

# Lun 21 dic (lezione 27)

## SECREZIONE (contrario del riassorbimento)

È lo spostamento di sostanze/molecole dal plasma (del sangue dei capillari peritubulari) al tubulo renale.

Le molecole possono essere varie e i meccanismi attivi o passivi.

Es. ioni inorganici K o H<sup>+</sup>, sostanze organiche endogene da eliminare (come creatinina, prodotta in seguito al metabolismo dei muscoli), esogene come farmaci o tossine (prostaglandine, che è un messaggero paracrino che alla fine va eliminato in quanto ha terminato la sua funzione).

## TUBULO RENALE: attraverso il quale avvengono 3 processi, FILTRAZIONE, RIASSORBIMENTO e SECREZIONE.

Alla fine del tubulo renale tutte le sostanze rimaste all'interno verranno eliminate/escrete.

La quantità di soluto escreta nell'unità di tempo dipenderà dalla quantità rimasta alla fine di tutti i 3 processi.

Raccolta di urine nelle 24 ore e moltiplicare il volume di una data sostanza presente nelle urine per la concentrazione di essa, si ottiene alla fine la **velocità di escrezione**.

## CLEARANCE RENALE (clirens è la pronuncia) o CS

È un parametro che compara la velocità di filtrazione del glomerulo con la velocità di quella data sostanza di essere eliminata nell'urina.

La clearance quindi indica il volume di plasma che conteneva in origine quella data sostanza.

Es. se nel sangue c'è 1 mg/ml di sostanza e 1 mg/min della stessa sostanza venisse escreta, allora il volume di plasma depurato di quella sostanza in 1 min è di 1ml. Clearance è di 1 ml/min

Ma a cosa serve la clearance?

## CLEARANCE DELL'INULINA

INULINA è una molecola vegetale (viene assunta solo esternamente), il nostro corpo non la sintetizza.

Inizialmente viene filtrata dal glomerulo e poi escreta (non viene riassorbita né secreta).

La **velocità di filtrazione glomerulare VFG** (indice di funzionalità renale) è di 100 ml/min o precisamente 125 (ed **equivale alla clearance dell'inulina**). Perché?

La concentrazione plasmatica di inulina è di 4 mmoli per 100 ml (che verrà tutta filtrata).

Filtrazione: inulina e acqua passano nel nefrone, poi l'acqua verrà riassorbita (per semplificazione: 100% di acqua viene riassorbita) e inulina procede.

Carico filtrato=velocità di escrezione

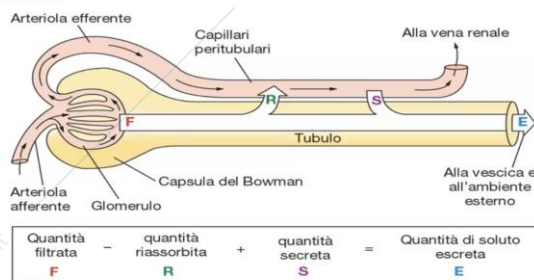
Pi= concentrazione plasmatica di inulina

## CLEARANCE DELLA CREATININA

Deriva dal metabolismo muscolare, prodotta in maniera costante (non dipende né da dieta né da attività fisica), eliminata solo al livello renale, si comporta come l'inulina, ma viene secreta anche una piccola quantità (circa 10%).

Una molecola prodotta a velocità costante dal nostro organismo e se viene eliminata solo al livello renale e attraverso la filtrazione, se la VFG è ridotta, anche la filtrazione di creatinina verrà ridotta, di conseguenza anche la concentrazione plasmatica di creatinina tenderà ad aumentare.

**ESCREZIONE:** eliminazione di una sostanza con le urine. La velocità di escrezione di una sostanza riassume tutti i processi avvenuti lungo il nefrone.



Se una sostanza viene secreta la sua velocità di escrezione sarà maggiore della velocità di filtrazione. Se, viceversa, viene riassorbita, la sua velocità di escrezione sarà minore della velocità di filtrazione

$$\text{Velocità di escrezione} = \text{concentrazione urina (U)} \times \text{flusso urinario (V)}$$

## clearance renale

È uguale al volume di sangue che contiene la quantità di soluto eliminata:

**velocità di escrezione/conc. nel sangue (Ps)**

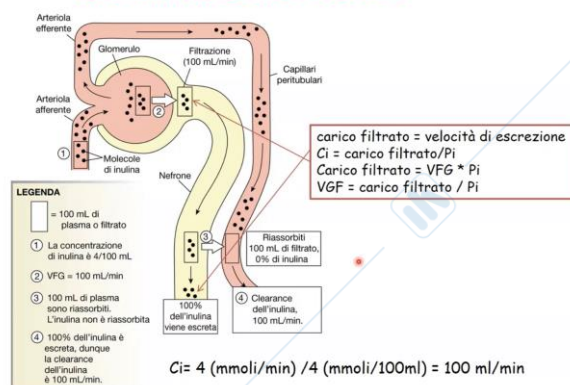
Velocità di escrezione = concentrazione urina x flusso urinario (V)

$$C_s = U_s \times V / P_s$$

Es:  $\frac{1\text{mg/min}}{1\text{mg/ml}} = 1\text{ml/min}$

- C<sub>s</sub> = Clearance sostanza (ml/min)
- P<sub>s</sub> = Concentrazione plasmatica sostanza (mg/ml)
- U<sub>s</sub> = Concentrazione urinaria sostanza (mg/ml)
- V = Flusso urinario (ml/min)

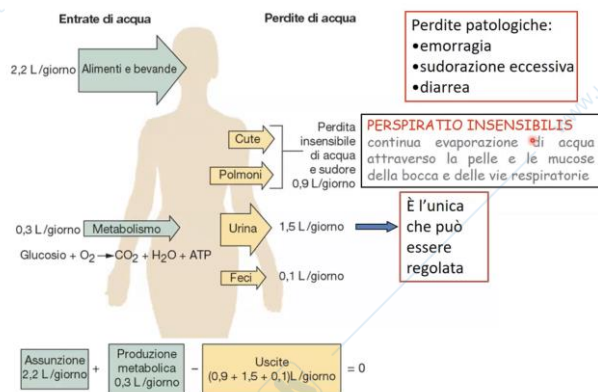
## CLEARANCE DELL'INULINA



Se aumenta la creatinina l'unica causa è perché la massa muscolare di un soggetto è molto sviluppata (e non perché ha un rene patologico).

Esempi di clearance:

- Glucosio= verrà filtrato e verrà tutto riassorbito, quindi clearance è ZERO (perché tutta la quantità di glucosio è stato riassorbito)
- Urea= viene filtrato, ma 50% verrà riassorbito, la clearance è 50 ml/min, solo metà del plasma filtrato è stato purificato dall'urea
- Penicillina= viene filtrata, ma viene anche secreta! Quindi clearance maggiore della VFG (150 ml/min)
- Sodio= 0,9 ml/min
- Potassio= 25 ml/min (concentrazione del potassio nel plasma è molto bassa, nelle urine la quantità di sodio e di potassio sono più o meno uguali)



### ACIDO PARA-AMINOIPPURICO (PAI)

Molecola di origine vegetale, somministrazione esterna al soggetto. Viene usato per valutare il flusso plasmatico renale (FPR), perché questa molecola viene filtrata ma non riassorbita e quasi completamente secreta (circa 90% secreto).

La **clearance del PAI** possiamo dire che **corrisponde al flusso plasmatico renale** (perché il sangue all'uscita dal rene verrà completamente depurato dal PAI).

Il volume di plasma che viene purificato nell'unità di tempo è tutto il plasma che scorre al livello renale.

La velocità di escrezione in questo caso corrisponde alla quantità di PAI che entra nel rene attraverso il plasma.

### BILANCIO IDRO-SALINO

Una delle funzioni del RENE.

Mantenere costanti i volumi dei liquidi circolanti e mantenere anche la quantità di soluti inorganici nel plasma. Il rene lavora con l'apparato gastrointestinale (per il bilancio del calcio per esempio), respiratorio (per gli ioni H<sup>+</sup>), circolatorio (per la pressione arteriosa). Collabora anche col SNC per mantenere l'omeostasi attuando una risposta comportamentale (esempio: in mancanza di volumi corretti di liquidi circolanti, induce il comportamento di bere).

I VARI TIPI DI BILANCI: VEDI FOTO

### BILANCIO IDRICO

Acqua in entrata deve essere uguale a quella in uscita.

La diminuzione del volume ematico e quindi della pressione arteriosa:

- il sistema cardiovascolare risponde con un aumento della gittata cardiaca e la vasocostrizione
- i reni cercheranno di ridurre le perdite di liquidi (trattenendo più acqua possibile)
- comportamento= cercare di bere

Se aumenta il volume ematico:

- sistema cardiovascolare: aumenta il lavoro del SN parasimpatico, diminuisce la gittata cardiaca e vasodilatazione
- reni aumentano l'escrezione di acqua

L'acqua entra nel nostro organismo principalmente attraverso l'apparato digerente (alimenti e bevande).

Il metabolismo del glucosio produce anche l'acqua (circa 300 ml al giorno).

Producendo calore e tramite evaporazione eliminiamo dell'acqua, attraverso la cute (sudore), mucose, vie aeree (perdite insensibili, non sono regolabili).

Perdita di acqua attraverso l'urina= circa 1,5L al giorno, regolabile dai reni.

L'ormone che regola il riassorbimento di acqua a livello renale è l'**ormone antidiuretico (ADH)**, prodotto dall'ipofisi posteriore.

### BILANCIO IDRO-SALINO

L'organismo è in uno stato di equilibrio dinamico:  
assunzione+produzione = utilizzo + escrezione

Il rene ha un'importante ruolo nel

bilancio idrico (influenza la P arteriosa; strettamente correlato al bilancio idroelettrolitico)  
bilancio del Na<sup>+</sup> (influenza l'osmolarità e quindi il volume cellulare)  
bilancio del K<sup>+</sup> (influenza il potenziale di membrana)  
bilancio del Ca<sup>++</sup> (coinvolto in esositosi, contrazione muscolare, formazione osso, coagulazione)  
bilancio di H<sup>+</sup> (pH)

il rene lavora insieme ad altri apparati:  
gastrointestinale, respiratorio, circolatorio.

Anche le risposte comportamentali hanno un ruolo importante nel bilancio idrosalino

Una volta rilasciato nel sangue raggiunge il rene, nella seconda parte del tubulo distale e del dotto collettore dove induce una risposta, raggiunge inizialmente un recettore accoppiato a proteina G, attraverso la produzione di un secondo messaggero, favorendo l'inserzione sulla membrana apicale di vescicole che contengono dei canali per l'acqua chiamati **ACQUAPORINA-2**, permettendo all'acqua di entrare attraverso la membrana apicale, dall'altro lato, sulla membrana basolaterale, ci sono altri canali chiamati **ACQUAPORINA-3** che faranno passare l'acqua nel capillare peritubulare. Senza l'acquaporina-2, la parete del tubulo distale e del dotto collettore sarebbe impermeabile all'acqua perché ci sono delle giunzioni strette tra le cellule che impediscono il passaggio attraverso la via paracellulare.

La funzione dell'ADH è di regolare la permeabilità della parete del dotto collettore all'acqua.

Il dotto collettore attraversa dalla corticale alla midollare. **NOTA! CHIEDE ALL'ESAME!**

**PARTICOLARITÀ:** Nell'interstizio della midollare c'è un gradiente osmotico che è una concentrazione dell'ambiente extracellulare che aumenta andando dalla parte più esterna (a contatto con la corticale) fino alla parte più interna. Questo gradiente è costituito da soluti quali sodio, cloruro, urea, e fanno sì che l'osmolarità del liquido extracellulare della midollare cresca passando dalla parte esterna (300 mOsm/L) a quella più interna (fino a 1400 mOsm/L).

Perché è presente questo gradiente?

Per la funzione dell'**ansa di Henle**, soprattutto di quei nefroni iuxtamidollari (l'ansa scende in fondo alla midollare e risale fino alla corticale).

L'ansa di Henle presenta:

- una **branca discendente**= presenta nella parete delle cellule che non attuano alcun trasporto attivo, ma è molto permeabile all'acqua
- una **branca ascendente**= la parete è più spessa, le cellule sono unite da giunzioni strette e la parete è impermeabile all'acqua, ci sono trasportatori attivi, in particolare c'è un trasportatore che trasporta contemporaneamente nella cellula un sodio, due cloruro e un potassio (NKCC, ovvero trasportatore sodio potassio 2 cloro). Sodio (tramite pompa sodio potassio ATPasi) e cloruro (grazie a trasportatori passivi) escono dal lato basolaterale, quindi nell'interstizio, e generano questa elevata osmolarità, mentre il potassio tende ad uscire da dove era entrato.

Il tratto ascendente coi suoi trasportatori attivi riescono a mantenere un certo gradiente osmotico grazie al trasporto di ioni, tuttavia non può superare un certo valore. Solitamente si può mantenere una differenza di concentrazione di circa 300 mOsm.

Tuttavia il gradiente all'interno della midollare può raggiungere i 1400 mOsm nell'interstizio, mentre il liquido che scorre all'interno del tubulo ha solo 300 mOsm...i trasportatori non riuscirebbero a sostenere tale differenza.

Come mantenere questa differenza di osmolarità?

L'**ANSA DI HENLE** gioca un ruolo fondamentale: è un **MOLTIPLICATORE CONTROCORRENTE** (e serve a produrre il gradiente osmotico della midollare).

Quando il liquido entra nel tratto discendente dell'ansa di Henle (300 mOsm), man mano che scende, le pareti del tubulo sono permeabili all'acqua e il liquido incontra nell'interstizio un'osmolarità via via maggiore e l'acqua esce dal tubulo secondo il suo gradiente osmotico.

Giunto all'**ansa di Henle**, il liquido avrà raggiunto la **stessa osmolarità** (1400 mOsm) dell'interno della midollare.

Il liquido che passa nel tratto ascendente sarà quindi molto concentrato e i trasportatori potranno lavorare su un liquido con una differenza di osmolarità minima rispetto all'interstizio, iniziano quindi a trasportare ioni nell'interstizio, mentre l'osmolarità del liquido all'interno del tubulo inizia a diminuire.

Arrivato in cima al tubulo ascendente, il liquido avrà raggiunto un'osmolarità di 100 mOsm (inferiore a quello del plasma), perché il tratto ascendente è impermeabile all'acqua (e quindi il liquido si diluisce, perdendo ioni).

**UREA**= molecola che deriva dalla deaminazione degli aminoacidi a livello epatico (si forma ammoniaca che poi verrà trasformata in urea sempre nel fegato). Viene eliminato a livello renale.

L'urea filtrata viene riassorbita a livello del tubulo prossimale, anche il tratto discendente dell'ansa di Henle è permeabile all'urea.

Invece il tratto ascendente, il tubulo distale e il primo tratto del dotto collettore sono impermeabili all'urea.

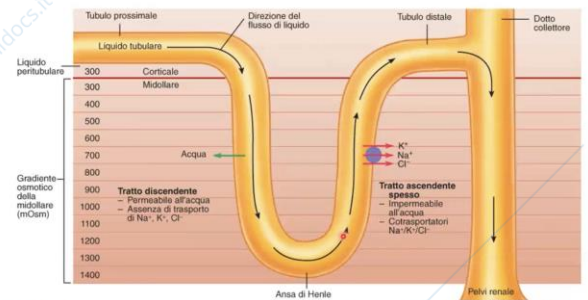
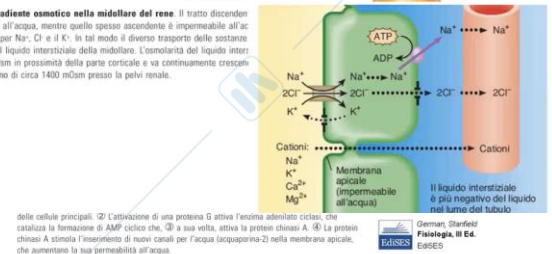


FIGURA 19.6 Il gradiente osmotico nella midollare del rene: il tratto discendente di Henle è permeabile all'acqua, mentre quello spesso ascendente è impermeabile all'acqua. Contiene trasportatori per  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  e  $\text{Cl}^-$ . In tal modo il diverso trasporto della sostanza gradiente osmotico nel liquido interstiziale della midollare. L'osmolarità del liquido interstiziale è di 300 mOsm in prossimità della parte corticale e va continuamente crescendo per raggiungere un massimo di circa 1400 mOsm presso la pelvi renale.



delle cellule principali. ② L'utilizzazione di una proteina G attiva l'enzima adenilato ciclasi, che catalizza la formazione di AMP ciclico che, a sua volta, attiva la proteina chinasi A. ③ La proteina chinasi A stimola l'inserimento di nuovi canali per l'acqua (acquaporina-2) nella membrana apicale, che aumentano la sua permeabilità all'acqua.

German, Starfield  
Fisiologia, 11 Ed.  
Elsevier

L'urea esce nel tratto profondo della midollare e contribuisce al mantenimento del gradiente osmotico.  
L'urea, in parte ritorna all'interno del tratto discendente dell'ansa di Henle.

**VASA RECTA:** sono capillari peritubulari nell'ansa di Henle dei nefroni iuxtamidollari (con l'ansa che scende fino in fondo alla midollare), questi capillari seguono l'andamento dell'ansa di Henle e prendono una forma a U. Teoricamente il sangue nei capillari tenderebbe a raccogliere i soluti all'interno della midollare e andrebbero a dissipare il gradiente osmotico...

Tuttavia ciò non avviene grazie alla conformazione di questi vasi e al fatto che il sangue all'interno della midollare è un flusso ridotto al minimo e non modifica il gradiente (il minimo necessario per nutrire le cellule della parete dell'ansa di Henle).

Grazie alla loro forma ad U, quando il sangue scende dalla corticale alla midollare, raccoglie i soluti (più concentrati nella midollare), quando risale fino alla corticale, rilascia di nuovo i soluti (**SCAMBIATORE CONTROCORRENTE**). Il gradiente non viene quindi modificato.

## GRADIENTE OSMOTICO DELLA MIDOLLARE (CHIEDE SPESSO ALL'ESAME!!!!)

Serve al rene per produrre (in caso di necessità) un'urina molto concentrata (compito del dotto collettore).

Il liquido che esce dall'ansa di Henle è molto diluito, finisce nel tubulo distale (che non assorbe acqua ma solo soluti), quindi il liquido si diluisce ulteriormente ed entra nel dotto collettore, il quale può essere impermeabile all'acqua in **assenza dell'ormone ADH**. L'urina finale al termine del dotto sarà diluita e con un volume grande.

Se è **presente l'ormone ADH** (la quantità di questo ormone determina la concentrazione dell'urina finale), il dotto collettore diventa permeabile all'acqua, il liquido incontra nell'interstizio un'osmolarità via via crescente e l'acqua seguirà il suo gradiente e uscirà dal tubulo. L'urina sarà molto concentrata e avrà un volume piccolo.

Il **RENE** può concentrare l'urina, l'osmolarità massima corrisponde alla massima osmolarità nella parte più profonda della midollare (1400 mOsm/L).

Eliminazione soluti= 600 mOsm al giorno.

$600/1400 = 0,42$  L/giorno

Minima concentrazione delle urine: 50 mOsm/L (12L di urina al giorno massimo)

**ADH** (o anche **vasopressina**, per via del suo effetto vasocostrittore)

C'è una relazione diretta tra osmolarità plasmatica e livelli di vasopressina nel plasma.

ADH stimola riassorbimento di acqua ma non di soluti (l'acqua assorbita va a diluire i nostri liquidi corporei)

Stimoli che influenzano il rilascio di ADH:

- Aumento dell'osmolarità
- Riduzione della PAM e del volume del plasma

Di notte l'ADH viene rilasciato in minor quantità/aumenta in caso di stress

## NOTA CLINICA

Diabete mellito= aumento della concentrazione plasmatica del glucosio e presenza di essi nelle urine (urine dolci)

Diabete insipido= diuresi e aumento di volume dell'urine (bassa concentrazione di cloruro di sodio)

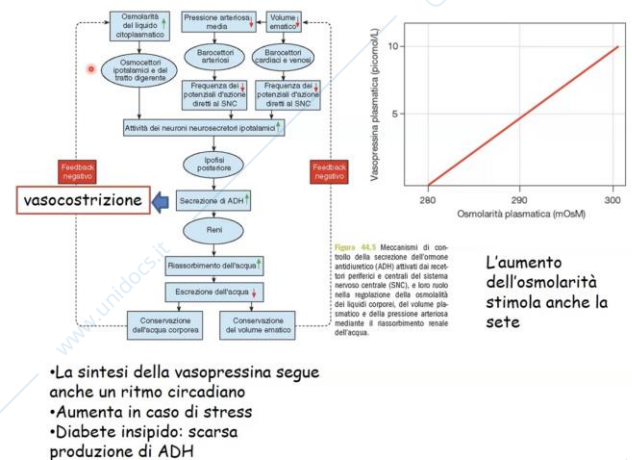
Es. dopo che mangiamo un pasto molto salato, l'osmolarità dei nostri liquidi corporei aumenta. Rilascio di ADH e riassorbimento di acqua, aumenta l'assunzione di acqua (per dissetarci), aumenta del volume del LEC che produce anche aumento della pressione arteriosa. Escrezione renale di acqua e sale e i riflessi cardiovascolari cercheranno di diminuire la pressione arteriosa.

Quindi mangiare cibi troppo salati provoca aumento della pressione arteriosa.

## BILANCIO DEL SODIO

Mantenere costante la concentrazione plasmatica di sodio.

È un **FATTORE** correlato al bilancio idrico, perché il riassorbimento di acqua è favorito dal gradiente osmotico che è prodotto nella maggior parte dei casi dal sodio. Quindi il riassorbimento di sodio è seguito da un riassorbimento di acqua. Per regolare i volumi circolanti e la pressione arteriosa spesso si agisce andando a regolare la quantità di sodio.



Se modifichiamo l'osmolarità dei liquidi extracellulari (LEC), questo produce flussi di acqua dalle cellule all'interstizio o viceversa (a seconda della modificazione di osmolarità).

In condizione di disidratazione grave, a livello renale verrà ridotta l'escrezione di acqua, inoltre verrà aumentata l'osmolarità dei liquidi circolanti con il riassorbimento di sali, permettendo alle cellule di rilasciare del liquido che finirà nell'interstizio e nel plasma allo scopo di ripristinare il volume dei liquidi circolanti.

La regolazione del riassorbimento di sodio avviene grazie all'**ALDOSTERONE** che agisce nella parte più distale del nefrone (dotto collettore compreso). Prima avviene un riassorbimento non regolato.

### ALDOSTERONE

Prodotto dalla corticale del surrene; è un ormone steroideo lipofilo che entra nelle cellule del dotto collettore, innesca la trascrizione nel nucleo, stimola la produzione di pompe sodio potassio ATPasi (lato basolaterale), canali per il sodio e canali per il potassio (membrana apicale).

#### Effetti di questo ormone:

Nella cellula c'è alta concentrazione di potassio e bassa di sodio, grazie alle pompe sulla membrana apicale, il sodio entra e il potassio esce, ma il sodio verrà secreto dalle pompe sodio potassio ATPasi sulla membrana basolaterale (il potassio invece entra in cellula).



Siti d'azione: parte terminale del tubulo distale, dotto collettore corticale