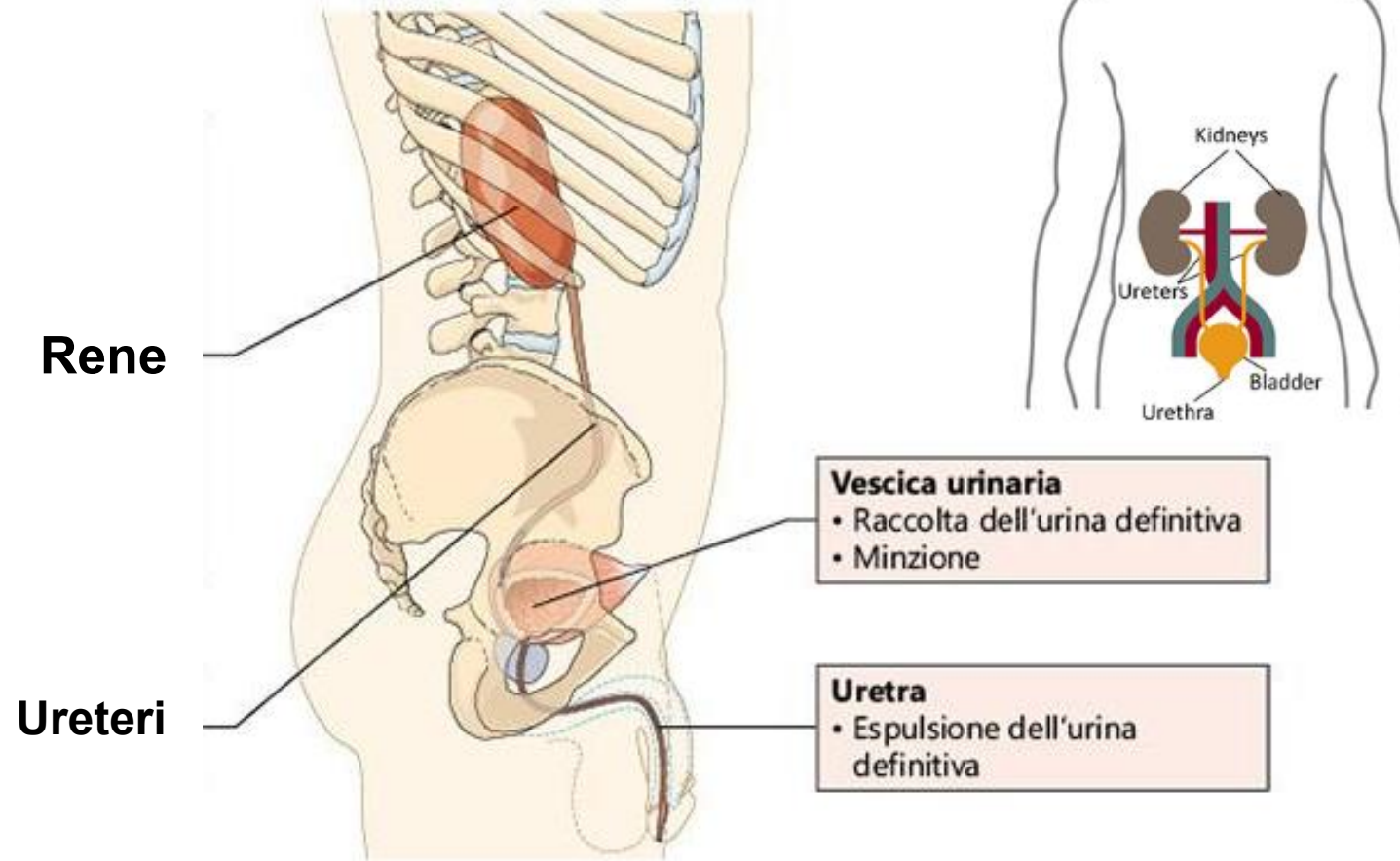


Apparato urinario



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:**
 - Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^-
- ➔ **Regolazione acido-base**
mediante escrezione di H^+ , riassorbimento o secrezione di 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)

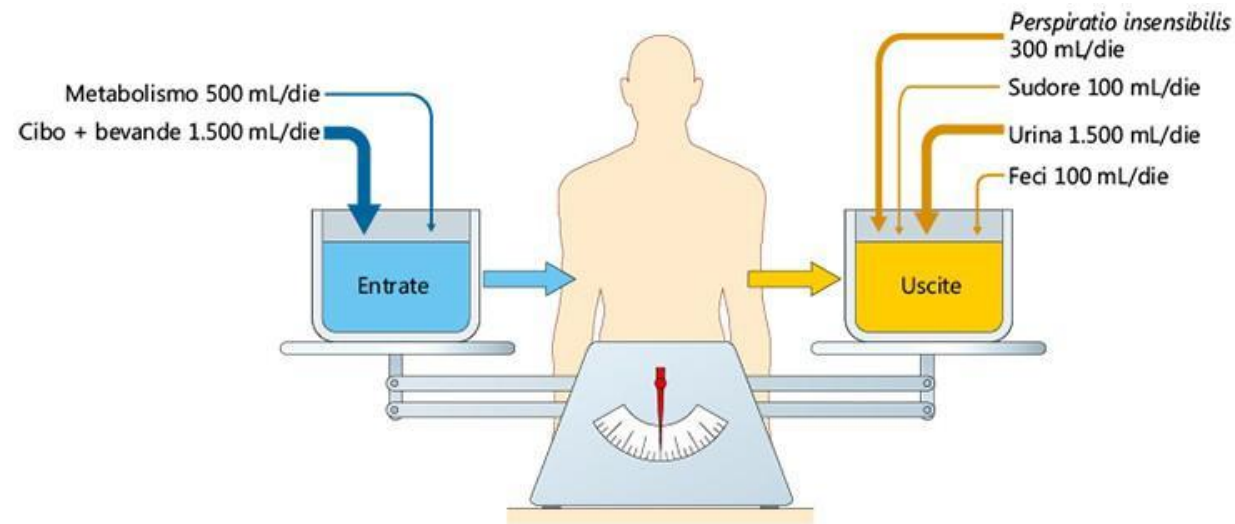
OMEOSTASI IDROELETTROLITICA

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.



© edi.ermes, milano

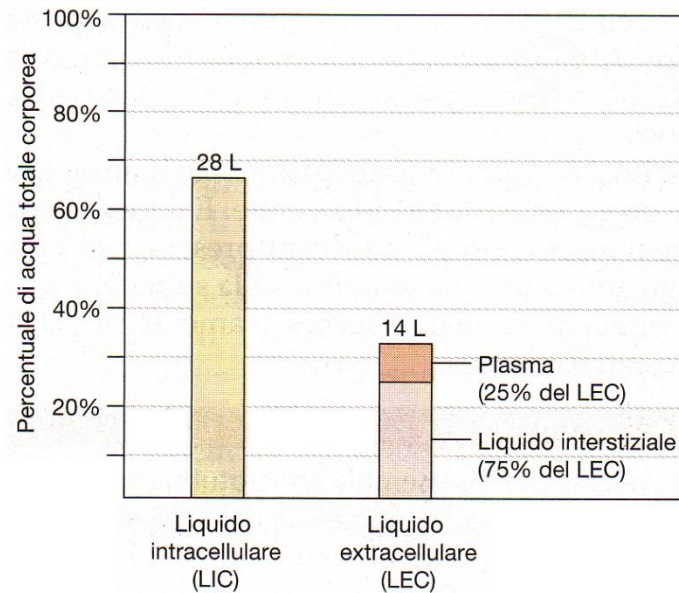
Edi.Ermes in concessione a
MARINA SCIANCALEPORE

BILANCIO IDRICO



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

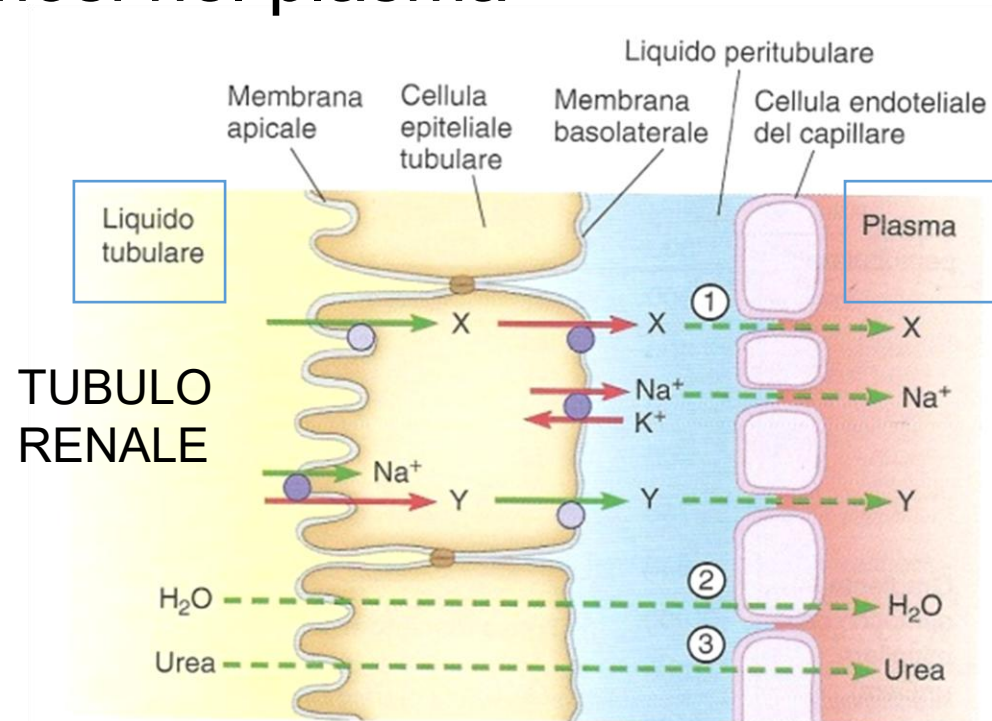
Età	Maschi	Femmine
Neonato	65%	65%
1-9	62%	62%
10-16	59%	57%
17-39	61%	51%
40-59	55%	47%
60+	52%	46%



ACQUA: Sostanza indispensabile per:

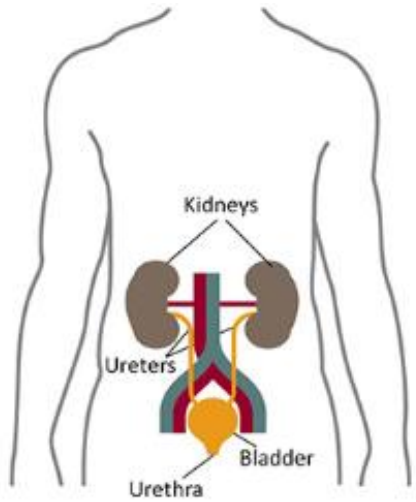
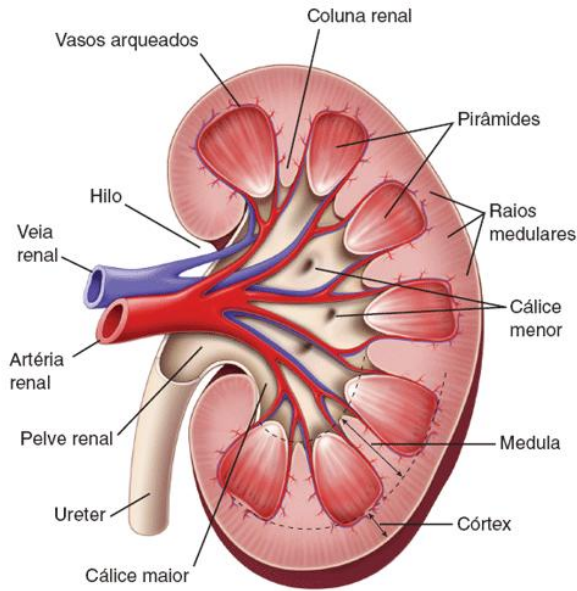
- mantenere il volume del sangue
- trasporto delle sostanze nell'organismo
- diluizione delle sostanze nell'organismo
- controllo della temperatura corporea
- eliminazione delle scorie
- lubrificazione delle cavità
- mantenere la regolarità intestinale

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.

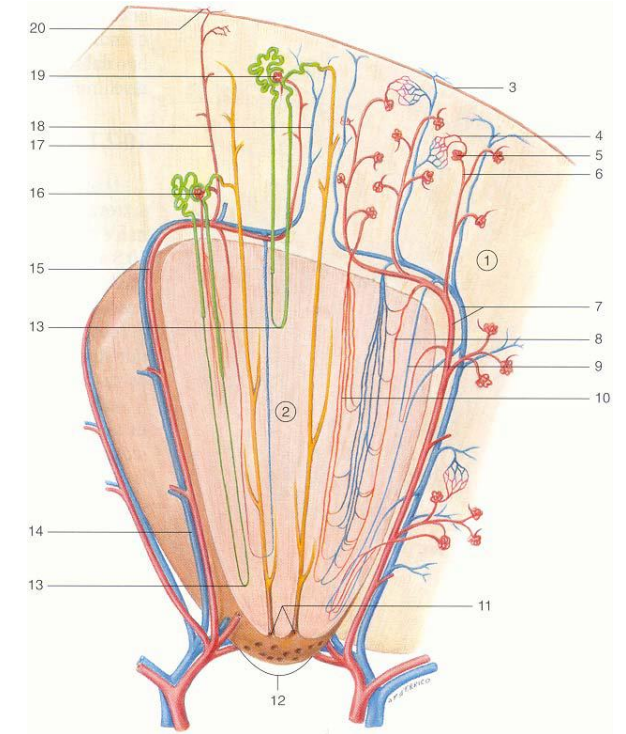
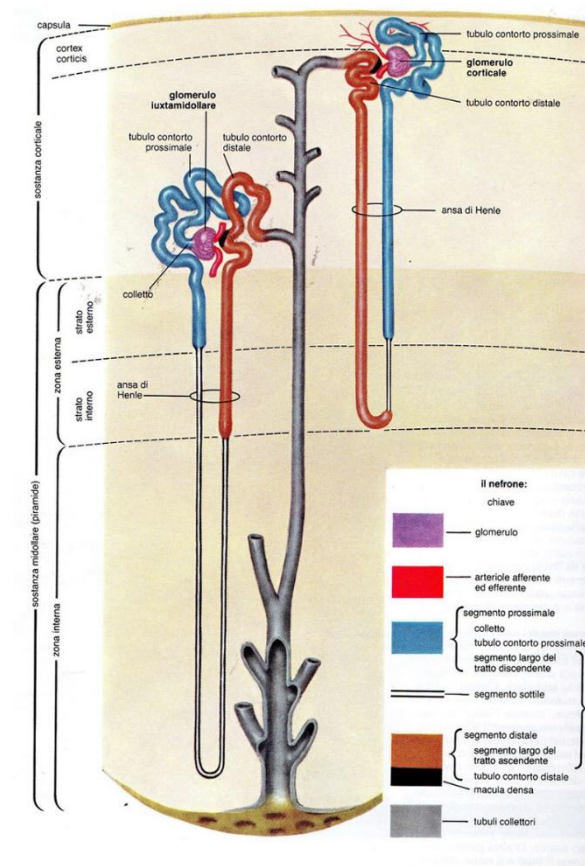
Conformazione interna del rene



CORTICALE

MIDOLLARE

NEFRONE

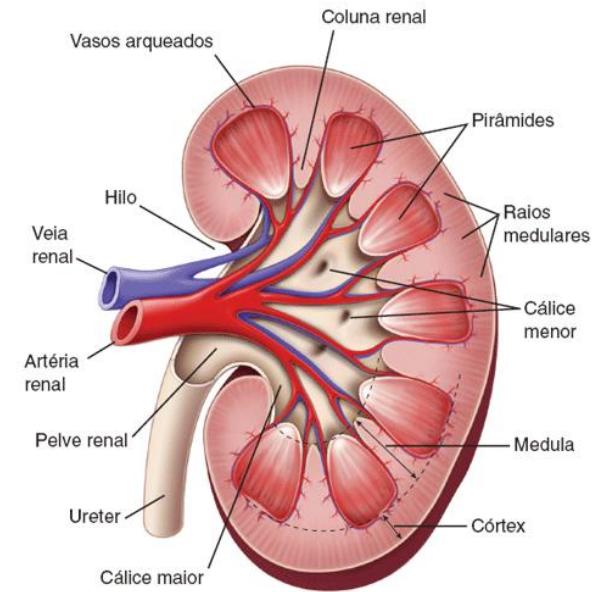
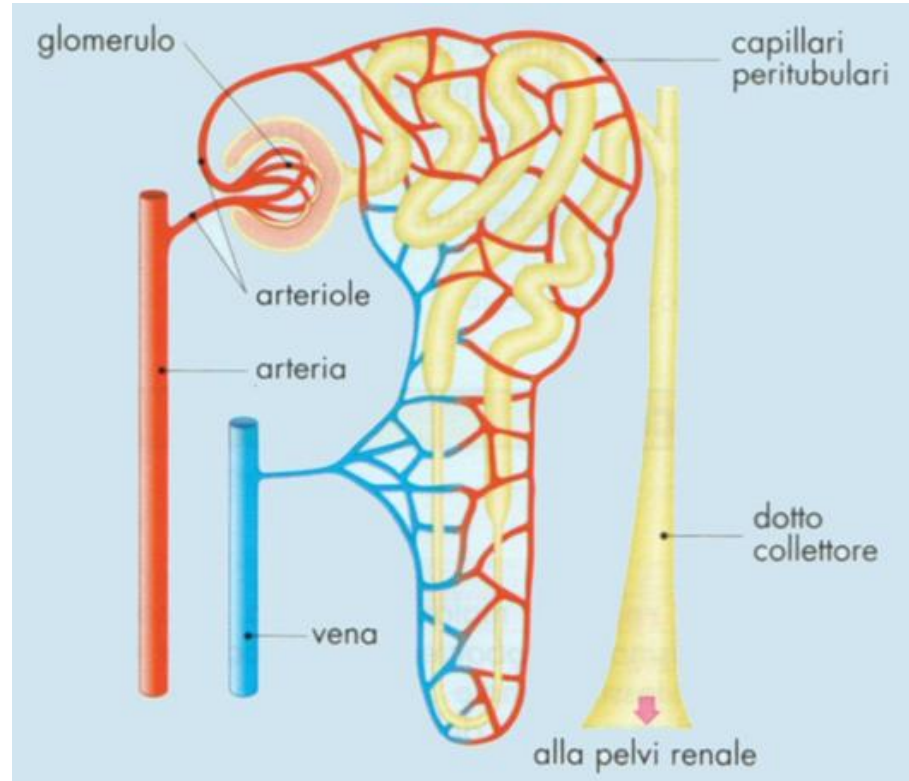


1 milione di nefroni / rene
N.B. le piramidi e i calici della midollare

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

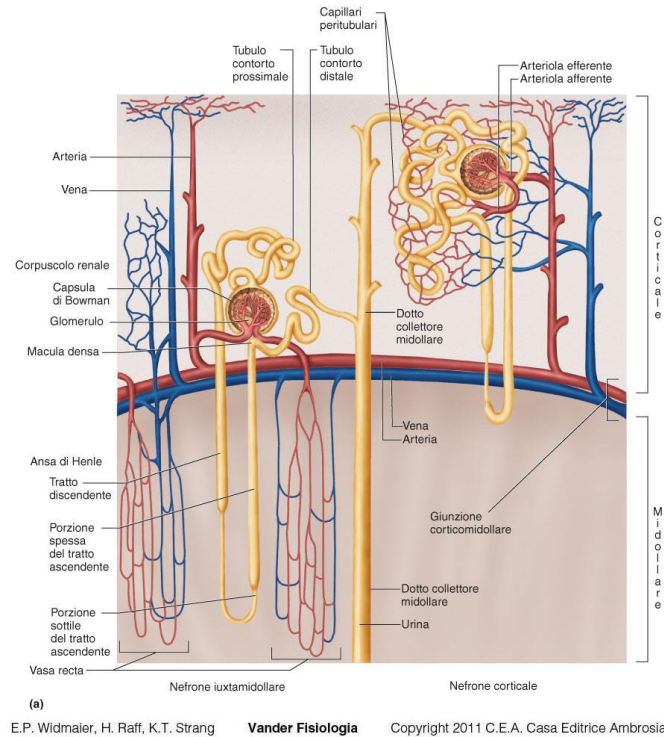
Circolazione del sangue

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.

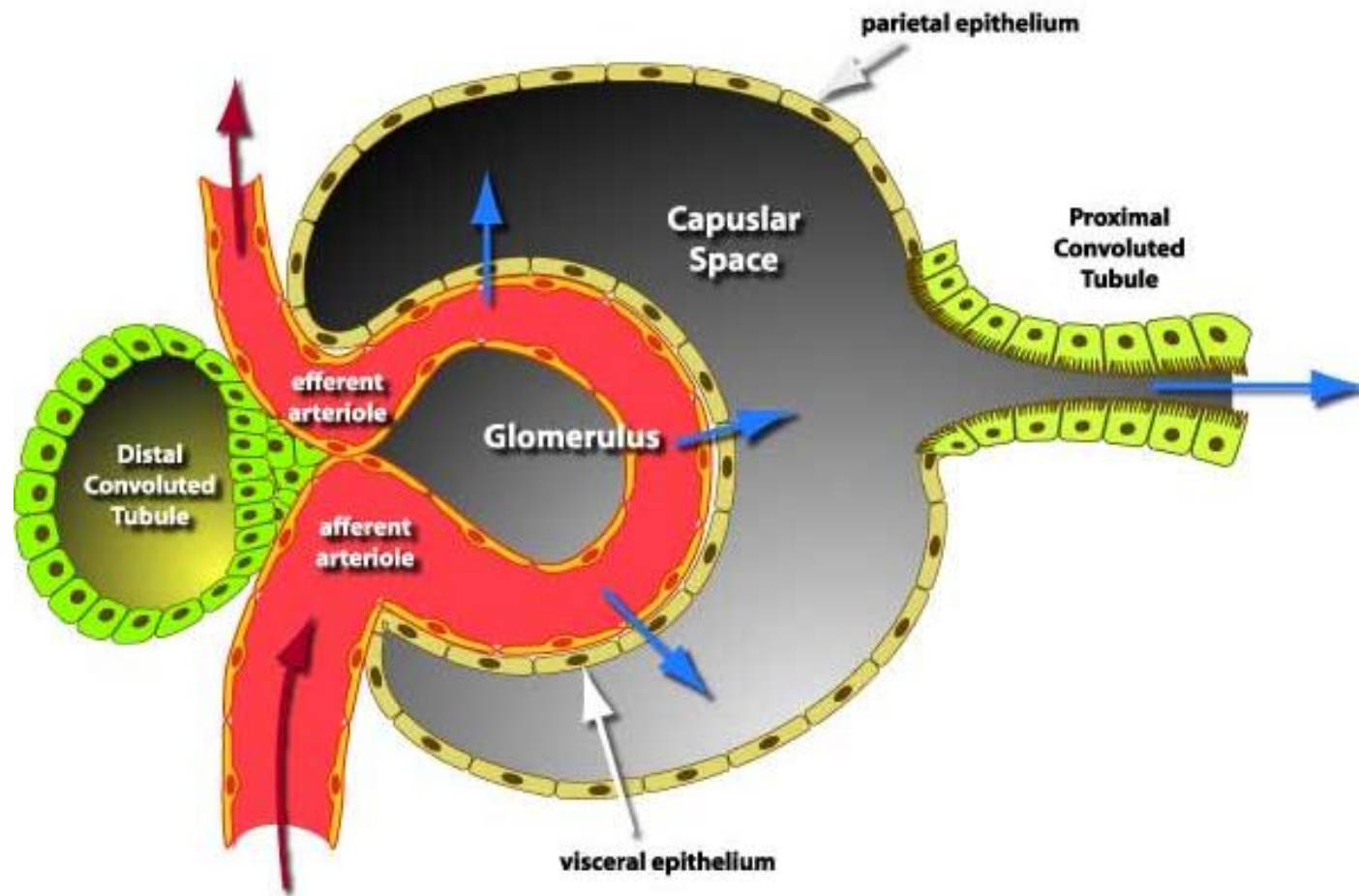


E.P. Widmaier, H. Raff, K.T. Strang **Vander Fisiologia** Copyright 2011 C.E.A. Casa Editrice Ambrosiana

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

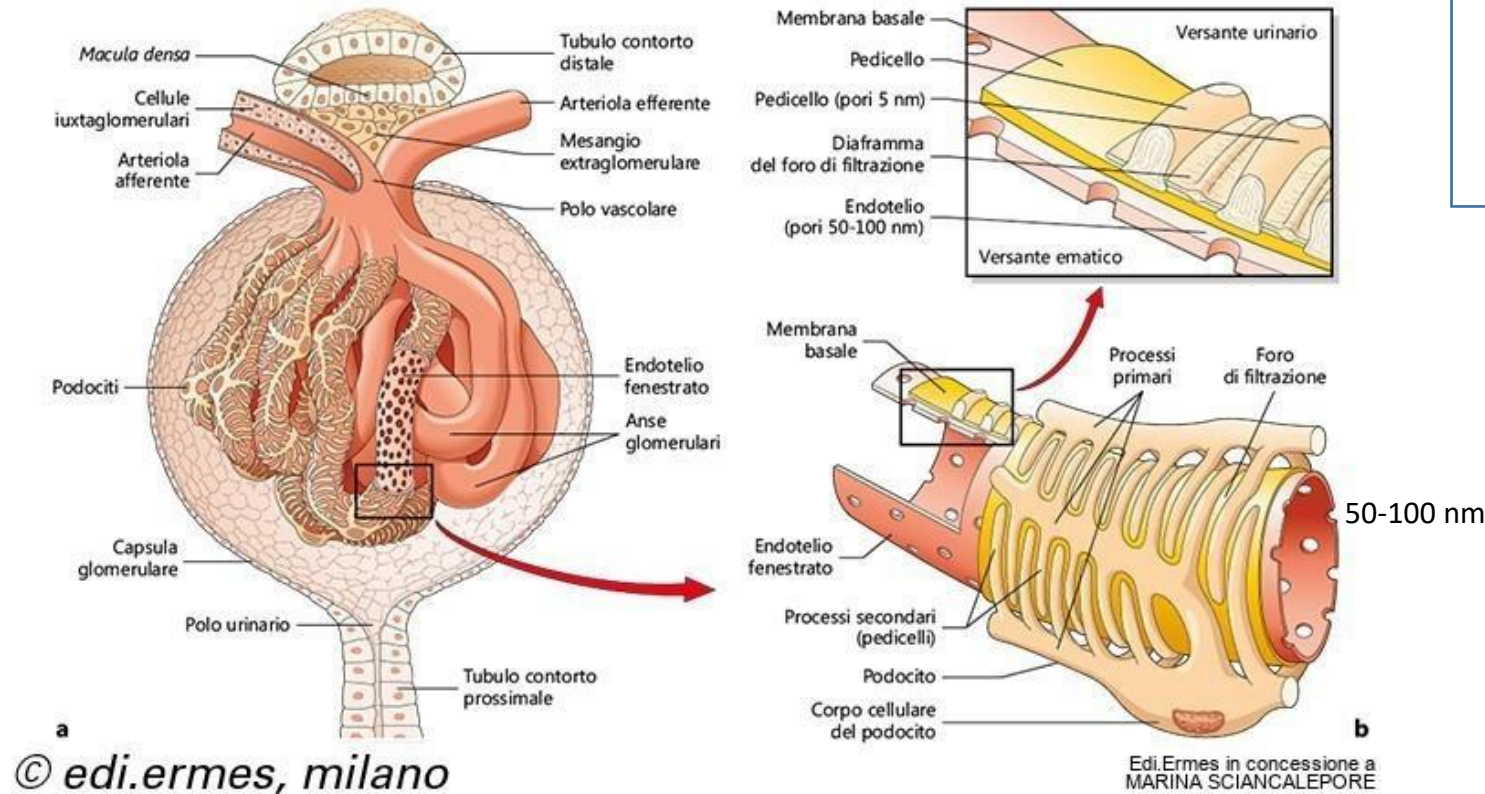
Filtro non selettivo se non per massa e cariche

Barriera di filtrazione:

- endotelio fenestrato
- membrana basale
- podociti

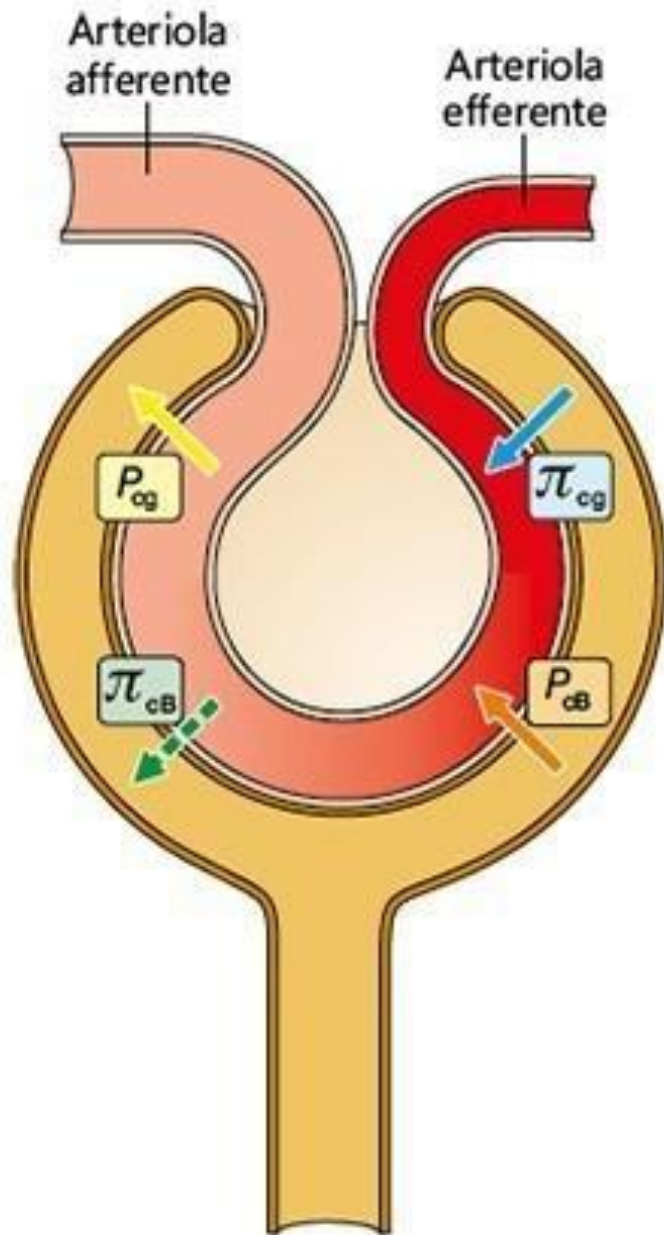
< 70 kDa (glucosio, urea, piccole proteine e ormoni, parte degli AA)

Na^+ , Cl^- , HCO_3^- 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
- ↑ π_{cb} Pressione oncotica (o colloidale-osmotica) del plasma filtrato nella capsula di Bowman
- ↓ P_{cb} Pressione idrostatica del filtrato (preurina)
- ↓ π_{cg} Pressione oncotica del sangue nel capillare glomerulare

Capo afferente		Capo efferente
60 mmHg	P_{cg} cg	58 mmHg
0 mmHg	π_{cb} cb	0 mmHg
-15 mmHg	P_{cb} cb	-15 mmHg
-28 mmHg	π_{cg} cg	-35 mmHg
17 mmHg	P_t	8 mmHg

Pressione netta di filtrazione

Filtrazione, riassorbimento, secrezione

Per eliminare eccessi e sostanze nocive

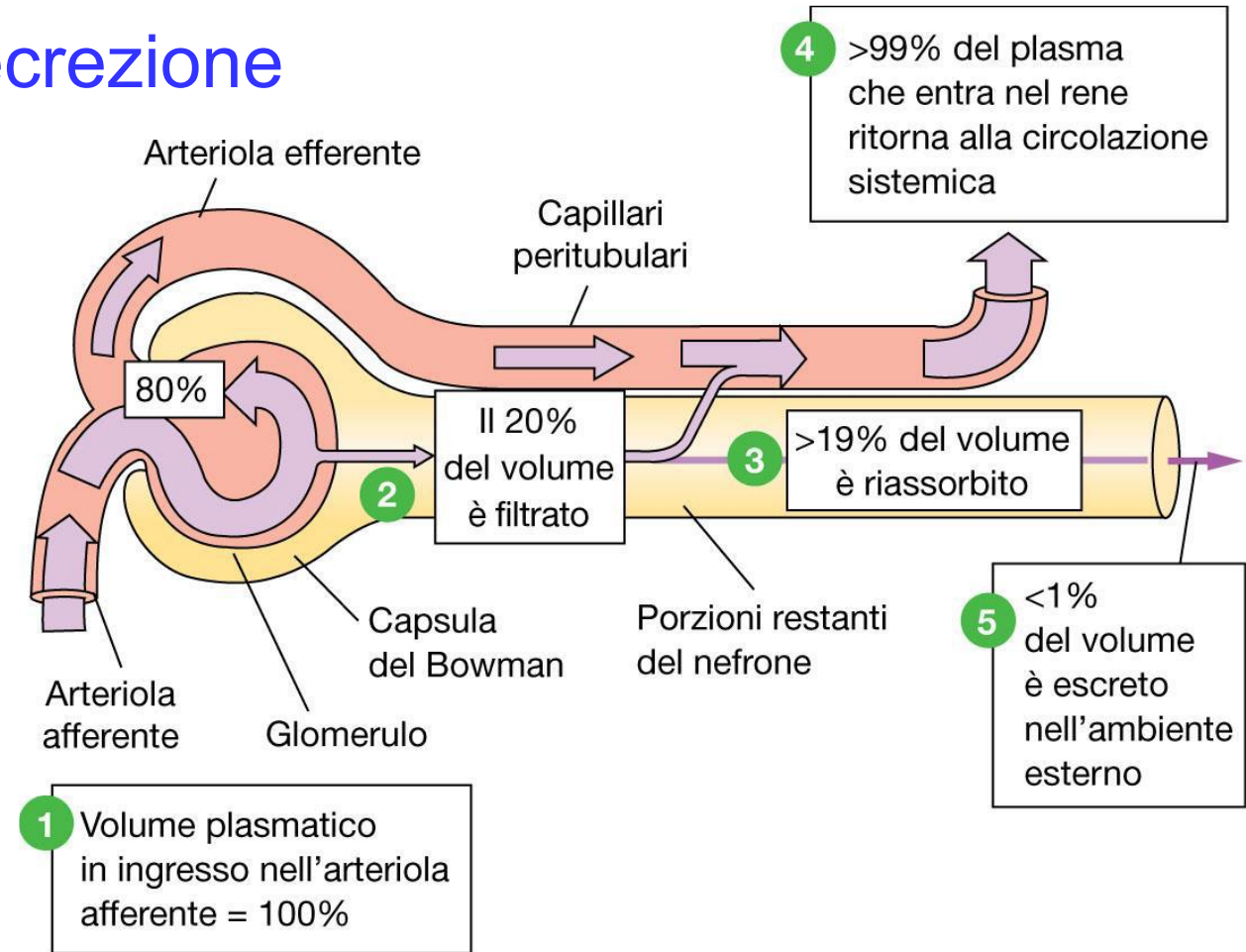
Flusso ematico renale (FER) volume di **sangue** che fluisce nei 2 reni nell'unità di tempo ossia **1.2 L / min** (circa il 25% della gittata cardiaca).

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.

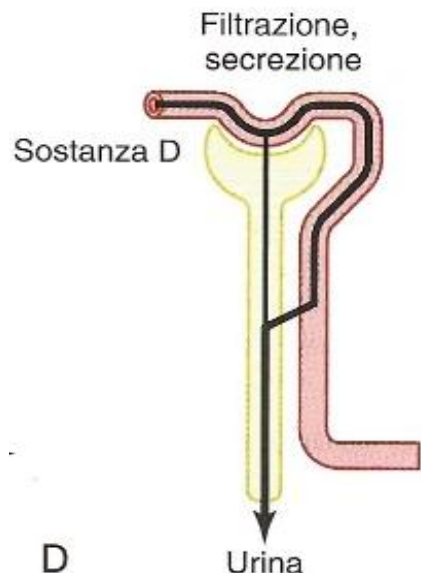
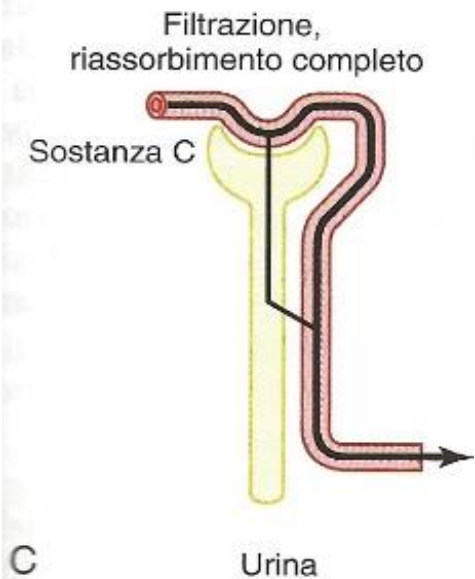
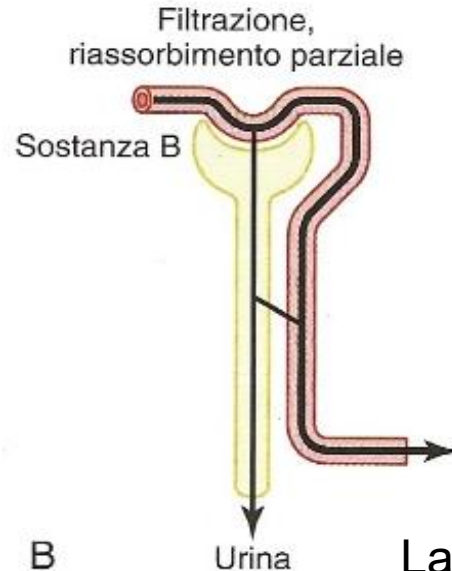
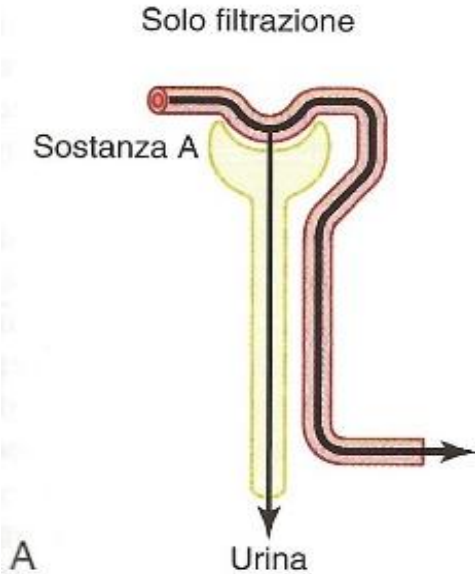
1.8 L urina/die (1% di 180L)



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% di 180 = 3.6 L)

Filtrazione, riassorbimento e secrezione



A. creatinina, inulina, acido urico

B. Na^+ , Cl^- , HCO_3^-

C. AA e glucosio

D. Acidi e basi organiche

La secrezione può riguardare: K^+ , H^+ , NH_4^+ , urea, alcuni ormoni, farmaci

Urea, prodotta dal fegato a partire da 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

$$P_s \times C_s = U_s \times U$$

$$C_s \text{ (mL/min)} = \frac{U_s \text{ (mg/mL)} \times U \text{ flusso urinario (mL/min)}}{P_s \text{ (mg/mL)}}$$

P_s = concentrazione plasmatica della sostanza

C_s = Clearance della sostanza = velocità di rimozione dal plasma

U_s = Concentrazione urinaria della sostanza

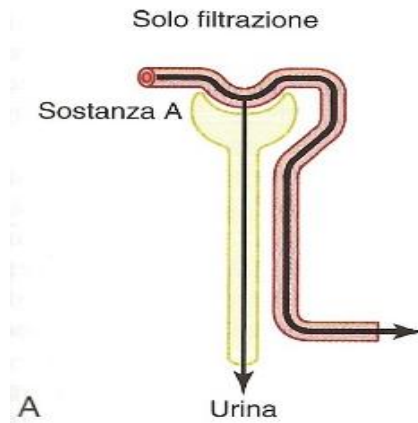
U = flusso urinario, quantità di urina prodotta ed eliminata dal rene nell'unità di tempo

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 paraamminopurico)

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



A. creatinina, inulina, acido urico

L'**INULINA** deve essere iniettata endovena, 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, $C_{\text{INULINA}} = 125 \text{ ml/min}$

Nella pratica clinica per misurare la VFG si usa la clearance della **CREATININA**. La creatinina è filtrata anche se in dosi minime secreta 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

$C_{\text{PAI}} = 600 \text{ mL/min}$ 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%).

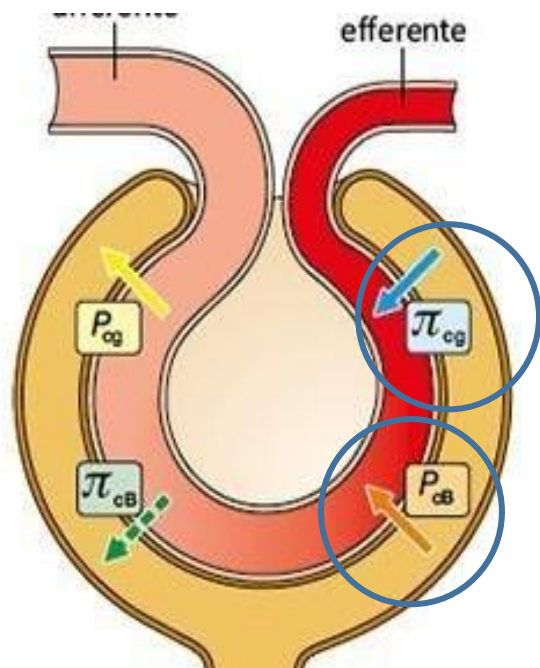
La VFG = $P \times K_f$ = 125 mL /min

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 π_{cg}

Grandi ustionati, danno dei capillari: perdita di proteine plasmatiche, riduzione π_{cg} , \uparrow **VFG**

Diarrea disidratante, perdita di acqua quindi **aumento di π_{cg}** , \downarrow **VFG**

Pressione idrostatica nella cB,

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

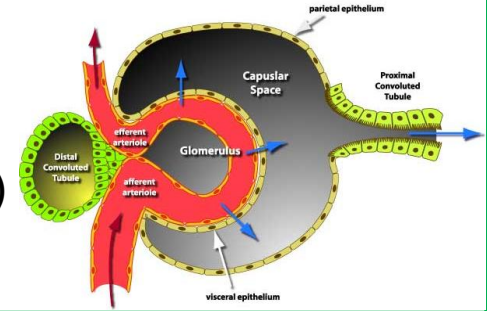
Nel diabete superficie e permeabilità della membrana filtrante possono risultare alterate.

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)

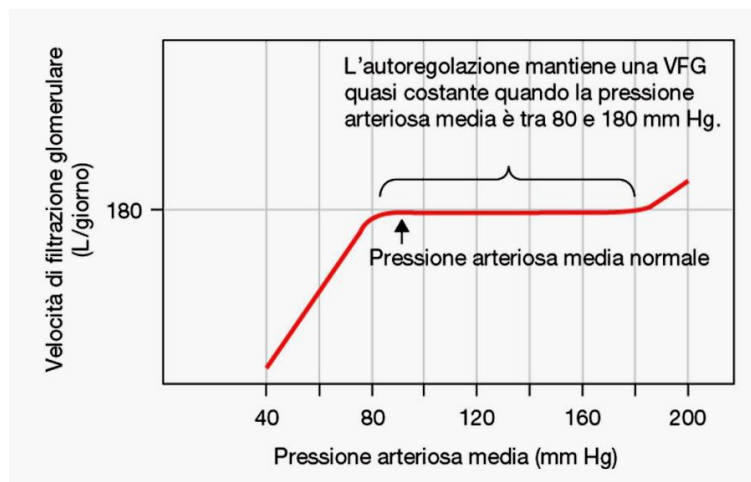


Meccanismo di regolazione estrinseca

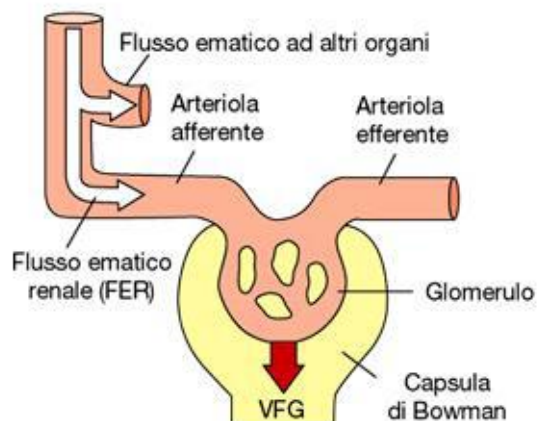
il *sistema simpatico* esercita un controllo vasomotorio differenziale su arteriole afferente ed efferente.

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

RIFLESSO MIOGENO

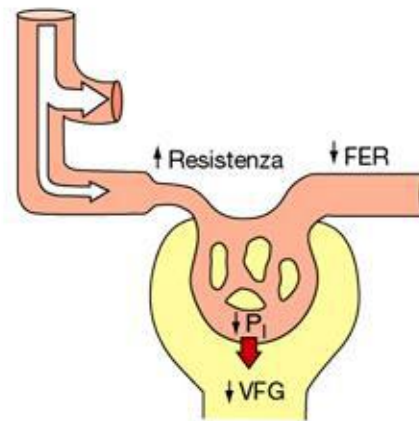


(a) Il flusso ematico renale e la VFG variano se la resistenza arteriolare varia



↑ Pa

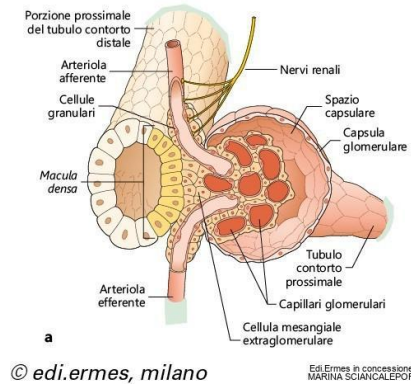
(b) La costrizione dell'arteriola afferente aumenta la resistenza e diminuisce il flusso ematico renale, la pressione ematica capillare (P_i) e la VFG



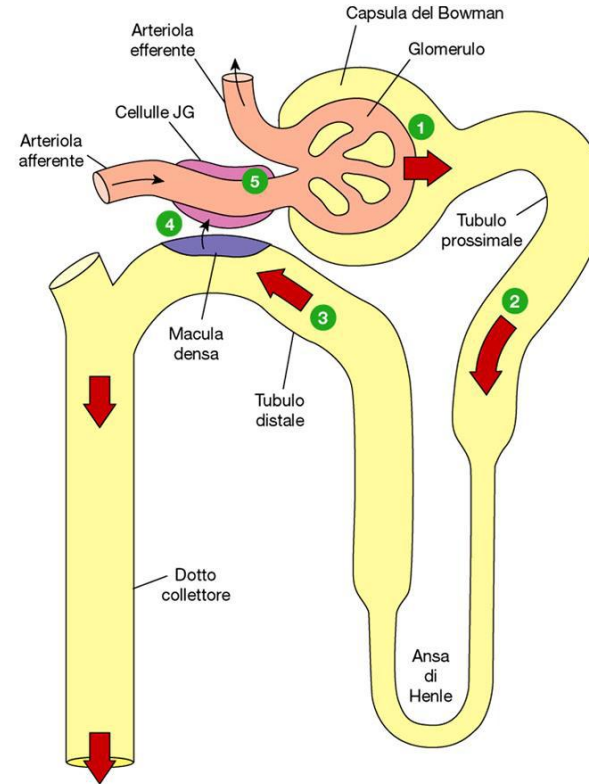
Una variazione del diametro delle arteriole (vale nei due sensi) varia la resistenza al flusso quindi la pressione ematica nei capillari glomerulari e la VFG

-Feedback tubulo-glomerulare-apparato iuxta-glomerulare

Mantiene costante la VFG utilizzando un meccanismo a feedback negativo e un controllo paracrina tra macula densa e arteriole

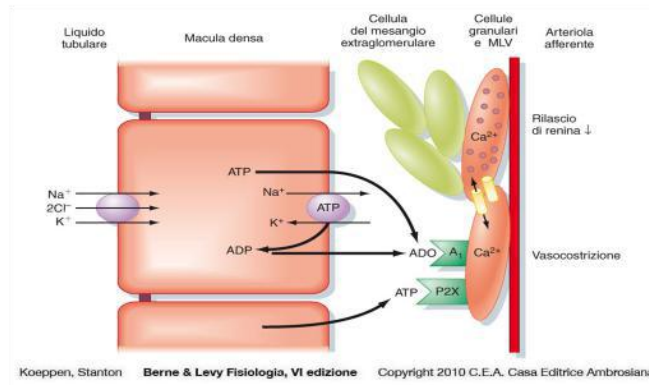


$P_a \uparrow$



Vasocostrizione = $< VFG$

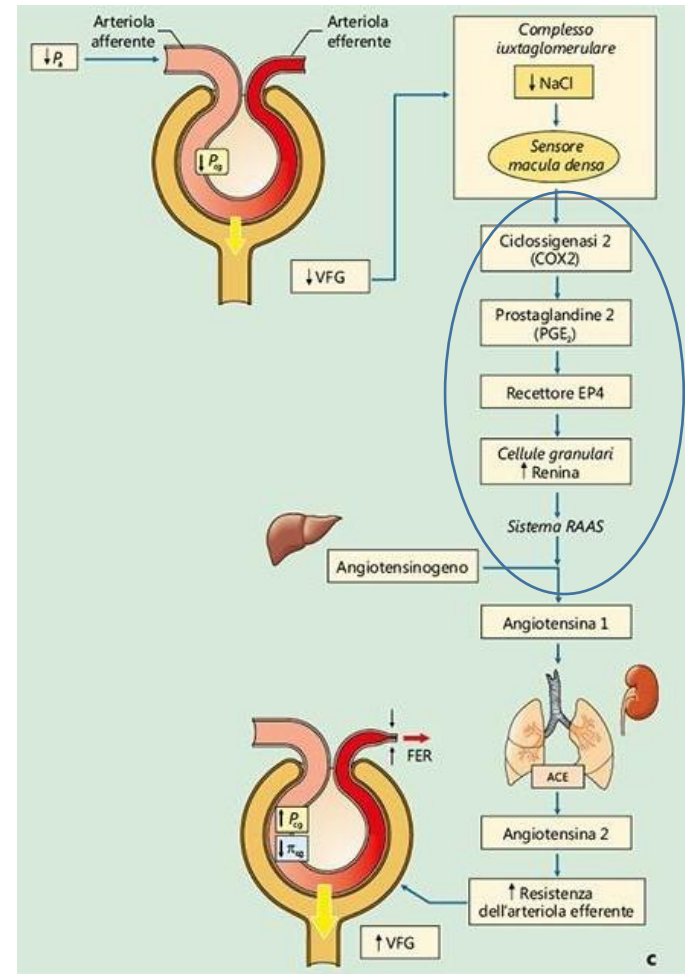
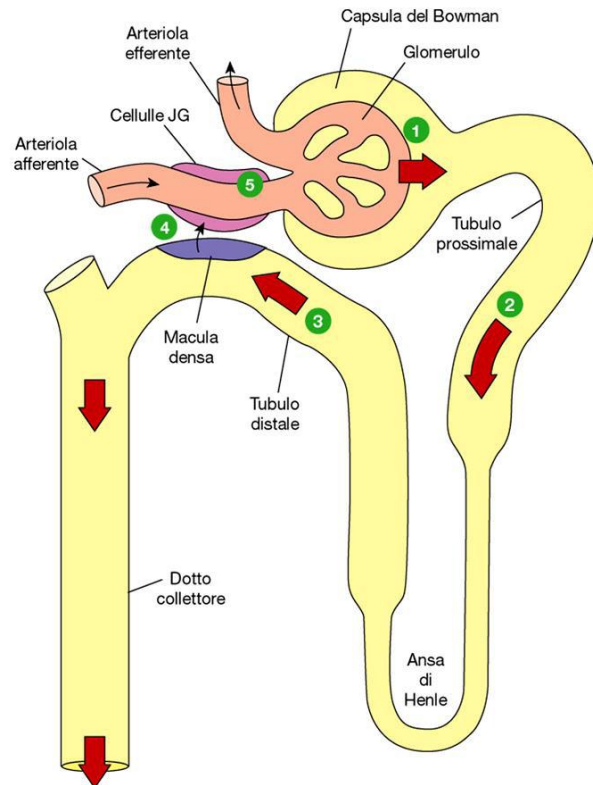
$> VFG > [NaCl]$ rilascio ATP



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.

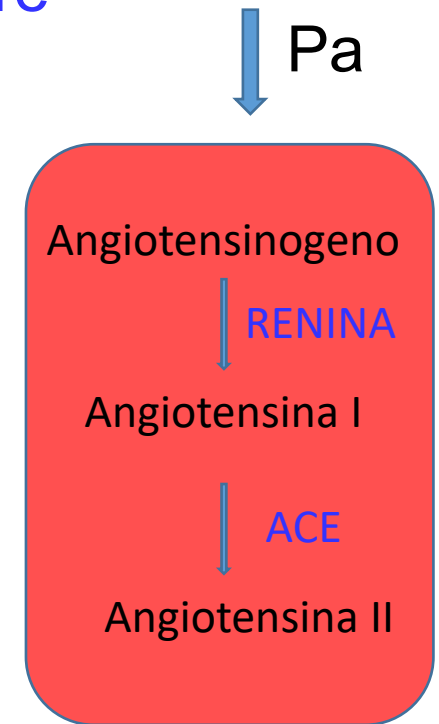
-Feedback tubulo-glomerulare-apparato iuxta-glomerulare

Le cellule della MD secernono RENINA

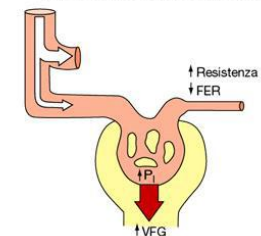


Edi.Ermes in concessione a
MARINA SCIANCALEPORE

Se si riduce la pressione arteriosa quindi la VFG, le cellule MD attraverso la cicloossigenasi 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 VFG.



(c) Un aumento della resistenza dell'arteriola efferente diminuisce il flusso ematico renale ma aumenta P_i e VFG

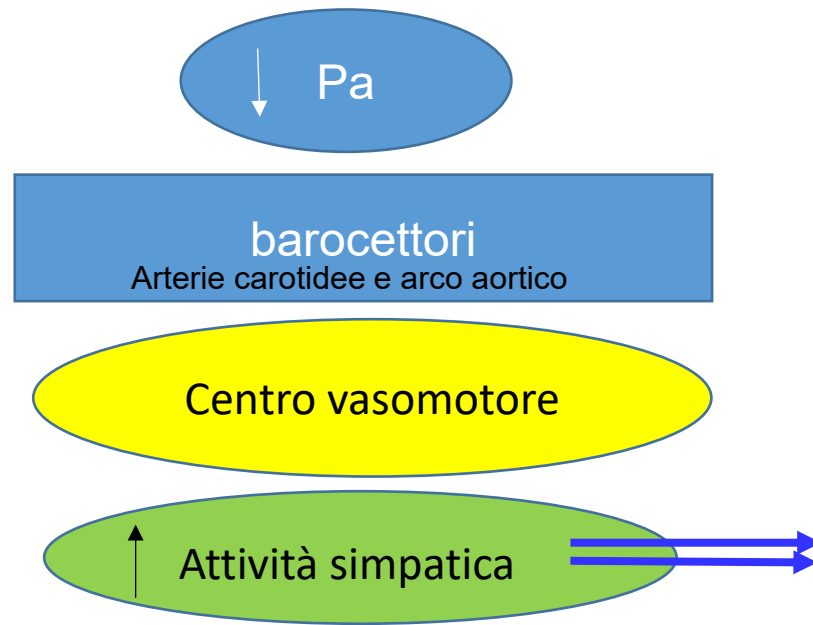


Vasocostrizione arteriola efferente
e produzione aldosterone (assorb. Na^+ e secrezione K^+)

Meccanismi di regolazione estrinseca

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

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

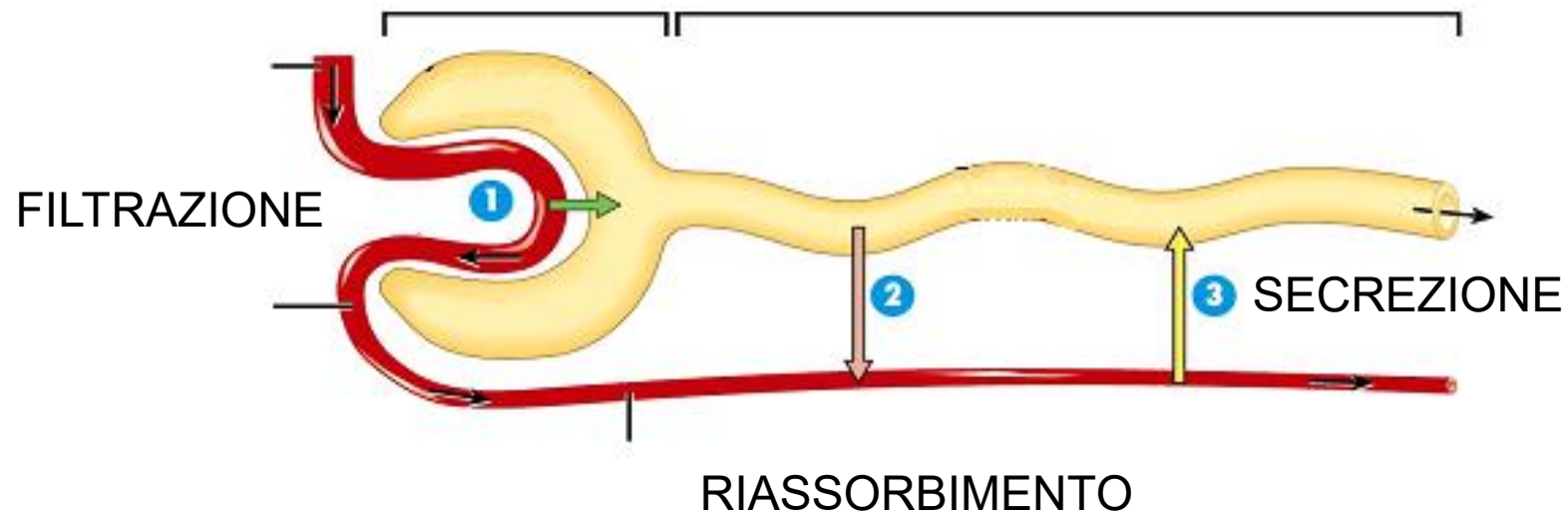


emorragia o disidratazione severa!!

- 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

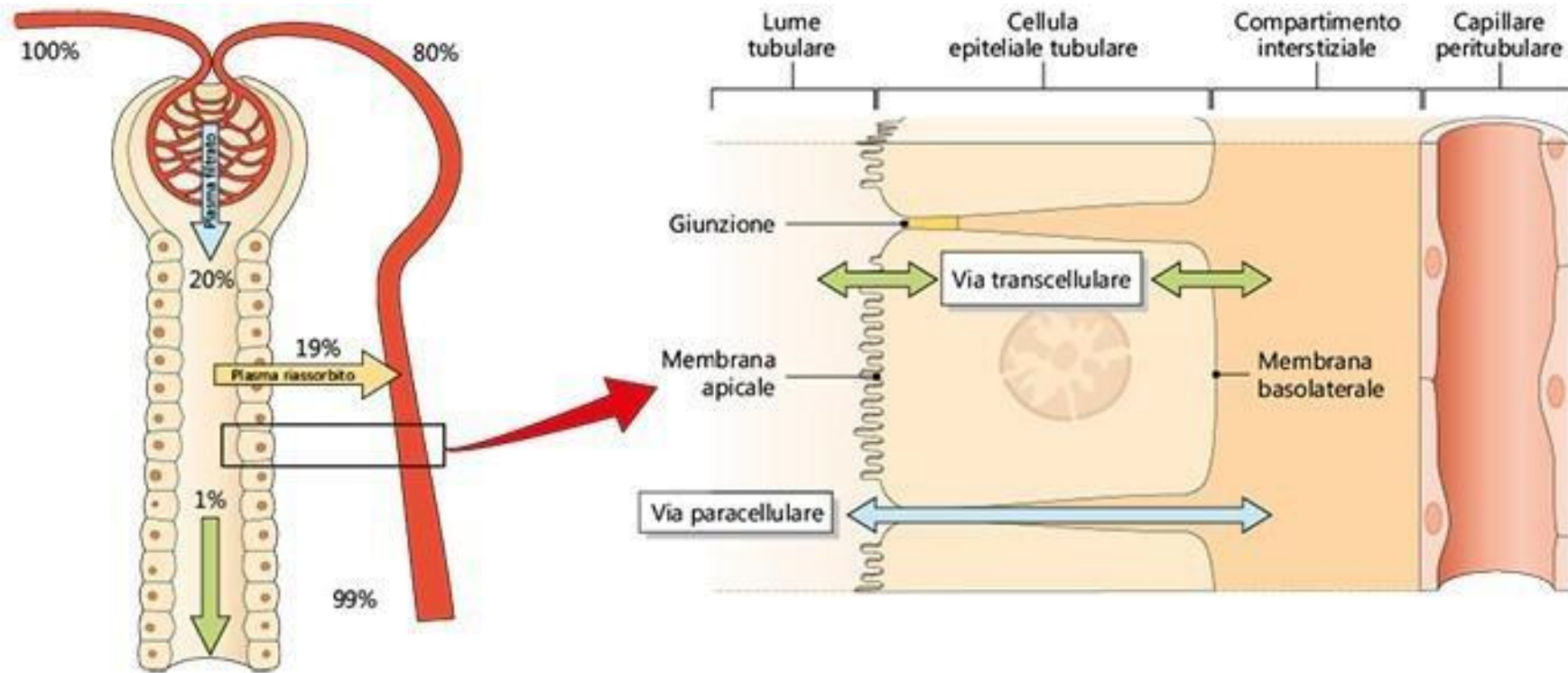
RIASSORBIMENTO: trasferimento selettivo delle sostanze
dal lume del tubulo ai capillari peritubulari



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:

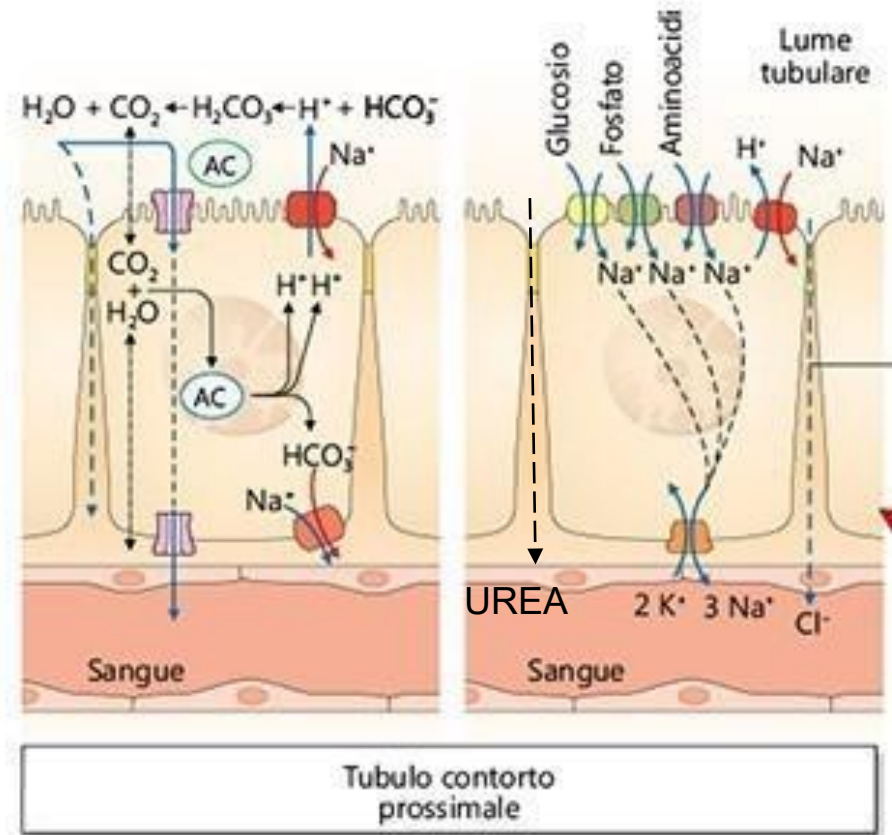
La polarizzazione morfologica e funzionale delle cellule epiteliali garantisce il trasporto unidirezionale delle molecole



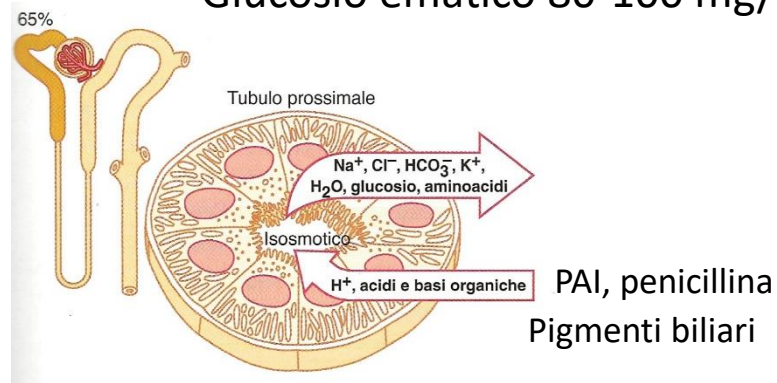
© edi.ermes, milano

Edi.Ermes in concessione a
MARINA SCIANCALEPORE

Riassorbimento-tubulo contorto prossimale, orletto a spazzola



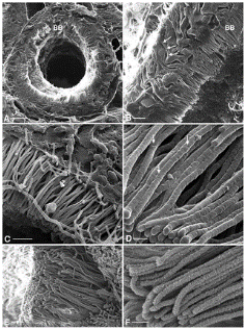
Glucosio ematico 80-100 mg/100 mL



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

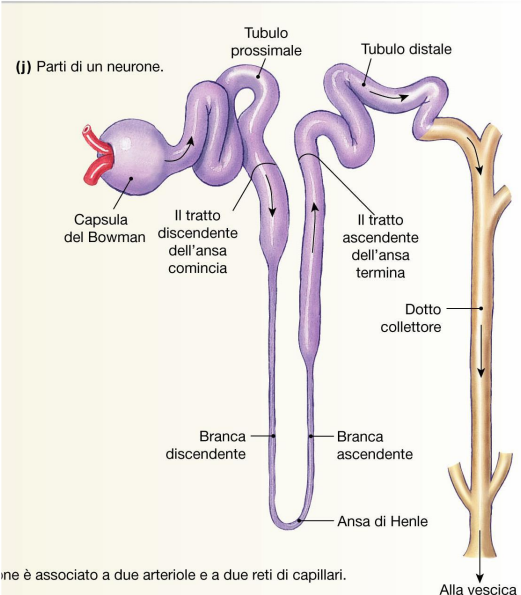
Il passaggio di H_2O nello spazio interstiziale (attraverso le giunzioni serrate e AQP, non regolato per via ormonale) aumenta l'osmolarità del lume tubulare facilitando il riassorbimento di UREA per via paracellulare.

Assorbimento di HCO_3^-



Nel tubulo contorto prossimale:

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

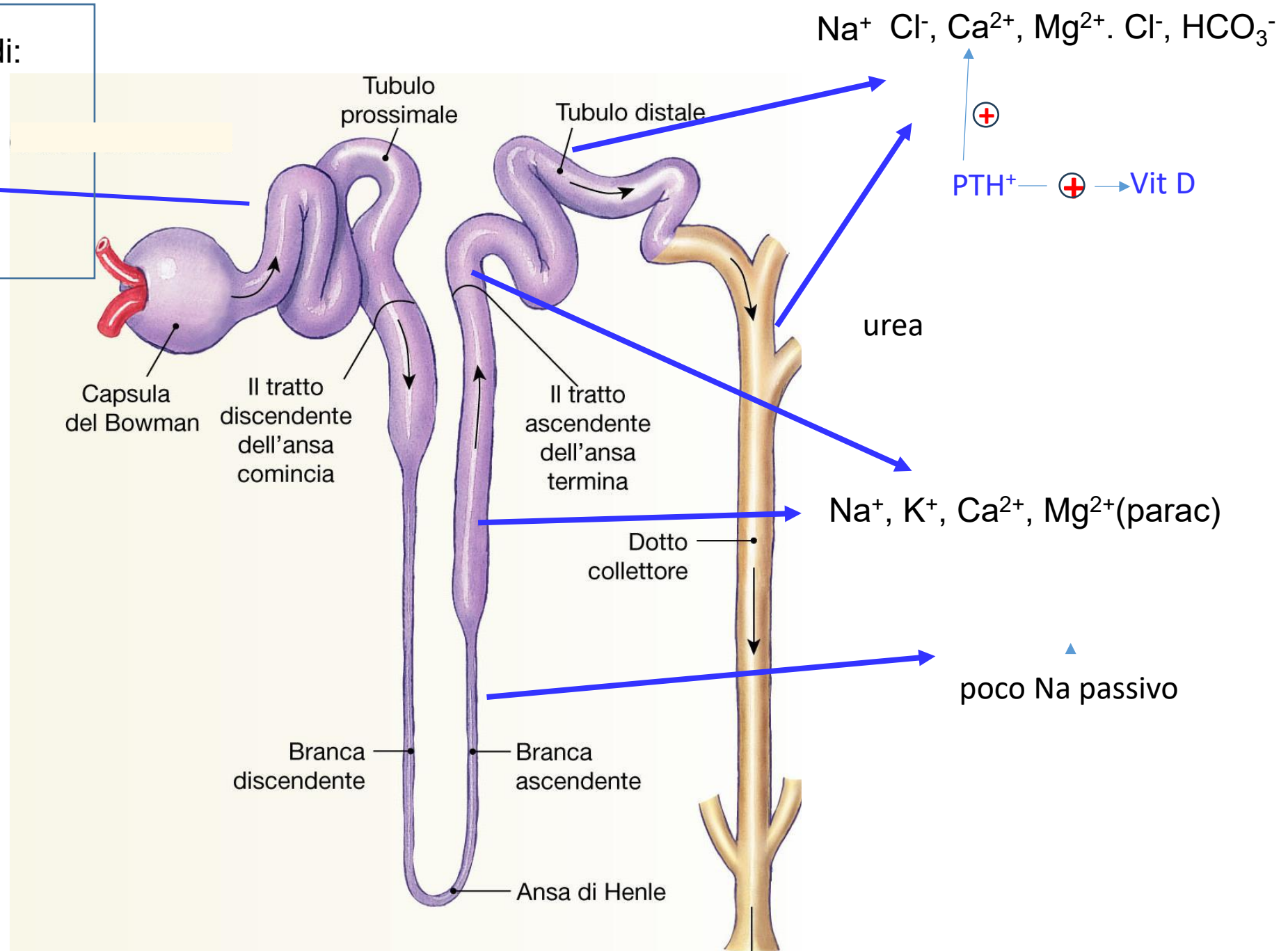


70% di riassorbimento di:

Na^+ , H_2O , Cl^- , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}
 UREA , HCO_3^-

HPO_4^- , H_2PO_4^- \ominus PTH
AA e glucosio

Riassorbimento
obbligatorio
di H_2O



Nel tubulo contorto prossimale vengono quindi riassorbiti in parte Na^+ , Cl^- , K^+ , Ca^{2+} , 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.

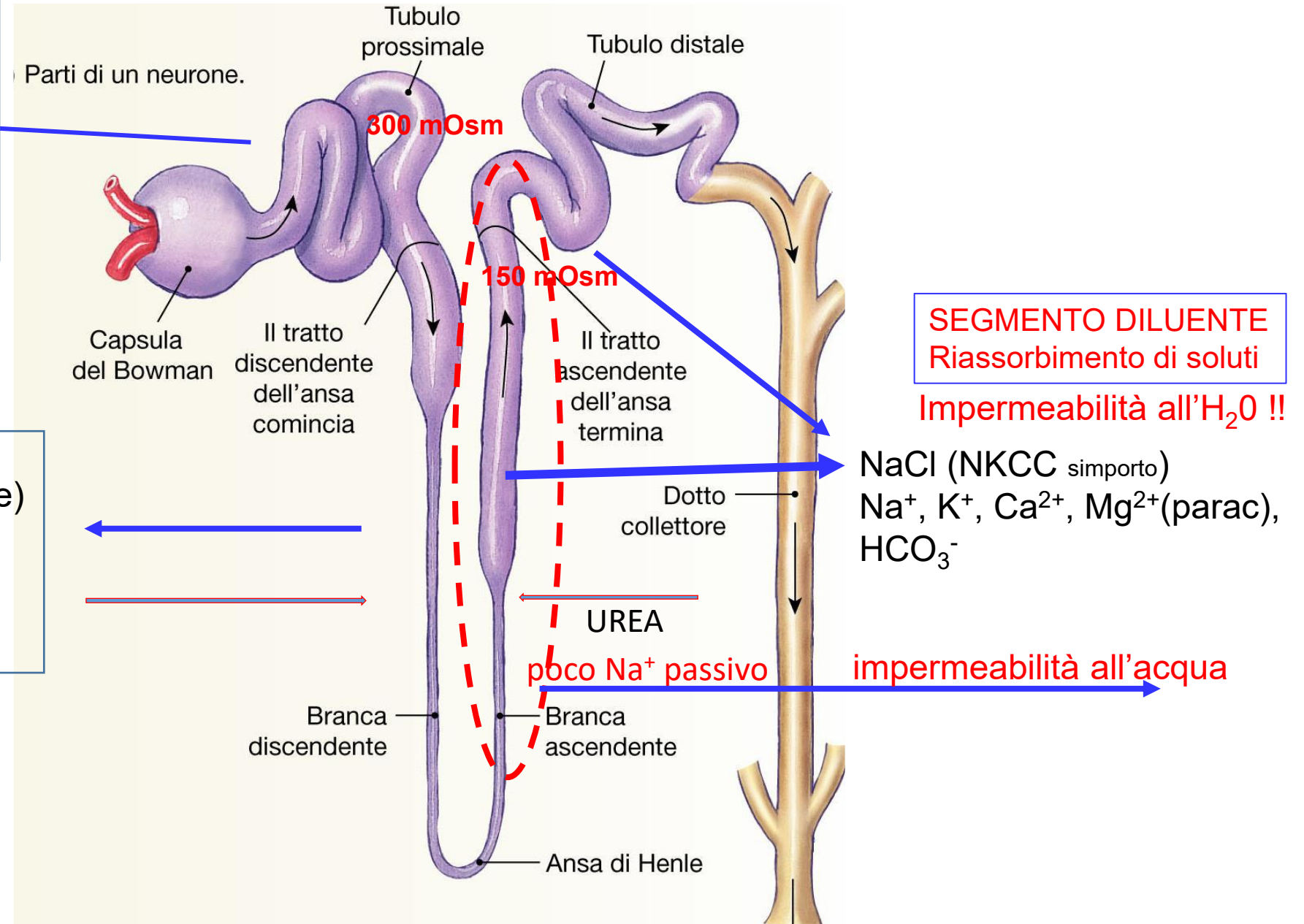
Il liquido nel tubulo contorto prossimale è isosmotico rispetto al plasma.

70% assorbimento

Na^+ , Cl^- , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}
 H_2O , UREA, HCO_3^-

HPO_4^- , H_2PO_4^- (PTH-)
AA e glucosio (100 % assorb.)

H_2O (AQP1 e via paracellulare)
impermeabile a ioni
UREA liberata dal DC

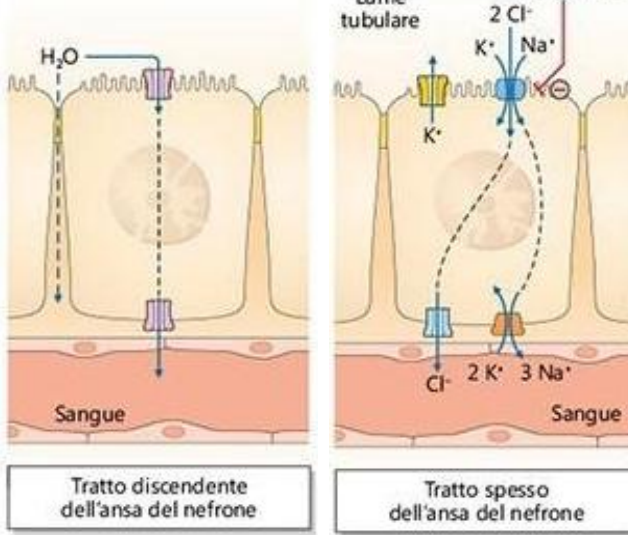


Riassorbimento-ansa di Henle

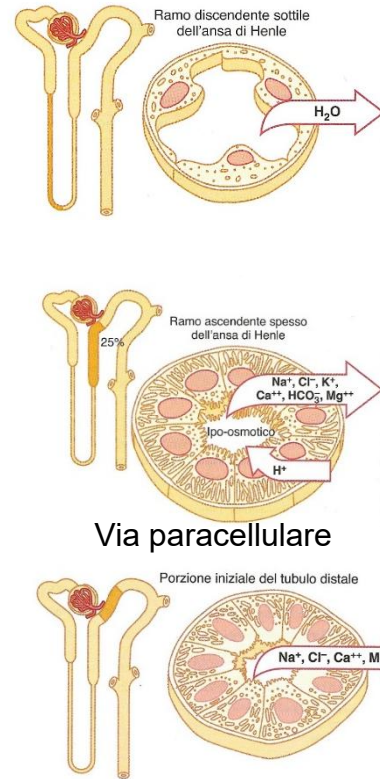
Permeabile all'acqua
non agli ioni

Impermeabili all'H₂O !!
SEGMENTO DILUENTE

Furosemide = Lasix



© edi.ermes, milano



L'ansa ascendente spessa = il segmento prossimale del TCD

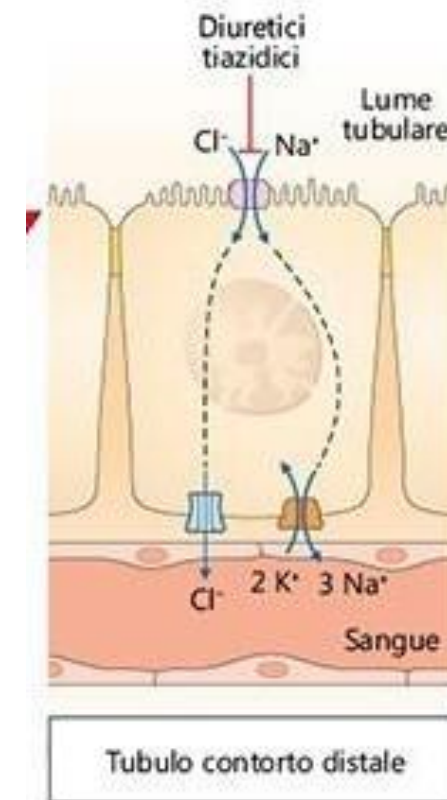
Il mancato assorbimento di soluti in presenza del diuretico facilita una riduzione nel riassorbimento di acqua nei segmenti successivi

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

bassa permeabilità paracellulare

ENaC epitelial Na⁺ channel

sensibile ad amiloride
a aldosterone e ANP



Qui 20% riassorbimento di H₂O

70%

Na^+ , Cl^- , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}

H_2O , UREA, HCO_3^-

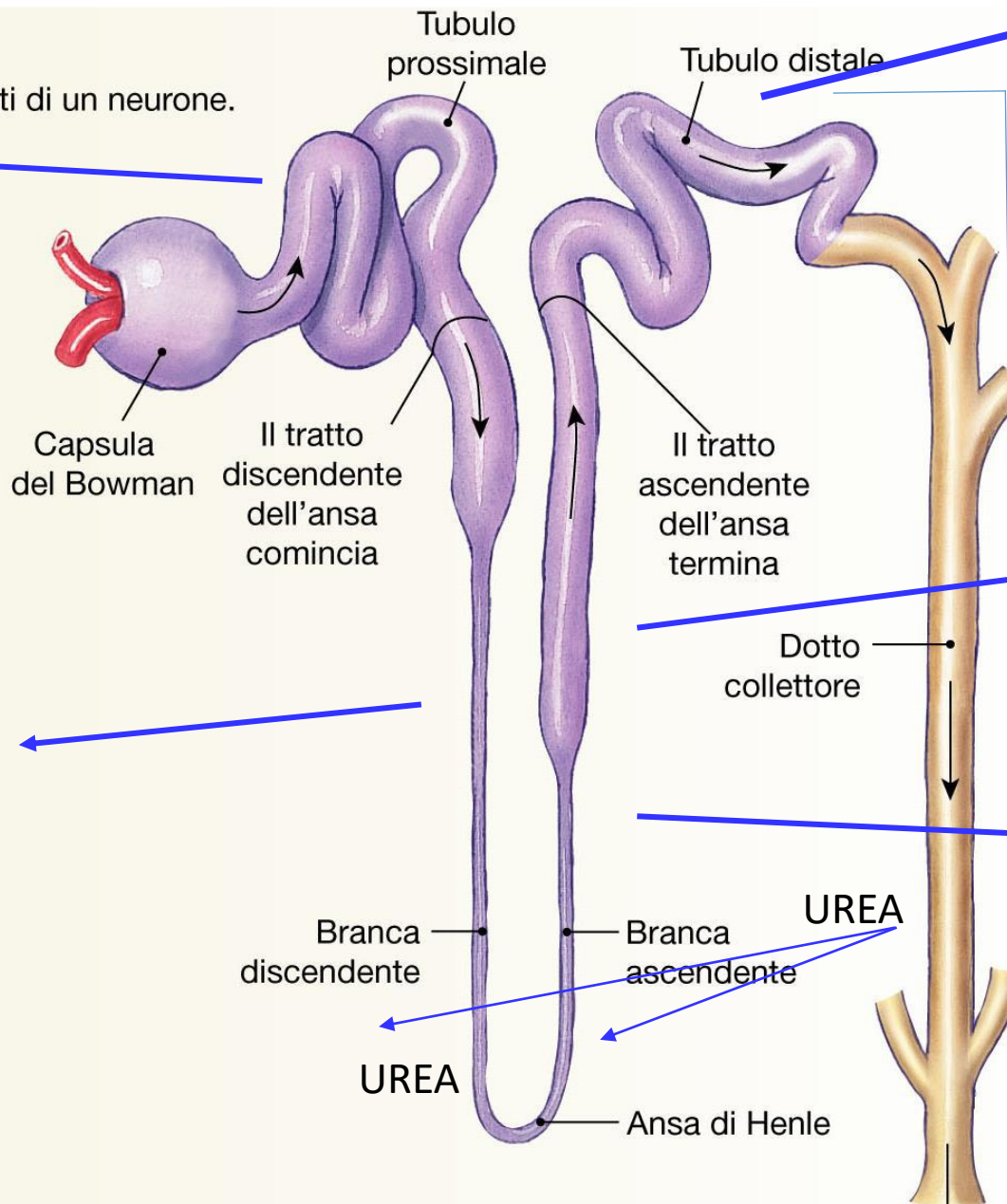
HPO_4^- , H_2PO_4^- (PTH-)

AA e glucosio

Riassorbimento
obbligato di H_2O
isosmotico

H_2O (AQP1 e via paracellulare)

Parti di un neurone.



Parte terminale tub cont distale
e dotto collettore

Cl^- , K^+ , Ca^{2+} (PTH+), Mg^{2+} , HCO_3^-

Na^+ (ALDOSTERONE-dip)

(20% riass H_2O , ADH-dip)

Riassorbimento
facoltativo

SEGMENTO DILUENTE

L'urina perde i soluti ma mantiene l'acqua

Fluido del lume ipotonico

Impermeabile all'acqua !!!

NaCl (NKCC inibito da diuretici)

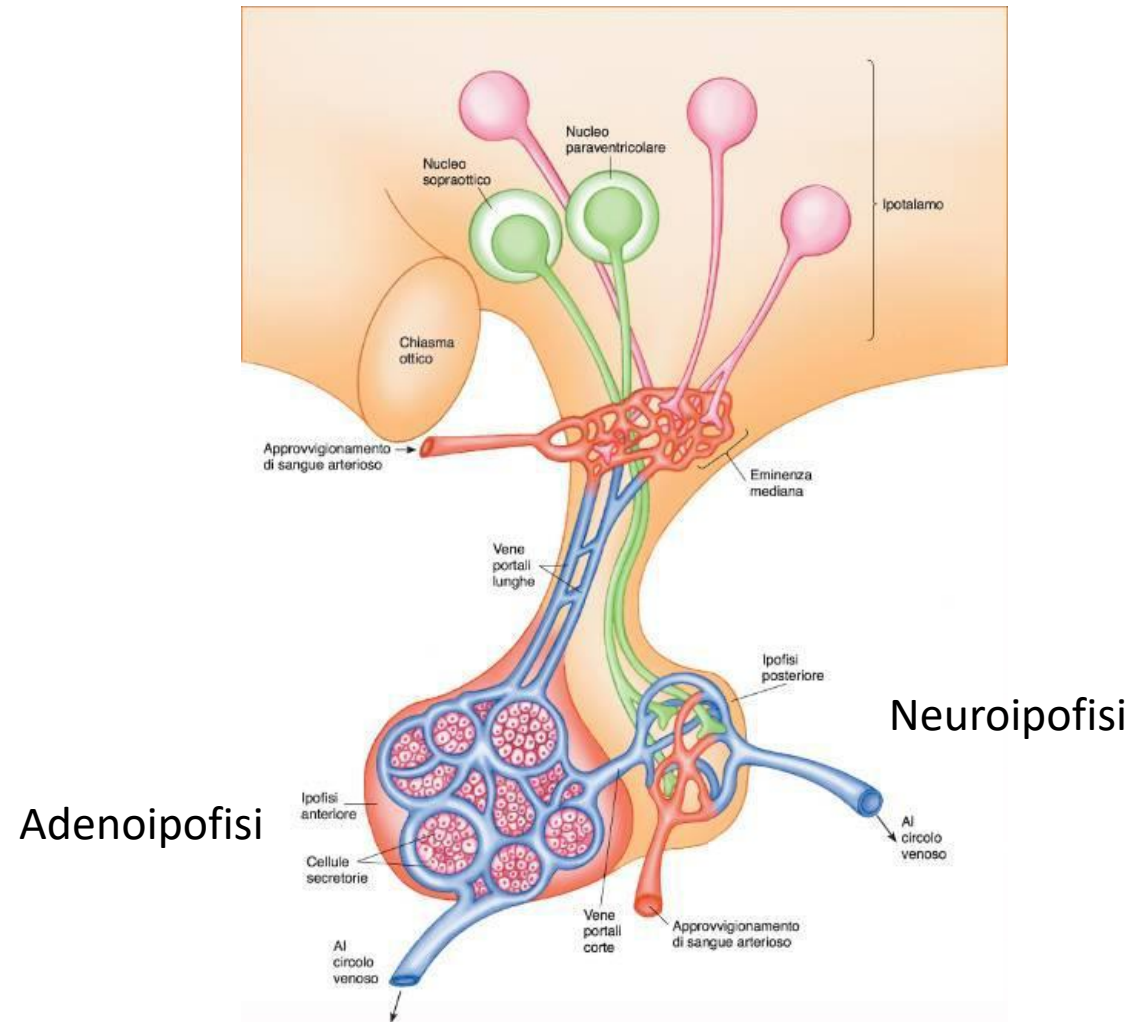
K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} (parac)

poco Na^+ passivo

UREA

UREA

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

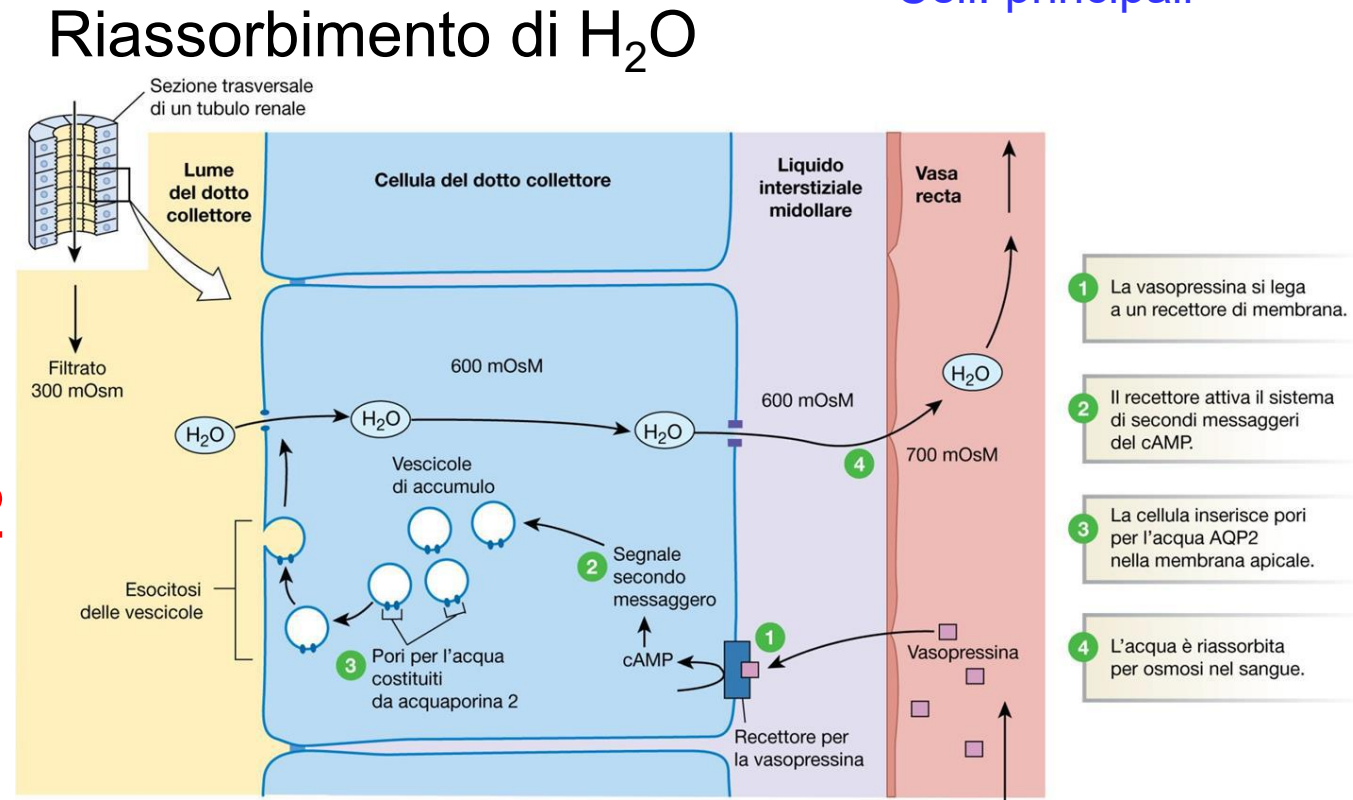


Meccanismo d'azione di ADH (vasopressina) in **TUBULO CONTORTO DISTALE E DOTTI COLLETTORI**

Cell. principali

↓ Pa
Aumento riassorbimento H_2O

AQP2

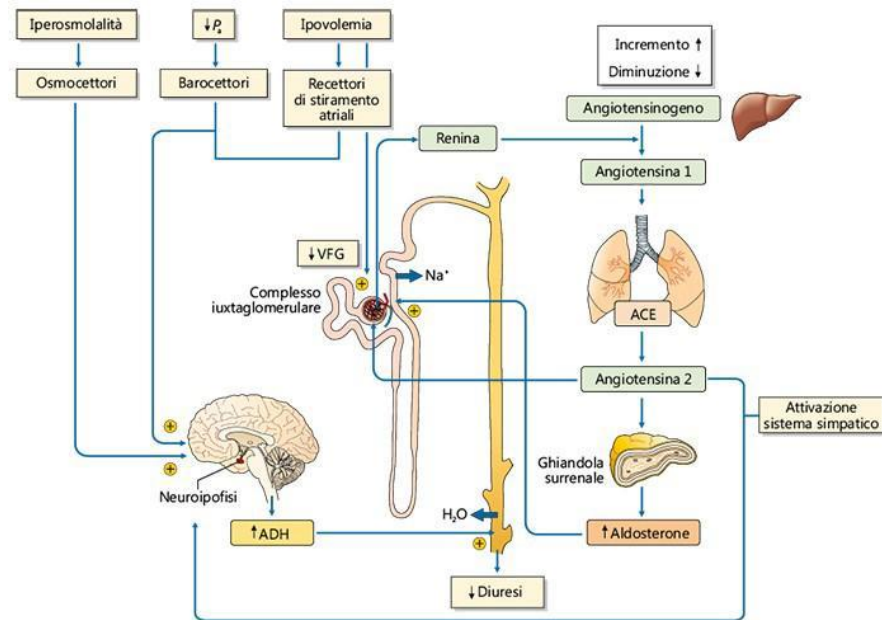


ADH regola osmolarità e volume delle urine.

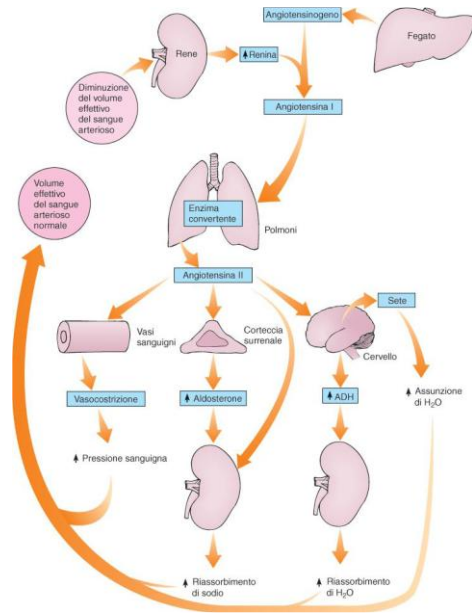
Agisce a livello delle cellule principali aumentando [cAMP], e attivando la PKA che fosforina AQP2 promuovendo l'inserzione di AQP 2 sulla membrana apicale aumentando così la permeabilità del dotto collettore all' H_2O che viene riassorbita e ristabilisce i valori di volemia e pressione arteriosa.

Fattori che influenzano il rilascio di ADH dai nuclei sopraottico e paraventricolare favorendo il riassorbimento di H₂O

- 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 Na^+ nel tubulo contorto distale e dotti collettori)

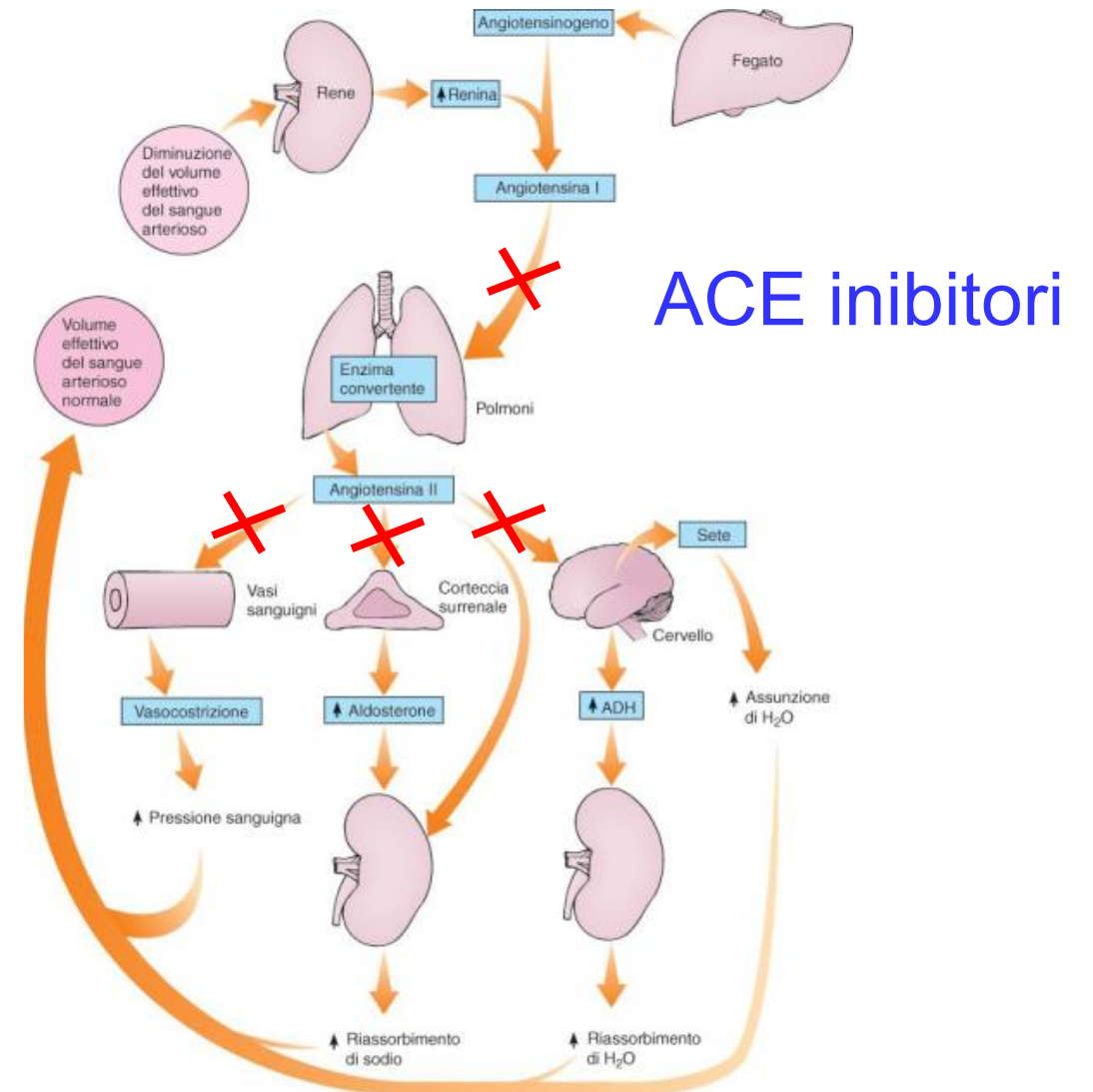
- stimola l'ipotalamo a produrre ADH (che > riassorbimento di H_2O e Na^+ quindi ripristina volume e pressione del sangue)

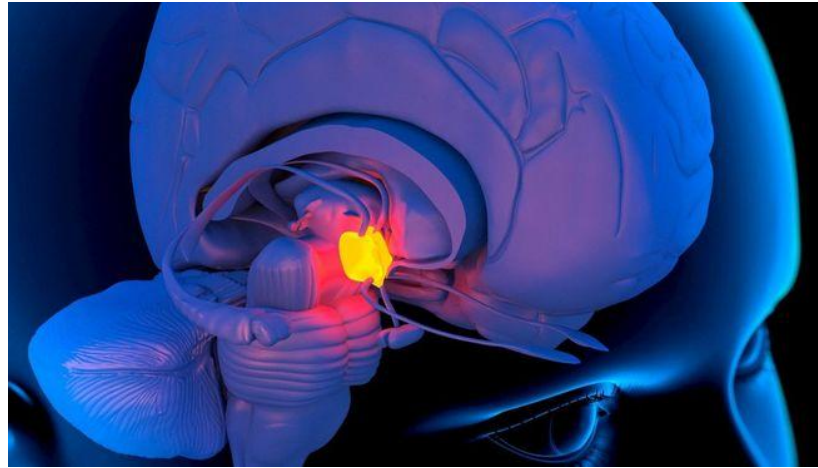
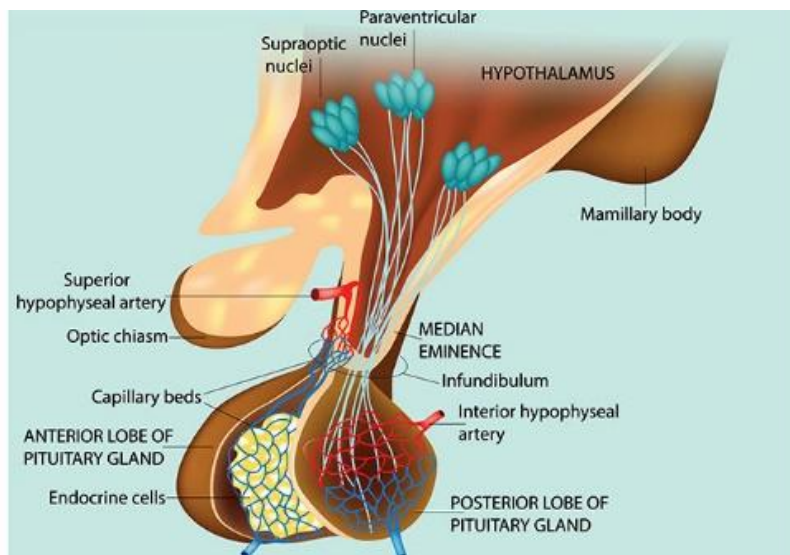
- Aumenta l'attività del sistema simpatico ($\text{Pa} < 80 \text{ mm Hg}$)

- 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.

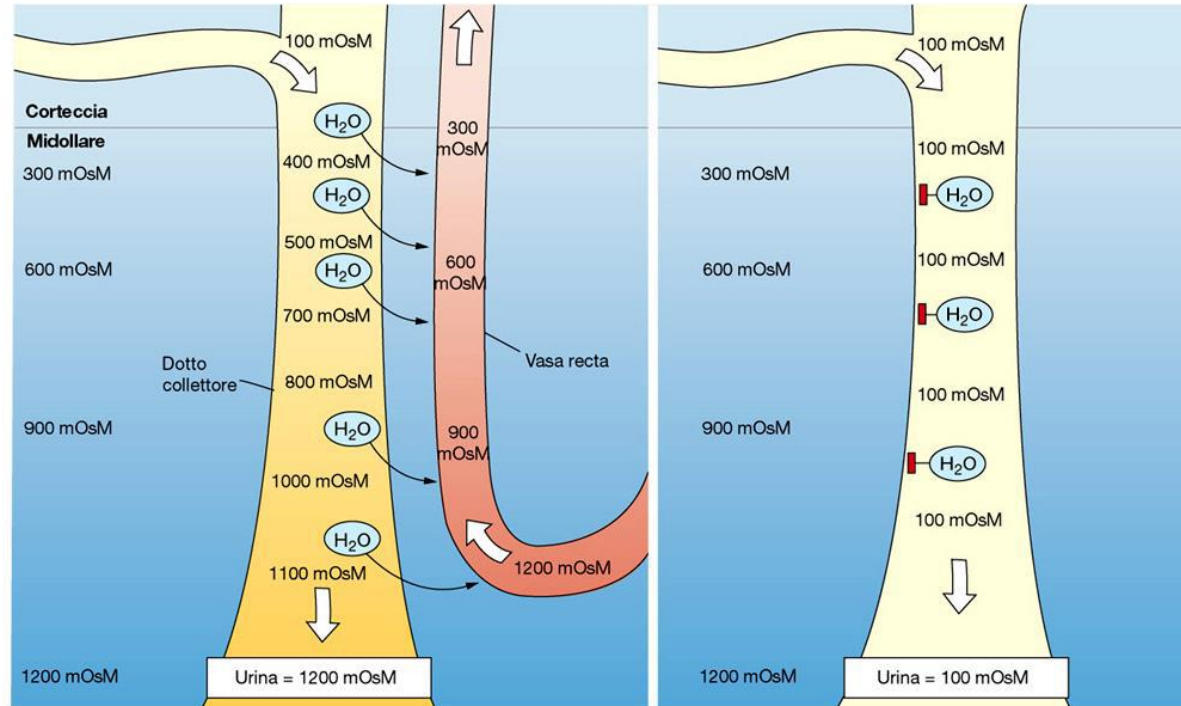
ANP liberato dalle cellule atriali cardiache
in risposta all'aumento di volume ematico,
riduce la volemia e la pressione arteriosa

- Aumentando l'escrezione di Na^+ e H_2O
- 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.

(b) In assenza di vasopressina il dotto collettore è impermeabile all'acqua e l'urina è diluita.



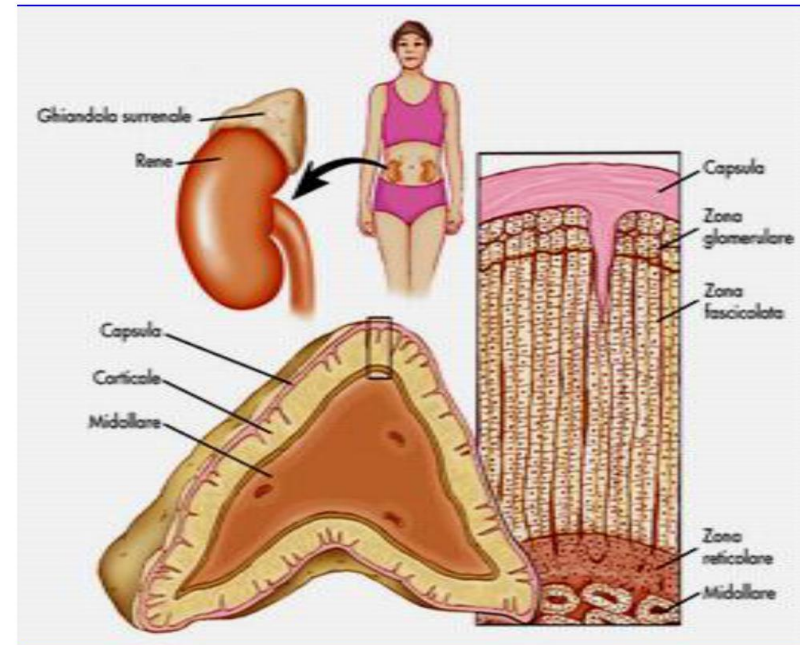
In caso di **disidratazione**, viene secreto **ADH** e la parte midollare del DC riassorbe H_2O e l'urina è **più concentrata**.

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

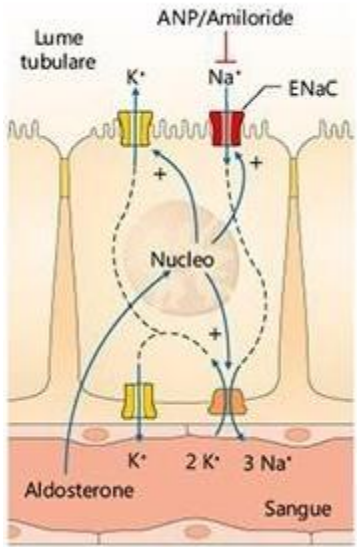
- La corteccia surrenale presenta tre zone che producono ormoni diversi
 - zona glomerulare: mineralcorticoidi (**aldosterone**)
 - zona fascicolata: glucocorticoidi (**cortisolo**, **corticosterone**)
 - zona reticolare: ormoni sessuali (androgeni)



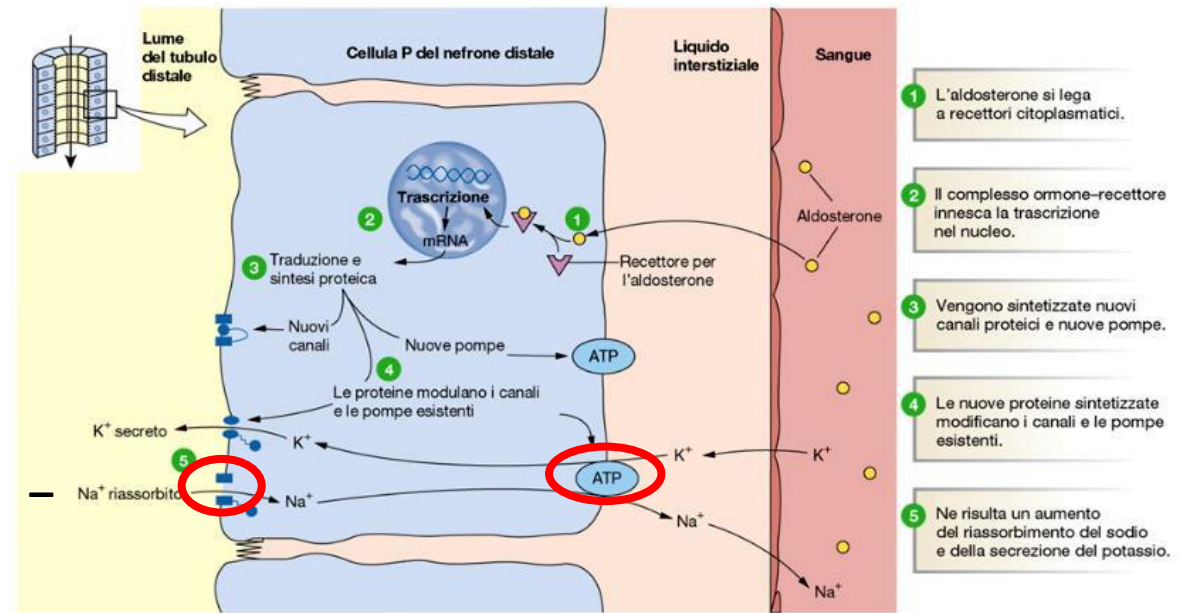
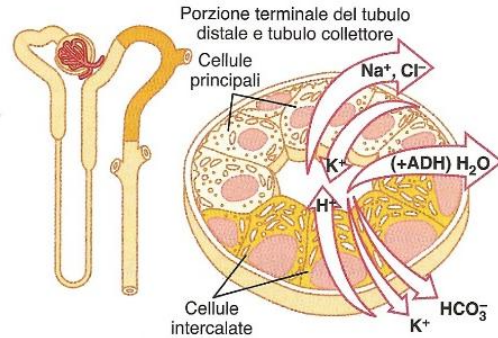
Aldosterone è secreto quando aumenta $[K^+]$ nel sangue.

Tratto «convoluto» tubulo contorto distale e dotto collettore

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



Amiloride riduce l'escrezione di K^+



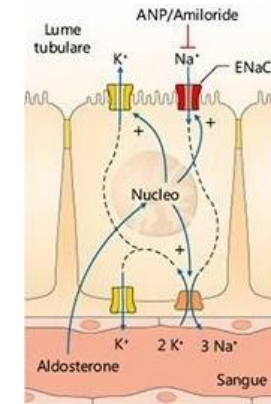
Aldosterone facilita l'espressione di canali Na^+ ENaC a livello apicale e le pompe Na-K facilitando l'uscita di K^+ verso l'urina, con conseguente riassorbimento di Na^+ e H_2O . E' stimolato da angiotensina II.

Modulazione del riassorbimento di 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 H_2O e soluti e la secrezione di K^+ .

Il riassorbimento di Na^+ è favorito da:

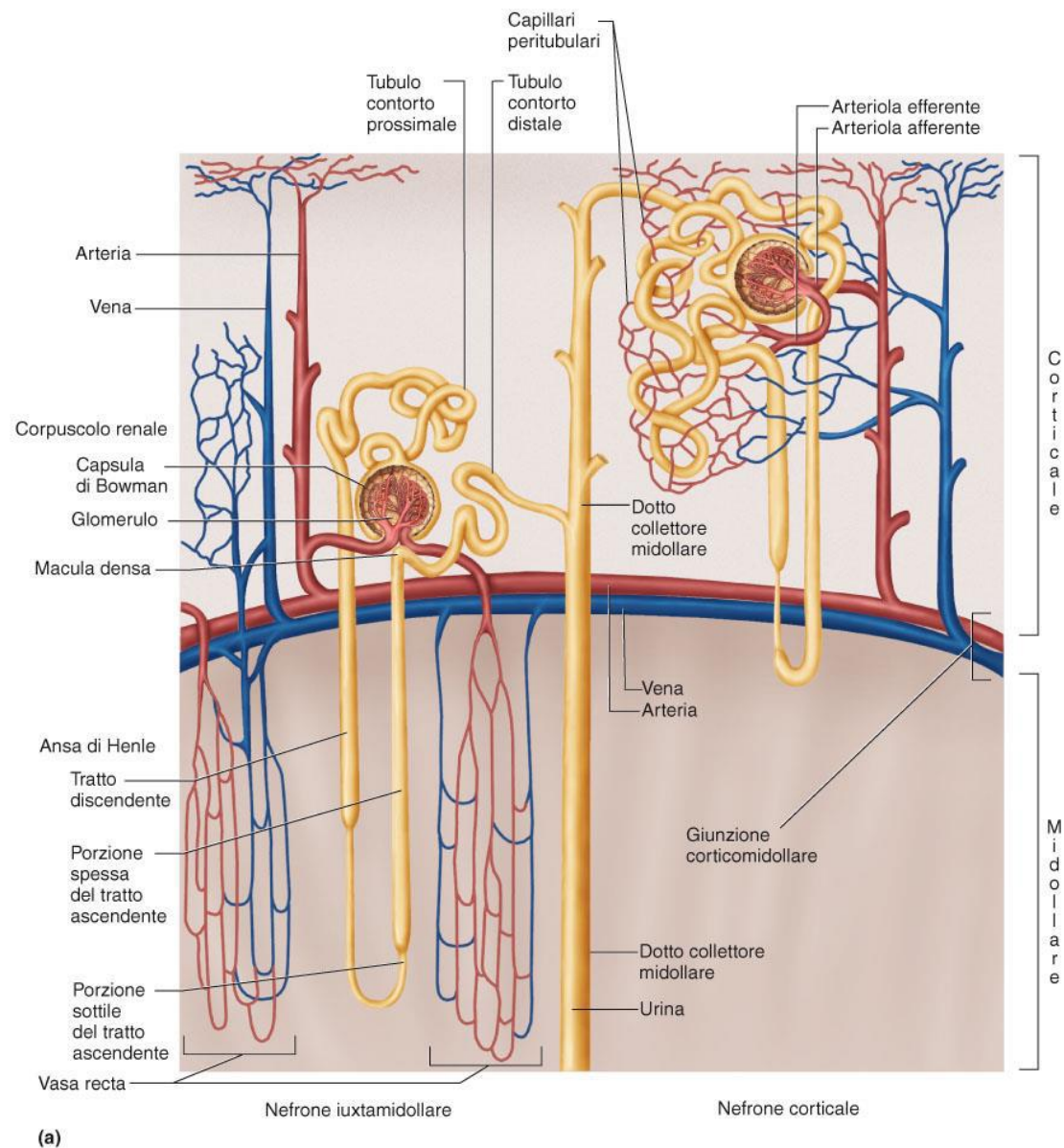
- diminuzione pressione arteriosa
- riduzione volume ematico



CONTROLLO ORMONALE DEL RIASSORBIMENTO TUBULARE

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

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

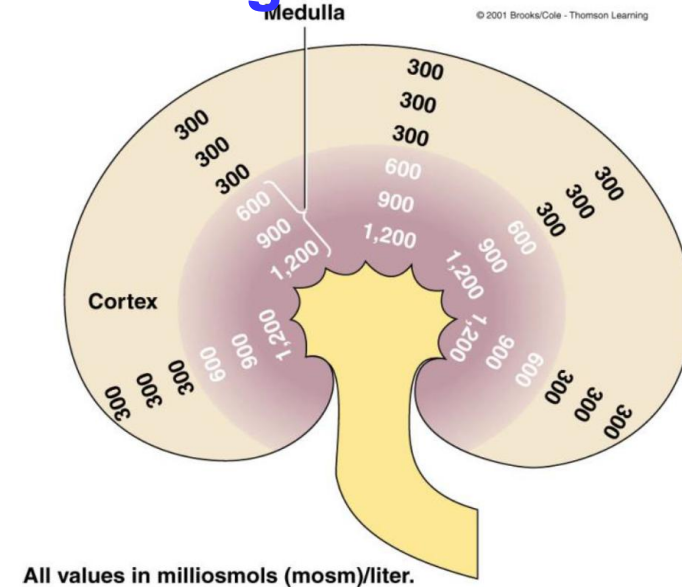


Il rene garantisce un'osmolarità costante dei liquidi corporei 300 mOsm / L

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

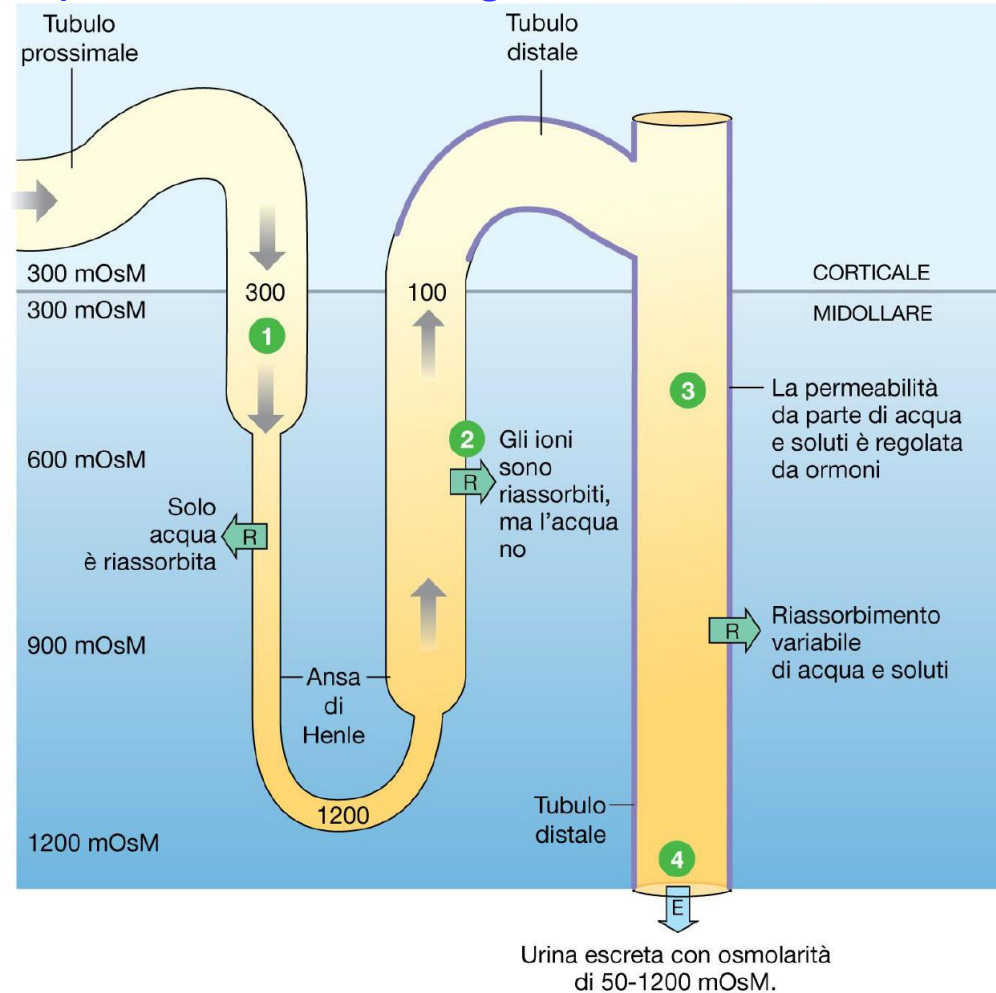
Come avviene la concentrazione/diluizione delle urine

Come viene mantenuta l'iperosmolarità dell'interstizio midollare

Gradiente osmotico verticale /interstizio iperosmotico

Responsabile della regolazione dei fluidi corporei

Meccanismo contro-corrente



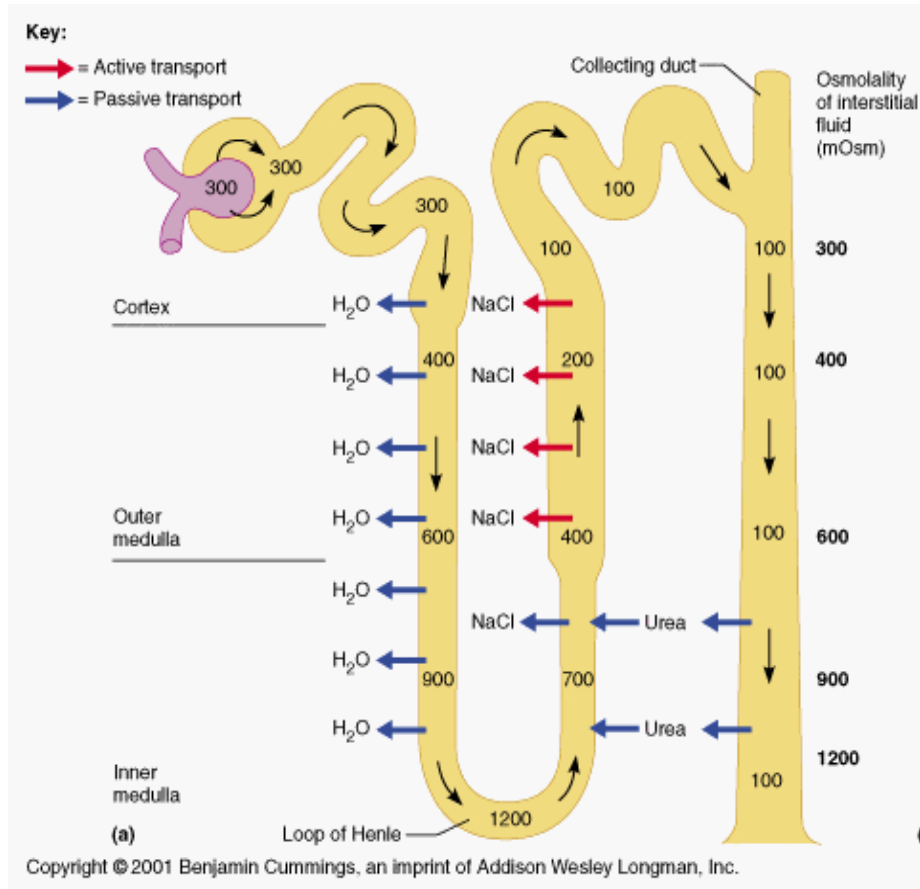
1. Riassorbimento selettivo di H_2O nella branca discendente dell'ansa di Henle perché l'interstizio è iperosmotico
2. Trasporto attivo di Na^+ K^+ Cl^- nell'ansa di Henle ascendente
3. Diffusione facilitata di UREA dal dotto collettore all'interstizio della midolla (contributo 40%)

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 H₂O 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

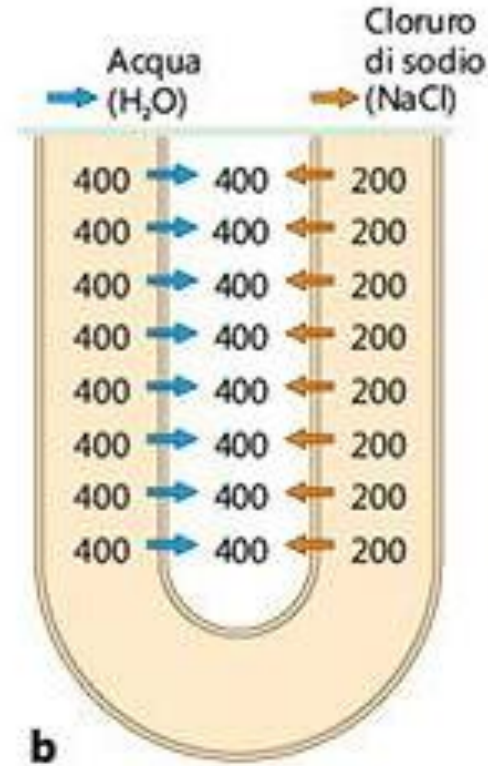


Il tratto ascendente sottile dell'ansa di Henle è impermeabile all'H₂O, ma permeabile a NaCl e urea. Di conseguenza, quando il liquido tubulare si muove lungo il tratto ascendente sottile inizia a perdere NaCl per diffusione passiva, mentre l'urea diffonde dall'interstizio midollare al lume tubulare (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 H_2O e soluti diversa nei due tubuli paralleli dell'ansa di Henle

I riassorbimenti di H_2O e Na^+ sono simultanei

- Il cotrasportatore NKCC ha una capacità limitata di trasporto



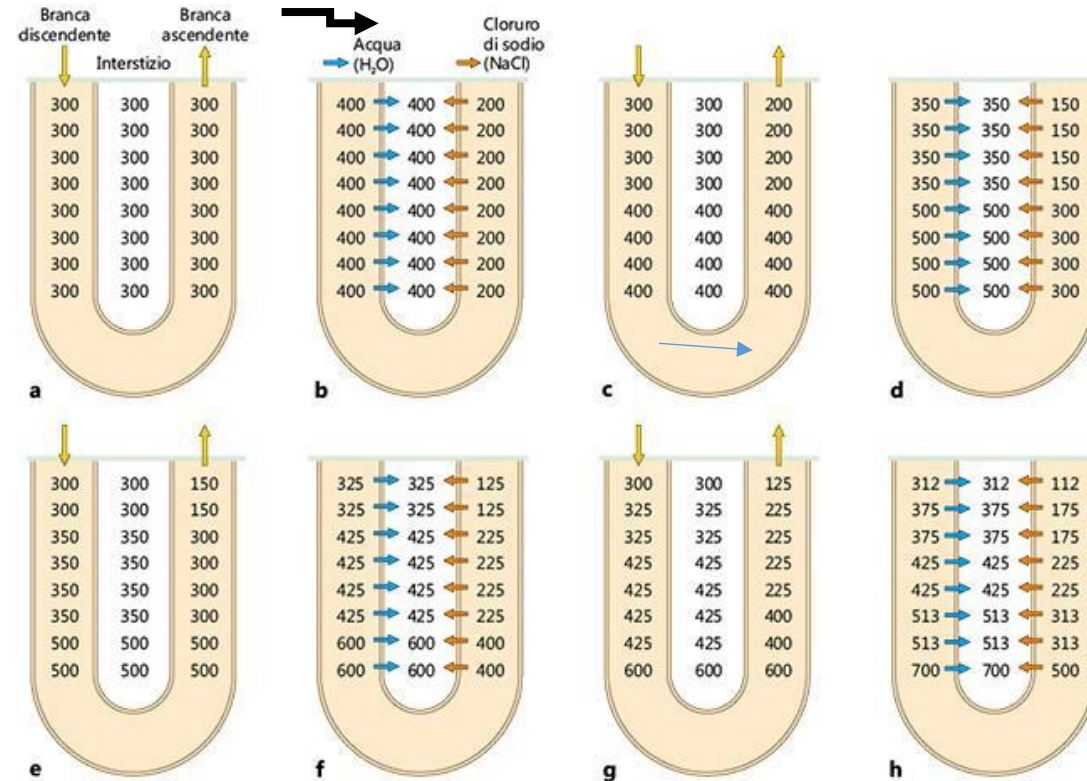
La composizione dei liquidi dei due tubuli paralleli si influenza.

L'iperosmolarità nell'interstizio si crea perché il ramo ascendente è impermeabile all' H_2O

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.

moltiplicazione controcorrente - un flusso scorre contro l'altro.

Avvio del flusso di pre-urina nel tubo discendente



Riduz di osmolarità perché esce NaCl

© edi.ermes, milano

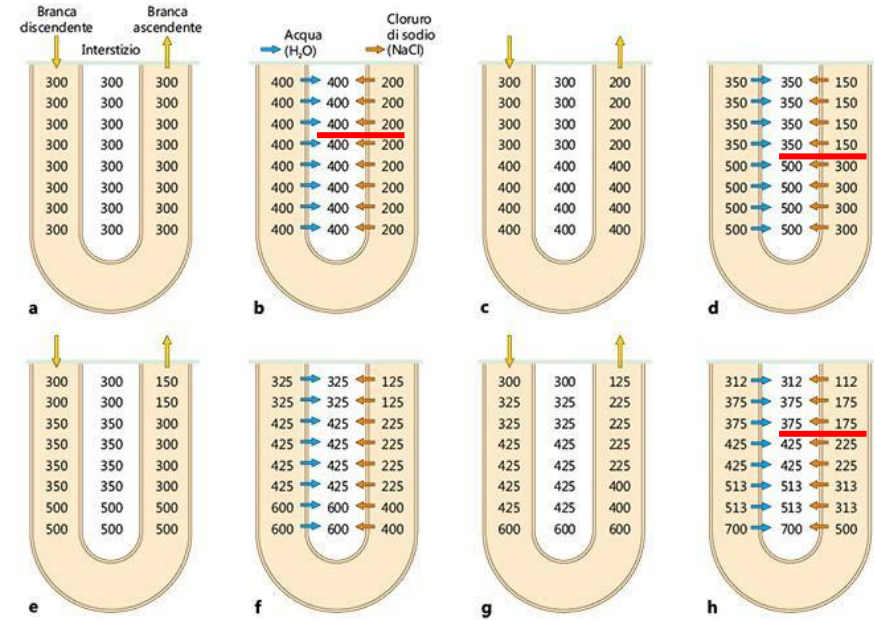
Edi.Ermes in concessione a
MARINA SCIANCALEPORE

b. H₂O 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'H₂O 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 discendente 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



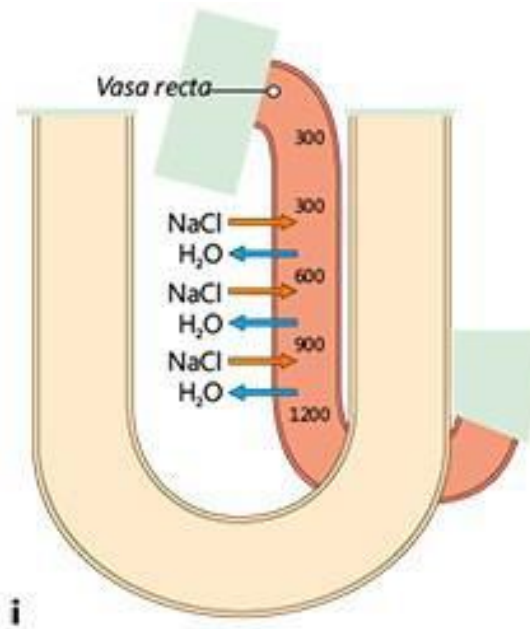
© edi.ermes, milano

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^+ 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.

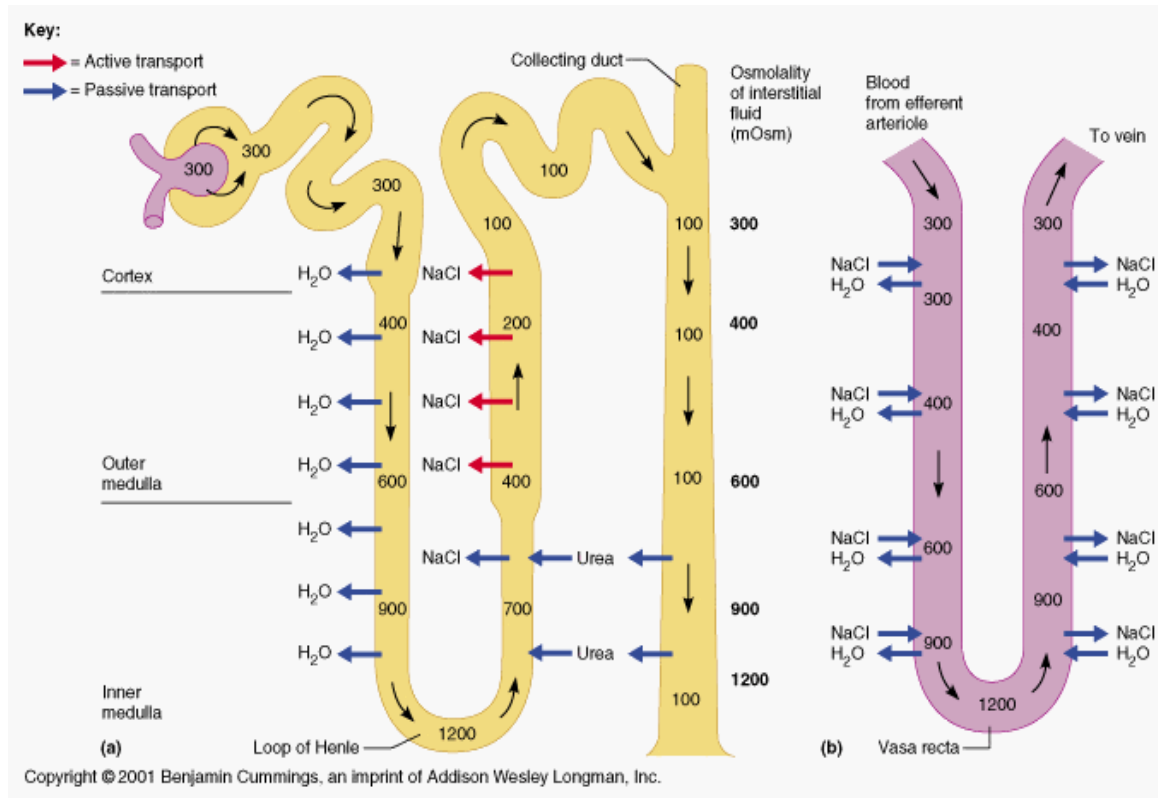
Non è solo importante il meccanismo che crea l'iperosmolarità dell'interstizio ma anche il meccanismo che la mantiene.



© *edi.ermes, milano*

Se dall'arteriola efferente 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⁺ e H₂O 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 l' 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^+ .

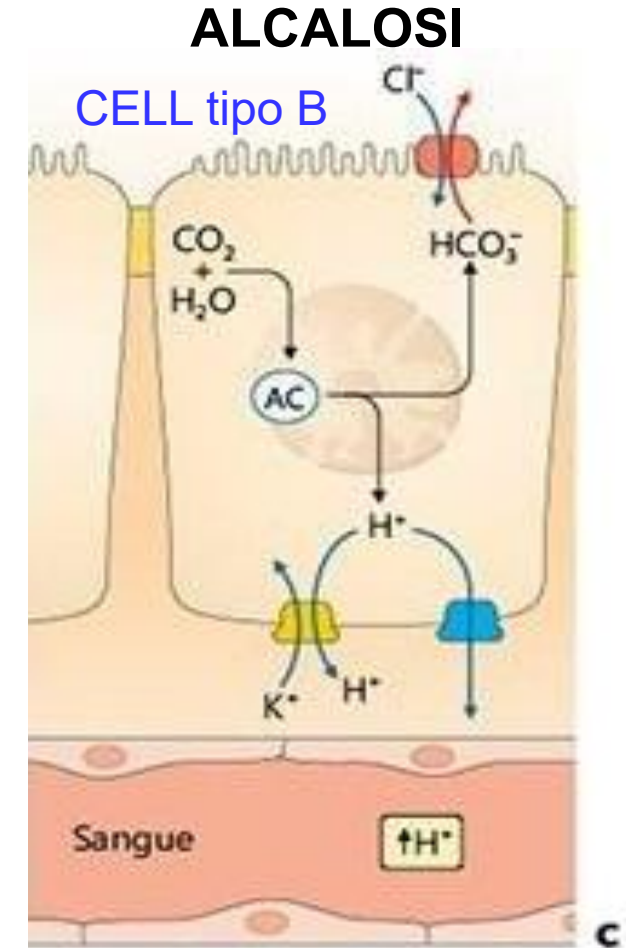
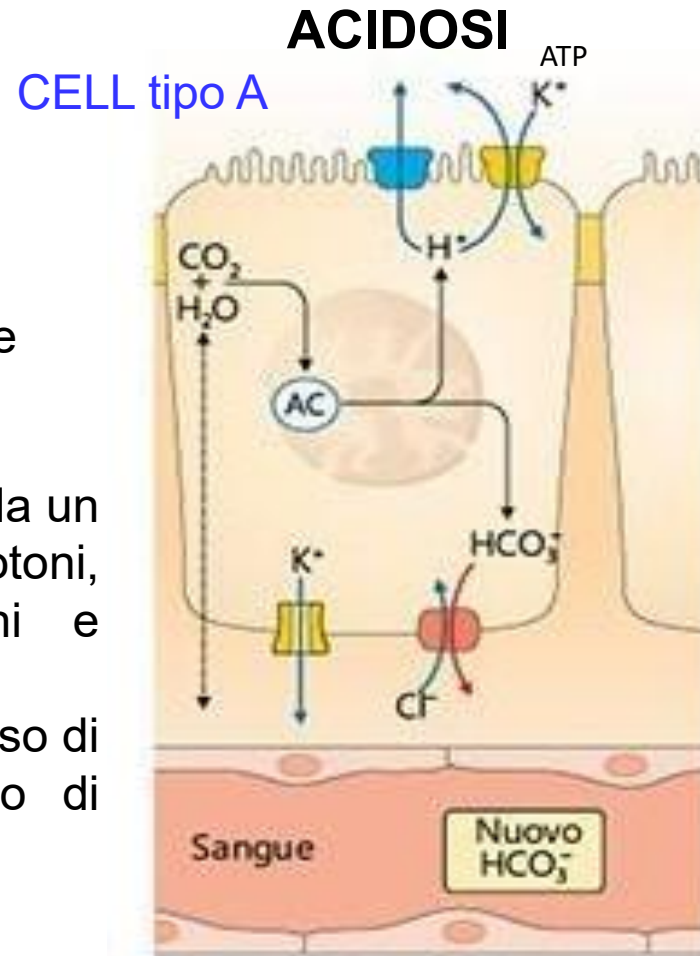
REGOLAZIONE EQUILIBRIO ACIDO-BASE / Cell INTERCALATE

Stessi sistemi di trasporto organizzati in maniera speculare

Acidi non volatili: solforico, fosforico e vari acidi organici

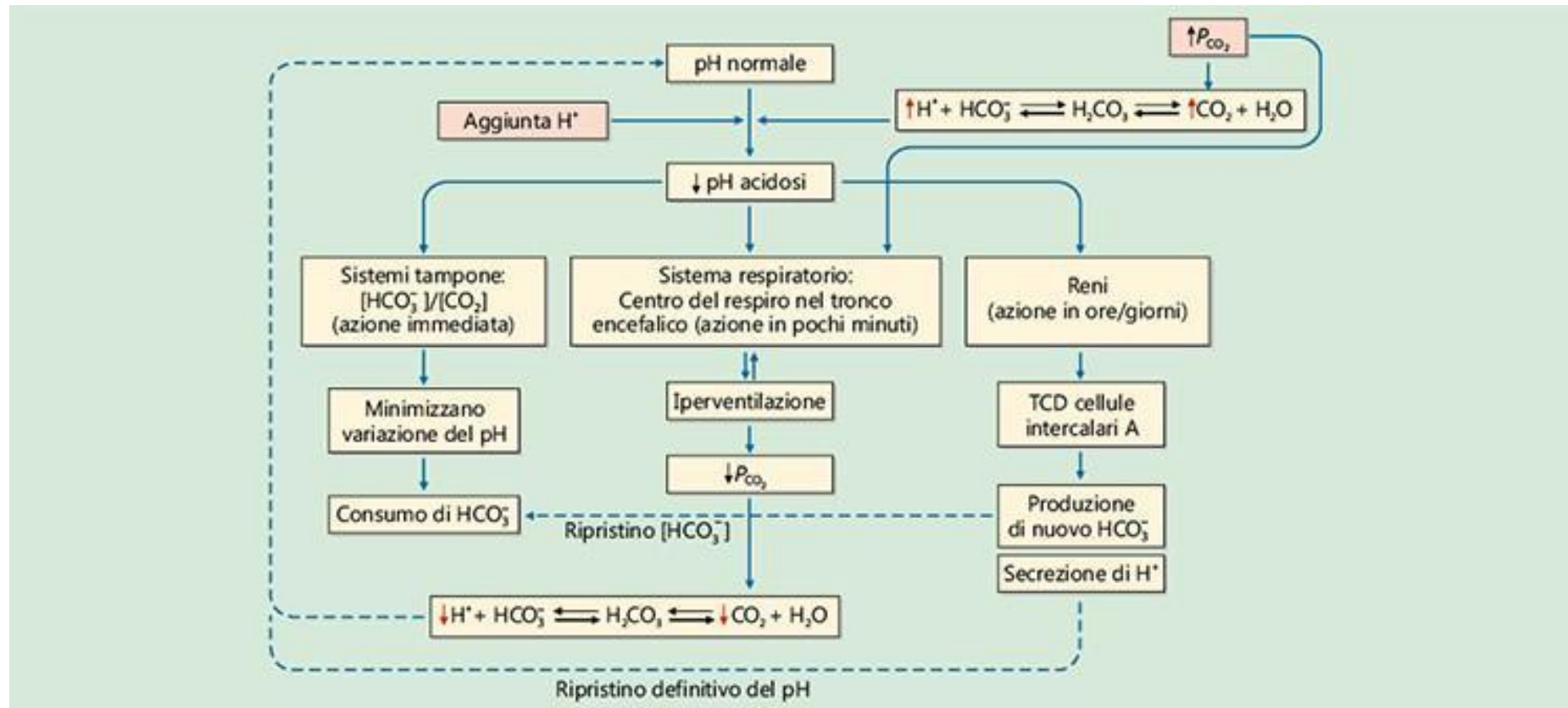
Cell intercalate tipo A sono attivate da un aumento della concentrazione di protoni, promuovono secrezione di protoni e riassorbimento di HCO_3^- .

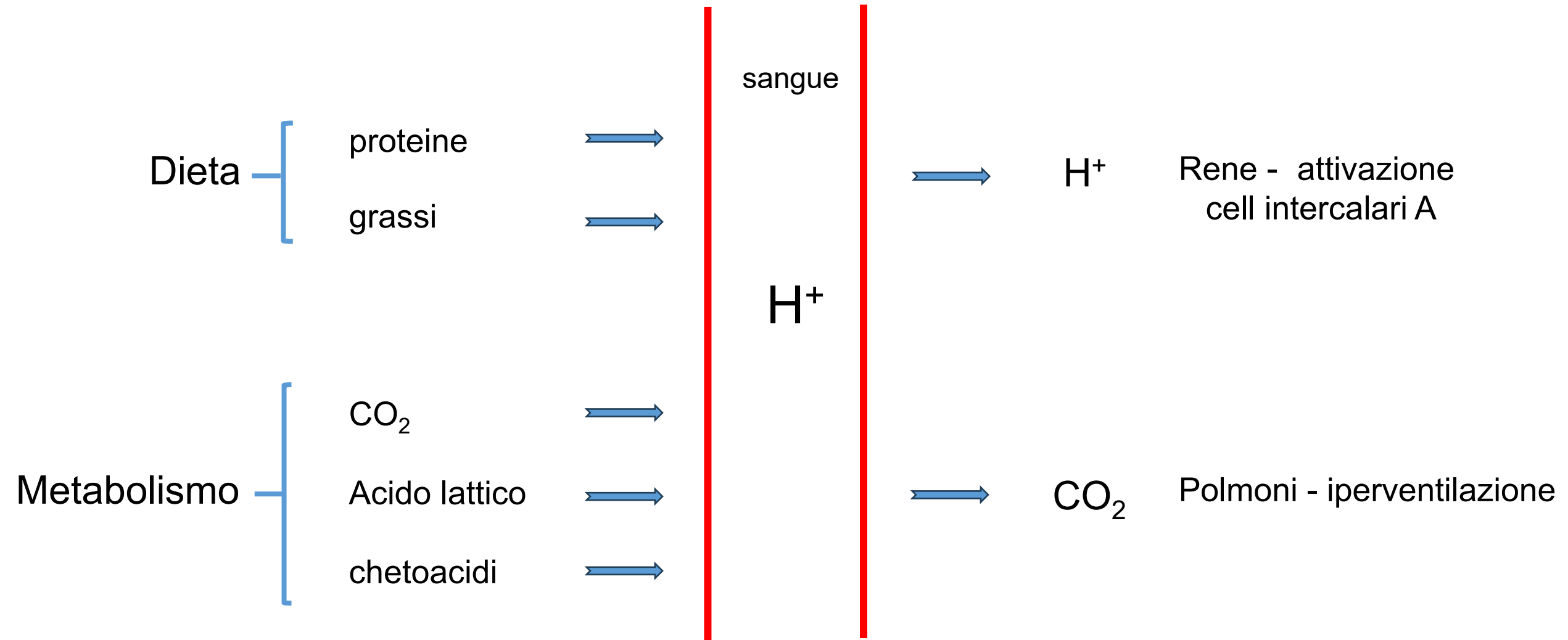
Cell intercalate tipo B intervengono in corso di alcalosi determinando riassorbimento di protoni e secrezione di HCO_3^- .



Edi.Ermes in concessione a
MARINA SCIANCALEPORE

Regolazione dell'equilibrio acido-base





Per compensare l'acidità ematica il rene elimina H⁺ e il sistema respiratorio libera il sangue da CO₂



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

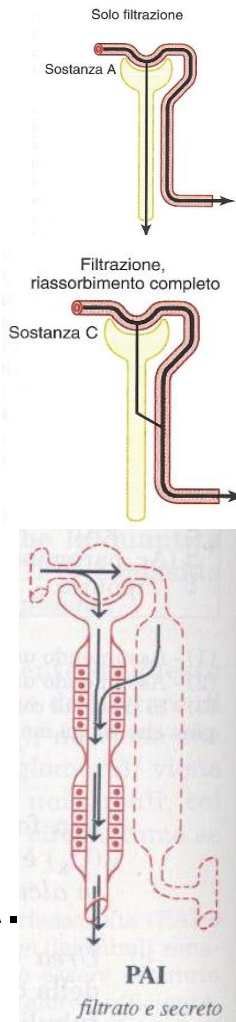
Per capire se una sostanza subisce il destino dell'ultrafiltrazione, del riassorbimento o della secrezione utilizziamo: *inulina*, *glucosio* e *acido p-amminoippurico (PAI)*. In base al risultato ottenuto dal confronto è possibile determinare se la sostanza può essere filtrata, riassorbita o secreta.

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 secreta.



Compiti del rene

Funzione endocrina

Renina che attiva il sistema RAAS che svolge un ruolo importante nella regolazione della pressione arteriosa ed equilibrio di Na^+ e K^+

1,25-diidrossivitamina D3 necessaria per il normale assorbimento di 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

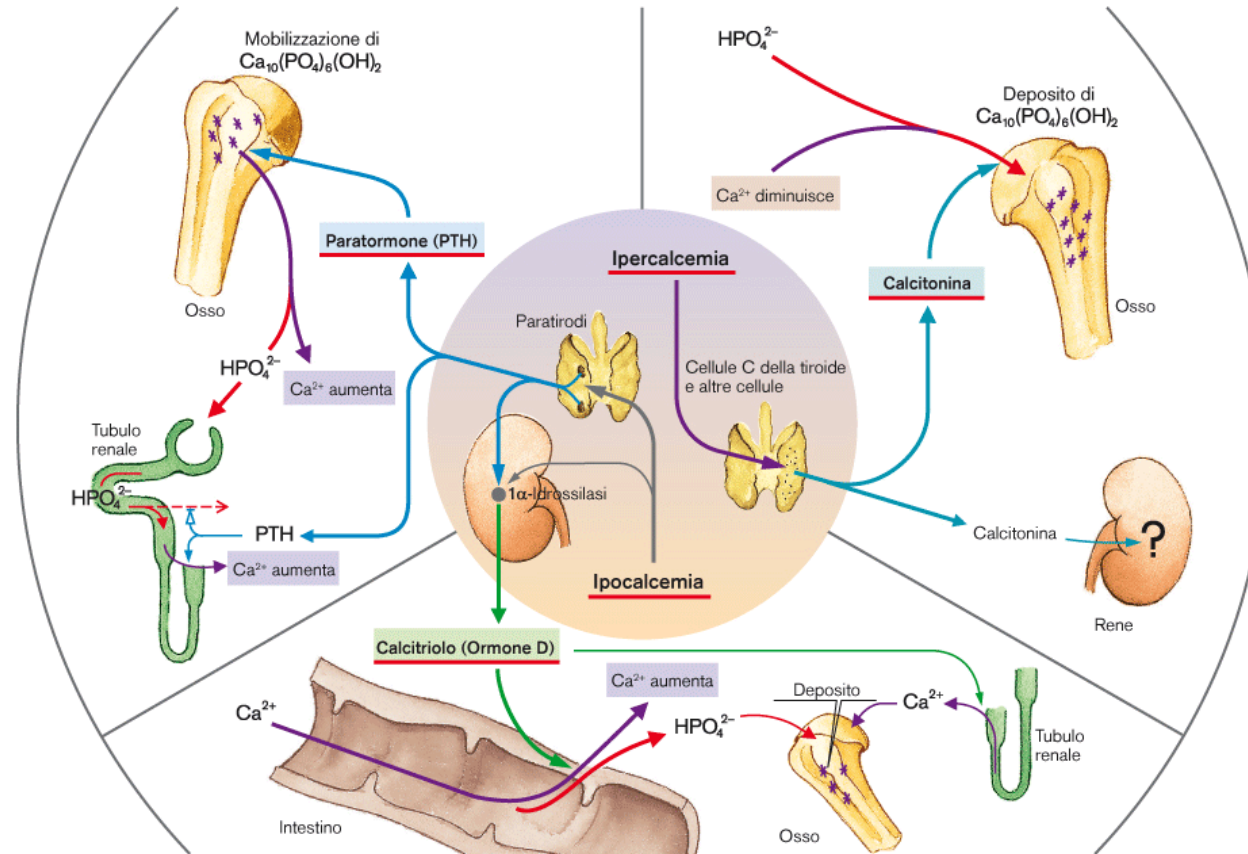


Fig. 11.23 Regolazione dell'omeostasi del calcio e del fosfato da parte di paratormone (PTH), calcitriolo e calcitonina. Stimolo fondamentale per la liberazione rispettivamente la produzione di questi ormoni sono le variazioni della concentrazione del calcio ionizzato ("libero") nel plasma. L'ipocalcemia stimola la secrezione di PTH dalle paratiroidi. L'ormone stimola la degradazione dell'idrossilapatite nel tessuto osseo, in seguito alla quale ioni Ca^{2+} e HPO_4^{2-} passano al sangue. Nel rene il PTH stimola il riassorbimento di calcio e l'escrezione di fosfato. Per mezzo

zo della stimolazione dell' 1α -idrossilasi renale, PTH e la stessa ipocalcemia fanno aumentare la sintesi di calcitriolo. Quest'ultimo ormone stimola soprattutto il riassorbimento di 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 Ca^{2+} dalle ossa
- favorisce assorbimento intestinale
- favorisce riassorbimento renale.

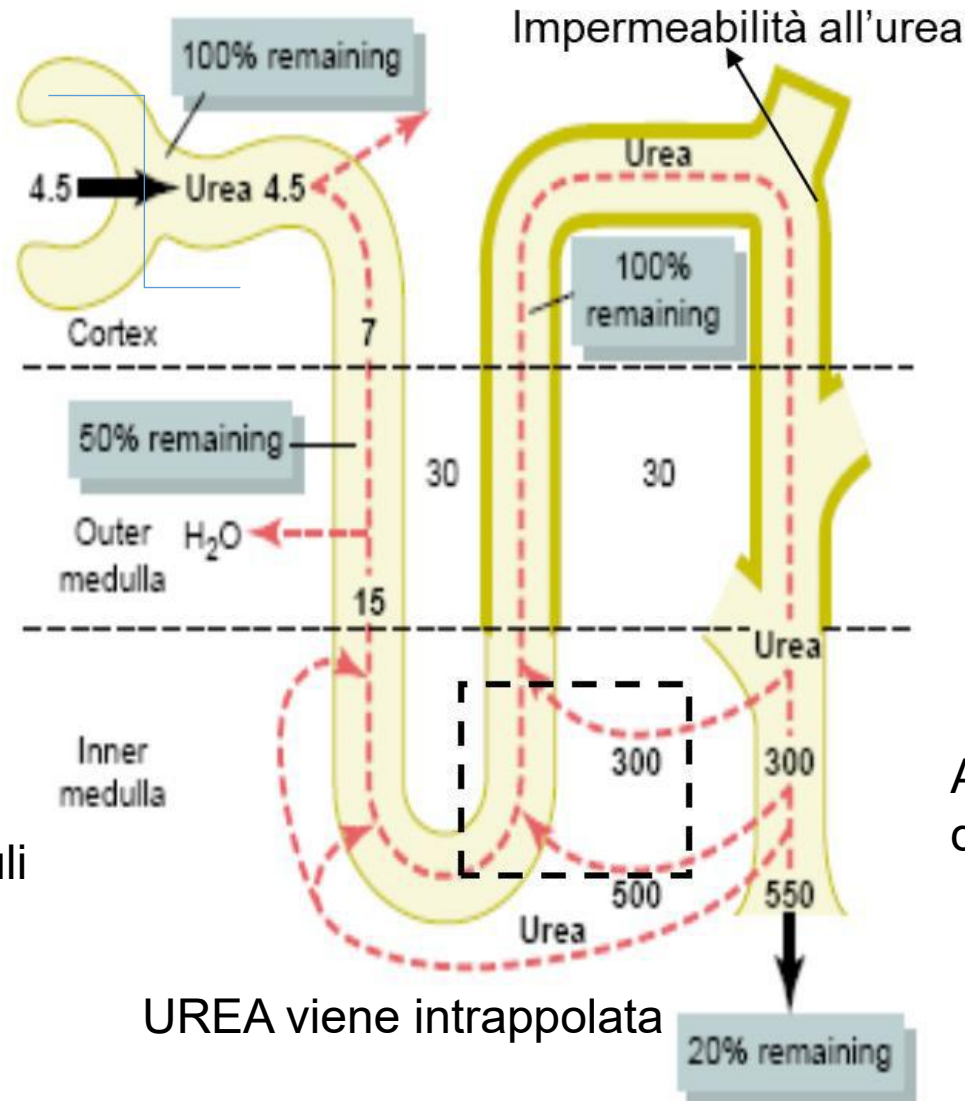
Circolo dell'UREA

Nel TCP UREA si concentra perché riassorbita meno dell'H₂O

Riassorbita solo H_2O ,
l'UREA si concentra

UREA rientra nei tubuli per secrezione

UREA viene intrappolata



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.