassorbire  $H_2O$ . L' $H_2O$  è escreta con le urine quindi diluite.

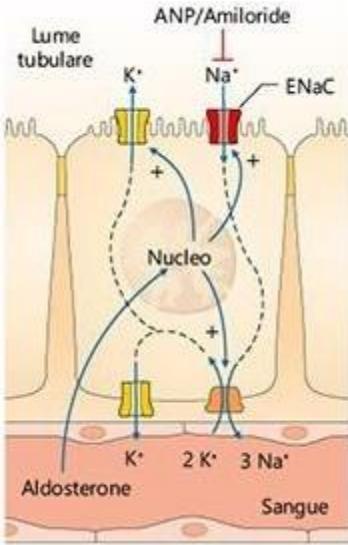
# ALDOSTERONE

Ormone steroideo prodotto nella corteccia surrenale

- La corteccia surrenale presenta tre zone che producono ormoni diversi
  - zona glomerulare: mineralcorticoidi (**aldosterone**)
  - zona fascicolata: glucocorticoidi (**cortisolo**, **corticosterone**)
  - zona reticolare: ormoni sessuali (androgeni)



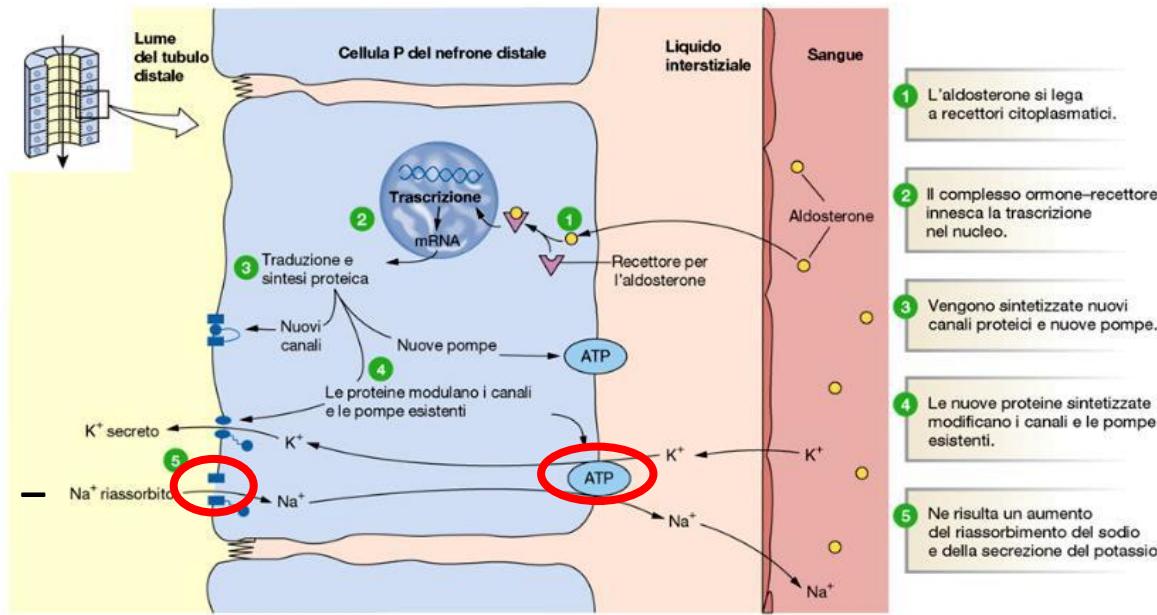
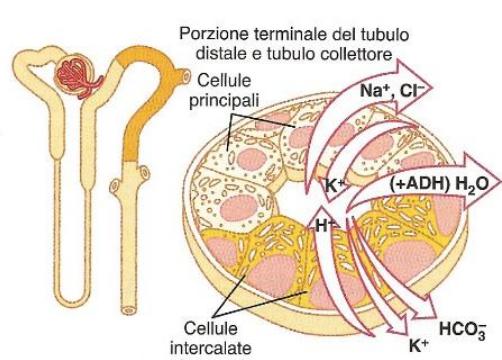
Aldosterone è secreto quando aumenta  $[K^+]$  nel sangue.



Amiloride riduce l'escrezione di  $K^+$

## Tratto «convoluto» tubulo contorto distale e dotto collettore

**L'ALDOSTERONE facilita la secrezione di  $K^+$  verso l'urina e l'assorbimento di  $Na^+$**



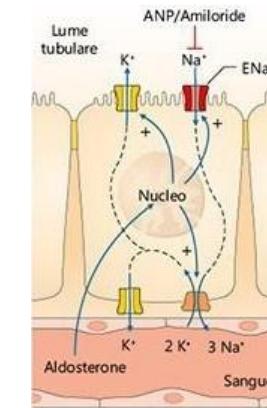
Aldosterone **facilita l'espressione di canali  $Na^+$  ENaC a livello apicale e le pompe  $Na-K$  facilitando l'uscita di  $K^+$  verso l'urina, con conseguente riassorbimento di  $Na^+$  e  $H_2O$ . E' stimolato da angiotensina II.**

## Modulazione del riassorbimento di $\text{Na}^+$ Aldosterone e Atrial Natriuretic Peptide (ANP)

- ALDOSTERONE**, liberato dalla corticale del surrene è sollecitato da un aumento della concentrazione ematica di angiotensina II e  $[\text{K}^+]$ , che sarebbero possibili **causa di aritmie cardiache, fibrillazione, arresto cardiaco**
- ANP** stimolato da > volemia riduce l'assorbimento di  $\text{H}_2\text{O}$  e soluti e la secrezione di  $\text{K}^+$ .

Il riassorbimento di  $\text{Na}^+$  è favorito da:

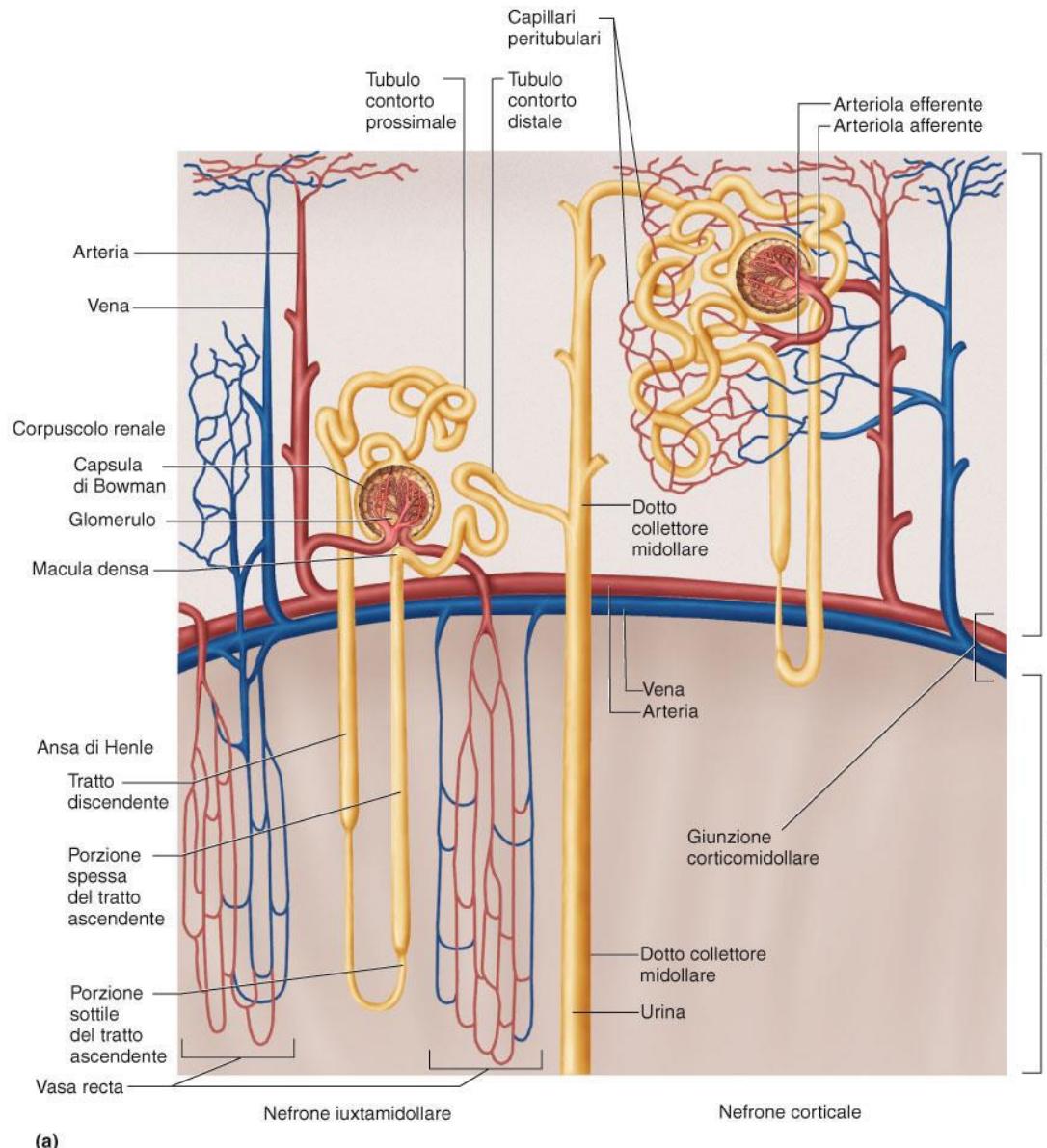
- diminuzione pressione arteriosa
- riduzione volume ematico



## CONTROLLO ORMONALE DEL RIASSORBIMENTO TUBULARE

ORMONE	SITO D'AZIONE	EFFETTI
Aldosterone	TCD e DC	↑ riassorbimento NaCl e H <sub>2</sub> O, secrezione K <sup>+</sup>
Angiotensina II	Arteriola eff, TCD,DC	↑ VFG, riassorbimento H <sub>2</sub> O
Ormone ADH	TCD, DC	↑ riassorb H <sub>2</sub> O
<i>Atrial natriuretic peptide</i>	TCD, DC	↓ riassorbim NaCl
Ormone paratiroideo, <sub>PTH</sub>	TCP ansa asc spessa e TCD	↓ riassorb di PO <sub>4</sub> --- ↑ riassorb Ca <sup>2</sup>

# I nefroni iuxtamidollari e i vasa recta partecipano alla concentrazione delle urine

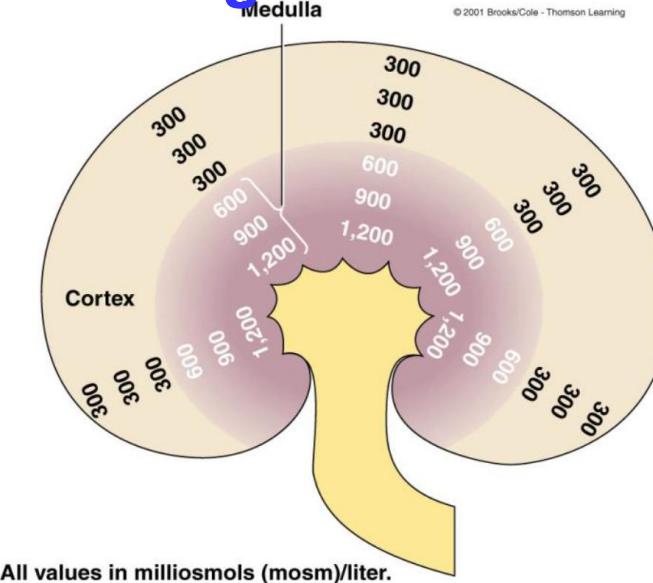


Il rene garantisce un'osmolarità costante dei liquidi corporei 300 mOsm / L

Nella regione corticale del rene 300 mOsm / L,

**nell'interstizio della midollare iperosmolarità con gradiente verticale**

Con le urine il rene elimina prodotti di scarto del metabolismo, elettroliti e ioni per garantire un equilibrio elettrochimico.



In condizioni fisiologiche l'osmolarità delle urine è 600 mOsm/L quindi iperosmotiche rispetto all'osmolarità dei liquidi dell'organismo anche se può andare da 50 a 1200 mOsm/L

# Funzione del rene nella regolazione dell'osmolarità dei fluidi corporei

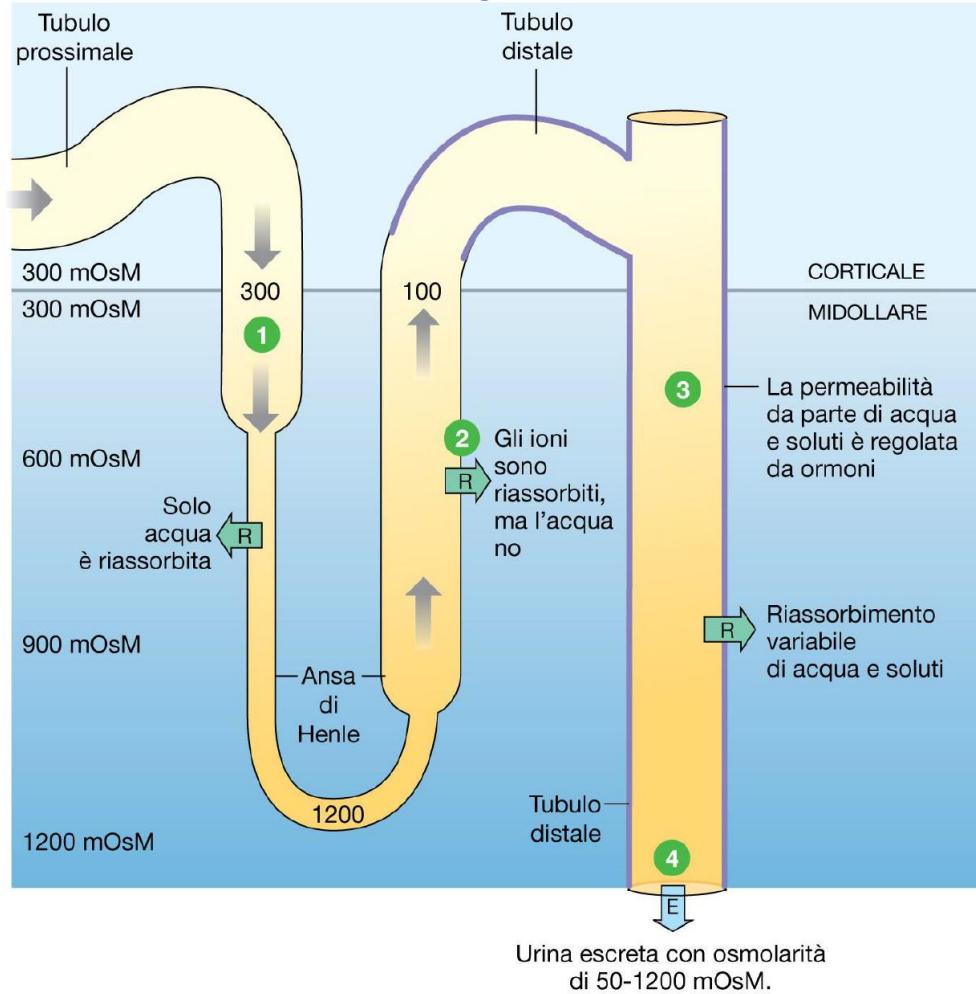
Come avviene la concentrazione/diluizione delle urine

Come viene mantenuta l'iperosmolarità dell'interstizio midollare

# Gradiente osmotico verticale /interstizio iperosmotico

Responsabile della regolazione dei fluidi corporei

Meccanismo contro-corrente



- 1 Il liquido isoosmotic che lascia il tubulo prossimale diviene progressivamente più concentrato nella branca discendente.
- 2 La rimozione di soluti nella branca spessa ascendente genera un liquido ipoosmotic.
- 3 Gli ormoni controllano la permeabilità del nefrone distale all'acqua e ai soluti.
- 4 L'osmolarità delle urine dipende dal riassorbimento nel dotto collettore.

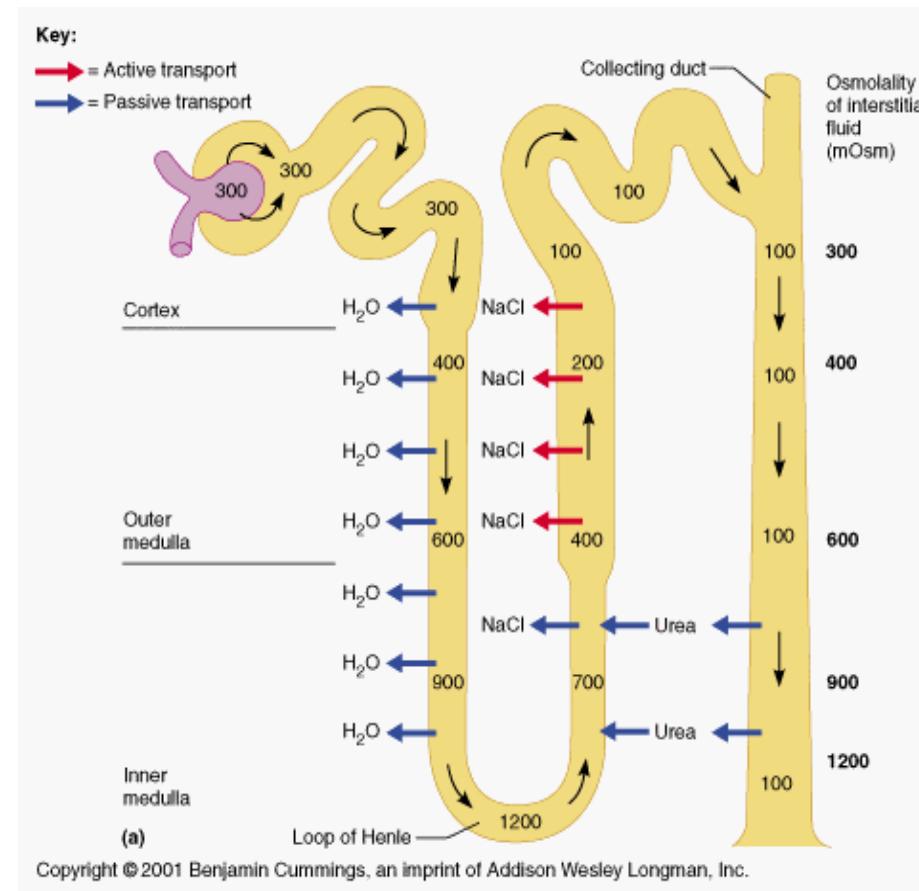
1. Riassorbimento selettivo di  $H_2O$  nella branca discendente dell'ansa di Henle perché l'interstizio è iperosmotico
2. Trasporto attivo di  $Na^+$   $K^+$   $Cl^-$  nell'ansa di Henle ascendente
3. Diffusione facilitata di UREA dal dotto collettore all'interstizio della midollare (contributo 40%)

## Gradiente osmotico orizzontale

Per il riassorbimento di  $H_2O$  dal TD e DC occorre che ci sia un flusso osmotico tra il lume tubulare e l'interstizio. **Gradiente osmotico transtubulare**

A livello dei dotti collettori è l'alta osmolarità dell'interstizio midollare che favorisce il passaggio di  $H_2O$  dal lume tubulare verso l'interstizio con conseguente concentrazione delle urine nel lume dei tubuli e riassorbimento a livello capillare

Man mano che il liquido scende in profondità nella midollare iperosmotica, perde progressivamente  $H_2O$  a causa del gradiente osmotico attraverso il tratto discendente instaurato da NaCl e urea presenti ad alta concentrazione nell'interstizio midollare. A causa di questo continuo riassorbimento osmotico di acqua, quando il liquido nel lume raggiunge l'apice dell'ansa ha una osmolarità uguale a quella del liquido interstiziale

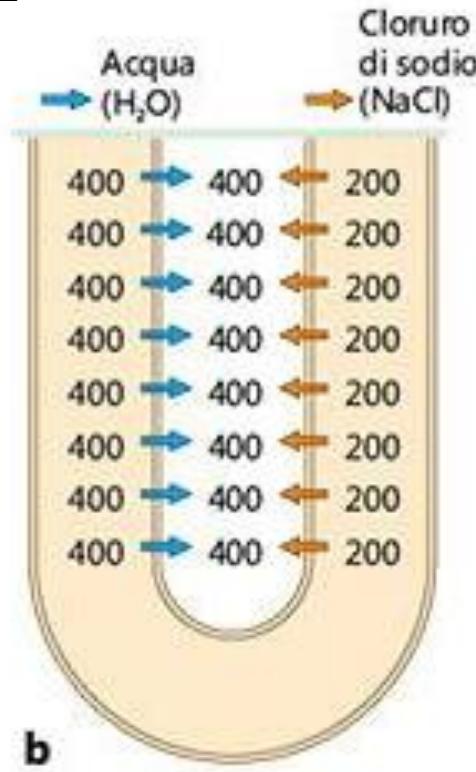


Il tratto ascendente sottile dell'ansa di Henle è impermeabile all' $\text{H}_2\text{O}$ , ma permeabile a NaCl e urea. Di conseguenza, quando il liquido tubulare si muove lungo il tratto ascendente sottile inizia a perdere NaCl per diffusione passiva, mentre l'urea diffonde dall'interstizio midollare al lume tubulare (la concentrazione dell'urea luminale è minore di quella interstiziale). L'uscita di NaCl dal lume del tratto ascendente sottile è maggiore dell'ingresso di urea nel lume per cui il liquido tubulare si diluisce.

## Permeabilità ad $\text{H}_2\text{O}$ e soluti diversa nei due tubuli paralleli dell'ansa di Henle

I riassorbimenti di  $\text{H}_2\text{O}$  e  $\text{Na}^+$  sono simultanei

- Il cotrasportatore NKCC ha una capacità limitata di trasporto



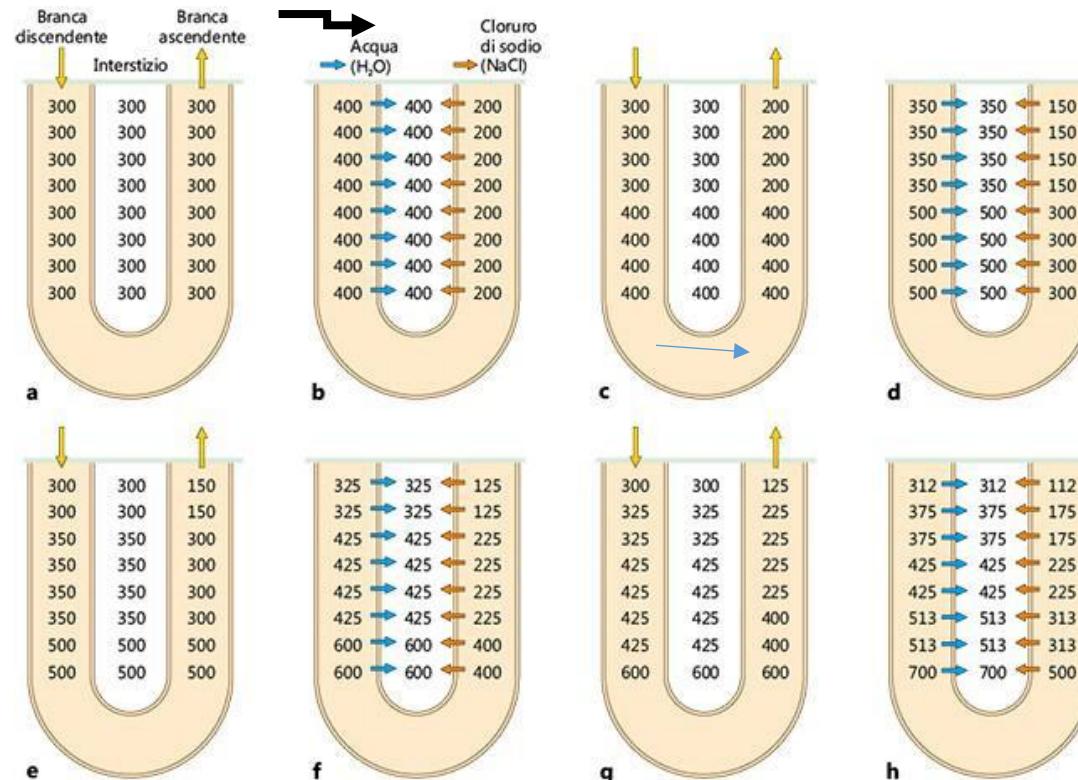
La composizione dei liquidi dei due tubuli paralleli si influenza.

L'iperosmolarità nell'interstizio si crea perché il ramo ascendente è impermeabile all' $\text{H}_2\text{O}$

$\text{H}_2\text{O}$  viene riassorbita grazie al gradiente osmotico della midollare e lascia 400 mOsm nel tubulo discendente ma nell'interstizio aumenta a 400mOsm perché  $\text{NaCl}$  rilasciato dal tubulo ascendente passa nell'interstizio.

## moltiplicazione controcorrente - un flusso scorre contro l'altro.

Avvio del flusso di pre-urina nel tubo discendente



© edi.ermes, milano

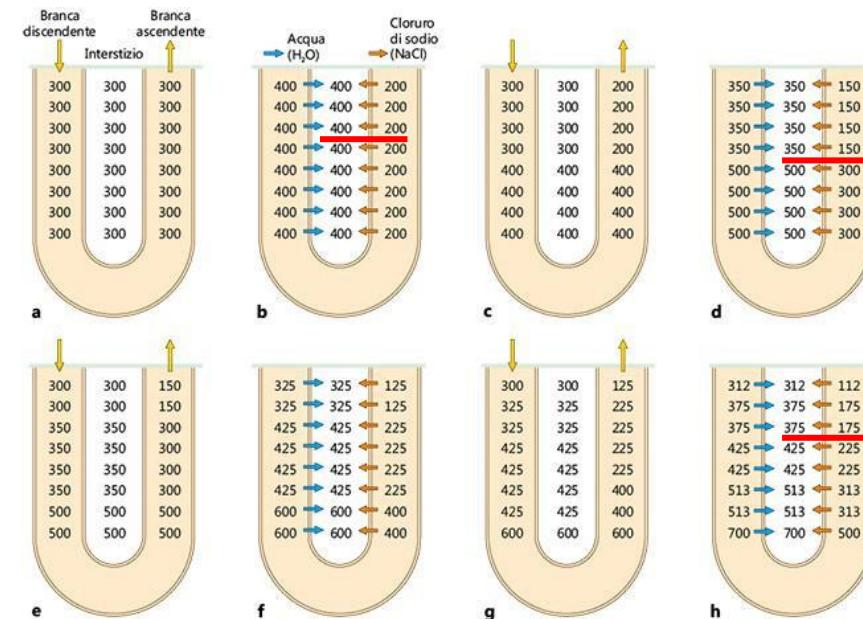
Edi.Ermes in concessione a  
MARINA SCIANCALEPORE

b.  $H_2O$  viene riassorbita grazie al gradiente osmotico della midollare e lascia 400 mOsm nel tubulo discendente ma nell'interstizio aumenta a 400mOsm perché  $NaCl$  rilasciato dal tubulo ascendente passa nell'interstizio. Intanto arriva nuova preurina a 300 mOsm e il liquido si porta in basso verso l'ansa ascendente. L' $H_2O$  esce e porta l'osmolarità del tubulo discendente a 500 (d) ma l'ascendente è a 300 per via dell'uscita di  $Na^+$  e così via

Nei 2 rami tutto avviene in contemporanea

N.B. L'osmolarità del tubulo descendente è simile a quella dell'interstizio.

L'ansa ascendente è impermeabile all'acqua e permeabile ai soluti, il liquido nel lume diventa ipoosmotico rispetto all'interstizio



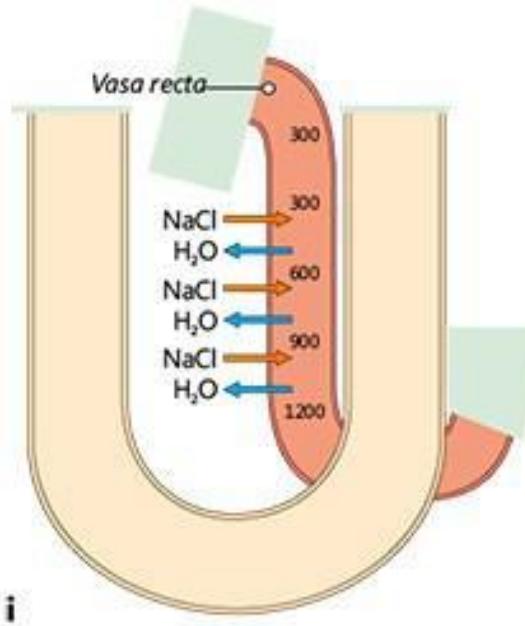
© edi.ermes, milano

Edi.Ermes in concessione a  
MARINA SCIANCALEPORE

Riassumendo i due rami dell'ansa sono ravvicinati e possono essere influenzati quindi abbiamo la pompa NKCC nel tratto ascendente che spostando Na<sup>+</sup> nell'interstizio, crea l'iperosmolarità che richiama l'acqua dal tratto discendente, e ciò determina un'iperosmolarità del liquido tubulare.

In senso orizzontale si ha sempre la massima differenza di 200 mOsm/litro; in senso verticale invece possiamo passare da un valore di 300 mOsm/litro fino ad un valore di 1200 mOsm/litro.

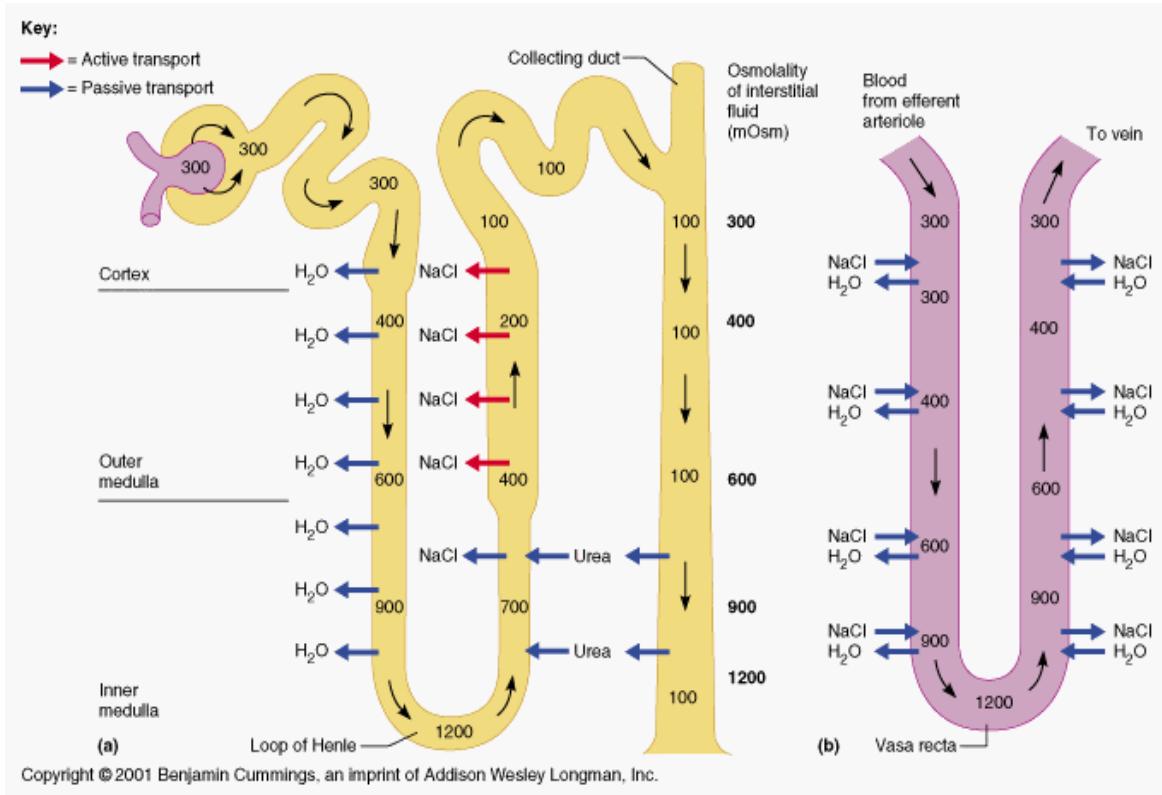
Non è solo importante il meccanismo che crea l'iperosmolarità dell'interstizio ma anche il meccanismo che la mantiene.



© edi.ermes, milano

Se dall'arteriola eferente partisse un unico vaso che poi confluisse nelle vene il gradiente osmotico nell'interstizio della midollare andrebbe dissipato perché si avrebbe uno scambio di Na<sup>+</sup> e H<sub>2</sub>O con i capillari.

I vasa recta funzionano con un meccanismo di **scambio** controcorrente



I VASA RECTA hanno permeabilità elevata ad  $H_2O$  e soluti e uguale sia nel ramo discendente che in quello ascendente.

Nonostante l'ampio movimento di  $H_2O$  e soluti tra sangue e interstizio **non si ha diluizione del gradiente grazie alla forma ad U e alla bassa pressione del sangue ed elevata pressione oncotica nei capillari.**

NEL RAMO DISCENDENTE dei vasa recta: interstizio iperosmotico quindi nel capillare entrano i soluti ed esce  $H_2O$   
NEL RAMO ASCENDENTE: processo opposto perché man mano che il sangue si sposta verso l'alto troverà un interstizio più povero di  $Na^+$  (iposmotico) rispetto al vaso quindi il  $Na^+$  tenderà a passare nell'interstizio e porterà  $H_2O$  nel capillare. **Questo sistema fa sì che l' $H_2O$ , fuoriuscita nel ramo discendente, non rimanga nell'interstizio** ma venga riassorbita nella fase ascendente mentre i soluti, che pur abbandonano l'interstizio nella fase discendente, vi ritornano in quella ascendente.

## Funzione endocrina del rene

- Liberazione di **RENINA** regolata da riduzione di  $[NaCl]$  ematica
- Dieta o esposizione raggi UV sono responsabili della formazione di colecalciferolo (D3, da 7-deidrocolesterolo) che idrossilato a livello di fegato e rene dà origine a **CALCITRIOLO**, la forma attiva della vitamina D3.
- Secrezione di **ERITROPOIETINA** in condizioni di ipossia da fibroblasti dell'endotelio dei capillari peritubulari corticali

## Equilibrio acido-base

Il pH del sangue e dei liquidi corporei extracell è costantemente = 7.4.

Il suo cambiamento può alterare l'attività di proteine (enzimi, canali ionici, trasportatori) provocando manifestazioni cliniche.

**Vale sempre la regola che gli  $H^+$  e  $OH^-$  in entrata devono essere uguali a quelli in uscita.**

- Una dieta ricca di proteine animali tende a creare **ACIDOSI**, gli acidi devono essere eliminati tramite le urine.
- L'attività metabolica cellulare porta a **produzione di  $H^+$** , es l'acido lattico dopo un intenso sforzo fisico.
- In caso di **ALCALOSI**, quindi aumento del pH nel sangue, le cell del SN diventano ipereccitabili e danno origine a disturbi dei sistemi sensoriali, crisi epilettiche e tetano muscolare, può essere causata da patologie renali, farmaci, iperventilazione.

Ci sono tre meccanismi con cui l'organismo affronta le variazioni di pH:

1. Sistemi tampone
2. Ventilazione
3. Regolazione renale

## Regolazione dell'equilibrio acido-base /sistemi tampone bicarbonato, ioni fosfato, proteine

La maggiore fonte di  $H^+$  è la  $CO_2$  prodotta in continuazione dal metabolismo cellulare

**Nel lume i  $H^+$  della pre-urina non possono essere eliminati in forma libera, sono tamponati:**

**Idrogenioni e tampone bicarbonato filtrato possono essere secreti e riassorbiti**



**Tampone fosfato filtrato :**  $H^+ + HPO_4^{2-}$  (idrogeno fosfato)  $\longrightarrow$   $H_2PO_4^-$  (diidrogenofosfato)

**Tampone ammoniaca secreta/ammonio:**  $H^+ + NH_3 \longrightarrow NH_4^+$

**Sistema tampone delle proteine:** a pH = 7.4 le proteine del plasma hanno AA con carica negativa che accettano  $H^+$ .

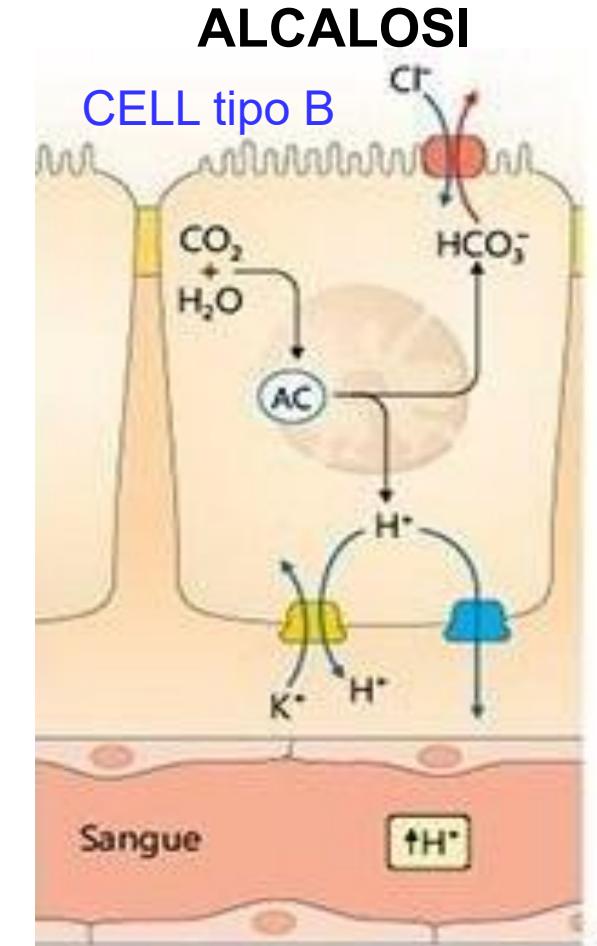
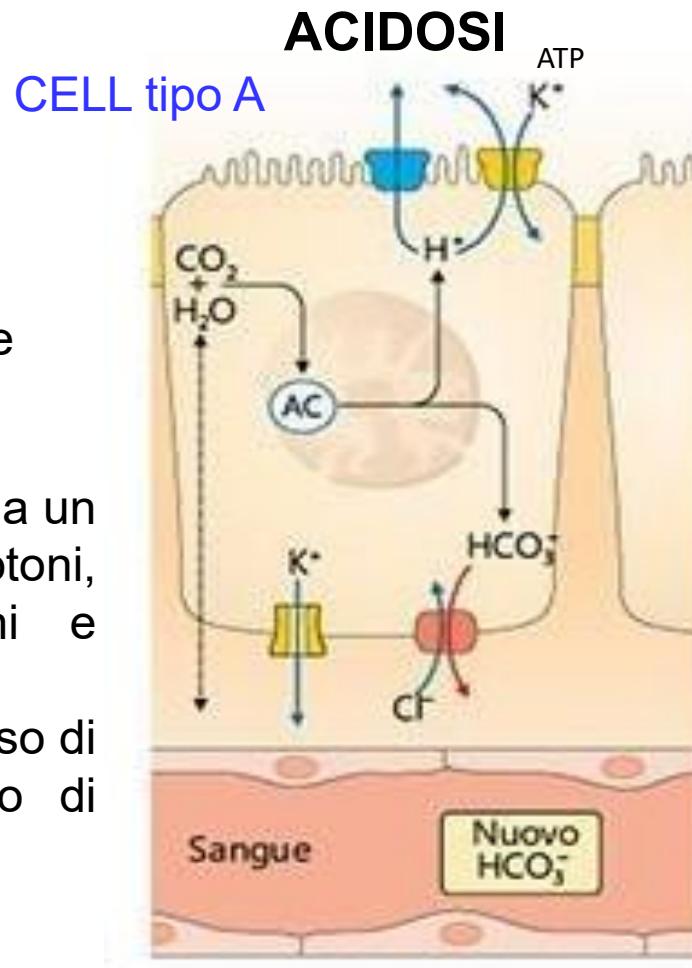
# REGOLAZIONE EQUILIBRIO ACIDO-BASE / Cell INTERCALATE

Stessi sistemi di trasporto organizzati in maniera speculare

Acidi non volatili: solforico, fosforico e vari acidi organici

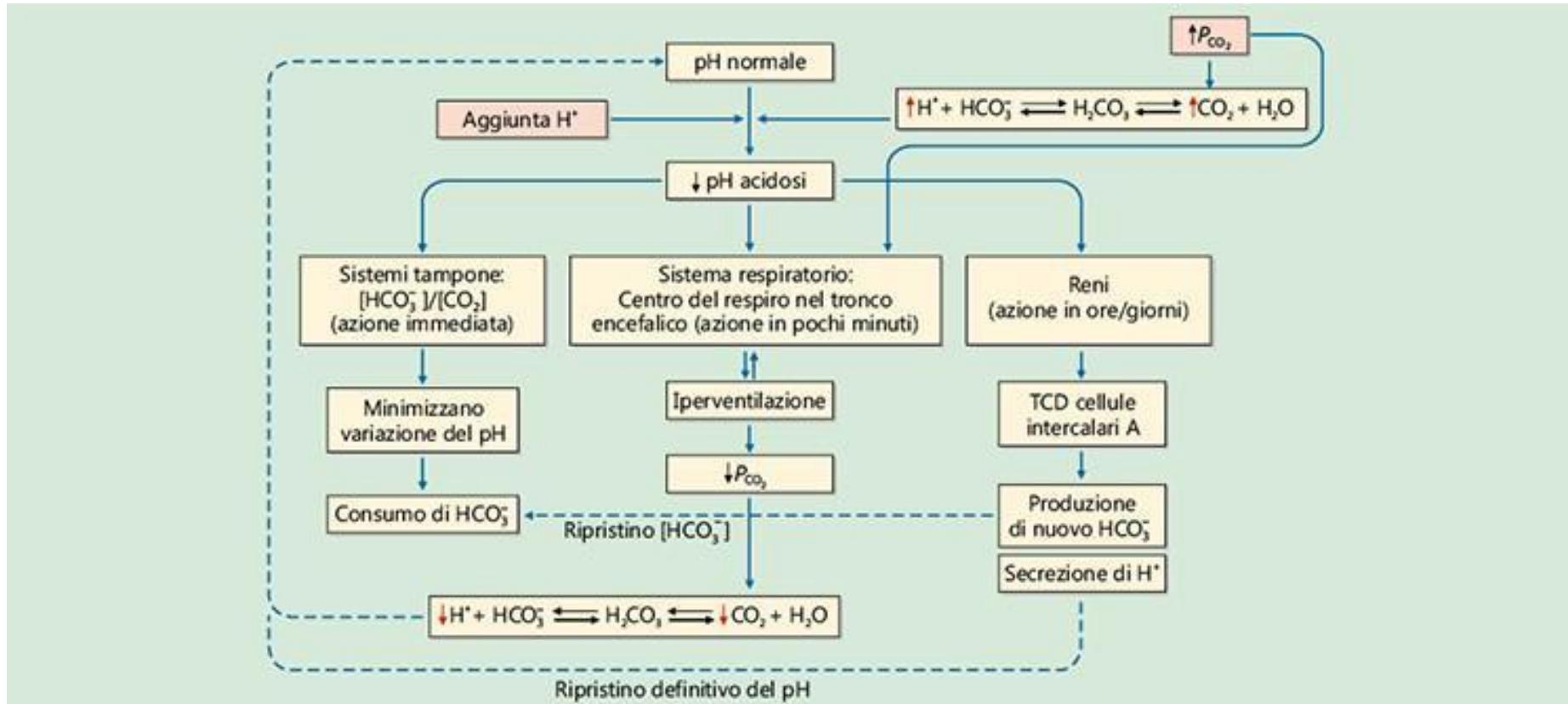
**Cell intercalate tipo A** sono attivate da un aumento della concentrazione ematica di protoni, promuovono secrezione di protoni e riassorbimento di  $\text{HCO}_3^-$ .

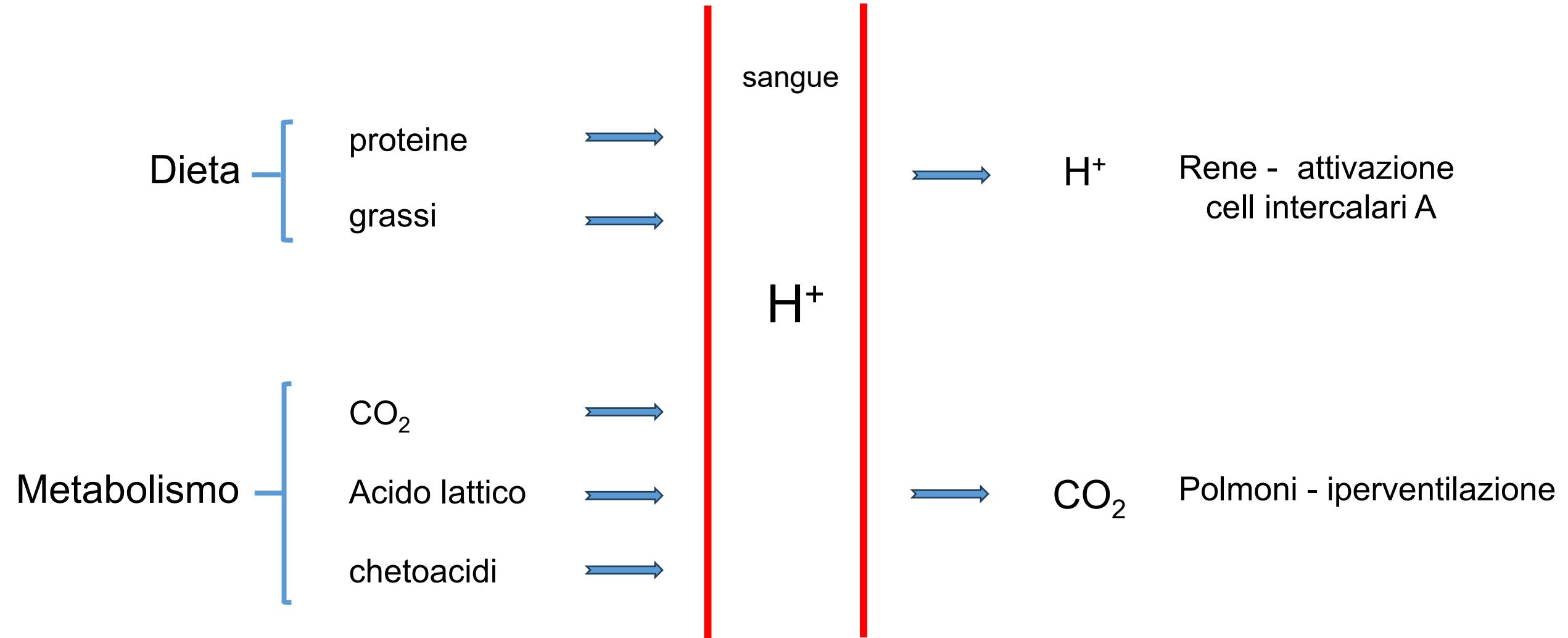
**Cell intercalate B** intervengono in corso di alcalosi determinando riassorbimento di protoni e secrezione di  $\text{HCO}_3^-$ .



Edi.Ermes in concessione a MARINA SCIANCALEPORE

# Regolazione dell'equilibrio acido-base





Per compensare l'acidità ematica il rene elimina  $\text{H}^+$  e il sistema respiratorio libera il sangue da  $\text{CO}_2$



REMINDER

## ESCREZIONE E PRODUZIONE DI URINA CLEARANCE RENALE

La **clearance renale** indica la **velocità di rimozione di una sostanza**, definita come il volume ipotetico di plasma completamente depurato di quella sostanza nell'unità di tempo, un'indicazione dell'efficienza della filtrazione renale (Volume di plasma necessario perché quella quantità di sostanza sia escreta nell'unità di tempo).

$$Cs \text{ (mL/min)} = \frac{Us \text{ (mg/mL)} \times U \text{ flusso urinario (mL/min)}}{Ps \text{ (mg/mL)}}$$

Cs = Clearance della sostanza

Us = Concentrazione urinaria della sostanza

U = flusso urinario

Ps = concentrazione plasmatica della sostanza

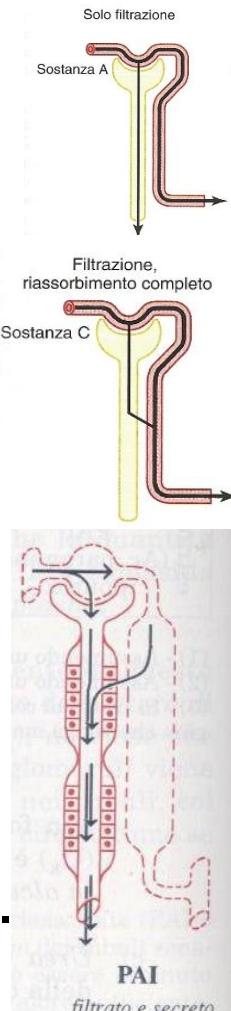
Per capire se una sostanza subisce il destino dell'ultrafiltrazione, del riassorbimento o della secrezione utilizziamo: *inulina*, *glucosio* e *acido p-amminoippurico (PAI)*. In base al risultato ottenuto dal confronto è possibile determinare se la sostanza può essere filtrata, riassorbita o secreta.

**INULINA**: viene solamente ultrafiltrata a livello del glomerulo renale, quindi non viene né secreta, né riassorbita, sostanza di riferimento per calcolare la clearance di una sostanza che viene soltanto ultrafiltrata. Il suo valore di clearance è di **125-130 ml/min** che corrisponde anche alla VFG.

**GLUCOSIO**: che viene riassorbito completamente e il suo valore di clearance è **zero**. Qualsiasi sostanza che ha una clearance tra 0 e 130 viene ultrafiltrata e riassorbita, quindi presenta tutti e due i meccanismi.

**ACIDO PARA-AMMINOIPPURICO (PAI)**: viene filtrato e poi secreto completamente dai capillari peritubulari nella pre-urina. La sua clearance renale è di **650 ml/min**. Ci permette di ricavare la clearance di tutte quelle sostanze che vengono secrete.

Meno di 130 mL /min la sostanza viene riassorbita, più di 130 viene secrete.



# Compiti del rene

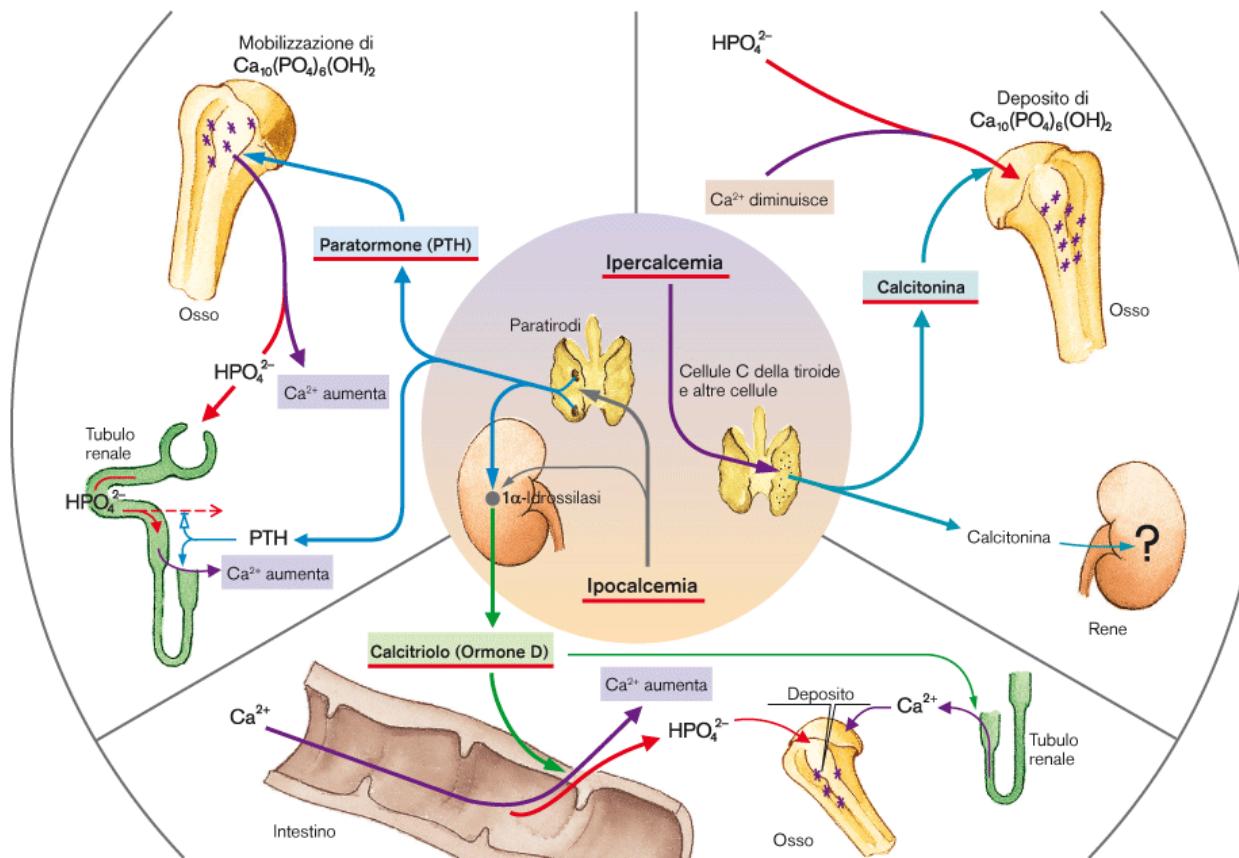
## Funzione endocrina

**Renina** che attiva il sistema RAAS che svolge un ruolo importante nella regolazione della pressione arteriosa ed equilibrio di  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$

**1,25-diidrossivitamina D3** necessaria per il normale assorbimento di  $\text{Ca}^{2+}$  dal sistema gastro-intestinale e la sua deposizione nel tessuto osseo

**Eritropoietina** stimola la formazione di globuli rossi nel midollo osseo

# Regolazione ormonale dell'omeostasi calcica



**Fig. 11.23 Regolazione dell'omeostasi del calcio e del fosfato da parte di paratormone (PTH), calcitriolo e calcitonina.** Stimolo fondamentale per la liberazione rispettivamente la produzione di questi ormoni sono le variazioni della concentrazione del calcio ionizzato ("libero") nel plasma. L'ipocalcemia stimola la secrezione di PTH dalle paratiroidi. L'ormone stimola la degradazione dell'idrossilapatite nel tessuto osseo, in seguito alla quale ioni  $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{HPO}_4^{2-}$  passano al sangue. Nel rene il PTH stimola il riassorbimento di calcio e l'escrezione di fosfato. Per mezzo della stimolazione dell'1 $\alpha$ -idrossilasi renale, PTH e la stessa ipocalcemia fanno aumentare la sintesi di calcitriolo. Quest'ultimo ormone stimola soprattutto il riassorbimento di  $\text{Ca}^{2+}$  e fosfato nell'intestino, ciò che permette di ricostituire le riserve minerali del tessuto osseo. L'ipercalcemia stimola la secrezione di calcitonina dalle cellule parafollicolari della tiroide, con conseguente spostamento rapido di calcio e fosfato nel tessuto osseo e sintesi di idrossilapatite.

La vitamina D è introdotta come precursore (DEIDROCOLESTEROLO) con la dieta poi nella pelle con esposizione a raggi UV si produce COLECALCIFEROLO che è idrossilato nel fegato, poi modificato nel rene per produrre D3 attiva (CALCITRIOLO) che è in grado di:

- favorire assorbimento intestinale
- favorire riassorbimento renale.

Il PTH è prodotto dalle paratiroidi

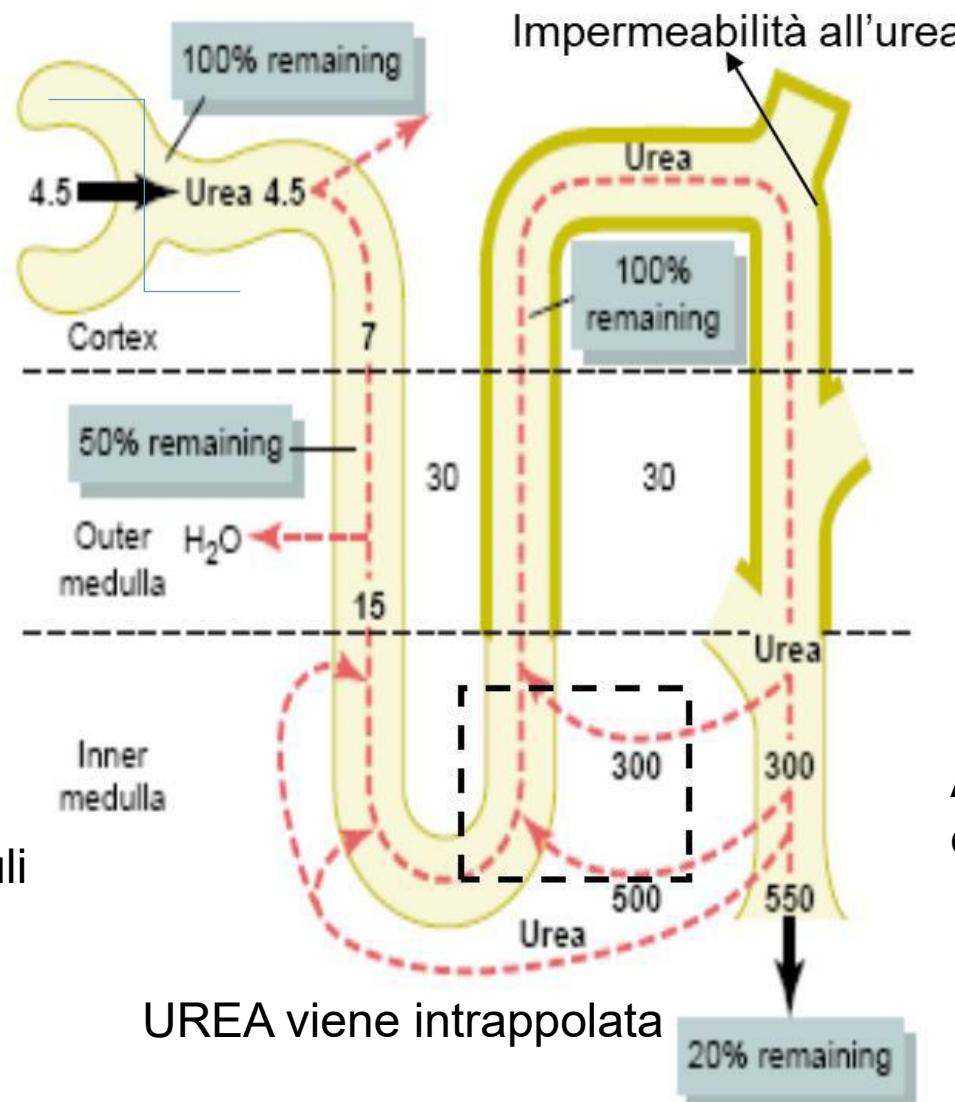
- stimola la produzione di calcitriolo nel rene
- favorisce la mobilitazione di  $\text{Ca}^{2+}$  dalle ossa
- favorisce assorbimento intestinale
- favorisce riassorbimento renale.

## Circolo dell'UREA

Nel TCP UREA si concentra perché riassorbita meno dell' $H_2O$

Riassorbita solo  $H_2O$ ,  
l'UREA si concentra

UREA rientra nei tubuli  
per secrezione



UREA parzialmente  
riassorbita nei DC  
solo dove ci sarà  
riassorbimento di  $H_2O$

ADH favorisce l'iperosmolarità  
dell'interstizio indotta da UREA

L'alta concentrazione osmotica dell'interstizio della midollare è dovuta per il 50% a NaCl e l'altro 50% all'urea. L'urea è un prodotto del catabolismo delle proteine che avviene nel fegato e viene totalmente filtrata nel glomerulo. Il 15-20 % di urea verrà espulso attraverso le urine.