

“YOUTUBE: ABOUTPEPPE893
INSTAGRAM: PEPPE893
TELEGRAM: ABOUTPEPPE893
TIKTOK: PEPPE893”
FUNZIONE RENALE

I. FUNZIONE DI ESCREZIONE

Filtrare i liquidi extracellulari.

MANTENIMENTO DELL'OMEOSTASI

- a) Regolazione dell'osmolarità (concentrazione) per mantenere il normale volume cellulare in tutti i tessuti.
- b) Regolazione della composizione e dei volumi dei liquidi corporei.
- c) Regolazione dell'equilibrio elettrolitico.
 - c₁) ioni **inorganici**: Na⁺, K⁺, Cl⁻, HCO₃²⁻, H⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, PO₄³⁻ che devono essere in equilibrio con l'assunzione giornaliera.
 - c₂) ioni **organici**: escrezione dei prodotti intermedi del ciclo di Krebs.
- d) Regolazione dell'equilibrio acido – base.
 - d₁) pH: attuata dai sistemi tampone e dall'azione coordinata di polmoni e reni.

ESCREZIONE DEI PRODOTTI TERMINALI DEL METABOLISMO.

- a) urea (derivata dagli aminoacidi)
- b) acido urico (derivato dagli acidi nucleici)
- c) creatinina (derivata dalla creatina)
- d) prodotti terminali del sangue
- e) metabolici degli ormoni.

ELIMINAZIONE DELLE SOSTANZE ESTRANEE.

- a) farmaci
- b) pesticidi.

II. FUNZIONE ENDOCRINA

PRODUZIONE E SECREZIONE DI ORMONI

renina: attiva il sistema renina – angiotensina – aldosterone. Che regola la pressione arteriosa e l'equilibrio Na/K.

Calcitriolo (1,25 – diidrossi vitamina D₃): per il riassorbimento del Ca²⁺ nel tratto intestinale e la deposizione del Ca²⁺ nel tessuto osseo.

Eritropoietina: stimola la formazione di globuli rossi nel midollo osseo.

Prostaglandine

Chinine:

ANATOMIA FUNZIONALE MACROSCOPICA DEL RENE

Sono organi pari e retroperitoneali.

Sulla parete addominale posteriore.

Hanno due regioni: una chiara esterna detta **Corticale**; e una scura interna detta **Midollare**.

La midollare è suddivisa in 8 – 18 piramidi renali la cui base poggia sul confine cortico – midollare e l'apice forma la papilla che sporge nello spazio pelvico nel calice minore.

La pelvi è la regione espansa superiore dell'uretere che si suddivide in 2 – 3 calici maggiori che poi si suddividono in calici minori.

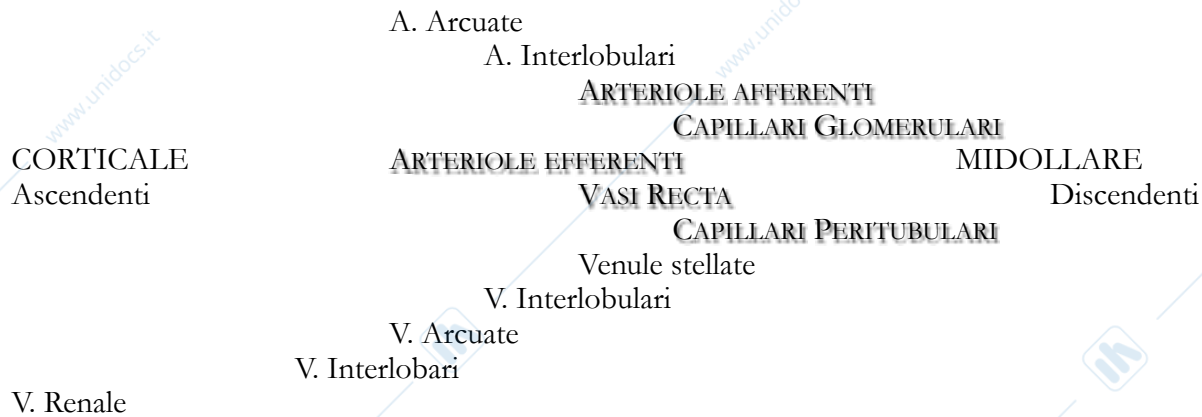
Le pareti dei calici e della pelvi e dell'uretere contengono muscolatura liscia.

Il flusso sanguigno ai reni ammonta del 25% (1.25 L/min).

ANATOMIA VASCOLARE:

A. Renale, entra seguendo l'uretere

A. Interlobari



ANATOMIA FUNZIONALE DEL NEFRONE

Il nefrone è l'unità funzionale del rene.

Ciascun rene contiene 1.2 milioni di nefroni.

È una struttura cava formata da un singolo strato di cellule.

Costituito da:

- a) Corpuscolo renale
A sua volta costituito da:
 1. un glomerulo contenente una rete di capillari glomerulari
 2. e una capsula di Bowmann.
- b) Tubulo prossimale
con un tratto a spirale e un tratto retto che scende nella midollare esterna.
- c) Ansa di Henle:

nei nefroni superficiali e juxtamidollari:	1. tratto retto del tubulo prossimale
	2. tratto sottile discendente
solo nei nefroni juxtamidollari:	3. tratto sottile ascendente
	4. tratto spesso ascendente
- c₁) Macula densa, segmento che decorre tra le arteriole afferente ed efferente del glomerulo.
- d) Tubulo distale
- e) Dotto collettore corticale
che si inoltra nella midollare:
 - dotto collettore della midollare esterna
 - dotto collettore della midollare interna.

Nefroni superficiali: nella regione corticale, hanno un'ansa di Henle corta e quindi non presentano il tratto ascendente. L'arteriola efferente si capillarizza in una rete di capillari peritubulari (trasportano O₂ e nutrienti, rimuovono H₂O e soluti riassorbiti immettendoli nel circolo sanguigno).

Nefroni juxtamidollari: in prossimità del confine cortico – midollare, con ansa di Henle lunga, hanno in più i vasi recta che discendono nella midollare e circondano i tratti ascendenti e i dotti collettori.

CITOLOGIA DELLE VARIE PARTI DEL NEFRONE

TUBULO PROSSIMALE E TUBULO DISTALE

Membrana apicale detta orletto a spazzola.

Membrana basale rivolta verso i vasi sanguigni, con invaginazioni dove sono presenti i mitocondri.

ANSA DI HENLE – TRATTI SOTTILI ASCENDENTE E DISCENDENTE

Hanno una superficie apicale e basolaterale poco sviluppate con pochi mitocondri.

TRATTO SPESSO ASCENDENTE E TUBULO DISTALE

sono ricchi di mitocondri.

DOTTO COLLETTORE

Contiene due tipi di cellule:

Cell. Principali, con membrana basolaterale poco invaginata e con pochi mitocondri.

Cell. Intercalate, con molti mitocondri.

DOTTO COLLETTORE DELLA MIDOLLARE INTERNA

Cellule specifiche con pochi mitocondri e poche invaginazioni.

ULTRASTRUTTURA DEL CORPUSCOLO RENALE

Formazione delle urine:

1° stadio – ultrafiltrazione – movimento passivo di un liquido dal capillare glomerulare alla capsula di Bowmann.

2° stadio – riassorbimento – della sostanza dal liquido tubulare al sangue.

3° stadio – secrezione – della sostanza dal sangue al liquido tubulare.

Il filtrato deriva dall'attività del corpuscolo renale.

Il glomerulo è una rete di capillari irrorati (entrata) da un'arteriola afferente e drenati (uscita) da un'arteriola efferente.

Sono rivestiti da cellule epiteliali dette podociti che formano il foglietto viscerale e parietale della capsula di Bowmann. Lo spazio compreso è detto spazio di Bowmann.

I podociti circondano la membrana basale che riveste le cellule endoteliali.

Endotelio capillare
Membrana basale
Pedicelli dei podociti

} formano la barriera di filtrazione

L'endotelio è fenestrato con pori di $\text{Ø } 50 - 100 \text{ nm}$

È permeabile all'acqua, Na^+ , Urea, glucosio e piccole molecole proteiche.

La membrana basale è una matrice porosa di proteine extracellulari (laminina, collagene IV).

È un'importante barriera per la filtrazione delle proteine plasmatiche.

I podociti sono endociti con attività fagocitaria

Con processi digitiformi detti pedicelli che circondano completamente la superficie esterna dei capillari.

Sono separati dalle fessure di filtrazione, che rallentano la filtrazione di alcune proteine e macromolecole che riescono a passare attraverso l'endotelio e la membrana basale.

Le cellule della barriera di filtrazione contengono glicoproteine caricate negativamente, così la parete del capillare glomerulare filtra sostanza in base alla loro dimensione e alla loro carica: il raggio effettivo di $18 - 36 (40) \text{ \AA}$.

Mesangio è costituito dalle:

cellule del mesangio

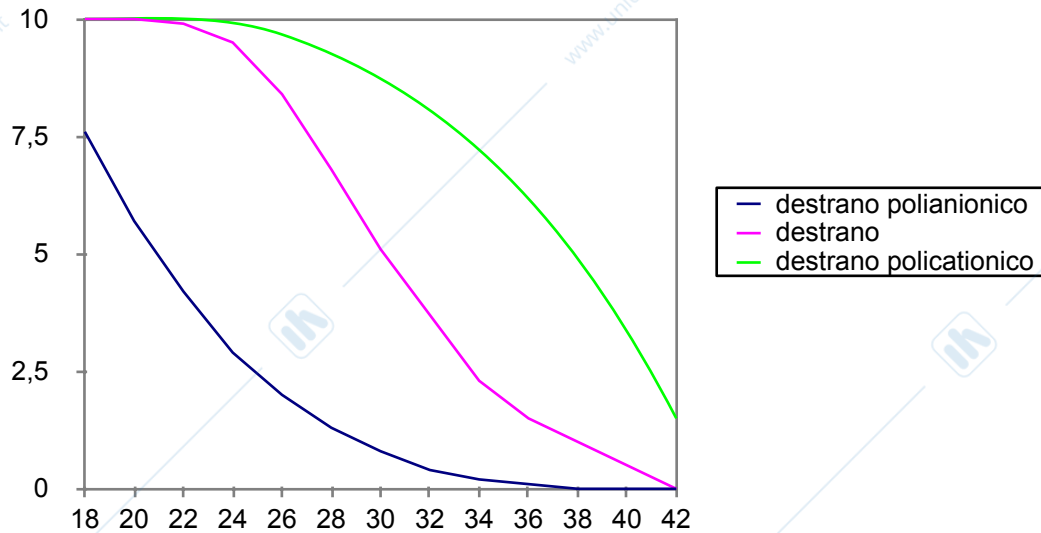
con struttura simile ai monoliti
circondano i capillari glomerulari
formano il supporto strutturale
secernano la matrice extracellulare
hanno attività fagocitaria
producono prostaglandine e citochine

hanno attività contrattile che influenza la velocità di filtrazione, regolandone il flusso.

cellule del mesangio extraglomerulare

situate all'esterno del glomerulo tra le arteriole afferente ed efferente
hanno attività fagocitaria.

INFLUENZA DI CARICA E DIMENSIONE SUL PASSAGGIO:



Fino a che il raggio è di $\sim 40\text{\AA}$ vi è sempre una certa quantità filtrata. Se viene aggiunta una carica anionica (-), l'andamento della curva cambia nettamente, anche per un raggio molto basso la quantità filtrata è molto inferiore.

Quindi la repulsione delle cariche negative è un fattore determinante dell'ultrafiltrazione.

PRESSIONI CHE CONSENTONO L'ULTRAFILTRAZIONE

$P_{osmotica}$ (o colloidale od oncotica) è la pressione dettata dall'ingombro delle proteine. Consente di staccare le proteine dal plasma.

$P_{idrostatica}$ vince le resistenze che si trovano a livello dei capillari glomerulari al passaggio del plasma.

Sono espresse dalle forze di Starling che promuovono il passaggio del liquido dal lume dei capillari glomerulari allo spazio di Bowman.

$P_{gl} = P_{idrostatica}$ all'interno del glomerulo

Favoriscono la filtrazione

$\pi_B = P_{oncotica}$ nello spazio di Bowman

$P_B = P_{idrostatica}$ nello spazio di Bowman

Sono in opposizione alla filtrazione

$\pi_{gl} = P_{oncotica}$ all'interno del glomerulo

I valori delle forze di Starling nell'arteriola Afferente:

$P_{gl} \sim 47 \text{ mmHg}$
 $\pi_B = 0 \text{ mmHg}$ non ci sono proteine
 $P_B \sim 10 \text{ mmHg}$
 $\pi_{gl} \sim 25 \text{ mmHg}$

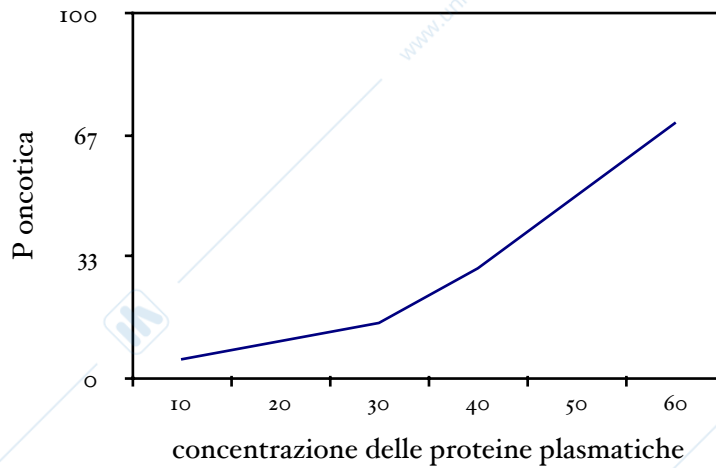
12 mmHg giustifica la formazione del filtrato

I valori delle forze di Starling nell'arteriola Efferente:

$P_{gl} \sim 45 \text{ mmHg}$
 $\pi_B = 0 \text{ mmHg}$
 $P_B \sim 10 \text{ mmHg}$
 $\pi_{gl} \sim 35 \text{ mmHg}$ perché la barriera trattiene le proteine

0 mmHg la filtrazione si blocca

CORRELAZIONE TRA LE PROTEINE PLASMATICHE E $P_{ONCOTICA}$



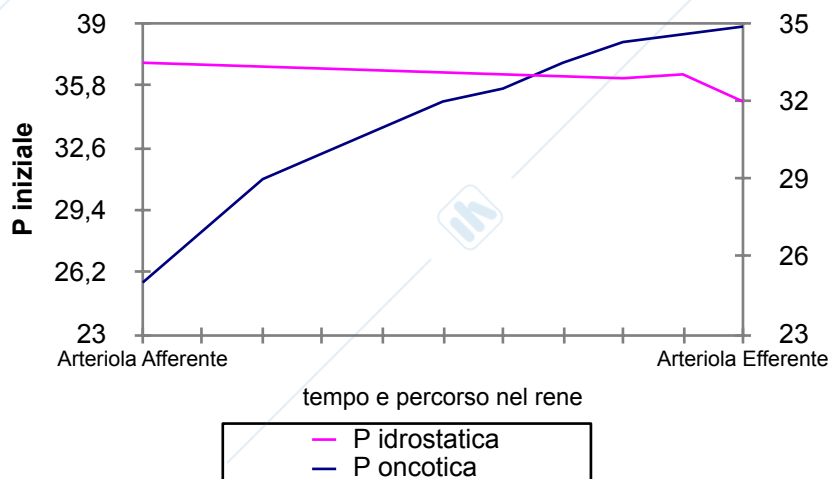
La funzione non è lineare: per basse [proteine] plasmatiche incrementa esponenzialmente.

La filtrazione è dovuta a due componenti:

- P idrostatiche $\Delta P = P_{gl} + P_B$
- P oncotiche $\Delta \pi = \pi_B + \pi_{gl}$

La PRESSIONE NETTA DI FILTRAZIONE (PNF) è data dalla differenza di queste due componenti:

$$PNF = \Delta P - \Delta \pi$$



Alle ascisse si ha il percorso del glomerulo dall'arteriola afferente a quella efferente. Sulle ordinate i valori delle P iniziali e finali

$$\Delta P = (P_{gl} - P_b) = (47 - 45) = 10 \Rightarrow \Delta P \approx 37 a 35$$

$$\Delta \pi = (\pi_{gl} - \pi_b) = (25 - 35) = -10 \Rightarrow \Delta \pi \approx 25 a 35$$

L'area tra ΔP e $\Delta \pi$ rappresenta la PNF.

$C_i =$

Il flusso plasmatico (Q) influenza la P oncotica:

se aumenta Q allora \downarrow P oncotica allora \uparrow PNF

se \downarrow Q allora \uparrow P oncotica e di conseguenza \downarrow PNF.

Il flusso plasmatico è responsabile del cambiamento di PNF.

Il flusso plasmatico può variare per modificazioni della P sistemica, ad esempio una emorragia che \downarrow P sistemica e quindi \downarrow Q oppure per un'ostruzione a livello venoso.

VELOCITÀ DI FILTRAZIONE GLOMERULARE DEL SINGOLO NEFRONE (SN GFR)

$$SN\ GFR = K_g \cdot PNF$$

K_g = coefficiente di filtrazione. È l'insieme delle caratteristiche morfologiche di ciascun glomerulo. K_g renale è 100 volte maggiore di qualsiasi altro distretto capillare; infatti la quantità di filtrato giornaliera nel rene è di 180 L.

Se la portata cardiaca è di 5 L, il sangue nel rene passa circa 60 volte al giorno \Rightarrow 125 mL/min.
 VELOCITÀ DI FILTRAZIONE GLOMERULARE (GFR) = 125 mL/min è la quantità di filtrato nell'unità di tempo.

RELAZIONE TRA PM E DIMENSIONE MOLECOLARE E IL RAPPORTO DI FILTRAZIONE

$$\left(\frac{\text{quantità filtrata}}{\text{quantità plasmatica}} \right) = K$$

$K \geq 1$ la sostanza è filtrata
 $K < 1$ la sostanza non è filtrata

Esempi:

Acqua	PM = 18	$K_g = 1$	$K = 1$
tutta l'acqua viene filtrata.			
Glucosio	PM = 180	$K_g = 3.6$	$K > 1$
viene completamente filtrato.			
Albumina sierica	PM = 69000	$K_g = 35.9$	$K < 0.01$
il PM sarebbe tale da lasciare passare la proteina ma il rapporto di filtrazione è minore di 1 perché la carica elettrica ne limita il passaggio, quindi la quantità filtrata è bassissima.			

RIASSUNTO:

- la formazione di filtrato è dato da una condizione morfologica (barriera di filtrazione) e la presenza delle forze di Starling.
- Il filtrato ha tutte le caratteristiche del plasma ma non contiene proteine perché esiste una repulsione delle cariche negative.

La reale distribuzione di anioni (-) e cationi (+) tra plasma e filtrato è diversa.

Le cariche negative vengono sostanzialmente trattenute nel plasma, creando uno squilibrio. Secondo l'equazione di Donnan le concentrazioni (esprese in milliEquivalenti su L) di plasma, di cationi e di anioni, devono essere uguali in qualsiasi compartimento (sia intra sia extra cellulari).

Anioni	Plasma	Ultrafiltrato	Cationi	Plasma	Ultrafiltrato
Cl ⁻	103	108	Na ⁺	142	135.5
HCO ₃ ²⁻	27	28.4	K ⁺	4	3.8
PO ₄ ⁻³	2	2	Ca ²⁺	5	2.5
Proteine	16	0	Mg ²⁺	3	1.5
	154	144.4		154	142.8

Nel plasma vi è equilibrio tra le concentrazioni di anioni e cationi.

Nell'ultrafiltrato invece c'è squilibrio.

I polianioni vengono infatti respinti dalla membrana basale e anche i polianioni si abbassano rispetto al plasma.

Il prodotto tra cationi e anioni in un comparto deve essere uguale al prodotto in un altro comparto. Infatti nell'ultrafiltrato si hanno degli incrementi

Cl⁻ plasma = 103 mEq/L Cl⁻ ultrafiltrato = 108 mEq/L

HCO₃²⁻ plasma = 27 mEq/L HCO₃²⁻ ultrafiltrato = 28.4 mEq/L

Il rapporto è sempre uguale:

$$\frac{[Cl^-]_{ultrafiltrato}}{[Cl^-]_{plasma}} = \frac{103}{108} > 1 \qquad \frac{[HCO]_{ultrafiltrato}}{[HCO]_{plasma}} = \frac{28.4}{27} > 1$$

i cationi compensano, diminuendo.

MISURA DELLA SN GFR

SN GFR è soggetta a variazioni che dipendono dal K_g = indice della funzionalità renale!!!

Se la quantità di sostanza **escreta** nel tempo t è uguale alla quantità **filtrata** nel tempo t allora:

$$\frac{[x]_u \cdot V_u}{t} = \frac{[x]_{pl} \cdot V_{pl}}{t}$$

dove $[x]_u$ = concentrazione della sostanza nelle urine

$[x]_{pl}$ = concentrazione della sostanza nel plasma

V_{pl} = Volume del plasma

V_u = Volume dell'urina

V_{pl}

t = velocità di filtrazione plasmatica.

GFR (VELOCITÀ DI FILTRAZIONE RENALE)

$$\frac{V_{pl}}{t} = \frac{[x]_u \cdot V_u}{[x]_{pl} \cdot t}$$

la sostanza utilizzata per misurare la velocità è l'insulina (polimero del fruttosio PM=5000).

- 1) infondere una quantità nota di insulina
- 2) prelevare il sangue, per ottenere $[x]_{pl}$
- 3) raccogliere l'urine, per ottenere sia V_u sia $[x]_u$

si calcola infine la GFR.

Le qualità della sostanza utilizzata sono:

- deve essere liberamente filtrata dal glomerulo
- non deve essere né riassorbita né secreta dal nefrone
- non deve essere metabolizzata, né prodotta dal rene
- non deve essere tossica
- non deve produrre alterazione della GFR.

VALORI DELLA GFR

convenzionale 125 mL/min.

nei giovani ~ 118 mL/min

nel bambino e nell'anziano è minore perché nel primo i reni non sono ancora completi, nel secondo non tutti i nefroni sono funzionanti.

PRINCIPALI MECCANISMI CHE MODIFICANO LA GFR

Vasi

1. variazioni della resistenza della Afferente:

$$\downarrow R \Rightarrow P_{gl} \uparrow \uparrow GFR$$

$$\uparrow R \Rightarrow P_{gl} \downarrow \downarrow GFR$$

2. variazioni della resistenza della Efferente:

$$\downarrow R \Rightarrow P_{gl} \downarrow \downarrow GFR$$

$$\uparrow R \Rightarrow P_{gl} \uparrow \uparrow GFR$$

3. variazioni della P nell'arteriola renale:

$$\uparrow P_a \Rightarrow P_{gl} \uparrow \uparrow GFR$$

$$\downarrow P_a \Rightarrow P_{gl} \downarrow \downarrow GFR$$

Fattori

1. variazione del K_g :

$$K_g \propto GFR \quad (\text{vasodilatatori})$$

$$K_g \propto GFR \quad (\text{vasocostrittori e } n^\circ \text{ dei capillari filtrati})$$

2. variazioni della P_{gl} :

$$P_{gl} \propto GFR \quad (\text{emorragia o variazione della R nelle arteriole})$$

$$P_{gl} \propto GFR \quad (P_a \text{ o variazione della R nelle arteriole})$$

3. variazioni della π_{gl} :

$\pi_{gl} \propto GFR$ (le variazioni di P oncotica nel glomerulo dipendono da alterazioni del metabolismo proteico a livello extrarenale. Es: glomerulo-nefrite $\propto \pi_{gl}$).

4. variazioni della P_B :

$$P_B \propto GFR \quad (\text{es. ostruzione acuta delle vie urinarie} = \text{calcolo renale})$$

$$P_B \propto GFR$$

PRESSIONE IDROSTATICA E PNF

PNF dipende da due elementi:

P idrostatica ΔP e P oncotica $\Delta \pi$

$$(1) \quad PNF = \Delta P - \Delta \pi$$

La ΔP è data da $P_{gl} + P_B = \text{costante}$.dove P_{gl} è soggetta a variazioni perché dipende dal flusso ematico. P_{gl} si ottiene dalla differenza tra il flusso in entrata (afferente) e il flusso in uscita (efferente). $\Delta P = V_A - V_E$ dove V_A è il flusso nell'arteriola afferente e V_E è quello della efferente.Questi due flussi dipendono dalla P che vige nell'arteriole e dalla resistenza nelle arteriole.

$$V_A = \frac{P_a}{R_a} \quad V_E = \frac{P_e}{R_e} \quad \text{allora:} \quad \Delta P = \frac{P_a}{R_a} - \frac{P_e}{R_e}$$

quindi sostituendo in (1):

$$(2) \quad PNF = \frac{P_a - P_{gl}}{R_a - R_{gl}} - \frac{P_{gl} - P_e}{R_{gl} - R_e}$$

 R_{gl} è la resistenza del glomerulo, confrontata con R_a e R_e è trascurabile e può essere eliminata. P_{gl} è la P nel glomerulo, non è misurabile possiamo considerarla come valore medio tra P_a e P_e

$$P_{gl} = \frac{P_a - P_e}{2}$$

Quindi sostituendo in (2):

$$PNF = \frac{P_a - \left(\frac{P_a - P_e}{2}\right)}{R_a} - \frac{\left(\frac{P_a + P_e}{2}\right) - P_e}{R_e} = \frac{2P_a - P_a - P_e}{2R_a} - \frac{P_a + P_e - 2P_e}{2R_e} = \frac{1}{2} \left[\left(\frac{P_a - P_e}{R_a}\right) - \left(\frac{P_a - P_e}{R_e}\right) \right]$$

quindi PNF dipende da P_a e P_e . P_a è dettata dalla P sistemica in modo direttamente proporzionale

$$P_{\text{sist.}} \propto PNF$$

$$\propto P_{\text{sist.}} \propto PNF$$

 P_e è P venosa $\propto P_e \propto PNF$

$$\propto P_{\text{venosa}} \propto P_e \propto PNF$$

FLUSSO EMATICO RENALE (RBF)

RBF = 1200 mL/min.

Corrisponde al 20 – 25% della portata cardiaca.

FLUSSO PLASMATICO RENALE (RPF)

Può essere ricavato introducendo il concetto di ematocrito (Het) che è il rapporto percentuale tra parte corpuscolata e il volume totale del sangue.

$$\begin{aligned} \text{Het} &= 0.44 - 0.45 \quad \text{♂} \\ &= 0.41 - 0.43 \quad \text{♀} \end{aligned}$$

il RPF è dato dalla differenza del flusso ematico e la parte corpuscolata.

$$\text{RPF} = \text{RBF} (1 - \text{Het}) = 1200 \text{ mL/min} (1 - 0.45) = 660 \text{ mL/min.}$$

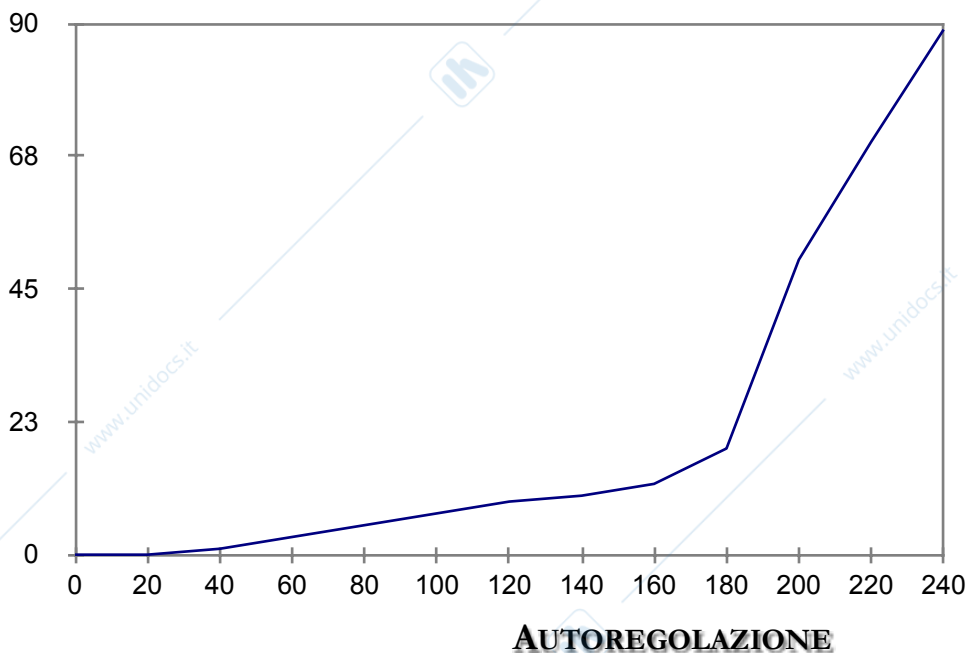
Indice funzionale: FRAZIONE DI FILTRAZIONE

$$\text{FF} = \frac{\text{GFR}}{\text{RPF}} = \frac{125}{660} = 0.19 \Rightarrow 19\%$$

Dell'enorme quantità di plasma che arriva solo il 19% viene filtrato.

Il restante 81% passa dai capillari glomeruli ai capillari peritubulari e ritorna nella circolazione sistemica attraverso la v. renale.

La parte maggiormente perfusa è la corticale, mentre la midollare ha maggior resistenza a causa dei vasi recta.



In teoria ad ogni variazione del flusso dovrebbe corrispondere una modificazione della quota filtrata, ma non è così.

Per una P arteriosa tra 60 – 180 mmHg la quota filtrata è relativamente costante.

Se la P > 180mmHg, la quota filtrata incrementa esponenzialmente.

Deve quindi esistere un meccanismo di autoregolazione del flusso.

MECCANISMI DI

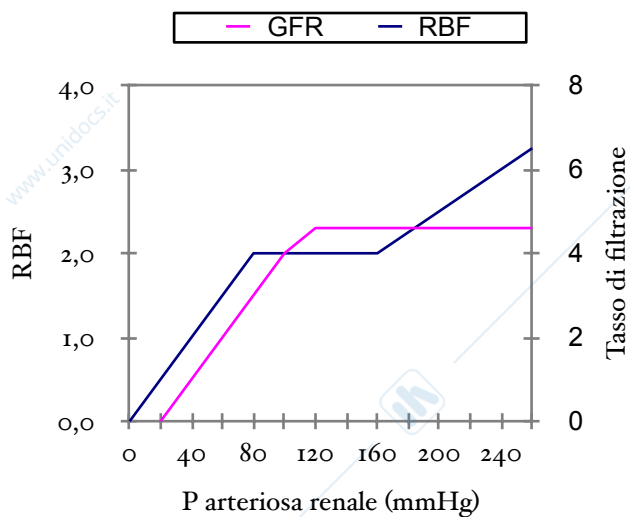
AUTOREGOLAZIONE

Questi meccanismi evitano che il rene sia sottoposto a variazioni di perfusione che comprometterebbero la funzionalità (filtrazione).

Sono **tre** sistemi **intrinseci**:

1. Meccanismo miogeno.
2. Feedback tubulo – glomerulare.
3. Feedforward glomerulo – tubulare.

1. MECCANISMO MIOGENO.



È dovuto ad una proprietà intrinseca della muscolatura liscia vascolare, che tende a contrarsi quando viene stirata.

Per P basse $< 80\text{mmHg}$, la funzione è lineare.

Per $80\text{mmHg} < P_a < 180\text{mmHg}$, la funzione è costante.

Per P alte, $> 180\text{mmHg}$, la funzione è esponenziale.

Quando la P arteriosa aumenta, l'arteriola afferente si distende e la muscolatura si contrae; la variazione della resistenza arteriosa annulla l'aumento pressorio e il flusso ematico attraverso i capillari glomerulari e la GFR rimangono costanti.

$$\frac{T}{r}$$

Questo accade per la Legge di Laplace $P \propto \frac{T}{r}$, cioè

$$T = P \cdot r \text{ (se } \uparrow P \Rightarrow \downarrow R).$$

APPARATO JUXTAGLOMERULARE

È collocato in corrispondenza del glomerulo tra il ramo afferente e il ramo efferente.

È costituito da:

- MACULA Densa del tratto ascendente spesso (ansa di Henle)
- CELLULE MESANGIALI EXTRAGLOMERULARI
- CELLULE GRANULARI che secernano renina: la Renina è un enzima capace di trasformare α_2 -globulina in angiotensinogeno in angiotensina I, che viene convertita da un enzima a livello polmonare in angiotensina II (vasocostrittore).

2. FEEDBACK TUBULO - GLOMERULARE

Aumentando la P arteriosa, aumenta la GFR e quindi il filtrato.

Aumenta anche la concentrazione di elettroliti che escono dal glomerulo e scorrono nel tubulo. A livello della macula densa viene rilevata la velocità di assorbimento degli elettroliti. Viene generato un segnale che viene captato a livello delle cellule granulare che secernano renina. Così viene attivato un sistema di reazione a cascata che porta alla formazione di angiotensina II \Rightarrow questo agisce sulla afferente provocando vasocostrizione, che provoca un abbassamento della P arteriosa, e quindi un abbassamento della GFR e l'abbassamento del filtrato, si abbassa la concentrazione degli elettroliti e si ripristina l'equilibrio.

Così viene garantito all'organo un regolare flusso.

Il sistema si abbassa sul segnale che proviene dall'organo stesso.

Si pensa che il segnale sia NaCl.

A livello del tubulo prossimale il Na^+ viene riassorbito indipendentemente dal Cl^- mentre nel ramo ascendente dell'ansa di Henle, Na^+ e Cl^- vengono assorbiti in coppia.

Bloccando a livello dell'ansa, ci sono modificazione nel rilascio di renina, mentre non ci sono bloccando il tubulo prossimale.

L'azione dell'angiotensina II si esplica nell'afferente.

La renina rilasciata a valori pressori di 140 – 160 mmHg, è bassissima.

A valori di pressione bassa, la renina ha picchi più elevati. Quindi viene attivata anche quando la P arteriosa raggiunge bassi valori (emorragia).

Con P arteriosa bassa, la renina ha effetto sulla efferente, vasocostringendola, si abbassa il flusso di uscita e si conserva una P di diuresi che consente la filtrazione.

Per P 90 mmHg $< P_a < 120$ mmHg, la renina viene attivata seconda il feedback tubulo – glomerulare.

Per $P_a < 60$ mmHg, il sistema renina viene potenziato e agisce sull'efferente con ripristino della frazione di filtrazione (FF).

3. FEEDFOREWARD GLOMERULO - TUBULARE

Il meccanismo Forward risponde ad un segnale aumentato o diminuito, mantenendolo tale.

Quindi aumentando GFR \Rightarrow \uparrow il filtrato \Rightarrow il meccanismo risponde con un aumento dello stesso segno, aumentando il riassorbimento del filtrato.

A livello del tubulo distale le quantità sono costanti.

Il sistema agisce sul filtrato ma non direttamente sul flusso.

Esempio: se \downarrow GFR del 50% \Rightarrow \downarrow 50% il riassorbimento del filtrato.

Se \uparrow GFR del 30% \Rightarrow \uparrow 30% il riassorbimento.

MECCANISMO DI REGOLAZIONE

I reni sono innervati:

le arteriole afferenti ed efferenti da fibre simpatiche, e hanno una regolazione nervosa e una endocrina.

REGOLAZIONE ENDOCRINA

✓ dovuta alle PROSTAGLANDINE (PGE).

Derivano dall'ossidazione dell'acido arachidonico. Sono prodotte dal rene stesso a livello midollare.

Funzionano come ormoni ad azione paracrina. (Il bersaglio è lo stesso rene).

Sono dei vasodilatatori, e la loro attività è strettamente connessa al sistema renina – angiotensina.

Per lo stesso segnale, \uparrow di renina (vasocostrittore) - \uparrow PGE \Rightarrow si crea un equilibrio fra i due effetti.

La PGE ha un controllo più ampio. (Non solo il rene).

✓ FATTORI VASOATTIVI

Altri fattori agiscono direttamente sul coefficiente di filtrazione (Kg).

Sono quasi tutti ormoni.

Agiscono sulle cell. mesangiali che liberano o stimolano la liberazione di angiotensina II.

PARATORMONE – ANGIOTENSINA II – INSULINA.

INNERVAZIONE RENALE

Fibre simpatiche: (IL RENE NON È INNERVATO DAL PARASIMPATICO).

Originano dal plesso celiaco.

Sono fibre adrenergiche che innervano il parenchima renale e liberano NORADRENALINA e DOPAMINA.

Decorrono in prossimità delle cell. muscolari lisce dei vasi ematici fino alle arteriole.

Innervano le cell. granulare nell'apparato Juxtaglomerulare;

alcune fibre innervano i tubuli:

- ansa di Henle
- tubuli distali
- tubuli prossimali
- dotti collettori.

REGOLAZIONE NERVOSA

Sistema nervoso simpatico è sensibile alle variazioni pressorie grazie ai barocettori che mandano segnali al NUCLEO DEL TRATTO SOLITARIO provocando vasocostrizione e inibendo il N. vago (parasimpatico).

Ha azione ubiquitaria \Rightarrow avviene sia sulla afferente che efferente questo dovrebbe portare ad una diminuzione del filtrato (vasocostrizione \Rightarrow \downarrow GFR)

L'indice di funzionalità renale è la Frazione di Filtrazione (FF) che dipende dalla Velocità di Filtrazione Glomerulare (GFR) e dal Flusso Plasmatico Renale (RPF) e indica la quantità di filtrato prodotto in rapporto al flusso che raggiunge il rene.

$$FF = \frac{GFR}{RPF}$$

L'azione del simpatico fa diminuire la GFR di un certo valore, il flusso ematico diminuisce di molto perché la vasocostrizione è a monte e a valle.

Quindi FF rimane di un valore buono!

Il simpatico è in grado di garantire un apporto di sangue minimo che consente la filtrazione.

Il raggio di azione di tutti i meccanismi di regolazione:

80 90 100 110 120 130 140 150 160 170 180 P arteriosa

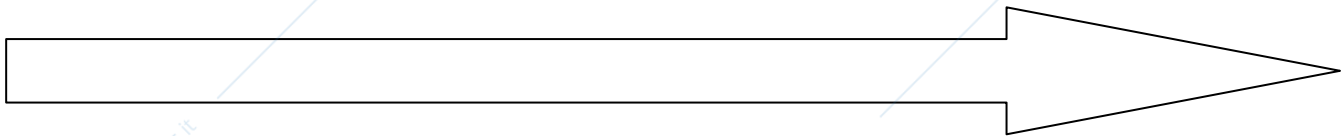


Il sistema miogeno, il sistema di feedback tubulo - glomerulare e il sistema di renina - angiotensina si

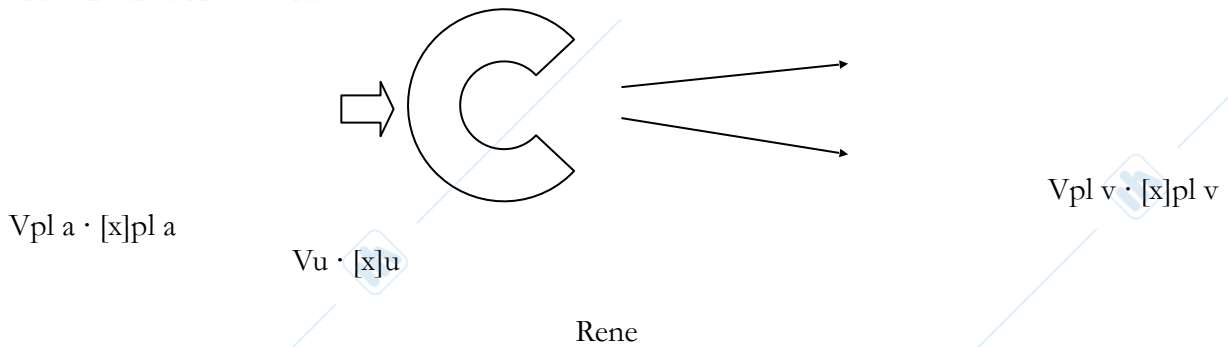
sovrappongono a livelli di P arteriosa tra 80 e 120 mmHg.

L'azione delle PGE modula l'attività vasocostrittiva dell'angiotensina II e la produzione di renina e influiscono sul riassorbimento idrico.

Il meccanismo di feed - forward influisce sul riassorbimento.



RAPPORTO DI ESTRAZIONE



$V_{pl a}$ = flusso plasmatico arterioso (mL/min)

$V_{pl v}$ = flusso plasmatico venoso (mL/min)

V_u = flusso urinario (mL/min)

$[x]_{pl a}$ = concentrazione di sostanza nel plasma arterioso (mg/mL)

$[x]_{pl v}$ = concentrazione di sostanza nel plasma venoso (mg/mL)

$[x]_u$ = concentrazione di sostanza nelle urine (mg/mL).

Rappresenta il flusso di x che passa dal plasma alle urine.

Il $V_{pl a}$ per la $[x]_{pl}$ passa al rene e produce un secreto, quindi si ha un flusso urinario per la $[x]_u$ e un flusso venoso per la $[x]_{pl}$.

Ogni sostanza presente nel plasma passa nel nefrone e viene scomposta. Il rapporto di estrazione (Ex) è:

$$Ex = \frac{V_u \cdot [x]_u}{V_{pl a} \cdot [x]_{pl a}}$$

indica l'attitudine della sostanza alla filtrazione.

$0 \leq Ex \leq 1$

$Ex = 0$ non è in grado di essere filtrata.

$Ex = 1$ è completamente filtrata.

$$V_u [x]_u = V_{pl a} \cdot [x]_{pl a} - V_{pl v} [x]_{pl v}$$

e quindi:

$$ex = \frac{V_{pl a} [x]_{pl a} - V_{pl v} [x]_{pl v}}{V_{pl a} \cdot [x]_{pl a}}$$

$$V_{pl\ a} = 660 \text{ mL/min (RPF)}$$

$$V_u = 1 - 3 \text{ mL/min}$$

$$V_{pl\ v} = 99.7\% V_{pl\ a} \Rightarrow V_{pl\ v} = V_{pl\ a}$$

$$Ex = \frac{[x]_{pl\ a} - [x]_{pl\ v}}{[x]_{pl\ a}}$$

Se $[x]_{pl\ a} > [x]_{pl\ v}$ Ex si avvicina a 1.

Se $[x]_{pl\ a} < [x]_{pl\ v}$ Ex si avvicina a 0.

Se $[x]_{pl\ v} = 0$ Ex = 1. La sostanza viene completamente filtrata. Non si trova a livello venoso.

Se $[x]_{pl\ a} = [x]_{pl\ v}$ Ex = 0. La sostanza non viene filtrata.

CLEARANCE RENALE

- ✓ Indica la quantità di una sostanza per cui è presente nelle stesse concentrazioni sia nel plasma sia nell'urina.
- ✓ Corrisponde al Volume di plasma depurato di una certa sostanza dal rene nell'unità di tempo.
- ✓ È una misura empirica che si avvicina alla realtà e fornisce informazioni sulla funzionalità renale. È quindi un volume virtuale.

Si possono usare diverse sostanze, il processo è:

1. infondere la sostanza in quantità nota.
2. prelevare il sangue e misurare la $[x]$ nel plasma.
3. raccogliere le urine e misura la $[x]$ nelle urine.

Si può utilizzare:

INSULINA

Polimero del fruttosio (PM 5000); sostanza esogena.

$$\text{Clearance dell'insulina: } C_i = \frac{V_u \cdot [i]_u}{[i]_{pl} \cdot \frac{[i]_{filtrata}}{[i]_{pl}}}$$

Il coefficiente di estrazione = $\frac{[i]_{filtrata}}{[i]_{pl}} = 1.06$. Viene filtrata tutta l'insulina.
 $C_i = 118 \text{ mL/min.}$

a. $U_x > P_x \Rightarrow C_x > C_i$

La $[x]_u > [x]_{pl}$; la sua clearance (C_x) sarà maggiore di quella dell'insulina.

Allora si ha un passaggio dai capillari peritubulari al lume tubulare, nelle urine si avrà la sostanza filtrata e sostanza secreta.

b. $U_x < P_x \Rightarrow C_x < C_i$

Alcune parti del tubulo promuovono un meccanismo di riassorbimento, una parte della quantità filtrata nel letto peritubulari passa nel letto venoso.

Quando il riassorbimento è massimo, a livello urinario non è presente la sostanza anche se viene filtrata. $C_x = 0 \Leftrightarrow C_x < C_i$

Allora con $C_x = 0$ si possono avere due casi:

1. La sostanza NON viene filtrata. (es. proteine).
2. La sostanza è filtrata e completamente assorbita. (es. glucosio).

In questa situazione, $C_x < C_i$, non si può sapere se la sostanza è stata solo assorbita, perché potrebbe anche essere stata esposta a secrezione (es. Urea) ma in maniera inferiore al riassorbimento.

Qui c'è la differenza tra K_g (coefficiente di filtrazione) e il coefficiente di estrazione:

K_g = quantità filtrata rispetto alla quantità presente nel plasma.

Coeff. di estrazione = indice di funzionalità, cioè su quanto è avvenuto lungo il tubulo.

c. $U_x \equiv P_x \Rightarrow C_x \equiv C_i$

La sostanza è filtrata.

CREATINA

È una sostanza endogena, deriva dal metabolismo muscolare della creatina. Viene completamente eliminata.

PAI

Sostanza esogena. Acido P – amminoippurico. È un anione organico che può essere usato per misurare il flusso plasmatico renale (RPF). Non è presente nell'organismo.

C del PAI viene utilizzata per calcolare RPF e viene calcolata con un valore di circa 660 mL/min.

Il flusso ematico effettivo è del 10% in meno di quello reale!

Conoscendo RPF che corrisponde alla clearance del PAI si può calcolare RBF:

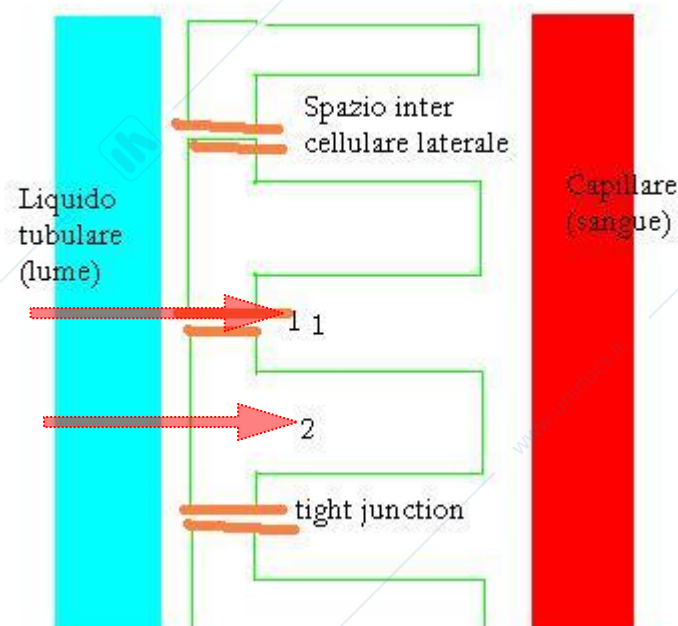
$$RBF = \frac{C_{pai}}{1 - H_{et}} = \frac{660}{1 - 0.45} = 1200 \text{ mL/min.}$$

MECCANISMI DI TRASPORTO

La maggior parte del carico filtrato viene recuperato.

Questo avviene a livello TUBULARE attraverso il trasferimento di sostanze da un comparto all'altro.

Le cellule renali sono unite tra loro mediante tight junction, giunzioni che costituiscono una barriera che separa la membrana apicale da quelle basolaterale. Lateralmente le cellule sono separate tra loro dagli spazi intercellulari.



1. TRASPORTO PARACELLULARE

Le giunzioni possono essere più o meno strette determinando il grado di permeabilità di selezione delle sostanze.

2. TRASPORTO TRANS CELLULARE

Attraverso la cellula.

Le modalità sono:

a. Filtrazione

b. Diffusione semplice

Vengono trasferiti soluti liposolubili con larghezza $< 8 \text{ \AA}$.

Va a favore di gradiente: se la concentrazione di a è maggiore della concentrazione di b allora la sostanza passa da A a B.

La soluzione va dal comparto con concentrazione maggiore a quello con concentrazione minore.

$$J_{ab} = \frac{mRTA[x]}{\text{spessoremembrana}} \quad (m =$$

Va a favore del gradiente elettrico, che determina il flusso:
condizioni che facilitano il trasferimento dalla superficie; A = dove viene trasferito; R = costante dei gas; T = temperatura assoluta).

c. TRASPORTO CARRIER – MEDIATO

Dipende dalla specificità, dalla saturazione. Dipendenza termica.

Richiede una temporanea fissazione alla membrana (E – S).

Può essere realizzato in diversi modi:

c 1) DIFFUSIONE FACILITATA

Utilizzata da sostanze polari con larghezza > 8 Å.

Il trasferimento tende sempre a raggiungere un equilibrio

$$[x]A > [x]B \Rightarrow A \rightarrow B \text{ fino a che } [x]A = [x]B.$$

La temporanea fissazione con il substrato è uguale e sottoposta ad una cinetica di legame di tipo enzimatico. Il legame ES è caratterizzato da una costante di dissociazione $K_{s1} = K_{s2}$, cioè sono uguali nei due comparti, c'è la stessa probabilità che si leghino o che si dissocino.

c 2) TRASPORTO ATTIVO PRIMARIO.

Le K_s sono diverse e quindi il trasporto va in un verso.

Necessita di energia (ATP), (es: pompa Na/K – ATPasica), collocata nel versante basolaterale.

Ha una struttura proteica formata da due subunità:

α = PM 100000 KD che contiene siti di legame per ATP, Na e K.

β = PM 50000 KD.

Provvede al trasferimento di 3 Na⁺ fuori dalla cellula e 2 K⁺ dentro la cellula.

Le tappe sono:

1. C'è alta affinità per il Na⁺ e bassa per il K⁺.
Il Na⁺ si attacca all'interno del sito specifico.
2. Il legame crea la condizione per la fosforilazione con liberazione di energia.
3. L'affinità per il Na⁺ diminuisce e il Na⁺ si libera nello spazio extracellulare.
Aumenta l'affinità per il K⁺ che si lega
4. Il canale si defosforila.
5. L'affinità per K⁺ diminuisce e il K⁺ viene liberato nello spazio intracellulare.
Aumenta l'affinità per il Na⁺.

Questa pompa ha bisogno di ATP e Mg²⁺.

È una pompa elettrogenica e osmotica.

c 3) TRASPORTO ATTIVO SECONDARIO.

Il Na⁺ si muove secondo gradiente di concentrazione e secondo gradiente elettrico.

Senza spesa energetica.

La quantità mossa consente un trasporto secondario.

Il canale possiede un sito di legame per il Na⁺ e un secondo sito per la sostanza che deve passare.

Esistono due modalità:

1. SIMPORTO O CO – TRASPORTO.

Na⁺ e sostanza vanno nella stessa direzione. Il legame Na – sito aumenta l'affinità per l'altra sostanza.

2. ANTIPORTO O CONTRO – TRASPORTO.

Na⁺ e sostanza vanno nella direzione opposta.

Il legame Na – sito diminuisce l'affinità per l'altra sostanza che si muove in senso opposto.

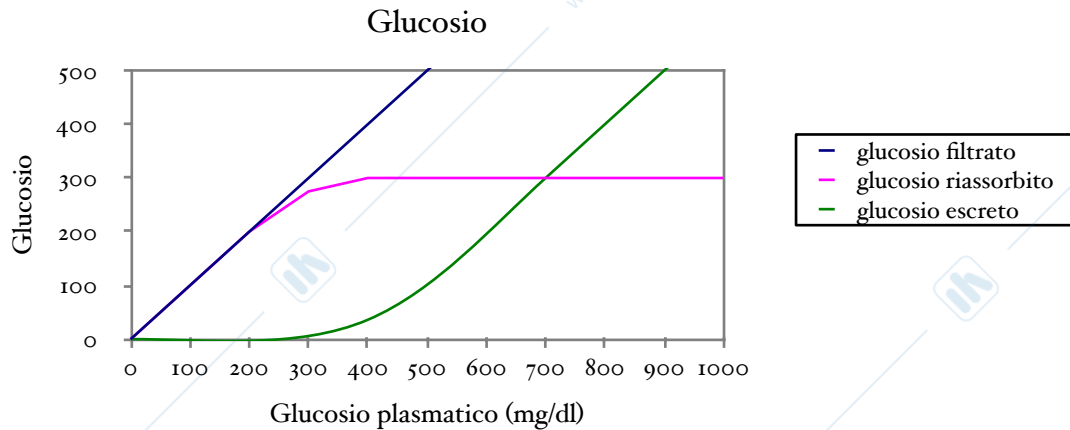
In generale se la sostanza va dal lume all'interstizio si parla di RIASSORBIMENTO.

Se va dall'interstizio al lume si parla di SECREZIONE.

d. TRASPORTO MASSIMO O TM.

Utilizza gli stessi meccanismi ma con modifiche:

riguarda sostanze presenti nel carico filtrato ma NON nelle urine; quindi devono essere riassorbite.



Il glucosio filtrato: aumenta la concentrazione di glucosio nel plasma, aumenta il carico filtrato (carico filtrato = $GFR \cdot [glu]_{pl}$) quindi della quantità di filtrato nell'unità di tempo.

Il glucosio riassorbito: fino ad un certo valore corrisponde al glucosio filtrato; quindi entro una certa concentrazione di glucosio plasmatico, tutto quello filtrato viene assorbito. Dopo un certo valore, la concentrazione di glucosio plasmatico aumenta e la quota di glucosio riassorbito diventa costante.

Il glucosio escreto: a basse concentrazioni di glucosio plasmatico è assente (< 200 mg/dl); per valori > 200 , il glucosio comincia a comparire nelle urine. Per valori > 500 mg/dl, la quantità escreta è direttamente proporzionale a quella plasmatica.

Il glucosio è trasportato da un carrier e si lega alla porzione della membrana con orletto a spazzola del tubulo contorto. Questi carrier sono a numero finito quindi una volta saturati il riassorbimento è costante.

La quantità massima di glucosio plasmatico che può essere riassorbito è di circa 375 mg/dl, detto TM del sistema. Oltre questo valore, il sistema è completamente saturato.

I due andamenti curvilinei sono detti splay. Prima di raggiungere il valore TM di 375, la quota riassorbita è minore di quella filtrata e alla diminuzione della quota riassorbita corrisponde l'inizio di uno splay dell'escreto: man mano che inizia a diminuire la quantità riassorbita, inizia a comparire glucosio nell'urina.

La SOGLIA RENALE è di circa 200 mg/dl, indica la perdita di glucosio sia riassorbito sia escreto.

$$\text{Costante di associazione} = K = \frac{[\text{carrier}] \cdot [\text{Glu}]}{[\text{C} - \text{G}]}$$

Quindi: quando $[\text{Glu}]$ è bassa, tutti i carrier sono liberi; $\uparrow [\text{Glu}]$, $\uparrow [\text{C} - \text{G}]$ allora $\downarrow K$ e l'affinità a legare il glucosio. Quindi aumenta il glucosio che può essere perso per riassorbimento e per escreto.

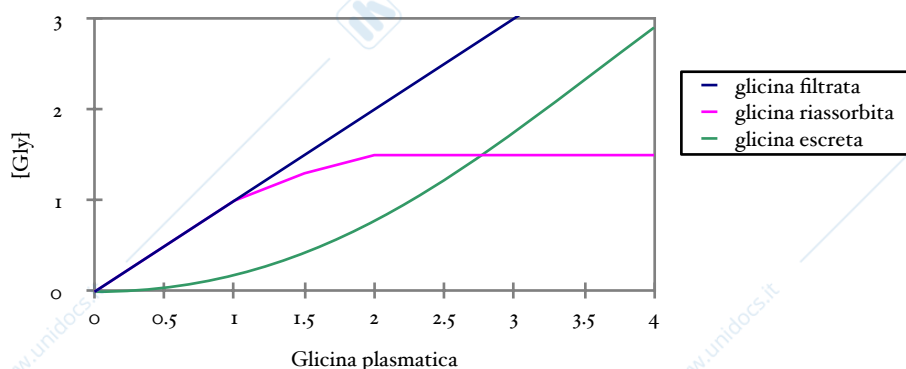
Quando si raggiunge il valore TM il sistema è completamente saturato ed esiste solo C - G.

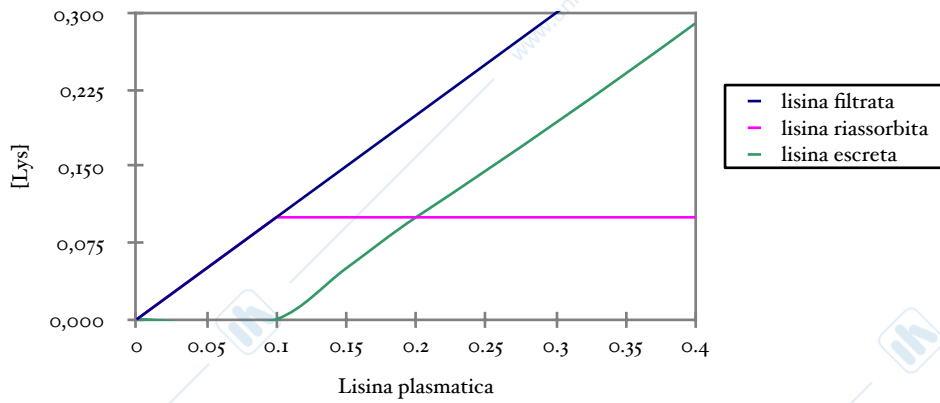
Cosa può modificare il TM?

- funzionalità dei nefroni: nel soggetto sano la maggior parte dei nefroni lavora al 100%.
- GFR: la $GFR = 125$ ml/min. Se si varia il valore GFR, varia la quantità di filtrato: \uparrow GFR può esporre al massimo tutti i carrier, facilitando il legame C - G.

Questo tipo di trasporto ha bisogno di Na^+ per bloccare il riassorbimento di glucosio.

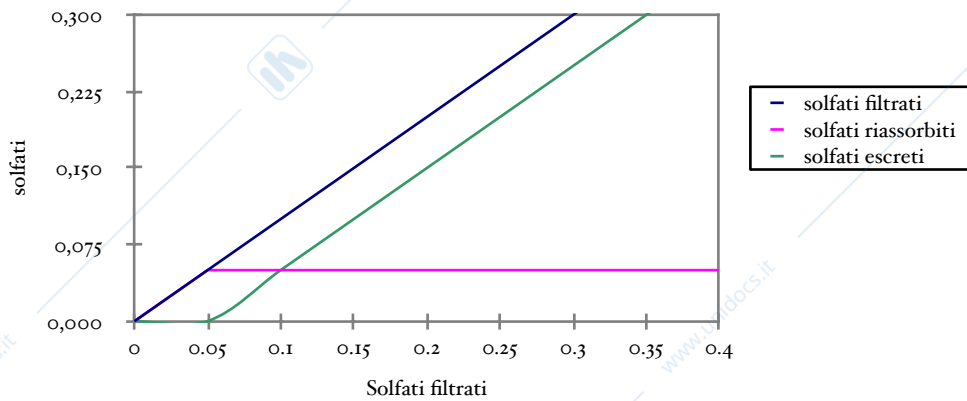
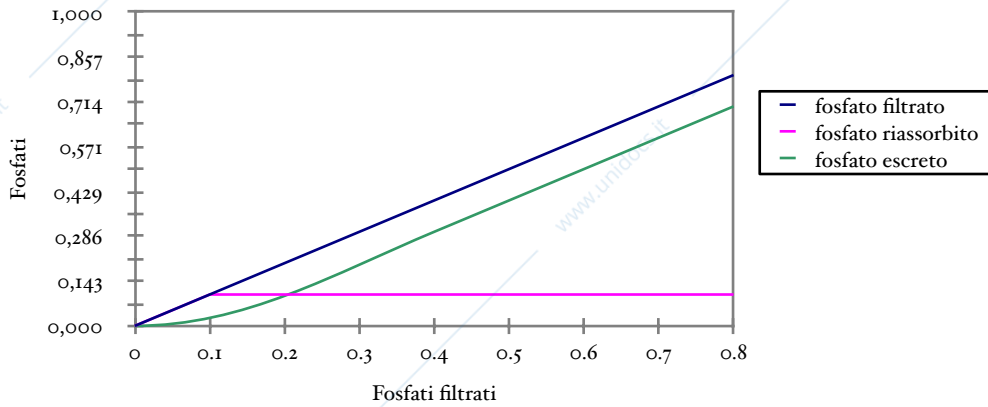
Aminoacidi





TM \Rightarrow Gly = 1.5 mM/min. Lys = 0.002 mM/min.

Fosfati e Solfati

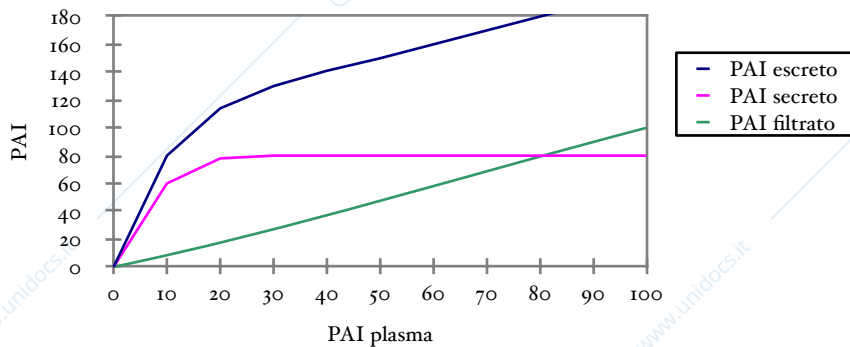


TM \Rightarrow Fosfati = 0.1 mM/min. Solfati = 0.05 mM/min.

La TM così bassa porta ad esempio un'infezione che altera il tubulo. Piccole variazioni della funzionalità renale sono responsabili dell'eliminazione dei fosfati e aminoacidi, il rene ha quindi una forza regolativa.

Il PAI utilizza il Tm in senso opposto. Il PAI viene filtrato e ciò che rimane è secreto, una parte rimane nello spazio peritubulare e ha bisogno di una TM per entrare nella cellula:

PAI



Qui non c'è riassorbimento ma un secreto (dallo spazio peritubulare alla cellula verso il lume). Ha un andamento lineare, poi raggiunto il 20 mg/dl la secrezione diventa costante. Si deve utilizzare una PAI < 10 mg/dl perché tutto il PAI introdotto a questo valore venga escreto.

A PAI < 10, rimane nel versante peritubulare, non si trova nelle urine. Viene secreta soltanto nella porzione P3 (porzione terminale del tubulo contorto prossimale).

Altre sostanze (farmaci) vengono trasferite per secrezione utilizzando il TM.

Altre sostanze prodotte dall'organismo che utilizzano il meccanismo di secrezione sono Na^+/H^+ e Na^+/K^+ .

RIASSORBIMENTO E SECREZIONE

TUBULO PROSSIMALE

Viene suddiviso in tre porzioni: P1, P2 e P3.

P1

Con epitelio ricco e complesso

Parte apicale con orletto a spazzola

Parte basolaterale con mitocondri e invaginazioni con pompe Na/K ATPasi.

✓ RIASSORBIMENTI Na^+

Il Na^+ passa nel versante apicale secondo gradiente di concentrazione: $[\text{Na}^+]_{\text{int}} < [\text{Na}^+]_{\text{est}}$.

Via transcellulare.

Trasporto attivo primario.

Dipende dall'attività della pompa Na/K ATPasi che trasferisce Na^+ dall'interno della cellula al sangue, e trasferisce K^+ all'interno della cellula.

Quindi la concentrazione esterna di Na^+ aumenta e quella esterna di K^+ diminuisce. La pompa viene stimolata a portare fuori (nel sangue) il Na^+ .

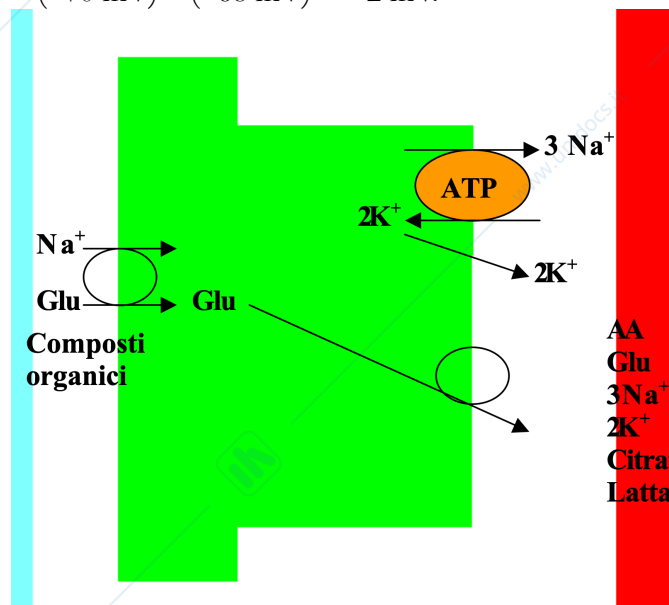
Sfruttando il Na^+ , altre sostanze entrano, con cariche opposte (lattati, fosfati, solfati, anioni organici e glucosio).

Sfruttando il gradiente si riversano nell'interstizio.

Il K^+ che si trova nel filtrato, non ha un gradiente di concentrazione a favore: $[\text{K}^+]_{\text{est}} = 4 \text{ mEq}$ e $[\text{K}^+]_{\text{int}} = 150 \text{ mEq}$. Quindi il trasporto attivo porta K^+ dentro la cellula e da qui viene riversato nello spazio interstiziale.

La cellula ha un gradiente elettrico negativo grazie alla pompa che elimina più cariche positive. Per questo è detta elettrogenica con potenziale cellulare di -70 mV .

La differenza di potenziale = $(-70 \text{ mV}) - (-68 \text{ mV}) = -2 \text{ mV}$.



Trasporto attivo secondario.

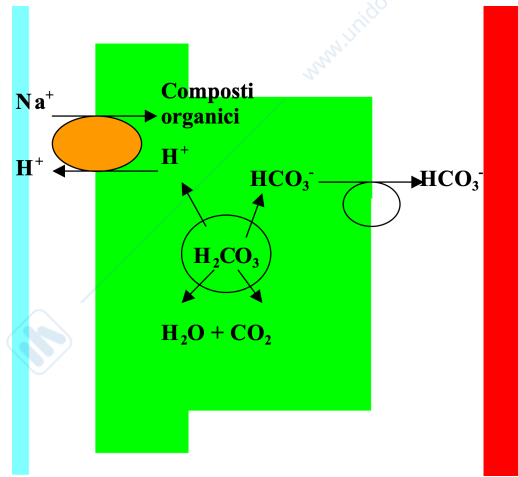
Gli H^+ sfruttano un meccanismo di antiporto e vengono secreti nel filtrato (lume).

Il rene mantiene l'equilibrio acido - base.

NaHCO_3 (carbonato di Na) e KHCO_3 (carbonato di K).

HCO_3^- incontra H^+ secreto e forma acido carbonico (H_2CO_3) con la presenza di anidrasi carbonica che dissocia subito in H_2O e CO_2 .

All'interno della cellula formano di nuovo acido carbonico e si dissociano subito in HCO_3^- e H^+ .



P2

Meno ricca.

Parte apicale con orletto a spazzola

Parte basolaterale con mitocondri e invaginazioni con pompe Na/K ATPasi.

✓ RIASSORBIMENTI Na^+

Massimo trasferimento del Cl^- .

Il Cl^- entrano nella cellula aumentando la negatività nel lume.

La differenza di potenziale = $(-70\text{mV}) - (-72/73\text{ mV}) = +2\text{ mV} =$ consente l'entrata di Cl^- .

Via transcellulare

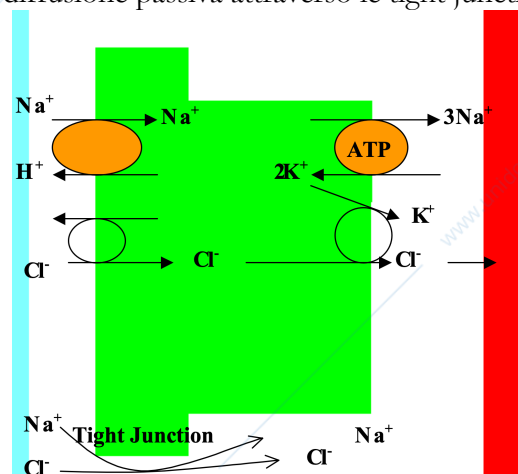
Trasporto attivo secondario di antiporto e simporto.

Il Na^+ entra nel lume con meccanismo di antiporto Na^+/H^+ e Na^+/Cl^- .

Il Na^+ esce dalla cellula attraverso la pompa Na/K ATPasi.

Il Cl^- esce dalla cellula entrando nel sangue attraverso un meccanismo di simporto con il K^+ (KCl) presente nella membrana basolaterale.

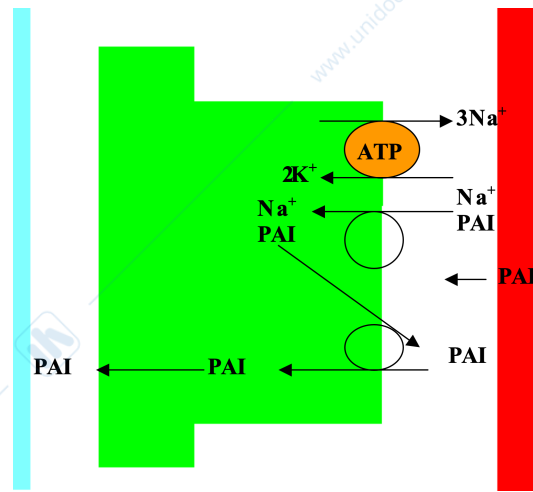
Il NaCl: quando aumenta la $[\text{Cl}^-]$ nel lume si crea un gradiente di concentrazione. $[\text{Cl}^-]_{\text{est}} = 140\text{ mEq}$ e $[\text{Cl}^-]_{\text{int}} = 105\text{ mEq}$. Favorisce la diffusione passiva attraverso le tight junction.



P3

Epitelio più semplice, con un minor numero di pompe.

Secrezione del PAI: entra per gradiente di concentrazione e diffonde nel filtrato.



✓ RIASSORBIMENTO DELL'ACQUA.

Il filtrato di definisce isoosmotico con il plasma, ha la stessa concentrazione di elettroliti del plasma. L'epitelio presenta molte invaginazioni che creano dei volumi molto concentrati perché lo spazio entro il quale scaricano è modesto, ma la quantità di ioni scaricata è elevata. Creano una forza osmotica capace di richiamare acqua.

È dettata dalle forze di Starling:

P idrostatica del capillare peritubulare = $P_{cap} = 11$ mmHg.

P idrostatica dell'interstizio = $P_{int} = 7$ mmHg.

P oncotica all'interno del capillare = $\pi_{cap} = 35$ mmHg.

P oncotica nell'interstizio = $\pi_{int} = 6$ mmHg.

P_{int} e π_{cap} = sono a favore del riassorbimento.

P_{cap} e π_{int} = contro il riassorbimento.

La pressione che permette il riassorbimento netto:

$$(P_{int} + \pi_{cap}) - (P_{cap} + \pi_{int}) = (7 + 35) - (11 + 6) = 42 - 17 = 25 \text{ mmHg.}$$

La pressione non è in grado di garantire l'unidirezionalità della quantità assorbita quindi c'è sempre una piccola retrodiffusione che non altera le funzionalità dell'organo.

Questa pressione può essere modificata e il riassorbimento netto cambia.

Se il filtrato diminuisce e il flusso plasmatico è costante, allora GFR diminuisce, la π_{cap} varia in quanto vi saranno meno proteine nel versante afferente e quindi π_{cap} diminuisce e la quota di retrodiffusione aumenta.

Ciò che ricade sulla funzione renale è però la FF:

se $GFR \uparrow$ e il flusso è costante = $FF \uparrow$; Se $GFR \downarrow$ e il flusso è costante = $FF \downarrow$;

se il flusso \uparrow e GFR è costante = $FF \downarrow$; se il flusso \downarrow e GFR è costante = $FF \uparrow$.

ANSA DI HENLE

È costituito da un ramo ascendente e uno discendente.

I nefroni superficiali sono nella regione corticale e presentano un'ansa breve, costituita da un tratto retto del prossimale e da un tratto discendente e dal tratto ascendente.

I nefroni profondi sono nella regione midollare a diversa profondità: brevi e lunghe anse.

Anse Brevi presentano:

Ramo discendente spesso

Ramo discendente sottile

Ramo ascendente spesso

Anse Lunghe presentano:

Ramo discendente spesso

Ramo discendente sottile

Ramo ascendente sottile

Ramo ascendente spesso.

RAMO ASCENDENTE SPESSO

Epitelio con orletto a spazzola e membrana basolaterale con interdigitazioni e pompe.

✓ Riassorbimento di Cl^-

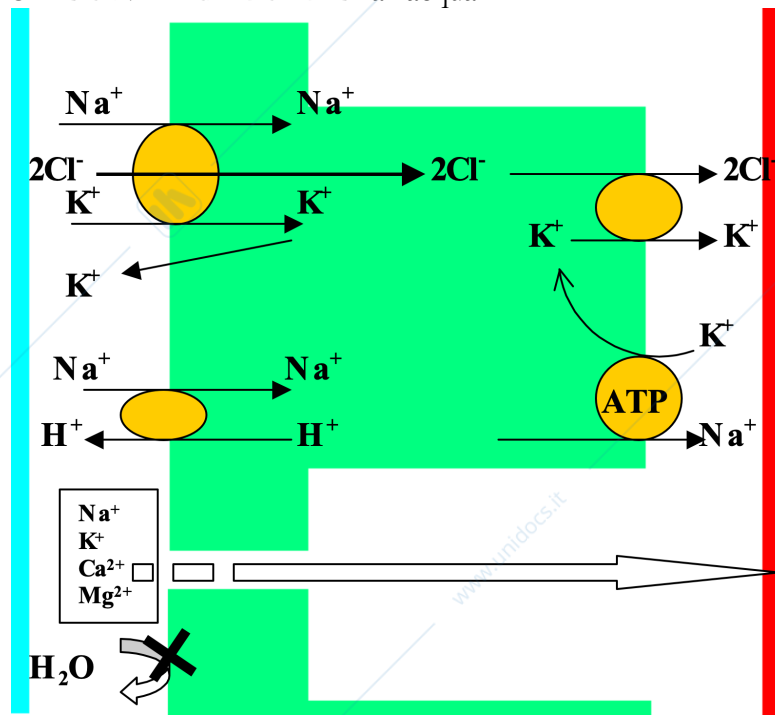
Accoppiato al Na^+ (pompa Na^+/K^+ ATPasi): Favorisce il trasporto di Na^+ dal versante apicale all'interno della cellula. Per ogni Na^+ entrano $2Cl^-$.

Accoppiato al K^+ : Dove K^+ e Cl^- vengono trasferiti nel versante peritubulare.

$2 Cl^-$ e Na^+ e K^+ = equilibrio.

Il ramo ascendente ha una differenza di potenziale di + 20 mV; la più elevata in tutto il tubulo.

Il ramo ascendente è TOTALMENTE IMPERMEABILE all'acqua.



TUBULO DISTALE E DOTTO COLLETTORE.

È costituito da: porzione contorta
 Porzione di connessione
 Porzione del dotto collettore.

TUBULO CONTORTO.

✓ Continua il riassorbimento del Na^+ .

Il potenziale lumenale transepiteliale è di - 50 mV.

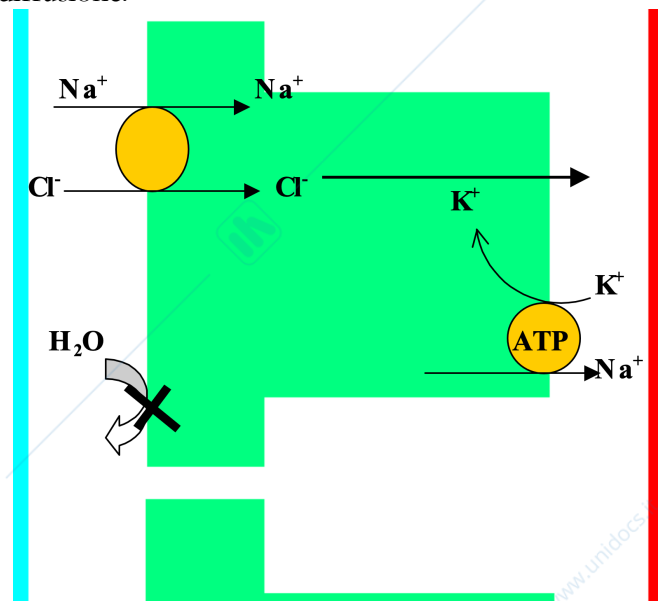
La differenza di potenziale = $(- 70) - (- 50) = + 20$ mV.

Viene riassorbito Na^+ , Cl^- e Ca^{2+} ed è impermeabile all'acqua.

$NaCl$ passa attraverso la membrana apicale con un meccanismo di simporto.

Il Na^+ lascia la cellula grazie alla pompa Na/K ATPasi.

Il Cl^- esce dalla cellula per diffusione.

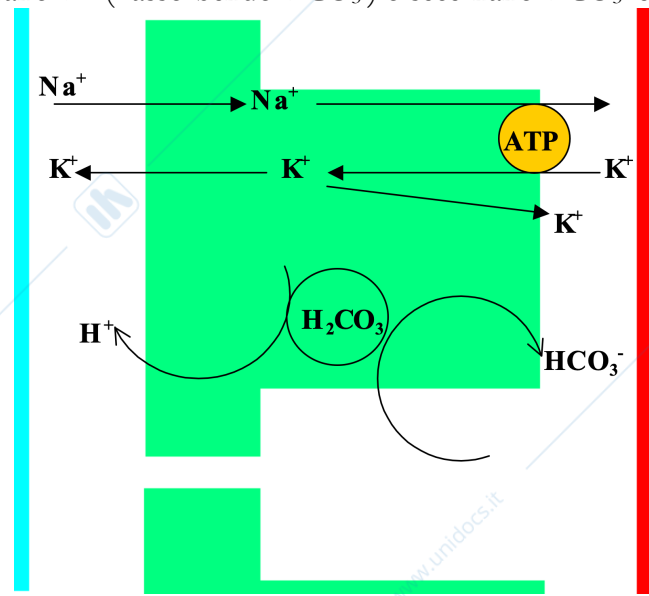


TUBULO DI CONNESSIONE

È costituito da cellule principali e cellule intercalate.

Le cellule principali riassorbono Na^+ e acqua e secernano K^+ .

Le cellule intercalate secernano H^+ (riassorbendo HCO_3^-) o secernano HCO_3^- e riassorbono K^+ .



DOTTO COLLETTORE

Nella parte corticale e nella midollare esterna sono presenti cellule principali e cellule infossate.

Nella midollare interna sono presenti solo cellule intercalate.

Le cellule principali provvedono alla secrezione del K^+ .

Le cellule intercalari – infossate provvedono alla secrezione di HCO_3^- e il riassorbimento di H^+ .

Le cellule intercalate sporgenti provvedono al riassorbimento di K^+ e secrezione di H^+ .

✓ Secrezione del K^+ .

A livello della membrana basolaterale, con la pompa Na/K ATPasi.

E per diffusione passiva.

REGOLAZIONE DEL RIASSORBIMENTO

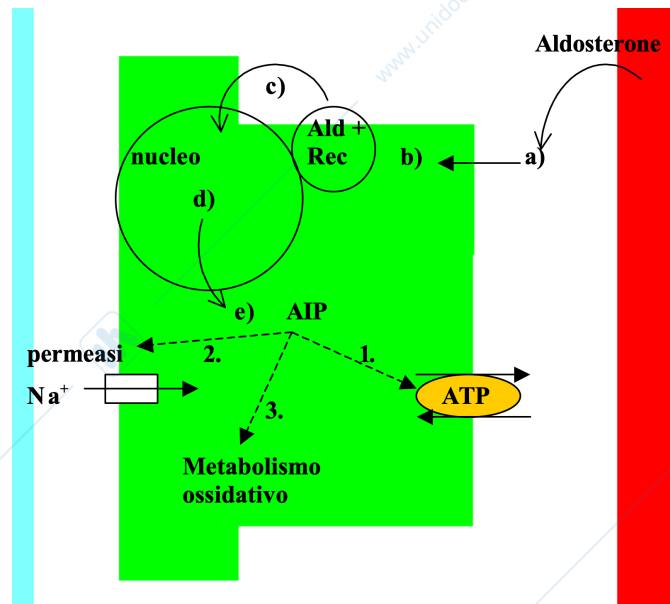
ALDOSTERONE

Ormone steroideo prodotto dalle cellule della glomerulare della corteccia surrenale. Derivante dal colesterolo. Il suo bersaglio sono le cellule principali del dotto collettore.

- Passa dal sangue all'interstizio attraversando la membrana basolaterale.
- Incontro un recettore citoplasmatico.
- Si dirige al nucleo.
- Interagisce con specifici siti di legame sul DNA.
- Che inducono alla trascrizione di un m – RNA.
- Che porta alla sintesi della AIP (proteina aldosterone indotta).

AIP ha tre funzioni:

- aumenta l'attività della pompa Na/K ATPasi, quindi incrementa l'espulsione di Na^+ verso l'interstizio. La $[\text{Na}^+]$ a questo livello del dotto è modesta, potenziando la pompa si facilita la formazione del gradiente a favore dell'ingresso del Na^+ . È un percorso rapido.
- modifica l'epitelio apicale creando dei canali preferenziali per l'ingresso di Na^+ attivando la permeasi presente nel versante luminare.
- attiva e potenzia il metabolismo ossidativo elevando la produzione di ATP e quindi delle pompe Na/K ATPasiche.



La quota riassorbita a livello del dotto collettore è del 2%.

$[Na^+]_{pl} = 145 \text{ mEq}$ e il flusso plasmatico giornaliero (GFR – flusso plasmatico) = 180 L. Quindi $180 \text{ L} \times 145 \text{ mEq} = 26000 - 27000 \text{ mEq}$.

Tradotto in grammi:

$$\frac{26000 \text{ mEq} \cdot 0.02}{PMNaCl20} = \frac{500 \text{ mEq}}{20} \cong 20 - 25 \text{ gr.}$$

Grazie all'aldosterone in un giorno viene riassorbito il 2% Na^+ cioè 20 – 25 gr.

VASOPRESSINA O ORMONE ANTIDIURETICO ADH

Il dotto collettore è impermeabile all'acqua, ma grazie all'ADH diventa permeabile.

ADH è un polipeptide di 9 aa prodotto dalle cellule neuroendocrine dei nuclei sopraottico e paraventricolare dell'ipotalamo.

Viene immagazzinato in granuli e trasportato fino alla neuroipofisi entrando nel sangue.

1. Dal sangue viene liberato nell'interstizio e si lega al recettore accoppiato ad una adenilato ciclasi, attivata da ATP, a livello della membrana basolaterale.
2. Attraversa una proteina G stimolante aumentando i livelli di AMPc (adenosina monofosfato ciclica)
3. che è in grado di attivare le proteinchinasi che aumentano ATP. Questa energia serve per creare dei pori sul versante apicale che permette il passaggio dell'acqua.

Ma la quantità di acqua riassorbita dipende da:

- quantità di ADH prodotta
- presenza dei recettori di ADH
- dalla concentrazione (gradiente osmotico).

Maggiore è la forza osmotica, maggiore è la quantità di acqua riassorbita.

Come si crea il gradiente osmotico?

La forza osmotica è dettata dalla concentrazione dei sali e degli elettroliti nell'interstizio.

A livello dell'ansa di Henle:

- ramo discendente = permeabile all'acqua.

Ci sarà uno scambio di elettroliti e acqua.

- ramo discendente = impermeabile all'acqua.

Le pompe Na/K ATPasi trasferiscono gli elettroliti.

Il movimento di preurina ha doppia direzione, si dirige verso la midollare nel tratto discendente e si dirige verso la corticale nel tratto ascendente.

Nella porzione corticale l'osmolarità = osmolalità del plasma è circa 300 mOsm/Kg.

Simulazione dell'ansa di Henle:

1. riempio un tubo a U con una soluzione di osmolalità di 300 mOs/Kg.
2. la soluzione verrà gradualmente diluita (100 mOsm/Kg).
3. introduco altra soluzione a 300 mOsm. Nel tratto ascendente ci saranno 100 mOsm e nel tratto discendente 300 mOsm. Nell'interstizio ci sono 300 mOsm. Quindi avremo nel tratto discendente + interstizio = 400 mOsm e nel tratto ascendente = 200 mOsm.

4. aggiungo ancora 300 mOsm.
5. i sali vengono riassorbiti dal ramo ascendente all'interstizio e il tratto discendente si mette in equilibrio con l'interstizio da 400 mOsm. Quindi a 300 mOsm e a 200 mOsm.
6. nel tratto discendente l'osmolalità aumenta da 400 mOsm a 500 mOsm.
7. i 500 mOsm passano nel tratto ascendente.

Man mano che si va nel tratto distale la concentrazione aumenta; nel tratto ascendente affluisce sempre preurina costantemente priva di sali e che aumenta la concentrazione dell'interstizio.

Si crea un meccanismo di concentrazione contro corrente.

Controllando i valori dell'osmolalità a qualsiasi livello si nota una differenza di circa 200 mOsm, per effetto singolo, cioè una differenza di osmolalità fra di due tratti.

Le anse sono parallele ai dotti collettori. L'interstizio è irrorato dai vasa recti, paralleli alle anse. Man mano che si percorre il discendente, l'interstizio è sempre più concentrato, all'interno del vaso si troverà più sale (per porsi in equilibrio con l'interstizio).

A ridosso dell'ascendente l'interstizio scambia acqua nel vaso.

L'interstizio viene irrorato senza perdere il gradiente di concentrazione trasversale (effetto singolo) né quello longitudinale (dalla corticale alla midollare).

Nell'uomo il massimo della concentrazione interstiziale è 1200 mOsm. La quantità di urina dipende dalla concentrazione dell'interstizio.

✓ Riassorbimento attivo di NaCl

Ansa di Henle tratto ascendente spesso.

✓ Riassorbimento passivo di NaCl

Ansa di Henle tratto discendente.

✓ Permeabilità dell'acqua.

Ansa di Henle tratto discendente.

Solo se presente ADH: tratto ascendente.

UREA

Deriva dal metabolismo proteico è ampiamente filtrato ed eliminato nelle urine.

Urea filtrata al giorno = 45 – 50gr.

Urea eliminata al giorno = 20 – 30gr.

Viene riciclata!

Man mano che ci si approfonda nella midollare, l'interstizio è più concentrato.

Arrivati all'ascendente, l'urea viene riassorbita (dall'interstizio al lume) perché questo tratto è impermeabile all'urea.

Al dotto collettore l'epitelio è di nuovo permeabile e l'urea diffonde (sempre nell'interstizio).

Nel discendente (concentrante) si concentra sempre di più e l'acqua viene allontanata.

Nell'ascendente (diluente) sempre meno concentrata e l'acqua aumenta.

Il prodotto finale (V urinario) dipende dal lavoro di questi due rami.

La preurina che va dall'ascendente al tubulo distale contorto è iposmotica (ipotonica < plasma).

Esistono due indici che quantificano la capacità di concentrazione /diluizione renale.

1. CLEARANCE OSMOLARE (COSM)

è il volume di plasma che contiene la stessa quantità di soluti osmoticamente attivi alla stessa concentrazione osmolare in cui sono presenti nell'urina.

$$Cosm = \frac{Vu \cdot Uosm}{Plosm} = \text{ml/min.}$$

dove Vu = flusso urinario; Uosm = osmolalità delle urine e Plosm = osmolalità del plasma.

$$Cosm = 2 - 3 \text{ ml/min.}$$

2. CLEARANCE DELL'ACQUA LIBERA (CH₂O)

Rappresenta l'acqua priva di soluto escreta dal rene.

$$CH_2O = Vu - Cosm.$$

a) se la concentrazione osmolale nelle urine è identica a quella del plasma:

$$Uosm = Posm$$

$$Cosm = Vu$$

$$CH_2O = Vu - Cosm = Vu - Vu = 0.$$

$$CH_2O = 0 \quad \text{URINA ISOSMOTICA con il plasma.}$$

b) se la concentrazione di soluti osmoticamente attivi è maggiore nelle urine che nel plasma.

$$Uosm > Posm$$

$$\text{Cosm} = \frac{U_{osm} \cdot V_u}{P_{osm}} > 1$$

$\text{CH}_2\text{O} = V_u - \text{Cosm} < 0$ l'urina è concentrata; il rene ha recuperato acqua.

Il risparmio di acqua si indica come carico tubulare massimo = $T_{\text{H}_2\text{O}}^c = \text{URINA IPERTONICA}$.

c) se la concentrazione di osmosi nelle urine è inferiore a quella del plasma:

$$U_{osm} < P_{osm}$$

$$\text{Cosm} = \frac{U_{osm} \cdot V_u}{P_{osm}} < 1$$

$\text{CH}_2\text{O} > 1$ URINA IPOTONICA. L'urina è diluita, il rene non risparmia acqua.

Esempi:

b) $P_{osm} = 300 \text{ mOsm}$; $U_{osm} = 1500 \text{ mOsm}$; $V_u = 0.5 \text{ ml/min}$

$$\frac{1500 \cdot 0.5}{300}$$

$$\text{CH}_2\text{O} = 0.5 - \frac{1500 \cdot 0.5}{300} = 0.5 - 2.5 = -2.5 \text{ ml/min.}$$

$\text{CH}_2\text{O} < 1$ URINA IPOTONICA.

c) $P_{osm} = 300 \text{ mOsm}$; $U_{osm} = \frac{1}{10} P_{osm}$; $V_u = 20 \text{ ml/min}$

$$\frac{300}{10} \cdot 20$$

$$\text{CH}_2\text{O} = 20 - \frac{300}{10} = 20 - 2 = 18 \text{ ml/min.}$$

$\text{CH}_2\text{O} > 1$ URINA IPERTONICA.

Il flusso urinario può essere suddiviso in due componenti:

1. clearance osmolare
2. quantità idrica.

Il flusso urinario (diuresi); la clearance è l'eliminazione del volume di urine superiore a 2 ml/min.

Due sono le condizioni in grado di aumentare la diuresi:

1. diuresi da acqua = dipende dalla diminuzione del riassorbimento di acqua = CH_2O aumenta.
2. diuresi osmotica da soluti = si abbassa il riassorbimento dei soluti = CH_2O aumenta.

I fattori responsabili di queste condizioni sono:

a) mancata secrezione di ADH:

- per un problema centrale: incapacità delle cellule dei nuclei supraottico e paraventricolare di attivarsi (fattore ereditario o traumi cranici o neoplasie, ecc. viene corretto con ADH esogeno).
- Per un problema periferico: a livello renale il recettore non riconosce l'ADH (congenito o alterazioni metaboliche (ipercalcemia) o uso di farmaci per psicosi bipolari)

Quando la diuresi aumenta in quantità elevata (diabete insipido) (10 – 15 L al di).

L'aumento la clearance osmolare può essere causata da:

- infusione di mannitolo (edema per allontanare liquidi).
- Infusione di solfato di sodio
- Infusione di soluzione glucosate.

Sostanze che modificano il flusso urinario: diuretici.

Creano equilibri polemici, pressori e volumi extracellulari.

Agiscono su Cosm e CH_2O .

Modificano la permeabilità del discendente sia a livello delle pompe e a livello dei canali.

Es: furosamide e acido etacrinico = bloccano i carrier del Na^+ e del Cl^- allora si abbassa il riassorbimento di NaCl a livello del ascendente spesso.

Amiloride = modificano la variazione di potenziale, la parte del lume meno negativo.

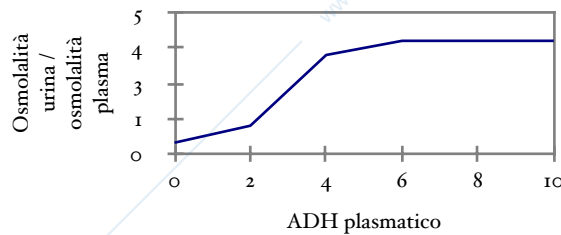
Triamterene = agisce sul potenziale peritubulare distale.

CONTROLLO OSMOTICO

ADH = la quantità liberata nel circolo è diversa nell'arco della giornata.

Viene promossa dall'osmolalità plasmatica a leggere variazioni (perfino 1%) di questa, gli osmorecettori mandano segnali alla cellule dell'ipotalamo che rilasciano ADH.

curva dose - risposta



CENTRO DELLA SETE

Cellule collocate nel nucleo anterolaterale dell'ipotalamo.
 Osmorecettori modificano l'ingresso dell'acqua.
 Sono tardivi, $\Delta\text{osm} = 10 - 15 \text{ mOsm}$.

OSMORECETTORI DEL SNC

Provvedono al rilascio di ADH rispondendo a variazioni molto piccole, circa 1 picogrammo/ml di ADH.

OSMORECETTORI PERIFERICI (epatici)

Rispondono a variazioni di $[\text{NaCl}]$, a seguito di un pasto aumentano la quota osmotica.

ANGIOTENSINA II

Responsabile delle variazioni di ADH.

VARIAZIONI DI VOLEMIA

BAROCETTORI

Rispondono a variazioni di pressione. Una volta attivati mandano un segnale tramite il N. glossofaringeo (IX N.C.) al simpatico. (nucleo solitario).

Da qui parte un interneurone che modifica la scarica di ADH.

Es: emorragia. Cala la pressione sistemica; quindi cala la volemia = ipertensione. I barocettori mandano il segnale cardioeccitatorio e un segnale di rilascio di ADH, per il recupero di liquidi.

La frequenza di scarica che libera ADH aumenta.

Le prostaglandine regolano il riassorbimento idrico perché inibiscono l'ADH, tramite l'azione del AMPc – fosfodiesterasi, che inibisce la formazione di canali che aumentano la permeabilità.

Vi sono anche stimoli e condizioni di natura generale che influenzano il rilascio di ADH:

- ✓ Una giornata fredda: si urina più spesso, quindi si ha perdita di calore. ADH è sensibile alle basse temperature, quindi viene inibito, portando all'aumento del flusso urinario.
- ✓ Alcool: aumenta il flusso urinario. Etanolo è un inibitore dell'ADH.
- ✓ Nicotina e farmaci oppioidi e barbiturici: Stimolano l'ADH. Si urina di meno.

Regolazione della secrezione dell'ADH	
Stimolazione	Inibizione
Aumento dell'osmolalità dei liquidi extracellulari	Riduzione della temperatura
Riduzione del volume	Agonisti α - adrenergici
Aumento del Na^+ nel liquido cerebrospinale	Etanolo
Dolore	? (non è certo) cortisolo ormone tiroideo
Stress	
Aumento della temperatura	
Agonisti β - adrenergici	

Farmaci:
 Nicotina
 Oppioidi
 Barbiturici
 Agenti antineoplastici

REGOLAZIONE DELL'OSMOLARITÀ.

La regolazione dell'osmolarità avviene attraverso l'escrezione dell'acqua.

Attraverso una modulata escrezione dell'acqua, è garantita una costante osmolarità, entro certi limiti dovuti al fatto che questo meccanismo deve far fronte a tutte le variazioni quotidiane e fisiologiche e a tutte le variazioni di tipo patologico.

La capacità del rene a compensare queste variazioni dipenderà dal grado e dalla gravità della patologia in atto.

Es. fenomeno tumorale che dà origine ad una ipersecrezione di ADH, questa aumenterà fortemente il riassorbimento idrico e l'osmolarità plasmatica verrà alterata da una quantità che dipende da quanto ADH viene liberato.

Altri fenomeni che deprimono l'attività dell'ADH danno origine al diabete insipido.

REGOLAZIONE DEL VOLUME EXTRACELLULARE. (LEC)

Con il termine volume extracellulare si intende sostanzialmente a quei compartimenti idrici che si trovano negli interstizi extracellulari. Questi compartimenti sono in equilibrio con il volume plasmatico, e quindi la composizione, componenti elettrolitici, il volume, la forza presenti nel volume plasmatico sono presenti anche nell'interstizio.

In condizioni normali, il volume dei compartimenti idrici extracellulari è dato dalla quantità di acqua eliminata dalle cellule stesse, e si parla di **VOLEMIA**.

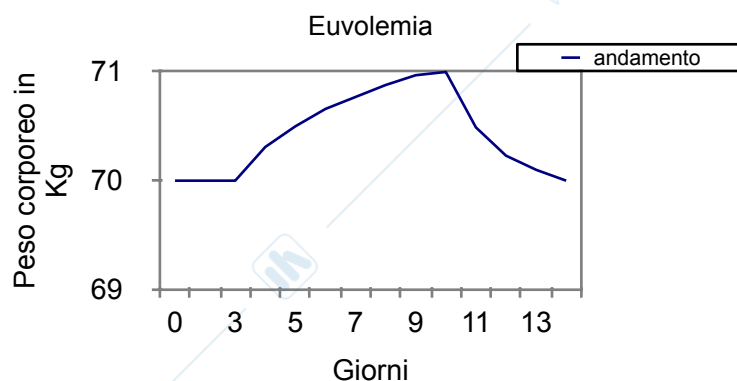
Quando la quantità di acqua introdotta è pari a quella eliminata, il bilancio complessivo è nullo, quindi ci troviamo in una situazione di equilibrio, detto **EUVOLEMIA**.

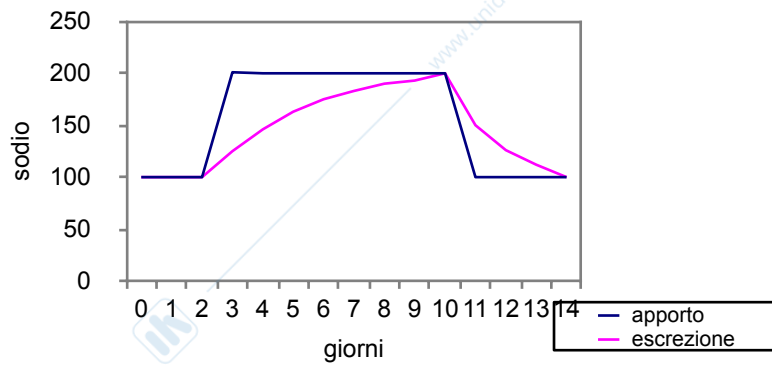
Nell'interstizio è presente acqua e una quota elettrolitica che determinano il volume e l'osmolarità.

L'elettrolita presente più importante è il Na^+ , sotto forma di NaF (fluoruro sodico) o di NaCl (cloruro di sodio). È un elettrolita osmoticamente attivo, quindi tutti i movimenti che interessano il sodio devono interessare anche l'acqua.

In un soggetto euvolemico si ha un bilanciamento idrico e un bilanciamento tra la quantità di sodio in entrata e in uscita. Cioè l'escrezione sodica è pari all'apporto di sodio introdotto con la dieta.

La funzione renale consiste proprio nel regolare questo equilibrio. Se aumenta l'apporto salino, il rene fa aumentare l'escrezione sodica. Viceversa, se l'apporto sodico diminuisce, il rene ne limiterà l'escrezione dalle cellule.





Se l'apporto salino aumenta ad esempio da 100 mEq al giorno a 200 mEq: il rene si attiva in modo tale da equilibrare il riassorbimento del sodio.

Dopo pochi giorni l'incremento della quantità di sodio sarà pareggiata dall'escrezione della stessa quantità di sodio. Nel grafico, l'escrezione non coincide con l'apporto di sodio, questo fenomeno si dice **bilancio positivo**. Si ha un bilancio positivo quando la quantità in ingresso è superiore a quella d'uscita. Tra il 9° e 10° giorno il sistema si pone in equilibrio.

La quota in eccesso di sodio va a collocarsi nello spazio extracellulare ed è il responsabile dell'aumento dell'osmolarità. L'ADH viene stimolato, viene secreto, facendo aumentare il riassorbimento idrico.

Questo è riscontrabile nel primo grafico in alto, come un aumento del peso ponderale.

Se poi si riduce repentinamente l'apporto di sodio (10° giorno) riportandolo ad un valore di 100 mEq, il processo si inverte. Nel giro di pochi giorni il sistema tenderà a riportare l'equilibrio tra apporto e secrezione, e in questo intervallo di tempo si avrà un **bilancio negativo**, perché l'apporto di sodio sarà inferiore alla sua escrezione.

La reazione allora si inverte. ADH viene inibito, l'acqua viene liberata dallo spazio interstiziale ed eliminata nell'urina, con una riduzione del peso corporeo.

La correlazione tra volume e peso è ad ogni litro di volume extracellulare corrisponde circa 1 Kg di peso corporeo.

Il corpo non può ignorare questi improvvisi aumenti di sodio, mantenendo l'equilibrio, perché questi sistemi rispondono a delle variazioni periferiche, variazioni pressorie, da barocettori e da rilevatori di osmolarità. Non è possibile inibire la loro attività. È estremamente utile che esista un meccanismo capace di adattarsi alle diverse situazioni.

Immaginiamo un giorno in cui non si mangi abbastanza (poco Na^+ introdotto) e il giorno successivo si mangi in abbondanza, in questo breve tempo il nostro organismo risponde a queste situazioni adattandosi. Variando il contributo idrico e la concentrazione d'urina riesce a mantenere tutti gli altri valori in equilibrio, modificando un solo fattore (< o > urina).

CARICO FILTRATO

Il carico filtrato inteso come CFR è dato:

$$\text{CFR} = \text{GFR} \times [\text{Na}^+] = (180 \text{ L al giorno}) \times [140 - 145 \text{ mEq}] = 25000 \text{ mEq/L.}$$

Normalmente la quantità di sodio che viene eliminata non è mai superiore al 1%. Ciò vuol dire che di tutta questa massa circola nel rene, solo 250 mEq vengono eliminati.

Il 99% circa di sodio si muove nell'organismo. Si può pensare che anche modestissime variazioni generali possono essere responsabili di ampie variazioni della quota escretata.

Se dalla condizione normale, passiamo a una eliminazione del 3%, ad esempio, avremo:

$$250 \times 3 = 750 \text{ mEq}$$

cioè 500 milliequivalenti in più di quelli normalmente escretati.

$$\frac{500 \text{ mEq}}{145 \text{ mEq/L}}$$

Rapportati a mEq / L : $145 \text{ mEq/L} = 3.5 \text{ L/die}$, cioè litri al giorno.

Sostanzialmente un aumento di 500 mEq di sodio muove e aumenta il volume extracellulare di 3.5 L al giorno.

In condizioni normali

Tubulo prossimale	Ansa di Henle	Tubulo distale	Dotto collettore	Escrezione
67%	20%	7%	5%	1%

Quindi abbiamo un riassorbimento del 99% del sodio e un'escrezione di 1%.

L'opera integrata di tutti i vari segmenti del nefrone contribuiscono a garantire l'escrezione bilanciata e controllata.

In che modo si raggiunge questo bilanciamento?

1. L'auto regolazione fa in modo che anche con variazioni di flusso, la GFR sia sempre costante. Questo permette che a livello del tubulo prossimale arrivi una quantità di sodio costante.
2. A livello del tubulo prossimale esiste un bilanciamento glomerulo – tubulare, un meccanismo di riassorbimento della quantità di filtrato che arriva. Per ogni variazione che non viene bilanciata dall'autoregolazione esiste un secondo meccanismo (vedi più indietro feed – forward).
3. A livello del dotto collettore si ha la presenza dell'aldosterone che provvede a recuperare e a riassorbire quasi tutto il sodio che vi giunge.

Questi tre eventi principali consentono il realizzarsi dell'euvolemia.

IPERVOLEMIA

Ammettiamo che ci sia un aumento del volume extracellulare.

Questo aumento viene avvertito da diversi sensori periferici.

Questi recettori sono barocettori (ad alta pressione e a bassa pressione), collocati in luoghi strategici a livello atriale e polmonare. Risentono della dilatazione del letto venoso.

Le risposte saranno:

- ✓ A livello atriale esiste un fattore rappresentato **DALL'ANP (FATTORE NATRIURETICO ATRIALE)**. Un polipeptide liberato dai miociti dell'atrio. Inibisce il riassorbimento del sodio. ANP risente della dilatazione venosa, viene sintetizzato e immesso in circolo. È un vasodilatatore. Agisce sui rami afferenti ed efferenti a livello del glomerulo. E anche in grado di inviare informazioni al SNC laddove esistono cellule capaci di liberare vasopressina (ADH). Cioè a livello dell'ipotalamo e inibisce il rilascio di ADH.
- ✓ Si attiva il **SISTEMA SIMPATICO**. L'aumento del volume deprime l'attività simpatica agente sull'arteriola afferente e quella efferente. Si determina allora una dilatazione delle arteriole. Aumenta la GFR e aumenta il carico filtrato.

Il primo effetto: aumento di sodio come filtrato.

Secondo effetto: aumenta il volume circolante attivando il sistema renina – angiotensina.

- ✓ **SISTEMA RENINA – ANGIOTENSINA** risponde alle variazioni di stiramento del vaso e alle mutazioni della concentrazione di sodio, liberando renina.

La renina è responsabile dell'attivazione di una serie di reazioni a cascata che porta alla trasformazione dell'angiotensina I in angiotensina II, potente vasocostrittore.

Inoltre è capace di innalzare i livelli di adrenalina e NORADRENALINA, potenziando il simpatico. E stimola la liberazione di aldosterone.

Nel caso di un aumento di volume, i livelli di renina saranno **bassi** e dunque poca angiotensina II, sarà depressa l'attività dell'aldosterone = vi sarà una diminuzione del riassorbimento a livello del dotto collettore!!!

In conclusione:

- depressione dell'attività simpatica
- depressione del sistema renina – angiotensina
- aumento del carico filtrato.

Cosa è variato rispetto alla situazione normale?

Gli eventi significativi sono dettati

- da una riduzione del riassorbimento a livello del tubulo prossimale
- da un aumento del riassorbimento a livello del ramo ascendente
- da un aumento dell'escrezione.

L'aumento del carico filtrato dato dalla dilatazione delle arteriole afferenti ed efferenti, perché il simpatico è inibito. Anzi aumenta la GFR e il carico filtrato.

A livello del tratto prossimale intervengono due fattori critici:

- ✓ inattivazione del simpatico: il simpatico promuove e facilita il riassorbimento degli elettroliti, sia nel tubulo prossimale che nel tratto ascendente. In presenza di una depressione del simpatico si abbassa la capacità riassorbitiva di questa porzione.
- ✓ Dilatazione delle arteriole e carico filtrato aumentato: aumenta la pressione idrostatica a livello del capillare peritubulare. Le forze di Starling presenti a livello dell'interstizio, promuovono il riassorbimento a livello del tubulo prossimale. Se la pressione idrostatica del capillare è molto elevata oppure se la pressione osmotica è molto bassa si ha una riduzione del riassorbimento netto, (retrodiffusione). Il riassorbimento si ha quando le forze che spingono in un senso sono superiori a quelle che spingono in senso opposto. La pressione oncologica richiama il flusso nell'interstizio; la pressione idrostatica si oppone ad un ingresso di flusso. Tutte le volte che la pressione idrostatica aumenta, la quantità di riassorbito è inferiore e viceversa. Negli spazi tra una cellula e l'altra si verifica una retrodiffusione di flusso.

Nel tubulo prossimale quindi si ha un riassorbimento minore perché si ha una inattivazione del simpatico e un riassorbimento netto minore.

Il ramo ascendente spesso è sensibile all'attività simpatica: se è depressa, si riduce la quantità che viene assorbita.

Nel tubulo distale, aumenta.

Nel dotto collettore arriva una quantità superiore di sodio. Inoltre l'aldosterone è depresso, quindi viene riassorbito meno sodio.

La quantità escreta allora deve essere aumentata.

Ipervolemia (aumento del volume)				
Tubulo prossimale	Ansa di Henle	Tubulo distale	Dotto collettore	Escrezione
50%	30%	12%	2%	6%

Il 94% di sodio viene riassorbito mentre viene escreto il 6%.

Di pari passo ad un aumento di escrezione del sodio corrisponde un'adeguata escrezione d'acqua.

IPOVOLEMIA

Sostanzialmente con una diminuzione del volume extracellulare, dobbiamo invertire i segni.

Una diminuzione del volume, dato da una modesta introduzione di sodio, perché meno sodio è presente nello spazio extracellulare, meno acqua affluisce.

- ✓ Depressione dell'attività di rilascio del ANP.
- ✓ Stimolazione del simpatico. I barocettori avvertono la depressione, attivano il sistema centrale che agisce rilasciando ADH.

A livello del tubulo glomerulare ci sarà una risposta vasocostrittiva, una riduzione del calibro. Quindi la GFR si riduce e si riduce anche il carico filtrato.

A livello del tubulo prossimale e del ramo ascendente spesso, la quantità assorbita sarà maggiore, perché il simpatico ne promuove il riassorbimento.

- ✓ Sistema renina – angiotensina. Viene attivato il rilascio di renina, che attiva e fa aumentare i livelli di angiotensina in circolo. L'angiotensina aumenta i livelli di aldosterone e che facilita il riassorbimento a livello del dotto collettore. In più vengono aumentati i livelli di adrenalina e noradrenalina, che potenziano il simpatico.

Il NaCl viene riassorbito nel ramo ascendente spesso, normalmente il sistema non è saturato, cioè se c'è un aumento di sodio è capace di farsi carico dell'incremento, e quindi aumenta la capacità riassorbitiva.

Nel tubulo prossimale, GFR e carico filtrato diminuiscono in seguito all'azione del simpatico.

La quantità che arriva al tubulo distale è più bassa.

Nel dotto collettore, il riassorbimento è aumentato grazie all'aldosterone.

Ipovolemia (Riduzione del volume extracellulare)				
Tubulo prossimale	Ansa di Henle	Tubulo distale	Dotto collettore	Escrezione
80%	14%	4%	2%	0%

La quota riassorbita è il 100%, non c'è eliminazione di sodio.

Ipovolemia descritta può essere identificata in questi eventi:

- Ipertensione
- Emorragia
- Diarrea
- Sudorazione profusa
- Perdita di proteine (aumentata permeabilità capillare, glomerulare alle albumine o sintesi epatica difettosa) se diminuiscono le proteine, la filtrazione netta diminuisce, perché al livello prossimale ci sarà minor riassorbimento e molto più sodio.
- Edema. Si accumula liquido nell'interstizio. Questo avviene o perché c'è una forte pressione interstiziale o perché è diminuita la pressione all'interno del capillare o arteriolare.

INSUFFICIENZA CARDIACA:

I segni di insufficienza cardiaca sono dati da una diminuzione della pressione arteriosa e da un aumento della pressione venosa.

Nello scompenso cardiaco si ha una diminuzione della pressione arteriosa, e un aumento di quella venosa.

- L'aumento della pressione arteriosa fa
- Aumentare la pressione idrostatica del capillare
- Si produce allora un aumento della pressione interstiziale
- Edema

L'edema si nota alle caviglie. Il primo segno sarà una

- Diminuzione del volume plasmatico, perché tutti i liquidi vengono trasferiti nell'interstizio e diminuiscono a livello capillare.
- Vengono attivati i recettori di volume, che chiama in causa il sistema renale.

Risultato: **incremento del riassorbimento del sodio e recupero dell'acqua.**

IPERTENSIONE

Aumentando la GFR si promuove un aumento del volume circolante. Ma in questo modo di potenzia un segnale già positivo. L'iperteso ha già un aumento della pressione sistemica.

Se intenzionalmente aumentiamo il carico filtrato (che è già aumentato di per sé), si avrà un carico filtrato altissimo e difficilmente riducibile.

Si può intervenire in due modi: bevendo o diminuendo l'apporto di sodio. Aumentando i liquidi si abbassa l'osmolarità. Diminuendo l'apporto di sodio, si carica di meno il rene. Potrei somministrare dei diuretici, eliminando così acqua e sodio.

Questo sistema è il meccanismo che regola la pressione sistemica a lungo termine.

Le regolazioni a breve termine sono state viste con il prof. Spidaliere. Ad esempio: barocettori sono regolazioni a breve termine. La variazione di postura, di inspirazione vengono avvertite dai barocettori.

Le regolazione a medio termine (quelle nervose) richiedono più tempo, ma sono più integrate e rispondono meglio.

Il rene attiva il sistema di regolazione in un lasso di tempo di 5 – 7 giorni. Alla fine abbiamo un completo bilanciamento, dove l'apporto corrisponde all'escrezione.

Un sistema che riesce a compensare l'errore del 100% è un sistema lento, che attiva molteplici meccanismi.

OSTRUZIONE LINFATICA

AZIONI PATOLOGICHE DELL'ALDOSTERONE

IPERALDOSTERONISMO.

Ipersecrezione di aldosterone.

Può essere primario.

- Aumenta la concentrazione di sodio plasmatico: perché viene tutto riassorbito.

- Ipertonia: perché la concentrazione in osmosi sarà elevata.
- Ipervolemia: perché la ritenzione idrica è elevata.
- Edema: aumenta l'acqua, quindi anche la pressione interstiziale.

Può essere secondario.

Non è dettato dalle cellule della glomerulosa del surrene

Può essere causato dalla presenza di renina.

O per l'aumento di ACTH (ormone adenocorticotropico) un ormone ipofisario che ne aumenta la concentrazione (di ald)

IPOALDOSTERONISMO.

Iposecrezione di aldosterone.

Può essere primario.

- riduzione drastica di sodio plasmatico
- ipotonia
- ipovolemia

Può essere secondario

O cattivo funzionamento del sistema renina – angiotensina

O scomparsa del ACTH

O farmaci che interferiscono sull'azione dei mineralcorticoidi

Abuso di liquirizia.

REGOLAZIONE ACIDO – BASE

$$pH = -\log [H^+]$$

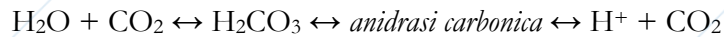
E' definito come il logaritmo negativo della concentrazione degli idrogenioni.

In condizioni normali, $[H^+] = 40 \text{ nEq}$; se la si confronta con il sodio, $[Na^+] = 145 \text{ mEq}$, il sodio rispetto all'idrogeno è 2 milioni di volte superiore.

La $[H^+]$ nell'organismo rispetto alle altre specie chimiche è molto modesta, e l'unità che meglio la descrive è il logaritmo negativo. I valori che consentono attività biologiche sono tra 16 nEq e 160 nEq cioè $pH = 7.8$ e $pH = 6.8$.

$$pH \text{ ottimale} = 7.35 - 7.45 \text{ (40 nEq)}.$$

Gli H^+ provengono dall'idratazione dell'anidride carbonica:



La costante di dissociazione:

$$K = \frac{[H^+][HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}$$

Poiché H_2CO_3 si trova tutto sotto forma di CO_2 , si può sostituire con CO_2 , considerando la sua pressione parziale pCO_2 .

La pressione parziale si deve considerare anche con un altro elemento che caratterizza il passaggio del gas attraverso il sistema respiratorio: il coefficiente di solubilità che per la CO_2 è molto basso (circa 0.03%), trascurabile:

$$K = \frac{[H^+][HCO_3^-]}{[pCO_2]}$$

che posso trasformare in una espressione logaritmica :

$$-\log [H^+] = \log K + \log \frac{[HCO_3^-]}{[CO_2]}$$

$$pH = pK + \log \frac{[HCO_3^-]}{[CO_2]}$$

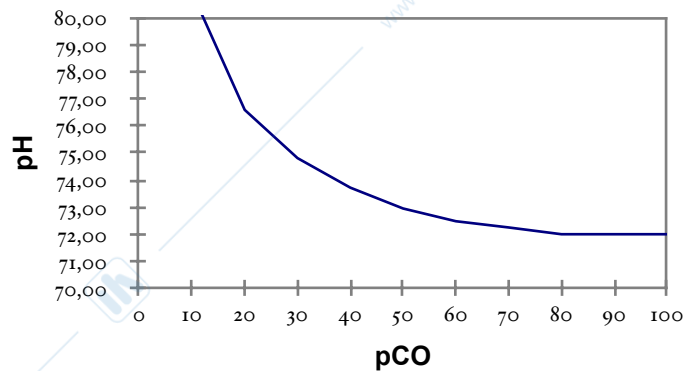
equazione di Henderson – Hasselbach

pH , $[HCO_3^-]$, e $[H^+]$ sono tre variabili correlate.

$$pH = 6.1 + \log \frac{[HCO_3^-]}{0.03 pCO_2}$$

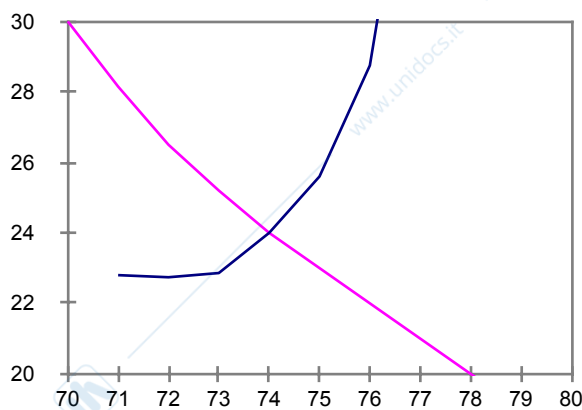
Correlando pCO_2 e pH e i valori fisiologici otteniamo una curva di questo tipo. Grafico 1.

grafico 1



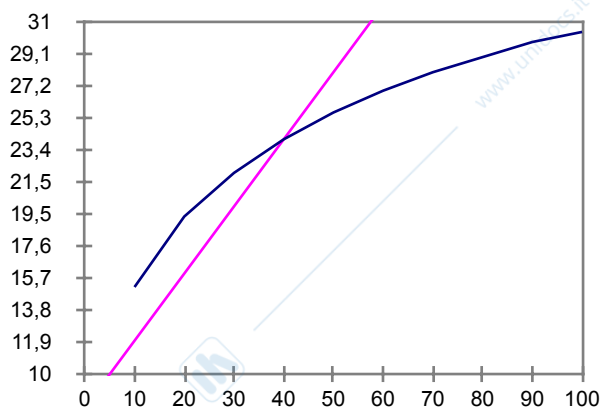
Nel punto $pCO_2 = 40$ mmHg e $pH = 7,4$, si ha una concentrazione di $[HCO_3^-] = 24$ nEq.
 Se si alza pCO_2 allora si abbassa il pH e $[HCO_3^-]$.
 Se si abbassa la pCO_2 allora si alza sia il pH che $[HCO_3^-]$.

Correlando pH e $[HCO_3^-]$ abbiamo il grafico 2.



l'intercetta dei punti $pH = 7,4$ e $[HCO_3^-] = 24$ nEq da una curva che descrive l'andamento della pCO_2 .
 A $pH = 7,4$ e $[HCO_3^-] = 24$ nEq, $pCO_2 = 40$ mmHg; per $pCO_2 > 40$ mmHg la curva sarà spostata a sinistra;
 per valori inferiori sarà spostata a destra.

Correlando poi la pCO_2 e $[HCO_3^-]$, il variare del pH è visibile nel grafico 3.



Tutte le volte che si vuole conoscere il pH si può riportare il sistema di assi cartesiani, pCO_2 e $[HCO_3^-]$.

$[HCO_3^-]$ e $[CO_2]$ possono variare:

se varia $[HCO_3^-]$ = disturbo della via metabolica.

Se varia $[CO_2]$ = disturbo respiratorio.

Nel nostro organismo la $[H^+]$ tende ad aumentare.

Gli H^+ derivano da:

- ✓ apporto dietetico: il metabolismo degli alimenti detta la variazione di $[H^+]$; per esempio nel catabolismo dei carboidrati si forma molta CO_2 perché si tratta di reazioni ossidative che bruciano ossigeno. La CO_2 è un acido volatile; al giorno se ne producono 15 – 20 moli, eliminati attraverso gli atti respiratori.

✓ Metabolismo delle proteine: il catabolismo degli aminoacidi produce acidi diversi dalla CO_2 .

A.A. a base solforosa (cisterna, metionina): acido solforico.

A.A. cationici (lisina e arginina): HCl

A.A. anionici (aspartato e glutammato): carbonati.

Alla fine il catabolismo delle proteine dà una quota di acidi non volatili = 100 mEq.

Per 100 gr. di proteine /giorno = 100 mEq di acidi non volatili.

Acidi non volatili = $\text{HCl} + \text{H}_2\text{SO}_4 - \text{HCO}_3^-$.

Fosfati: metabolizzati, danno un apporto di acidi non volatili di 30 mOsm.

Alimenti introdotti con la dieta: metabolizzati, danno anioni organici. Es: citrato, anione, si ottiene carbonato. Contribuiscono con 60 mOsm.

Acidi non volatili:	proteine	100 mEq +
	Fosfati	30 mEq +
	An organici	60 mEq =
		70 mEq/die.

Gli acidi volatili sono di pertinenza del sistema respiratorio.

I 70 mEq di acidi devono essere eliminati altrimenti il pH varia.

L'equilibrio acido – base è mantenuto quotidianamente dal sistema renale.

Se la dieta varia:

- ✓ dieta vegetariana: l'apporto di proteine si riduce quindi si avranno meno acidi. Si tenderà a un pH basico.
- ✓ Attività fisica: si produce acido lattico che aumenta la quota di acidi da eliminare. Tali acidi non volatili non circolano liberamente nell'organismo ma vengono salificati e vengono eliminati attraverso il rene.

Quindi il compito del rene è da un lato eliminare la quantità di H^+ costantemente prodotta dall'organismo e dall'altro mantenere e ripristinare quotidianamente la quota di HCO_3^- .

Il ripristino del HCO_3^- :

è parte integrante dell'equilibrio e del valore del pH.

Il HCO_3^- è un elemento presente nel plasma: $[\text{HCO}_3^-]_{\text{pl}} = 24 \text{ mEq}$.

Per conoscere la quantità di HCO_3^- filtrata ogni giorno si moltiplica per la GFR giornaliera:

carico filtrato di $\text{HCO}_3^- = [\text{HCO}_3^-]_{\text{pl}} \cdot \text{GFR} = 24 \text{ mEq/die} \cdot 180 \text{ L/die} = 4320 \text{ mEq/die}$.

Dopo essere stato filtrato, il HCO_3^- viene riassorbito per il 70 – 80% nel Tubulo Proximale.

I meccanismi per il riassorbimento sono dettati dalla secrezione di H^+ che è Na^+ dipendente: sfruttando l'ingresso di sodio nella cellula, gli H^+ vengono immessi nel lume.

Successivamente grazie all'anidraasi carbonica, si dissocia in acqua e anidride carbonica.

Tali prodotti entrano nella cellula e si riforma l'acido carbonico, che immediatamente si dissocia in H^+ e HCO_3^- . Questo H^+ sono gli stessi che raggiungono il lume mentre il HCO_3^- , per gradiente, viene riassorbito.

Un'altra parte di bicarbonato è riassorbita sempre con lo stesso meccanismo, lungo l'ansa di Henle, in parte lungo il tratto ascendente spesso, e la rimanente parte è riassorbita nel Tubulo Distale (5 – 10%).

DIFFERENZE DI RIASSORBIMENTO TRA TUBULO PROSSIMALE E TUBULO DISTALE.

Le differenze sono dettate da due fattori:

- ✓ Bassa presenza di anidraasi carbonica a livello lumenale del tubulo distale: la velocità con la quale l'acido carbonico si dissocia in acqua e anidride carbonica è minore.
- ✓ Nel tubulo distale la secrezione di H^+ non è più sodio-dipendente: perché la $[\text{Na}^+]$ dipende dalla pompa Na/K ATPasi. Sollecitata dall'aldosterone. Gli H^+ in questo caso entrano in competizione con la secrezione di K^+ .

Nel tubulo prossimale, la secrezione di H^+ è sodio-dipendente.

Nel tubulo distale, la secrezione di H^+ è potassio-dipendente.

Grazie alle tre porzioni (tubulo prossimale, ansa di Henle, tubulo distale), il bicarbonato è recuperato al 100%.

Essendo il pH dipendente dal rapporto delle $[\text{HCO}_3^-]$ e $[\text{CO}_2]$, la $[\text{HCO}_3^-]$ deve essere il primo riferimento per la conservazione del pH.

Se il tubulo renale degenerasse o diventasse incapace del riassorbimento si verificherebbe una forte acidosi fino al di sotto dei valori consentiti alla vita.

I fattori responsabili di una variazione del riassorbimento di HCO_3^- sono:

- ✓ Tubulo prossimale: il **sodio**. Qualsiasi variazione della $[\text{Na}^+]$ modifica la secrezione di H^+ . In condizioni generali il riassorbimento è dettato dall'equilibrio $\text{G} - \text{T}$ esiste sempre un adattamento del carico filtrato; se arriva molto bicarbonato aumenta la sua quota riassorbita e viceversa
- ✓ Tubulo distale: **Aldosterone** che regola il movimento attraverso la pompa Na/K ATPasi. Benché la secrezione dipenda dal Na^+ , essa è vincolata (nelle cellule intercalate) dal potassio. E il K^+ dipende dall'aldosterone perché il potenziamento della pompa promosso da quest'ultimo favorisce sia il riassorbimento sia la quantità intracellulare di potassio.

Il fosfato è un tampone molto efficace.

Le condizioni che definiscono un buon tampone sono:

- pK : quanti H^+ al pH di riferimento vengono accettati.
- Quantità: ci può essere un tampone con pK eccellente, ma se è poco, nel tempo la forza tamponante sarà sempre più debole.

Può essere in forma basica (HPO_4^{2-}) e in forma monobasica ($\text{H}_2\text{PO}_4^{2-}$); la concentrazione della forma basica è 4 volte maggiore della forma monobasica.

È un tampone migliore del bicarbonato, ma di fosfato c'è né poco, perché è legato alle proteine, e non può arrivare a livello del tubulo renale e quindi non potrà essere utile come accettatore.

Il fosfato viene riassorbito a TM.

$[\text{fosfato}] = 1 \text{ mM/L}$. Carico filtrato = 180 L/die. Se ne sottrae il 20%, perché legato alle proteine. Solo $\frac{1}{4}$ di tutto quello che arriva al tubulo renale è utile.

Fosfato totale = 180 L/die x 1mM/L

$$180 \text{ L/die} \times 0.8 \text{ mM/L} = 144 \text{ mM/die.}$$

$$144 \text{ mM/die} \times 0.25 = \mathbf{36 \text{ mM/die.}}$$

La quantità di fosfato disponibile = **20 – 40 mEq/die.**

Questo tampone lavora sottoforma bibasica: accetta gli H^+ e forma il fosfato monobasico che, legandosi al Na^+ , salifica a fosfato di sodio, eliminato con le urine.

Il fosfato non può allontanare H^+ sopra i 40 mEq perciò l'eliminazione si verifica attraverso un tampone $\text{NH}_3 - \text{NH}_4^+$ (ammoniaca – ione ammonio).

L'ammoniaca deriva dalla deaminazione della glutamina. Lo ione ammonio dissocia in ammoniaca e H^+ che diffondono.

NH_3 diffonde secondo gradiente, perché la $[\text{NH}_3]$ intracellulare è maggiore della $[\text{NH}_3]$ extracellulare. L' NH_3 è riversata a livello luminare e si rende disponibile a ricevere H^+ non fissati né da bicarbonato né da fosfato. Si forma così NH_4^+ .

Il suo pK è eccellente ($\text{pK} = 9.2$ a $\text{pH} = 7.4$), così tutta l'ammoniaca si lega agli idrogenioni.

A livello del prossimale del lume si forma molto NH_4^+ . Non viene eliminato subito sottoforma di sali ammoniacali ma viene riassorbito a livello del ramo ascendente spesso.

Il ramo ascendente spesso non è importante solo per il riassorbimento di NaCl , ma anche per il riassorbimento di NH_4^+ e di HCO_3^- .

Il modo in cui lo ione ammonio entra è simile al meccanismo di riassorbimento in combinazione Na e Cl , esiste una pompa Na/K ATPasi che crea il gradiente di concentrazione a favore dell'ingresso di Na , tale flusso è sfruttato dal Cl^- e l'equilibrio elettrolitico non è più realizzato dal K^+ ma dallo ione NH_4^+ , catione al pari del K^+ .

Nella cellula il gradiente nel versante basolaterale è a favore. Viene riassorbito e circola nell'interstizio. Con il riversamento di NH_4^+ nell'interstizio, si innesca un meccanismo che dissocia lo ione in ammoniaca e H^+ ; l'ammoniaca è secreta a livelli del lume nel dotto collettore.

Nel dotto collettore: si crea un tampone utile all'allontanamento degli H^+ ancora presenti a livello luminare ed è proprio qui che si vedono le variazioni di pH della preurina.

Nel tubulo prossimale: l'azione tampone non è così efficace da essere responsabile della formazione di acidi da eliminare con l'urine.

Nel dotto collettore: il pH è praticamente quello dell'urina ($\text{pH} = 4 - 4.5$) proprio grazie alla presenza di acidi salificati eliminati.

La vera azione di acidificazione si verifica a livello del collettore; tuttavia a questo livello non ci sono apparentemente i meccanismi efficaci perché ad esempio la formazione dello ione ammonio non avviene qui, ma nel tubulo prossimale.

L'interstizio si riempie di ioni ammonio che dissociano; grazie alla permeabilità delle cellule del dotto, entrano e si rendono disponibili per lo stesso meccanismo visto nel prossimale.

Qui tale meccanismo è maggiormente efficace perché crea una quantità di sali di ammonio talmente elevata da portare il pH della preurina a livelli dell'urina (da pH = 7.4 del filtrato, inizia l'acidificazione nel prossimale a pH = 6.8 e infine nel dotto collettore a pH = 4).

MECCANISMO DI COMPENSO.

Quando la quota da eliminare è circa di 70 mEq, il rene applica tre meccanismi:

- Recupero di HCO_3^- .
- Attivazione del tampone fosfato.
- Attivazione del tampone ammonio.

Il nostro organismo va incontro anche a condizioni di alterazione del pH, che possono essere descritte in due categorie:

- ✓ ACIDOSI per abbassamento del pH.
- ✓ ALCALOSI per innalzamento del pH.

Queste condizioni limite possono essere dettate da una variazione di bicarbonato (ACIDOSI O ALCALOSI METABOLICA) o da una variazione della CO_2 (ACIDOSI O ALCALOSI RESPIRATORIA).

Vi sono tre sistemi di compenso:

1. tampone HCO_3^- intra ed extracellulare.
2. fosfati
3. proteine (buoni accettatori di H^+).

Il sistema respiratorio compensa modificando la respirazione.

La ventilazione è dettata da variazioni della pressione parziale dell'anidride carbonica pCO_2 e dalle $[\text{H}^+]$; vi sono recettori periferici e centrali, sensibili a queste variazioni (del seno carotideo e aortico).

Sulla base della $[\text{H}^+]$ gli atti ventilatori vengono modificati:

se $\uparrow \text{pCO}_2 \Rightarrow \uparrow$ gli atti ventilatori

se $\downarrow \text{pCO}_2 \Rightarrow \downarrow$ gli atti ventilatori.

In poche ore si ripristinano i livelli regolari.

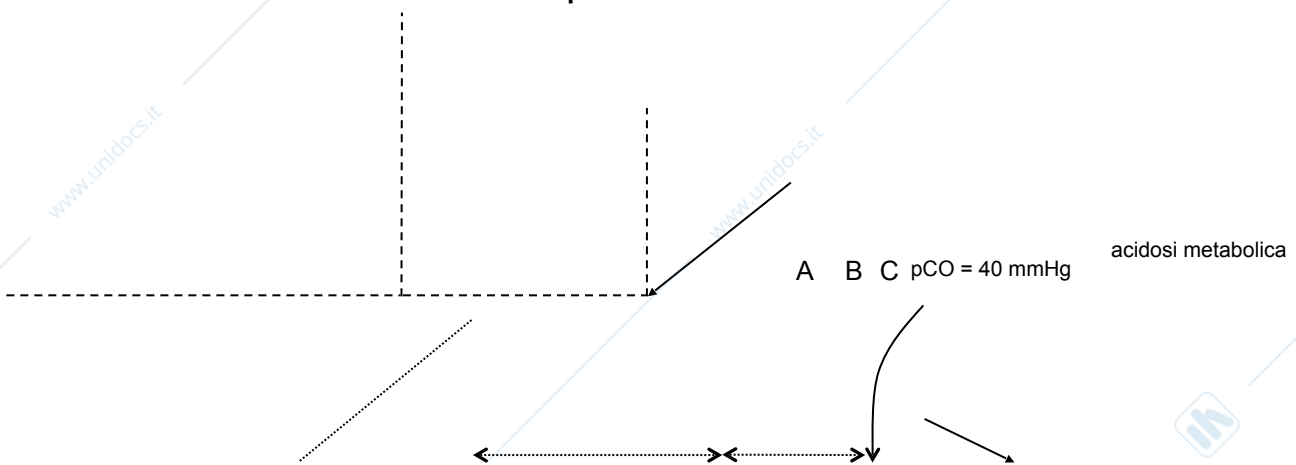
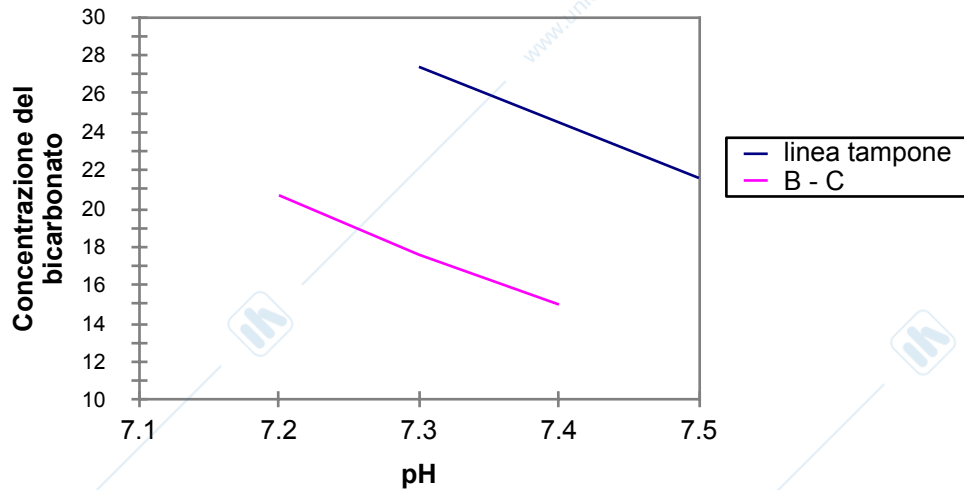
Il sistema renale modifica la quantità di acidi e sali eliminati nelle urine, adatta le condizioni di acidosi o alcalosi modificando l'acidità dell'urina: in acidosi, l'acidità dell'urina è elevata, mentre in alcalosi è bassa.

✓ ACIDOSI METABOLICA

si verifica in seguito ad un abbassamento del pH determinato da una variazione di HCO_3^- .

- L'organismo può andare incontro ad un abbassamento di $[\text{HCO}_3^-]$ presente nel succo intestinale.
- HCO_3^- cala anche se si introducono acidi o si producono corpi chetonici, che sono acidi naturali, essi aumentano durante il diabete o in seguito ad insufficienza renale.
- Un aumento di acidi si ha anche con l'esercizio fisico.

Le acidosi metaboliche vengono compensate sia dal sistema renale sia dal sistema polmonare.



Il grafico mostra la correlazione fra pH e $[\text{HCO}_3^-]$.

In condizioni normali: pH = 7.4, non c'è alcalosi né acidosi.

Può aumentare la perdita di bicarbonato, allora il pH si abbassa sotto il valore di 7.3 = condizione di acidosi metabolica.

La pCO_2 aumenta e il sistema respiratorio fa aumentare la ventilazione per allontanare CO_2 .

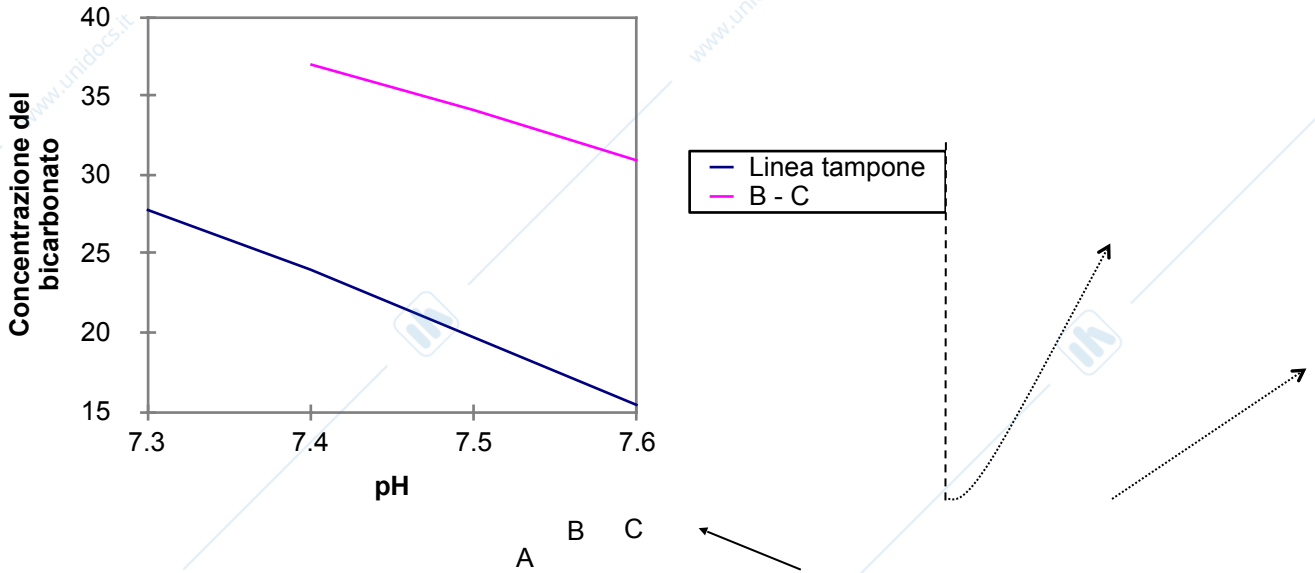
Lungo la linea B - C, la pCO_2 si abbassa grazie all'aumento degli atti ventilatori. Il pH si riporta verso il valore normale.

In condizioni reali il fenomeno di compenso è meglio rappresentato dalla linea A - C.

✓ ALCALOSI METABOLICO

è la condizione opposta: il pH è aumentato per l'aumento di $[\text{HCO}_3^-]$.

- Questa condizione può verificarsi per introduzione di NaHCO_3 o basi
- Per somministrazione di antiacidi.
- Per perdita di acidi (vomito).



Il pH da 7.4 si alza fino oltre 7.5.

Il sistema respiratorio avverte l'alcalosi con l'abbassamento di pCO_2 e reagisce diminuendo gli atti ventilatori.

Riducendo la ventilazione, si riducono gli scambi gassosi e aumenta la pCO_2 nel tempo. Quindi aumenta la quantità di acidi: da B - C, aggiustamento dato dal compenso respiratorio.

Anche in questo caso il meccanismo non è efficace al 100%, perché quando aumenta la pressione parziale dell'anidride carbonica, aumenta la ventilazione.

Il compenso è efficace in poche ore.

✓ ACIDOSI RESPIRATORIA

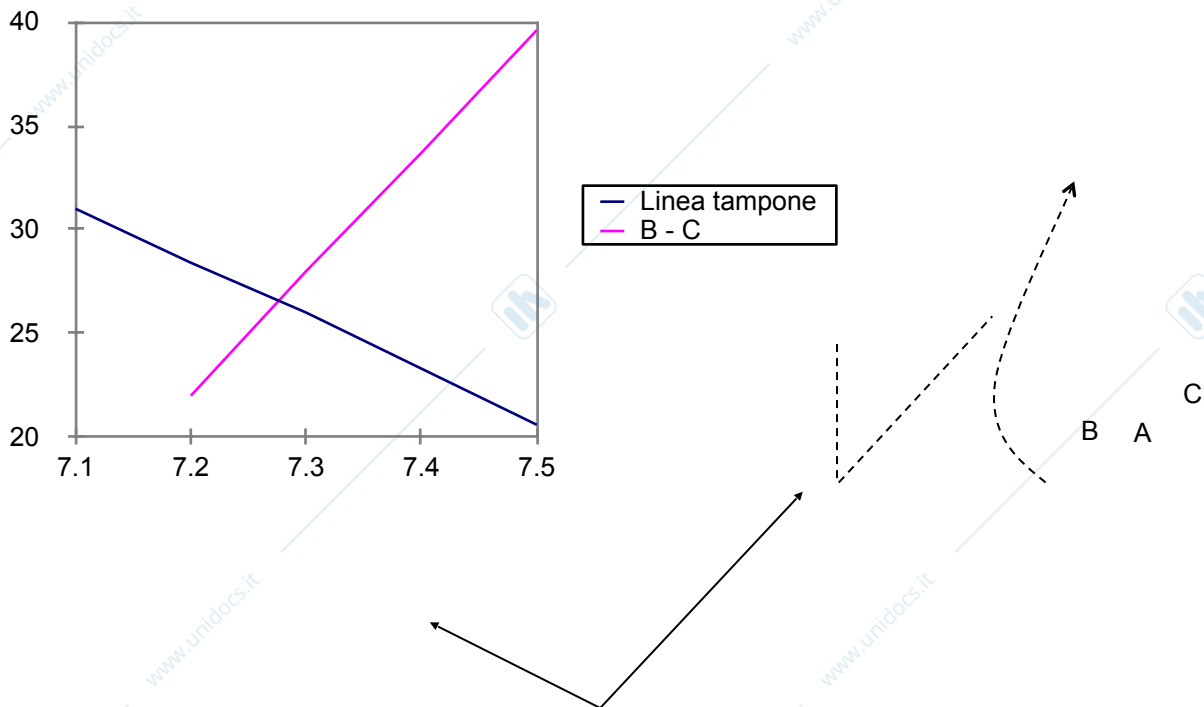
Si ha l'abbassamento del pH perché

- aumenta la $[CO_2]$: ad esempio, gli scambi gassosi alveolari non sono ottimali (ostruzione bronchiale o enfisema).

Se c'è un problema respiratorio all'origine non sarà lo stesso sistema respiratorio che cercherà di compensarlo, perché non è capace.

Se aumenta la $[CO_2]$, di conseguenza aumenta $[HCO_3^-]$ plasmatica, allora il carico filtrato aumenterà anch'esso e tutto il bicarbonato viene riassorbito.

Così di ridurrà l'acidità. Si attiverà il tampone fosfato e poi il tampone $NH_3 - NH_4^+$ per eliminare con le urine più acidi possibili.



Nel grafico, da $\text{pH} = 7.4$ si passa per insufficienza respiratoria a $\text{pH} < 7.3$; il rene allora compensa:

- riassorbendo tutto l' HCO_3^- derivante dal carico filtrato.
- Eliminando tutti gli acidi titolabili e i sali di ammonio, attraverso i sistemi tampone, con le urine.

Si avrà tanta urina acida quanto più grave è l'acidosi.

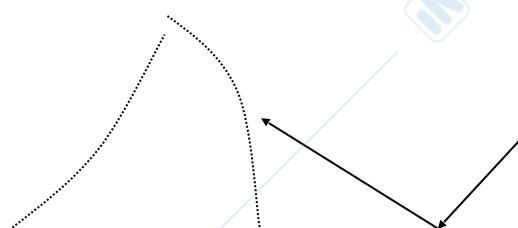
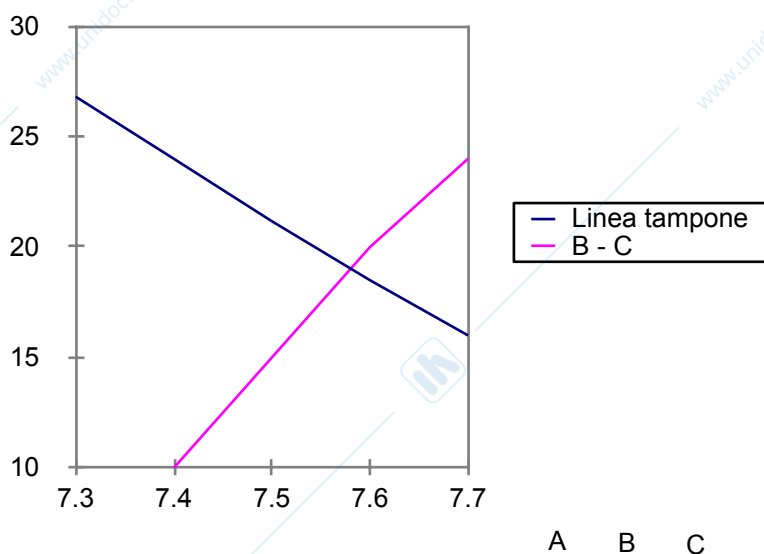
Mentre il rene assorbe il bicarbonato, per una sorta di equilibrio, vengono secreti Cl^- ; ciò dipende dal fatto che il bicarbonato e il Cl^- sono anioni interstiziali e allora, se da un lato non bisogna variare l'equilibrio elettrolitico, gli ioni Cl^- vengono eliminati e si possono eliminare con le urine.

✓ ALCALOSI RESPIRATORIA.

L'aumento di pH è dato dalla diminuzione di pCO_2 che si verifica per esempio in montagna ad alta quota, perché variando il tasso di ossigenazione, aumenta la ventilazione e quindi diminuisce pCO_2 , oppure una febbre (porta a iperventilare).

La diminuzione di pressione parziale di CO_2 fa diminuire il bicarbonato filtrato. Non serve riassorbirne altro, perché nell'ambiente c'è né meno e perché esiste un meccanismo autonomo di inibizione del riassorbimento.

Diminuiscono le basi e i tamponi non vengono utilizzati, perciò le urine saranno più basiche.



Nel grafico, da un $\text{pH} = 7.4$, per iperventilazione si alza a un valore $>$ a 7.5: il compenso renale modificherà il pH :

- Favorendo l'escrezione di bicarbonato.
- Inibendo l'escrezione di acidi titolati e sali di ammonio.
- Tratteneendo gli ioni Cl^- .

Questo compenso porta all'equilibrio il pH .

Il sistema renale è in grado di compensare acidosi o alcalosi respiratoria nel giro di 4 – 6 giorni. E correggere l'errore al 100%.

Nel nostro organismo si verificano situazioni miste: variazione del pH , della $[\text{HCO}_3^-]$ e della pCO_2 .

OMEOSTASI DEI LIQUIDI

Nell'omeostasi dei liquidi anche il potassio provoca una regolazione a livello renale.

$[\text{K}^+]_{\text{intracellulare}} = 150 \text{ mEq}$, $[\text{K}^+]_{\text{extracellulare}} = 5.5 \text{ mEq} = [\text{K}^+]_{\text{plasmatica}}$.

Tutte le volte che questo valore varia si parla di ipopotassiemia o iperpotassiemia.

Tali distribuzioni sono controllate da varie sostanze:

- EPINEFRINA: attraverso i recettori β_2 favorisce l'ingresso di K^+ all'interno della cellula; i recettori α effetto opposto.
- INSULINA: favorisce il trasporto di K^+ nella cellula. È responsabile di variazioni elettrolitiche nell'organismo.
- ALDOSTERONE: potenzia la pompa Na/K ATPasi che porta all'interno lo ione.

Questi fattori mantengono l'omeostasi!!!

Altri fattori modificano la potassiemia, ma non sono omeostatici, perché non hanno lo scopo di mantenere l'equilibrio.

La lisi cellulare e l'esercizio fisico sono responsabili delle variazioni di osmolarità.

✓ EQUILIBRIO ACIDO – BASE.

La secrezione di H^+ è in competizione con il potassio.

In condizioni di acidosi, una concentrazione elevata di idrogenioni porta ad una maggiore concentrazione di H^+ dall'interstizio alla cellula, che devono essere fissati.

La priorità degli H^+ fa sì che il potassio non entri.

In acidosi, la quantità di potassio secreto è ridotta. Il potassio e l'anidride carbonica provengono dal capillare peritubulare ed entrano nella cellula.

In acidosi, la $[CO_2]$ è molto elevata: gli ioni H^+ non rimangono nella cellula perché determinerebbero un'acidità che non si potrebbe tamponare.

L'uscita degli H^+ non è più accompagnata da movimenti del sodio in senso opposto, che viene assorbito nelle cellule principali della parte corticale del dotto collettore, o del potassio, che viene assorbito dalle cellule intercalate della parte midollare del dotto collettore.

Se escono molti H^+ la capacità della cellula principale di secernere potassio, diminuisce allo scopo di mantenere l'equilibrio.

Questi sono meccanismo carrier mediati associati a pompe saturate dagli H^+ e non sono più disponibili per i K^+ .

Quando $[H^+]$ si abbassa, il potassio continua ad entrare nella cellula, senza essere secreto.

Così si accumula e passa dove la permeabilità è per esso più elevata, cioè a livello basolaterale.

- In condizioni di acidosi: ↑ la potassiemia

↓ l'escrezione.

- Variazioni di osmolarità: ↑ la potassiemia

L'aumento dell'osmolarità provoca lo spostamento delle particelle osmoticamente attive nello spazio extracellulare.

- Lisi cellulare: ↑ la potassiemia.

Tipico caso di lisi si ha in seguito ad ustione. Le degenerazioni delle cellule aprono le membrane che riversano potassio all'esterno.

- Esercizio fisico: ↑ la potassiemia.

Con l'attività muscolare, il potassio si riversa nello spazio extracellulare. Se si svolge un'attività fisica nel caso di ipertensione in cui vengono somministrati farmaci β bloccanti, allora i recettori β deprimono la quantità di potassiemia del plasma, scaricandola sulla cellula.

Con il bloccante, annulla il controllo omeostatico sulla $[K^+]_{pl}$ che va ad aumentare.

In tal caso l'esercizio fisico può essere pericoloso. (anche per i diabetici, poca insulina).

Il potassio portato dal rene ha un massimo di riassorbimento (60 – 70%) nel tubulo prossimale. Un'altra quota viene assorbita nel ramo ascendente spesso, e la rimanente nella prima porzione del contorto distale; dal tubulo di connessione in giù si ha secrezione e riassorbimento.

Questi due meccanismo che sembrano uguali e contrari rispondono alle variazioni di potassiemia.

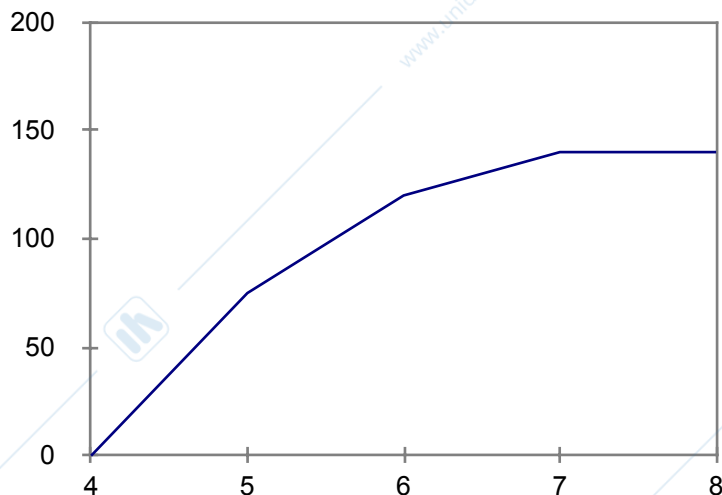
Se il potassio introdotto con la dieta aumenta a livello del dotto, si avrà piuttosto una secrezione che un riassorbimento.

Le cellule intercalate effettuano simporto ed eliminano potassio dal 15 al 80%.

FATTORI CHE MODIFICANO LA SECREZIONE DI POTASSIO

- ✓ Potassiemia. Se aumenta la potassiemia, aumentano i meccanismo di secrezione del potassio.
- ✓ Sodio. Poiché c'è un equilibrio, il sodio è indirettamente responsabile della regolazione potassiemica, sfruttato dall'aldosterone. Come già detto, l'aldosterone potenzia le pompe Na/K ATPasi, aumenta l'espulsione di sodio dalla cellula e diminuisce il potassio intracellulare.

Questi meccanismi sono capaci di modificare i livelli di aldosterone, sono strettamente correlati alle variazioni di potassiemia.



Le condizioni patologiche di ipo o iper aldosteronismo sono capaci di far fronte ad elevate modificazioni di potassiemia plasmatica.

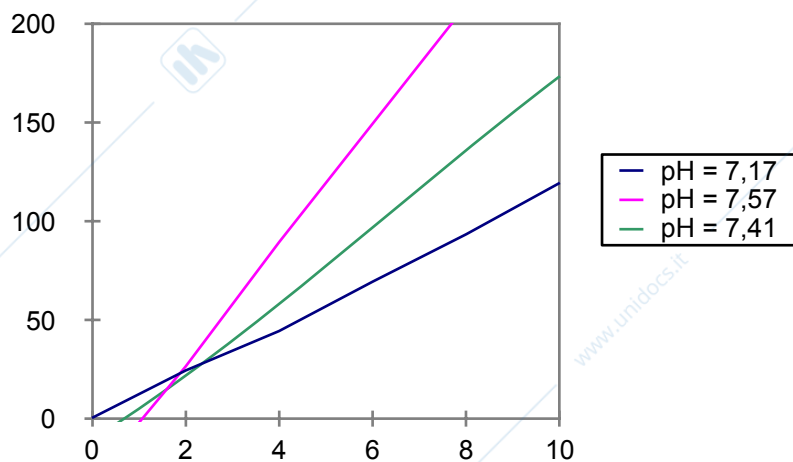
L'andamento di questo grafico mostra il rapporto tra i valori di potassio intra ed extracellulare. Man mano che il potassio plasmatico aumenta, la sua secrezione aumenta, sono direttamente proporzionali.

Anche le piccole variazioni di potassiemia sono capaci di determinare un'intensa attività secretiva.

La variazione della potassiemia è uno stimolo efficace, in grado di determinare una secrezione superiore rispetto a quella provocata dalla variazione di potassio plasmatico.

Le variazioni potassemiche sono strettamente correlate con le condizioni acido - base. Nel grafico il potassio plasmatico e il potassio secreto sono correlati con le variazioni di pH.

Il pH fisiologico corrisponde a 7.41: se il pH diminuisce (7.17) la quantità di potassio secreta diminuisce. Se il pH aumenta (7.57), cioè se si va incontro ad una condizione di basicità, la quantità di potassio secreta aumenta.



Si possono verificare casi di:

✓ ACIDOSI METABOLICA DISSOCIATA.

Si realizza quando le condizioni di acidosi di prolungano nel tempo.

Mentre in acidosi la secrezione di potassio è fortemente ridotta, in questo caso si ha secrezione.

Nell'acidosi cronica = aumenta la secrezione di potassio, acidosi extracellulare e alcalosi intracellulare, urine alcaline.

✓ ALCALOSI METABOLICA IPOPOTASSEMICA

Si realizza quando l'alcalosi metabolica è associata a bassi valori plasmatici di potassio.

Si verifica nei casi di vomito e diarrea.

Si abbassano i valori plasmatici di potassio e quindi aumenta la concentrazione idrogenionica intracellulare mentre quella plasmatica si abbassa, allora aumenta il pH, con urine acide.

Tutti questi meccanismi di trasporto sono dettati dagli spazi intra ed extracellulare, estremamente rigidi.

Il rigore dipende dalla quota idrica che determina il volume e dalla distribuzione elettrolitica, che determina l'osmolarità.

Alcune patologie (insufficienza cardiaca, shock emorragico, ustioni) modificano gli equilibri presenti in questi compartimenti. Esiste comunque una serie di equilibri detto **immodificabili**.

Ad esempio, la distribuzione dell'acqua.

Questa determina l'indice volumetrico.

Complessivamente i due compartimenti danno un volume totale d'acqua: LEC in un soggetto di 70 Kg è intorno ai 42 L. (60% del peso corporeo).

Il LEC è costituito da ciò che scorre nei vasi, (liquido plasmatico, Vpl) e dal volume interstiziale, un volume di liquido in equilibrio con quello extracellulare (fluidi delle cavità). Questi sono volumi **fissi**.

La componente elettrolitica è diversa tra la distribuzione intra ed extracellulare, cambiano i cationi.

Varia la distribuzione anche la seconda dei tessuti: mentre la distribuzione elettrolitica è costante per qualsiasi tipo di tessuto, la distribuzione idrica non è ugualmente distribuita.

Il muscolo ha una quantità maggiore di acqua rispetto al tessuto adiposo.

In seguito all'instaurarsi di alcune patologie, si verificano disidratazione o iperidratazione.

✓ **DISIDRATAZIONE.**

- a) isotonica: si verifica in seguito ad una scarica diarroica o vomito, o in seguito ad una profusa emorragia. Con la perdita della quota *idrica* si ha anche la perdita della quota *elettrolitica*. I meccanismi che si attivano determinano una condizione di ipotensione, con attivazione dell'ADH, e dell'aldosterone.
- b) Ipotonica: si verifica in seguito di una disidratazione isoosmotica (vomito, diarrea), dove si introduce una massa d'acqua non bilanciata da elettroliti. L'acqua si distribuisce nello spazio extracellulare, portando ad una situazione di ipervolemia. Si ha uno scompenso elettrolitico con diluizione dello spazio extracellulare, critico per le cellule nervose (coma).
- c) Iperotonica: si verifica quando ad esempio durante un esercizio fisico si crea iperventilazione, che provoca l'eliminazione dell'acqua (sudorazione). Si elimina una quota idrica non corrispondente a quella salina. In questo caso l'interstizio è concentrato.

✓ **IPERIDRATAZIONE.**

- a) Isoosmotica: in seguito ad un movimento d'acqua ed elettroliti nell'interstizio.
- b) Ipotonica: in seguito ad un'introduzione d'acqua eccessiva.
- c) Iperotonica: tipico dei naufraghi. Si sta e si beve troppa acqua di mare. Si introduce una quota di elettroliti superiore all'acqua.