



# Il Sistema Urinario - Fisiologia

Fisiologia  
Università degli Studi di Catania (UNICT)  
14 pag.

---

---

---

---

---

---

---

---

# Fisiologia

CdL Tecniche di Laboratorio Biomedico – 2023/2024

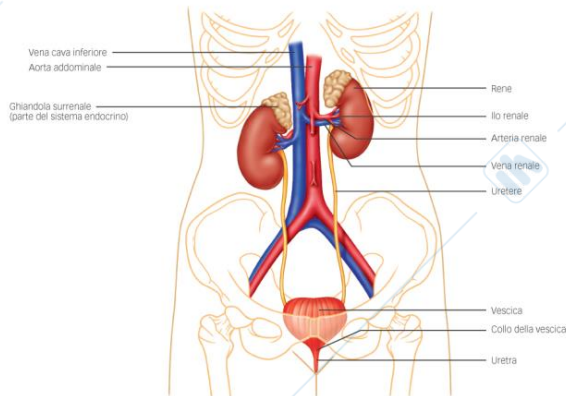
## IL SISTEMA URINARIO

I **reni** filtrano il sangue e producono **urina**, un fluido che viene eliminato dal corpo. Nonostante l'urina contenga sostanze di rifiuto, essa contiene anche acqua e soluti (come sodio e potassio) che devono essere mantenuti ad una data concentrazione nel plasma e negli altri fluidi corporei.

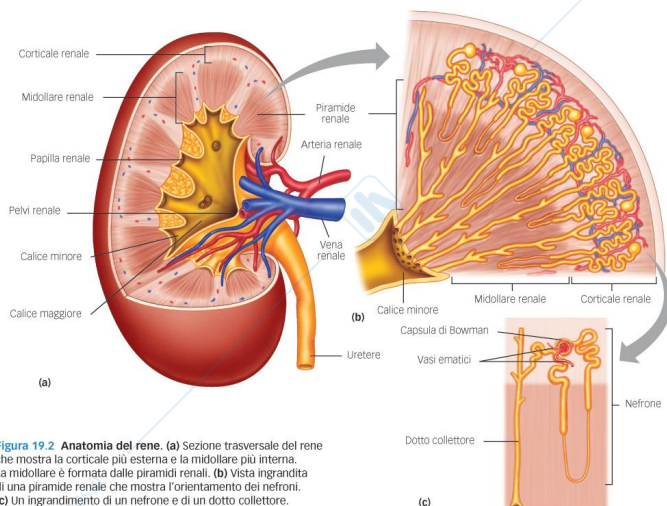
I reni svolgono le seguenti funzioni fondamentali:

1. **Regolazione della composizione ionica del plasma.** Aumentando o diminuendo l'escrezione urinaria di ioni specifici, i reni regolano la concentrazione plasmatica di questi ioni. I principali ioni la cui concentrazione è regolata dai reni sono il sodio ( $\text{Na}^+$ ), il potassio ( $\text{K}^+$ ), il calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), il magnesio ( $\text{Mg}^{2+}$ ), il cloruro ( $\text{Cl}^-$ ), il bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) e i fosfati ( $\text{HPO}_4^{2-}$  e  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ).
2. **Regolazione del volume plasmatico.** Controllando la velocità di escrezione dell'acqua nell'urina, i reni regolano il volume plasmatico. Ciò ha effetto sulla pressione del sangue.
3. **Regolazione dell'osmolarità plasmatica.** Poiché i reni variano la velocità con la quale viene escreta acqua in rapporto ai soluti, essi hanno la capacità di regolare l'osmolarità (concentrazione di soluti) del plasma.
4. **Regolazione della concentrazione di ioni idrogeno (pH).** Grazie alla regolazione della concentrazione di ioni idrogeno e bicarbonato nel plasma, i reni collaborano con i polmoni a regolare il pH del sangue.
5. **Rimozione di prodotti di scarto del metabolismo e di sostanze estranee dal plasma.**

La capacità dei reni di formare urina, cioè di svolgere la loro funzione primaria, dipende direttamente dalla loro capacità di filtrare ed intervenire su grandi quantitativi di soluti e di acqua. Inoltre, svolgono diverse funzioni secondarie: secernono l'ormone eritropoietina e l'**enzima renina** (necessario per la produzione di angiotensina II, un ormone molto importante per la regolazione del bilancio idrosalino e per il controllo a lungo termine della pressione sanguigna).



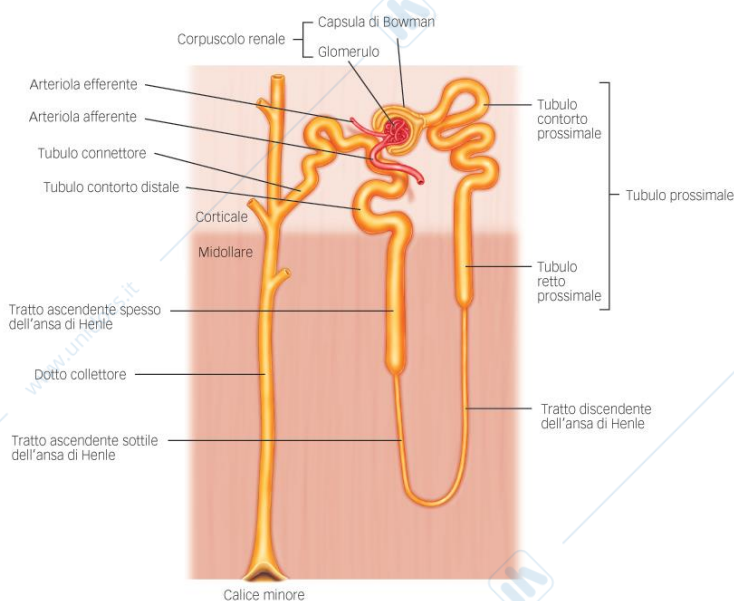
Il **sistema urinario** è formato da due reni, da due ureteri, dalla vescica e dall'uretra. Successivamente alla sua formazione all'interno dei reni, l'urina viene condotta alla vescica attraverso gli ureteri. A questo punto essa percorre l'uretra e giunge all'ambiente esterno.



**Figura 19.2 Anatomia del rene.** (a) Sezione trasversale del rene che mostra la corticale più esterna e la midollare più interna. La midollare è formata dalle piramidi renali. (b) Vista ingrandita di una piramide renale che mostra l'orientamento dei nefroni. (c) Un ingrandimento di un nefrone e di un dotto collettore.

La sezione frontale di un rene mostra la presenza di due regioni principali: uno strato esterno rossastro chiamata **corticale** e una regione interna chiamata **midollare** dall'aspetto scuro-striato. La midollare del rene è suddivisa in regioni coniche chiamate **piramidi renali**. Ai vertici delle piramidi renali si trovano le **papille**; ogni piramide presenta una serie di tubuli, chiamati dotti collettori, che riversano il loro contenuto all'interno dei **calici minori**. I calici minori convergono in due o tre dotti più larghi chiamati **calici maggiori** che a loro volta si fondono a formare la **pelvi renale**, che costituisce il tratto iniziale dell'uretere.

All'interno di ogni piramide renale si trovano i **nefroni**, che sono le unità funzionali dei reni, il cui compito è quello di filtrare il sangue e formare l'urina. La caratteristica più evidente del nefrone è un lungo tubulo contorto (chiamato **tubulo renale**) che forma un'ansa ad "U". Durante i processi di formazione dell'urina, il liquido scorre attraverso i tubuli renali, dove nel frattempo la composizione dei fluidi viene modificata mediante scambi con il liquido interstiziale. Alla fine dai singoli tubuli il liquido fluisce in un gruppo di canali comuni definiti dotti collettori. La composizione viene ulteriormente modificata passando attraverso i dotti collettori. Il liquido che esce dai dotti collettori è chiamato **urina**.



Un singolo nefrone è formato da due parti: un **corpuscolo renale**, che filtra il sangue, e un **tubulo renale** attraverso il quale scorre il filtrato subendo le modificazioni fino alla formazione dell'urina. Il **corpuscolo renale** è formato da due parti: una struttura sferica da cui prende origine il tubulo renale, chiamata **capsula di Bowman**, e una rete di capillari avvolti su se stessi a formare un gomitollo, chiamata **glomerulo**. Il corpuscolo renale è la sede in cui viene filtrato il sangue e dove si forma il liquido tubulare o **filtrato**. Il sangue filtrato entra nei **capillari glomerulari** attraverso una **arteriola afferente**. Man mano che procede lungo i capillari glomerulari, una certa quantità di

plasma filtra attraverso le pareti dei capillari all'interno della capsula di Bowman grazie ad un processo chiamato **filtrazione glomerulare**. Il sangue rimasto nei glomeruli è drenato attraverso una **arteriola efferente**. Subito dopo che il filtrato glomerulare si è formato nel corpuscolo renale passa dalla capsula di Bowman alla porzione iniziale del tubulo renale, chiamata **tubulo contorto prossimale** e continua nel **tubulo retto prossimale**. I due tubuli assieme costituiscono il **tubulo prossimale**. Il tubulo prossimale riversa il suo contenuto all'interno dell'**ansa di Henle**, la porzione del tubulo che crea un'ansa ad "U" (divisa in zona

discendente e zona ascendente). Dal tratto ascendente dell'ansa di Henle il liquido fluisce nel tubulo **contorto distale** che unisce il nefrone con il dotto collettore.

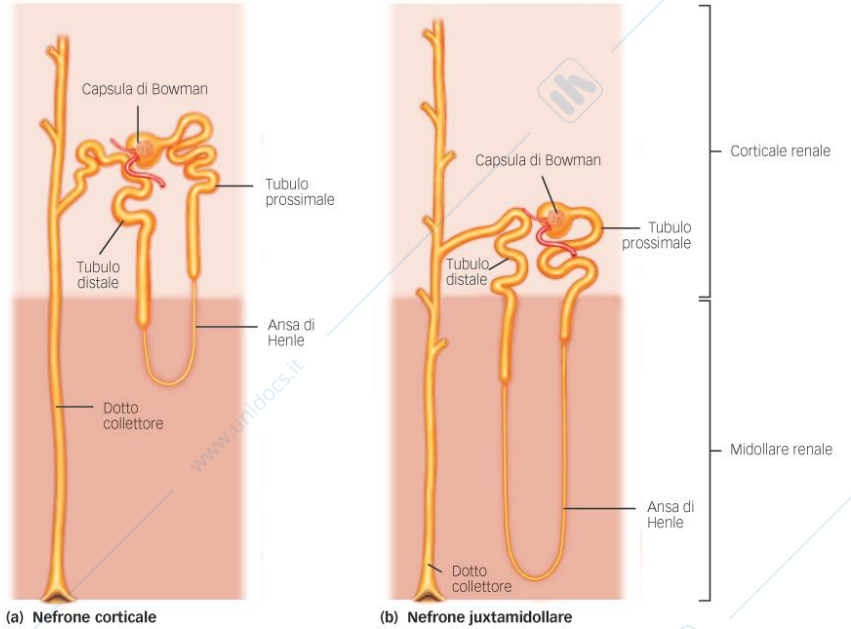
In base alla loro localizzazione i nefroni possono essere suddivisi in due classi: **nefroni corticali** e **nefroni juxtamidollari**.

I nefroni corticali sono situati quasi interamente all'interno della regione corticale mentre per quanto riguarda i **nefroni juxtamidollari** possiamo dire che il glomerulo, il tubulo contorto prossimale e il tubulo contorto distale sono situati nella corticale, mentre l'ansa di Henle penetra all'interno della midollare del rene.

I due tipi di nefroni presentano importanti differenze funzionali: sia i nefroni corticali che quelli juxtamidollari partecipano direttamente al processo di formazione dell'urina, ma *i nefroni juxtamidollari servono anche a mantenere un gradiente osmotico all'interno della midollare renale*, fondamentale per la capacità del rene di produrre urina altamente concentrata e di conseguenza di ridurre l'escrezione di acqua.

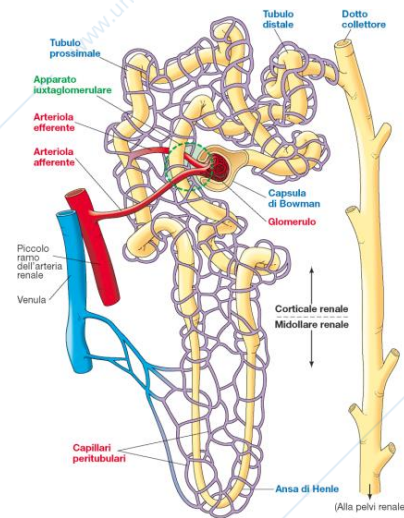
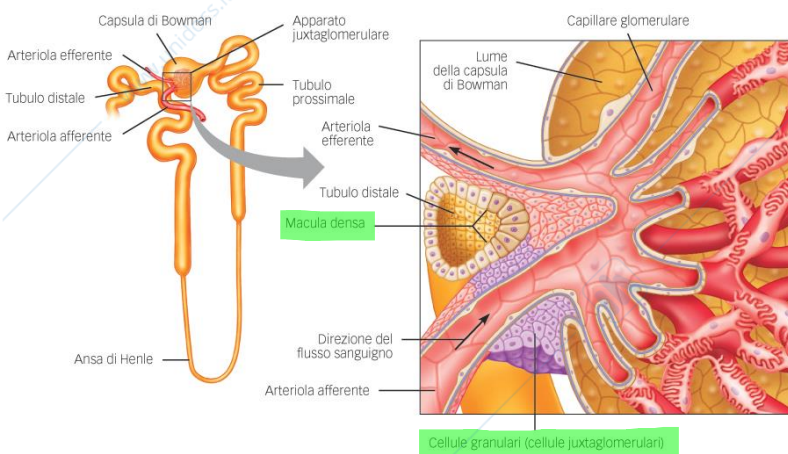
L'apparato juxtaglomerulare è formato da due componenti:

1. un raggruppamento di cellule epiteliali tubulari specializzate, chiamato **macula densa**, che presentano dei *sensori*
2. cellule **granulari specializzate** (o cellule juxtaglomerulari) situate nella parete delle arteriole afferenti che racchiudono nel loro citoplasma numerosi granuli secretori contenenti la *renina*.



(a) Nefrone corticale

(b) Nefrone juxtamidollare



**Rassegna delle funzioni delle parti di un nefrone**

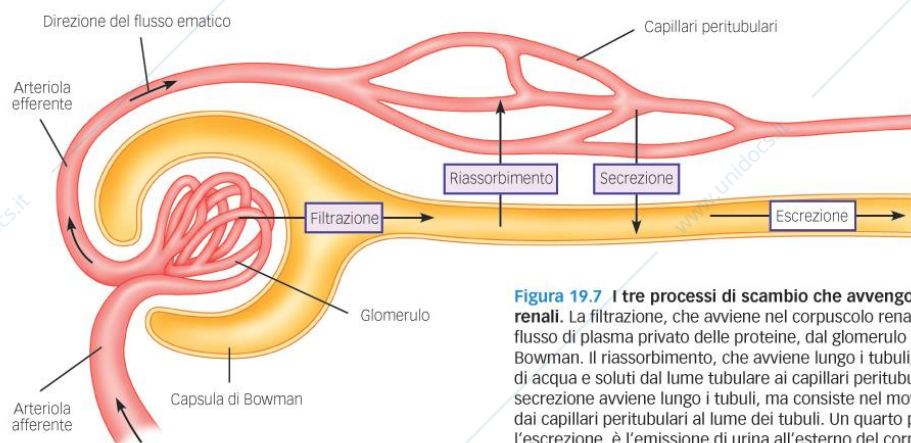
- Componente vascolare**
  - Arteriola afferente – trasporta sangue al glomerulo
  - Glomerulo – un gomitolo di capillari che filtra un plasma privo di proteine nella componente tubulare
  - Arteriola efferente – raccoglie il sangue refluo dal glomerulo
  - Capillari peritubulari – irrora di sangue il tessuto renale; intervengono negli scambi con il liquido che fluisce nel lume tubulare
- Componente mista vascolare/tubulare**
  - Apparato juxtaglomerulare – produce sostanze che intervengono nella regolazione della funzione renale
- Componente tubulare**
  - Capsula di Bowman – raccoglie il filtrato glomerulare
  - Tubulo prossimale – vi hanno luogo il riassorbimento e la secrezione non regolati di sostanze selezionate
  - Ansa di Henle – stabilisce nella midollare renale un gradiente osmotico che ha un ruolo importante nella capacità del rene di produrre urine di concentrazione variabile
  - Tubulo distale e dotto collettore – vi hanno luogo il riassorbimento variabile, regolato, di  $\text{Na}^+$  e  $\text{H}_2\text{O}$ , e la secrezione regolata di  $\text{K}^+$  e  $\text{H}^+$ ; il liquido che esce dal dotto collettore è urina che entra nella pelvi renale

All'interno dei reni, acqua e soluti vengono scambiati tra il plasma e il liquido tubulare al fine di regolare la composizione plasmatica. Infine, le sostanze rimosse dal plasma sono escrete con l'urina. Nei nefroni si verificano tre processi di scambio:

1. La **filtrazione glomerulare**, che consente al plasma deproteinato di passare dai capillari glomerulari nella capsula di Bowman.
2. Il **riassorbimento**, che è il trasporto selettivo di molecole dal lume dei tubuli renali al liquido interstiziale che si trova all'esterno dei tubuli.
3. La **secrezione**, che è il trasporto selettivo di molecole dal liquido peritubulare al lume dei tubuli renali. Le molecole secrete provengono dal plasma dei capillari peritubulari.

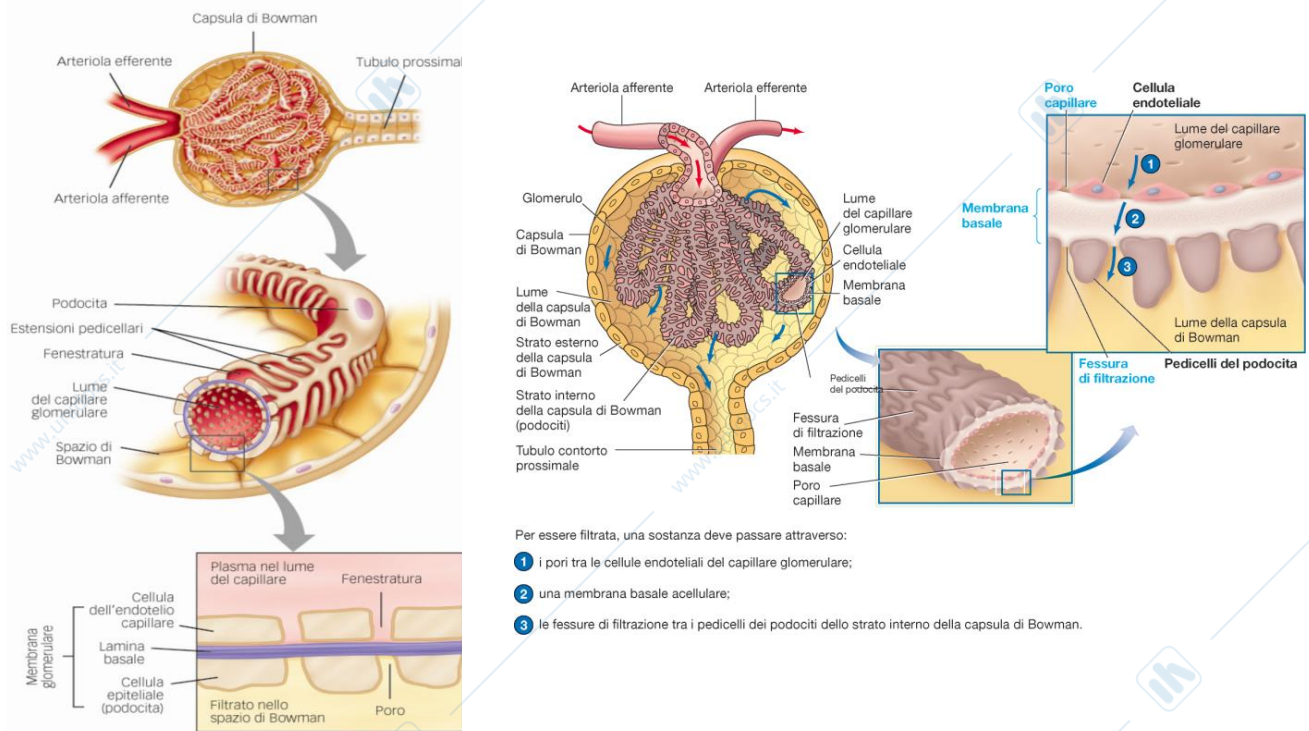
Abbiamo poi l'ultimo processo che è l'**escrezione**, cioè l'eliminazione di materiali dal corpo sotto forma di urina.

Iniziamo a descrivere la capsula di Bowman, ovvero la prima parte in cui si forma l'**ultrafiltrato**. Ma che cos'è l'ultrafiltrato? In sostanza quando l'arteriola afferente entra nella capsula va a formare un glomerulo, e grazie a quest'ultimo si ha una filtrazione grossolana del sangue, che scorre lungo il glomerulo, e va a filtrare tutti i suoi contenuti (sia *utili* che *inutili*) verso la capsula di Bowman. A questo punto, l'ultrafiltrato inizia a scorrere nelle successive zone del nefrone e la seconda azione che si attua è proprio il **riassorbimento**, cioè tutte le sostanze ritenute *utili* vengono assorbite insieme all'acqua (es. glucosio, amminoacidi), mentre il resto delle sostanze ritenute *inutili* prosegue lungo il tubulo. Si prosegue poi con la **secrezione**, perché durante il processo di ultrafiltrazione sono passate molte sostanze, ma altre devono essere ancora secrete e queste vengono attivamente secrete lungo i **capillari peritubulari** passando, i secreti, dal sangue verso il tubulo e vanno ad arricchire il liquido già presente all'interno dei nefroni. Infine, abbiamo l'**escrezione**, cioè tutto quello che poi rimarrà a seguito di tutti i precedenti processi, sarà destinato ad essere escreto, e solo a quel punto si parlerà di **urina finale**.



**Figura 19.7** I tre processi di scambio che avvengono nei tubuli renali. La filtrazione, che avviene nel corpuscolo renale, consiste in un flusso di plasma privato delle proteine, dal glomerulo alla capsula di Bowman. Il riassorbimento, che avviene lungo i tubuli, è il movimento di acqua e soluti dal lume tubulare ai capillari peritubulari. Anche la secrezione avviene lungo i tubuli, ma consiste nel movimento di soluti dai capillari peritubulari al lume dei tubuli. Un quarto processo, l'escrezione, è l'emissione di urina all'esterno del corpo.

Le cellule epiteliali che ricoprono i capillari glomerulati sono provviste di **podociti**. Nell'uscire dai capillari glomerulari, il liquido filtrato passa attraverso gli spazi che esistono tra i podociti, chiamati *pori*. La presenza di questi pori va a definire la capacità del corpuscolo renale di filtrare una grande quantità di plasma, dai capillari al lume della capsula di Bowman.



Ci sono, poi, delle **forze che governano la filtrazione**, le quali sono:

1. **Pressione idrostatica nel capillare glomerulare.** La pressione idrostatica ( $P_{GC}$ ) favorisce la filtrazione ed è uguale alla pressione ematica nel capillare glomerulare approssimativamente di 60 mmHg.
2. **Pressione oncotica nella capsula di Bowman.** La pressione oncotica (detta anche osmotica) nella capsula di Bowman ( $\pi_{BC}$ ) favorisce la filtrazione ed è dovuta alla presenza di soluti non permeanti, come le proteine, l'unico soluto che non può muoversi tra plasma e capsula di Bowman, queste generano la forza osmotica. La presenza di proteine nel liquido interstiziale che circonda il glomerulo tenderebbe a richiamare il liquido all'esterno dei capillari e all'interno della capsula. Poiché solo pochissime proteine lasciano i capillari con il filtrato, la concentrazione proteica nella capsula di Bowman è molto bassa e, pertanto, la pressione oncotica in condizioni normali, può essere trascurata.

La **pressione netta nel corpuscolo renale che favorisce la filtrazione**, in condizioni normali, è data da:

$$P_{GC} + \pi_{BC} = 60 \text{ mmHg} + 0 \text{ mmHg} = 60 \text{ mmHg}$$

3. **Pressione idrostatica nella capsula di Bowman.** La pressione idrostatica nella capsula di Bowman ( $P_{BC}$ ) si oppone alla filtrazione ed è normalmente di circa 15 mmHg.

4. **Pressione oncotica glomerulare.** La pressione oncotica glomerulare ( $\pi_{GC}$ ) si oppone alla filtrazione poiché la presenza di proteine nel plasma tende a richiamare il filtrato dalla capsula al glomerulo. La pressione oncotica nel glomerulo è circa 29 mmHg.

La **pressione netta che si oppone alla filtrazione** del corpuscolo renale è data da:

$$P_{BC} + \pi_{GC} = 15 \text{ mmHg} + 29 \text{ mmHg} = 44 \text{ mmHg}$$

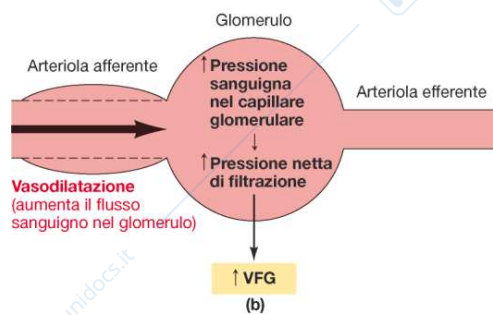
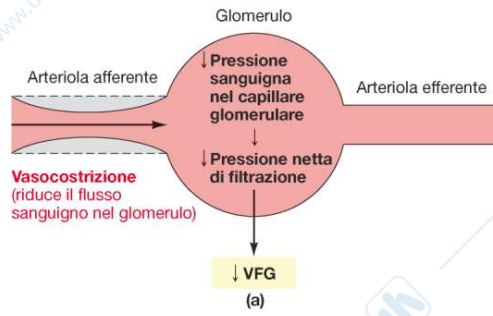
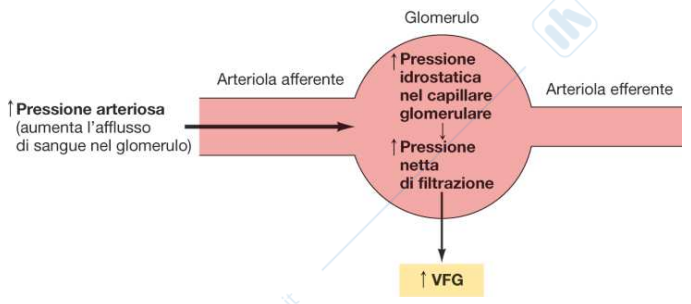
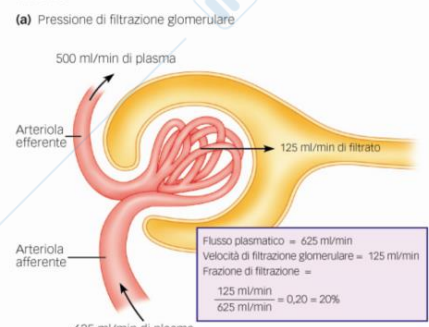
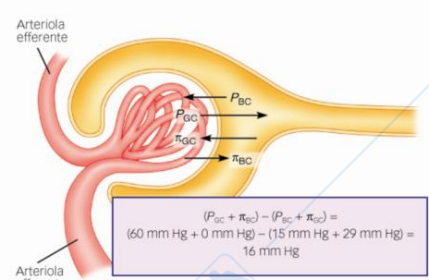
Tutte queste forze nel loro insieme vanno a formare la **pressione media netta di filtrazione glomerulare (PFG)**, data da:

$$PFG = (P_{GC} + \pi_{BC}) - (P_{BC} + \pi_{GC}) = (60 \text{ mmHg} + 0 \text{ mmHg}) - (15 \text{ mmHg} + 29 \text{ mmHg}) = 16 \text{ mmHg}$$

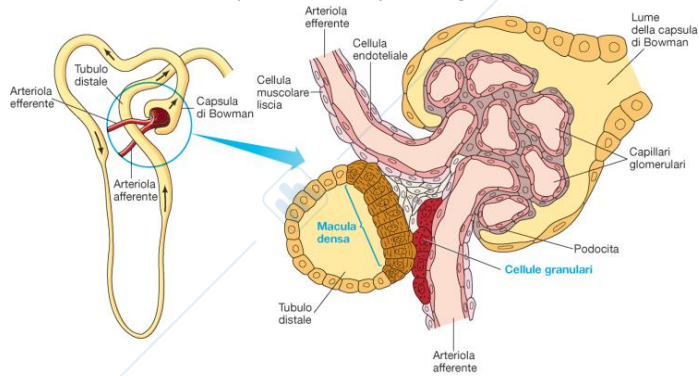
In condizioni normali, circa 625 mL di plasma fluiscono attraverso i reni ogni minuto. Il volume di plasma filtrato nell'unità di tempo viene chiamato **velocità di filtrazione glomerulare (VFG)** ed è approssimativamente **125 mL/min**. Pertanto, nel corso della giornata, i reni filtrano 180 litri di plasma.

La **VFG è sottoposta a diversi controlli** per rimanere costante nella MAP compresa tra 80 e 180 mmHg:

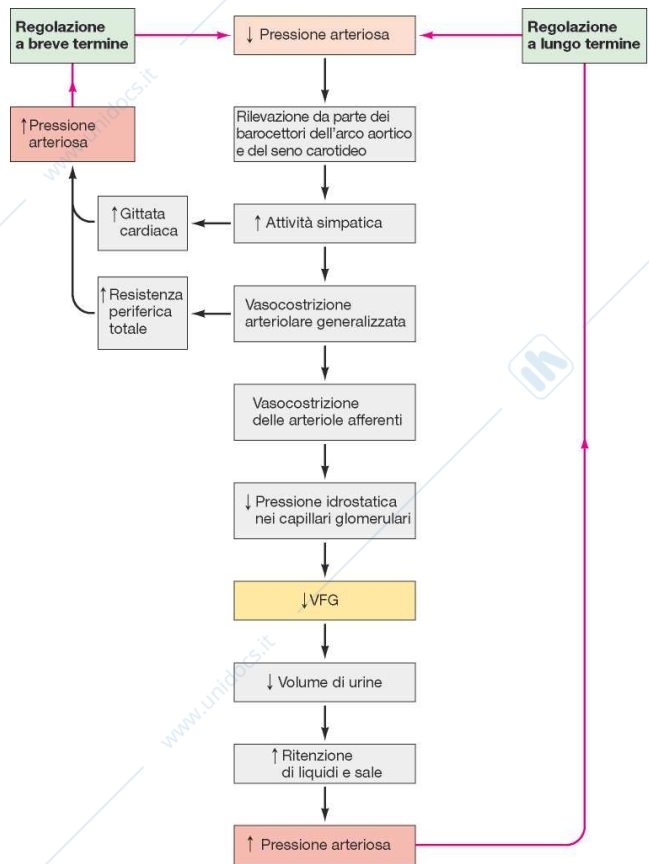
- **Controllo intrinseco**, che riguarda *regolazione miogena* della muscolatura liscia delle arteriole efferenti e **messaggi paracrini** dalla macula densa. La **regolazione miogena** della VFG riguarda, appunto, la muscolatura liscia dell'arteriola afferente è sensibile allo stiramento e risponde allo stiramento contraendosi. Nel momento in cui la pressione arteriosa media aumenta, aumenta anche la pressione nell'arteriola afferente, con conseguente stiramento della sua parete. In risposta allo stiramento, l'arteriola afferente si costringe così aumenta la sua resistenza al flusso ematico. Come risultato, la pressione a valle dei vasi si riduce, compresi i capillari glomerulari. Questa riduzione della pressione si oppone l'iniziale aumento di pressione che aveva provocato la costrizione dell'arteriola afferente. Grazie a questo meccanismo a feedback negativo, la pressione dei capillari glomerulari e di conseguenza la VFG tendono a rimanere costanti. Una riduzione della pressione arteriosa media determina l'effetto opposto. La muscolatura liscia dell'arteriola afferente è sensibile non solo allo stiramento, ma anche a **sostanze chimiche** che vengono secrete dalle cellule della macula densa, che sono localizzate in prossimità del tubulo distale: una modificazione della VFG provoca la secrezione di alcune sostanze paracrine (adenosina) dalla macula densa stessa.



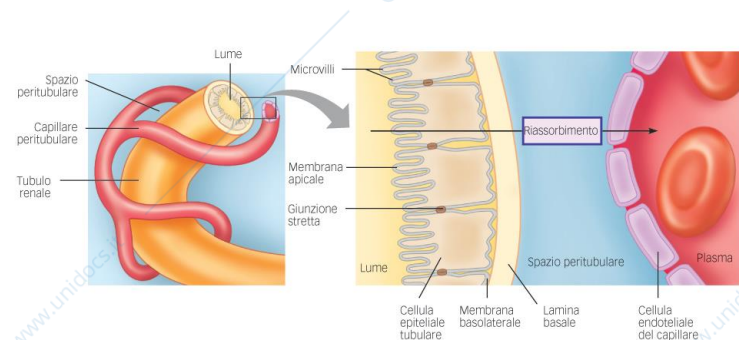
Tali sostanze paracrine provocano la costrizione o dilatazione dell'arteriola afferente che provoca un cambiamento nella pressione capillare glomerulare e della VFG.



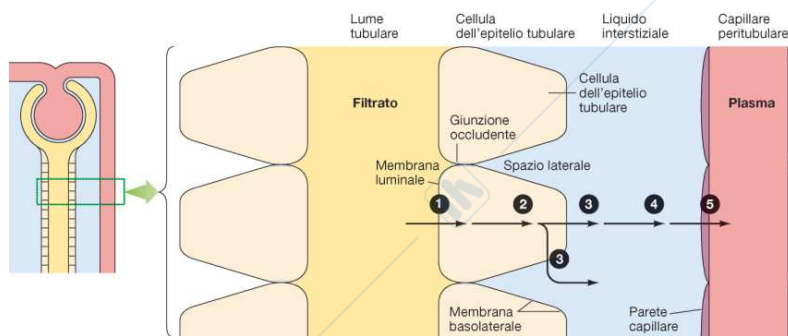
- **Controllo estrinseco:** quando la pressione arteriosa media va al di sopra o al di sotto del suo intervallo compreso tra 80 e 180 mmHg, la VFG aumenta o diminuisce rispettivamente, perché i meccanismi intrinseci non sono più in grado di prevenire le variazioni della pressione capillare glomerulare. Quando la MAP si riduce (al di sotto di 80 mmHg), anche la VFG decresce per la riduzione della pressione di filtrazione. Inoltre, la riduzione della MAP provoca un aumento dell'attività del sistema nervoso simpatico a causa dell'azione dei riflessi barocettivi. In risposta all'aumento del tono simpatico, la muscolatura liscia delle arteriole afferente ed efferente si contrae, entrambe le arteriole si costringono per cui si verifica un aumento generalizzato della resistenza vascolare renale che causa una diminuzione della VFG. L'aumento della resistenza vascolare renale induce una riduzione del flusso ematico renale e contemporaneamente un aumento della resistenza periferica totale provocando aumento della MAP.



Si definisce **riassorbimento** il movimento di soluti filtrati e di acqua dal lume tubulare verso il plasma. Il riassorbimento di molti soluti avviene nel tubulo contorto prossimale e nel tubulo contorto distale. Quando una sostanza viene riassorbita **deve attraversare due barriere**: l'*epitelio tubulare* e l'*endotelio capillare*. La membrana citoplasmatica delle cellule epiteliali che si affaccia nel lume tubulare è chiamata *membrana apicale* ed è provvista di **microvilli** (servono per aumentare la superficie assorbente); la membrana citoplasmatica rivolta verso il liquido interstiziale viene chiamata membrana basolaterale. I microvilli situati sulla membrana apicale sono abbondanti nelle porzioni più prossimali del tubulo mentre sono radi nelle porzioni più distali.

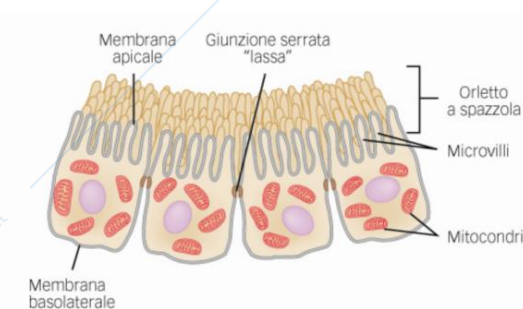


**Figura 19.13 Barriere al riassorbimento.** Perché il riassorbimento possa verificarsi, una sostanza deve attraversare le cellule epiteliali dei tubuli renali e le cellule endoteliali dei capillari. La principale barriera è rappresentata dalle membrane apicale e basolaterale delle cellule epiteliali tubulari, in quanto le pareti dei capillari sono relativamente permeabili e molte sostanze possono muoversi passando tra le cellule endoteliali.

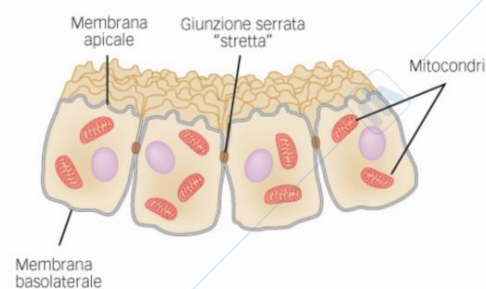


Per essere riassorbita (passare dal filtrato al plasma), una sostanza deve attraversare cinque barriere distinte:

- 1 la membrana luminale della cellula
- 2 il citosol
- 3 la membrana basolaterale della cellula
- 4 il liquido interstiziale
- 5 la parete capillare



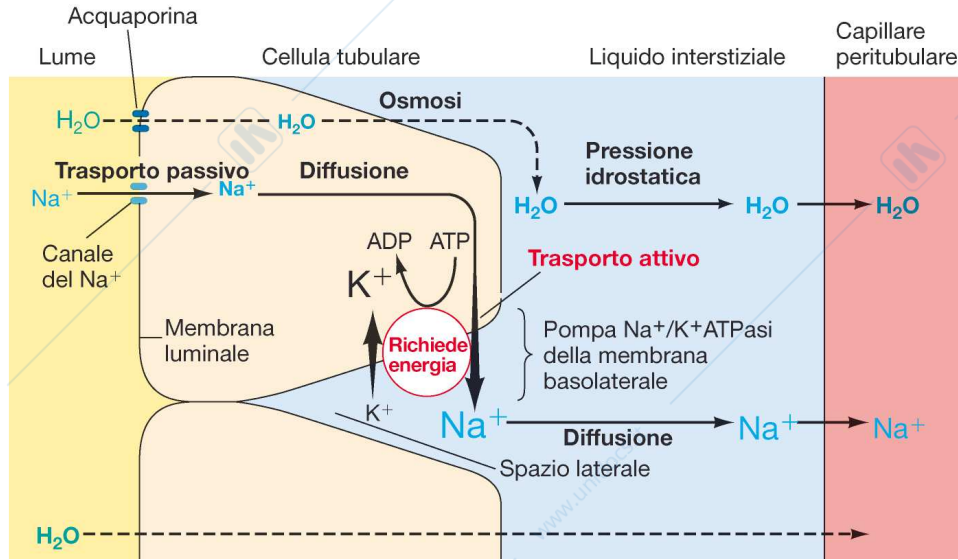
(a) Epitelio del tubulo prossimale



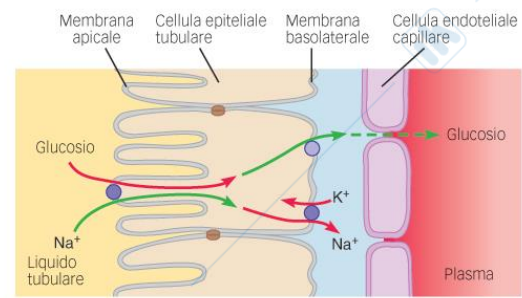
(b) Epitelio del tubulo distale e del dotto collettore

Il **solute più importante** nel liquido extracellulare è il **sodio** e la maggior parte del sodio filtrato è riassorbito nel tubulo prossimale, inoltre, è il soluto principalmente responsabile della generazione del gradiente osmotico che guida il riassorbimento dell'acqua. Il sodio attraversa la membrana apicale grazie a tutta una serie di meccanismi, incluso il *trasporto attivo secondario* durante il quale il movimento del sodio è accoppiato al movimento di altre molecole (come il glucosio). In tutti i segmenti tubulari dove il sodio viene riassorbito, gli ioni sodio vengono attivamente trasportati. Questo riassorbimento attivo è guidato dalla pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ . Il trasporto attivo di sodio fuori dalle cellule epiteliali mantiene la sua concentrazione bassa nel liquido intracellulare, il sodio entra passivamente nella cellula dal lume tubulare attraverso la membrana apicale. Nonostante questo ultimo passaggio sia passivo, l'intero movimento degli ioni sodio attraverso la cellula è attivo perché dipende dal trasporto attivo del sodio attraverso la membrana basolaterale. L'ingresso del sodio nelle cellule epiteliali tubulari è realizzato grazie all'associazione del sodio con il flusso di altri soluti (glucosio) definito come **cotrasporto** o **trasporto attivo secondario**. Ma come avviene questo cotrasporto? L'energia rilasciata dall'ingresso passivo del sodio è utilizzata per guidare il flusso di glucosio e amminoacidi contro il loro gradiente elettrochimico nel momento in cui entrano nella cellula epiteliale. Questi soluti poi escono dalla cellula passivamente attraverso la membrana basolaterale. Visto che il trasporto di glucosio e

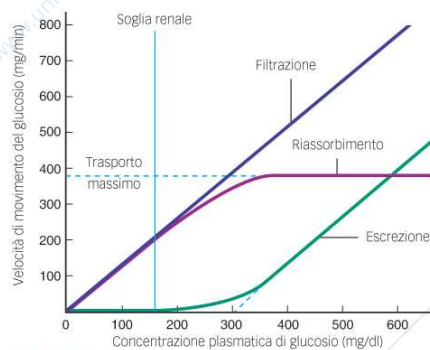
amminoacidi dal liquido tubulare a quello peritubulare richiede un movimento attivo, il riassorbimento di questi soluti richiede energia. L'ultima risorsa di questa energia è l'idrolisi di ATP, dato che il riassorbimento di questi soluti è accoppiato al flusso di sodio, che alla fine di tutto dipende dalla pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasi.



Il **glucosio**, che è liberamente filtrato dal glomerulo, è di norma **completamente riassorbito** mediante il trasporto attivo nel tubulo prossimale, di conseguenza, il glucosio è assente nelle urine. Il glucosio è **trasportato attivamente** attraverso la membrana apicale con un trasporto attivo sodio-dipendente. In altri termini, il glucosio viene **cotrasportato** con gli ioni sodio dal liquido tubulare all'interno delle cellule epiteliali. Questo meccanismo di cotrasporto concentra il glucosio all'interno delle cellule epiteliali. Poiché la concentrazione di glucosio all'interno delle cellule epiteliali è elevata, il glucosio è trasportato da questi carrier secondo il proprio gradiente di concentrazione nel liquido peritubulare, da dove diffonde nel plasma.

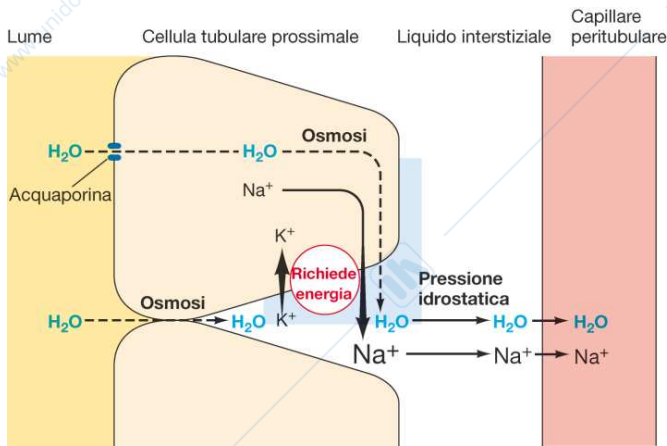


**Figura 19.15** Meccanismo del riassorbimento del glucosio. Il glucosio viene riassorbito attivamente mediante cotrasporto con il sodio attraverso la membrana apicale, seguito da diffusione facilitata attraverso la membrana basolaterale.



**Figura 19.16** Filtrazione, riassorbimento e escrezione del glucosio in funzione della sua concentrazione plasmatica. La velocità di escrezione è rappresentata dalla differenza tra la velocità di filtrazione e la velocità del riassorbimento. La VFG è assunta costante a 125 ml/min. Notate che la comparsa di glucosio nelle urine inizia prima che venga raggiunta la soglia renale teorica (300 mg/dl).

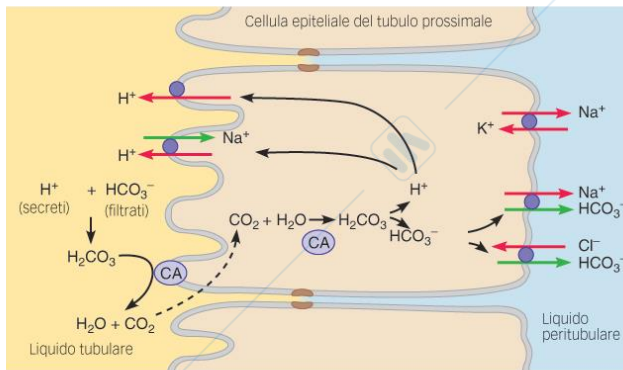
Siccome il glucosio usa questi *carrier* ( $\text{Na}^+$ , in questo caso), quest'ultimi ad un certo punto finiscono; quindi, se il glucosio supera quello che viene definito **soglia renale del glucosio**, esso rimane nelle urine.



Il **riassorbimento di acqua** si realizza grazie all'osmosi. Il riassorbimento attivo del sodio e di altri soluti nel tubulo prossimale crea un gradiente osmotico e fa sì che l'acqua segua i soluti. Il riassorbimento dell'acqua nel tubulo contorto prossimale viene definito **riassorbimento obbligatorio**, in cui circa il 65% di acqua viene riassorbito nel tubulo prossimale ed il 15% nell'ansa di Henle. Quel residuo di acqua che rimane (20%) viene riassorbito nel tubulo distale e nel dotto collettore e prende il nome di **riassorbimento facoltativo**.

Nella **secrezione** tubulare le molecole si muovono dal plasma dei capillari peritubulari nel tubulo renale per diventare parte del filtrato. Tra le sostanze attivamente secrete dai tubuli renali vi sono:

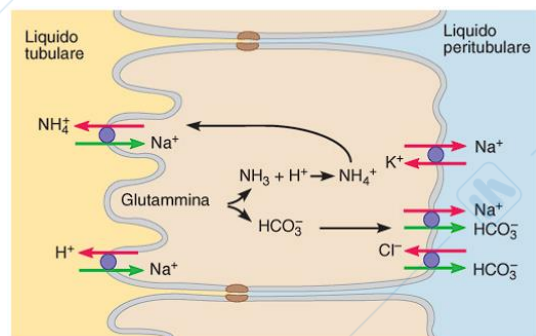
- **Ione idrogeno** (nel tubulo prossimale, distale e nel dotto collettore, importante nell'equilibrio acido-base, viene secreto in base all'acidità dei liquidi corporei)
- **Ione potassio**
- **Anioni e cationi organici** (contribuisce a eliminare le sostanze estranee dall'organismo)



Gli ioni bicarbonato filtrati e gli ioni idrogeno secreti si combinano a formare acido carbonico, che è convertito dall'anidrasi carbonica presente sulla membrana apicale in anidride carbonica ed acqua. L'anidride carbonica diffonde all'interno delle cellule epiteliali dove l'anidrasi carbonica intracellulare catalizza la conversione dell'anidride carbonica e dell'acqua in acido carbonico, il quale si dissocia in ioni bicarbonato e ioni idrogeno. **Gli ioni idrogeno vengono secreti** con un meccanismo di controtrasporto con gli ioni sodio, mentre **gli ioni**

**bicarbonato vengono riassorbiti** con un meccanismo di cotrasporto con gli ioni sodio e di controtrasporto con gli ioni cloruro. Il pH dell'organismo è regolato da: sistemi tamponi, ventilazione, escrezione o riassorbimento renale di ioni  $H^+$  e  $HCO_3^-$ .

Inoltre, gli ioni idrogenioni vanno a **neutralizzare l'ammoniaca** ( $NH_3$ ), che deriva dalla glutammina, che catabolizzandola si trasforma in ammoniaca e ioni bicarbonato. Gli ioni bicarbonato sono trasportati nel liquido peritubulare mediante un cotrasporto  $Na^+/HCO_3^-$  o un controtrasporto  $HCO_3^-/Cl^-$ . L'ammoniaca legando uno ione idrogeno si trasforma in ione ammonio, che viene secreto mediante controtrasporto con gli ioni sodio.



La velocità con la quale una sostanza viene escreta può essere descritta in termini di **clearance**. Essa viene misurata con la seguente formula:

$$\text{Clearance} = \frac{\text{velocità di escrezione}}{\text{concentrazione plasmatica}} = \frac{U_x \cdot V}{P_x}$$

- $U_x$  = concentrazione della sostanza nell'urina
- $P_x$  = concentrazione della sostanza nel plasma
- $V$  = flusso urinario

Con la clearance, si può fare un'idea di come viene trattata una sostanza, se ad esempio prendiamo il glucosio possiamo affermare che la sua clearance è pari a 0, questo valore è dovuto dal fatto che in condizioni normali (fisiologiche) tutto il glucosio che viene ultrafiltrato viene poi riassorbito; quindi, per questo la sua clearance è 0. Se invece prendiamo in esempio una sostanza che viene liberamente filtrata ma non viene né riassorbita né secreta (es. inulina), la sua clearance sarà pari alla VFG (velocità di filtrazione glomerulare), cioè di 125 mL/min. Se, invece, la clearance della sostanza è maggiore della VFG, allora questa sostanza è stata secreta nei tubuli renali (es. PAI "acido para-amminopropionico" la cui clearance è 625 mL/min).

All'interno del liquido interstiziale della midollare renale è presente il **gradiente osmotico** midollare; le *regioni esterne della midollare hanno una osmolarità più bassa delle regioni interne*. Questo gradiente, che è indispensabile per il riassorbimento dell'acqua dal dotto collettore, esiste per la presenza di un meccanismo conosciuto come *moltiplicazione controcorrente* e per la presenza di una diffusione facilitata di urea dal lume dei dotti collettori al liquido interstiziale midollare.

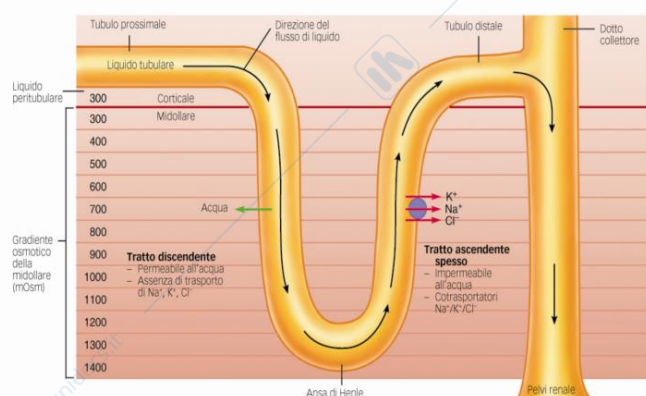
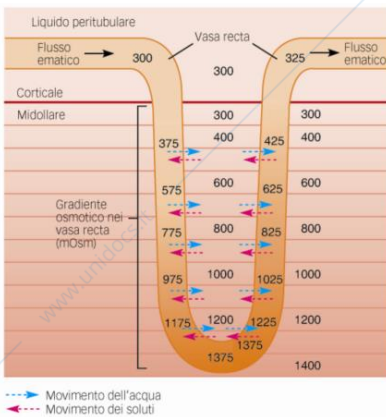
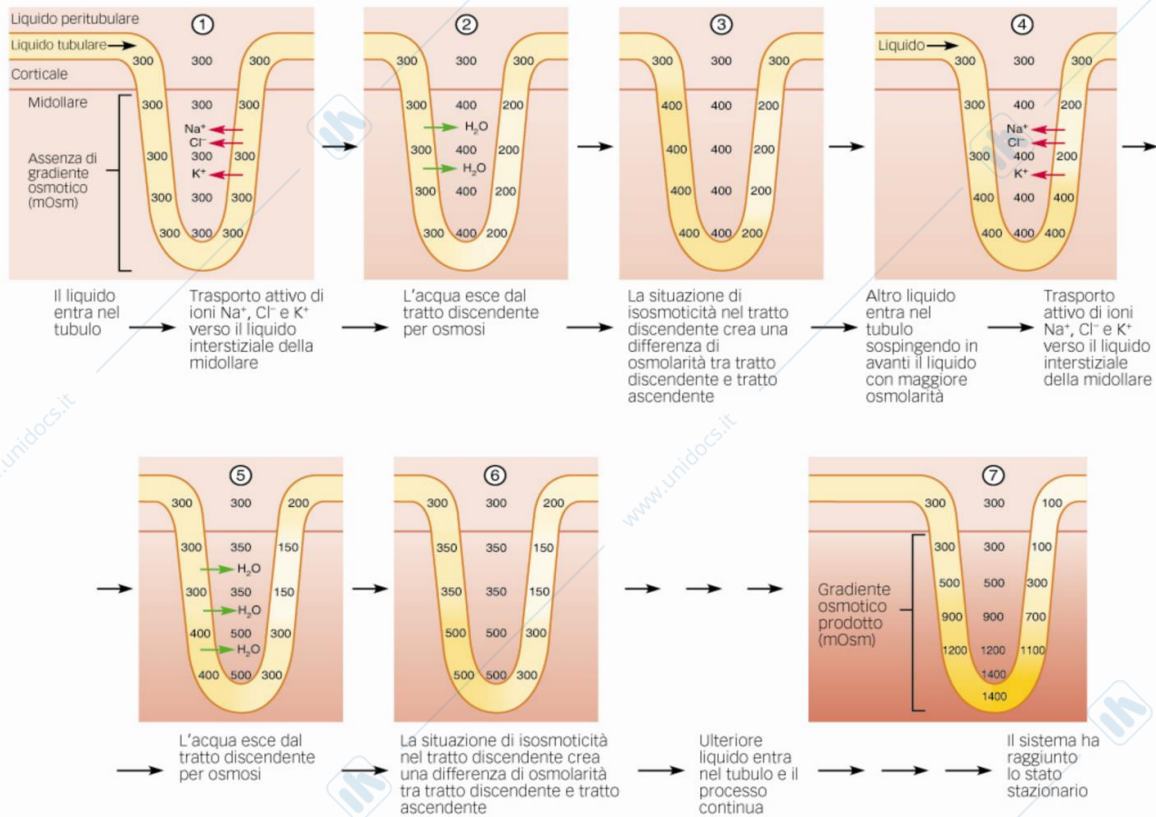


Figura 20.6 Il gradiente osmotico nella midollare del rene. Poiché il tratto discendente dell'ansa di Henle è permeabile all'acqua mentre quello ascendente spesso è impermeabile ad essa e contiene trasportatori per il sodio, il cloro e il potassio, le differenti proprietà creano un gradiente osmotico nel liquido interstiziale della midollare del rene. L'osmolarità del liquido interstiziale nella midollare è 300 milliosmolar vicino alla corteccia ed aumenta in maniera continua fino a raggiungere un massimo di circa 1400 milliosmolar vicino alla pelvi renale.

Queste **moltiplicazioni controcorrente** si verificano nell'ansa di Henle, il cui ruolo è quello di determinare la concentrazione delle urine, perché ancora una quota di acqua viene riassorbita in questa parte, ma soprattutto perché permette al dotto collettore di poter attuare il *riassorbimento facoltativo* dell'acqua. Tutto questo è possibile grazie alle diverse permeabilità della membrana. Il tratto discendente è *permeabile solo all'acqua* (quindi impermeabile ai soluti), mentre il tratto ascendente è *impermeabile all'acqua* e presenta meccanismi di cotrasporto per il sodio/potassio/cloro.

Vediamo ora i vari passaggi che avvengono lungo tutto il tratto dell'ansa di Henle, definito *gradiente osmotico*: tutto ha inizio con nell'entrata del liquido nel tubulo, che inizialmente è *isoosmotico* a 300 mOsm, successivamente, però, a causa della presenza degli ioni  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  e  $\text{K}^+$  (che si trovano in tutto il liquido), questi, nel tratto ascendente (permeabili solo ai soluti), riescono a passare tramite trasporto attivo verso il liquido interstiziale della midollare e causano un aumento dell'osmolarità fino a 400 mOsm, questo aumento richiama acqua dal lume del tratto discendente (permeabile esclusivamente all'acqua), quindi l'acqua esce dal tratto discendente per osmosi (da zona meno concentrata a zona più concentrata) e questo va a creare, di conseguenza, anche un aumento dell'isomoticità che va a creare una differenza di osmolarità tra tratto discendente e tratto ascendente. Nel frattempo, altro liquido entra nel tubulo che va a spingere in avanti il liquido con maggiore osmolarità, simultaneamente avviene sempre il trasporto attivo (nel tratto ascendente) degli ioni  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  e  $\text{K}^+$  verso il liquido interstiziale della midollare; quindi, si ha nuovamente il richiamo di acqua

da parte della midollare che fuoriesce dal tratto discendente per osmosi, di conseguenza si verrà a creare sempre una differenza di osmolarità tra tratto ascendente e tratto discendente. A questo punto ulteriore liquido entra nel tubulo e il processo continua così fin quando il **sistema non raggiunge lo stato stazionario**.



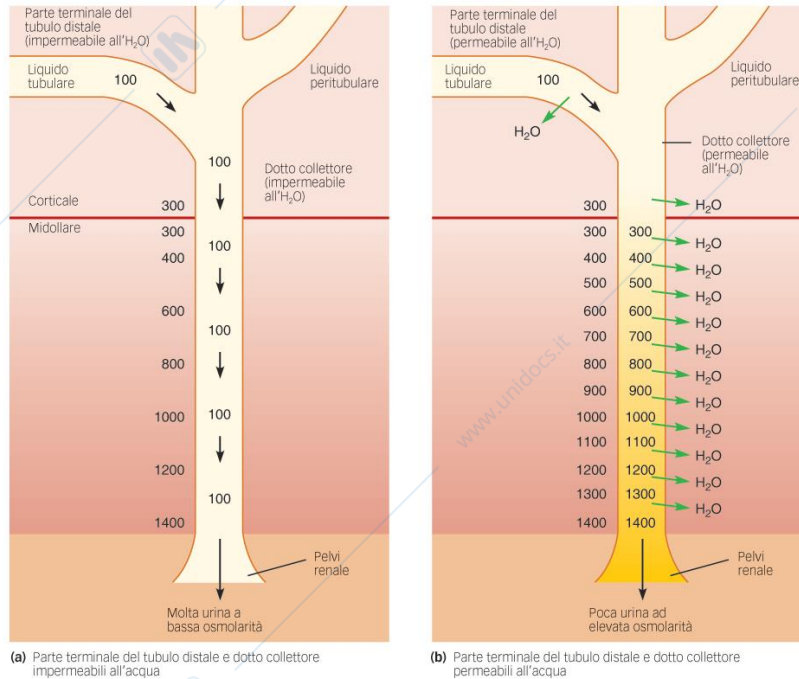
**Figura 20.8 Contributo dei vasa recta al mantenimento del gradiente osmotico midollare.** I vasa recta accompagnano l'ansa di Henle attraverso la midollare. L'aumento di osmolarità plasmatica durante l'approfondimento nella midollare, dovuto alla perdita di acqua e all'ingresso di soluti, viene compensato dalla riduzione che si verifica risalendo verso la corticale.

Sono presenti, inoltre, i **vasa recta** che accompagnano l'ansa di Henle con un decorso parallelo impedendo la dispersione del gradiente osmotico midollare. Il **verso di scorrimento del sangue nei vasa recta è opposto a quello dell'ansa di Henle**: mentre il sangue discende, mediante scambio passivo di soluti e acqua, si mette in equilibrio con la concentrazione progressivamente crescente del liquido interstiziale circostante. Mentre risale il sangue, mediante scambio passivo di soluti e acqua, si mette in equilibrio con la concentrazione progressivamente decrescente del liquido interstiziale circostante. Questo è detto **scambio controcorrente**: non stabilisce il gradiente ma lo conserva.

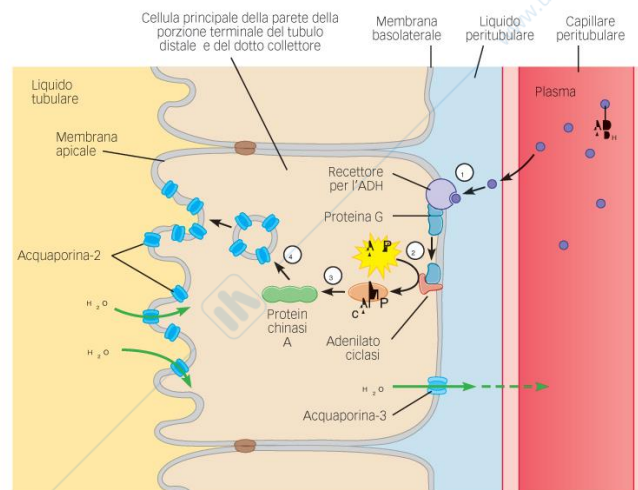
Tutti questi passaggi servono per creare un gradiente osmotico crescente nel dotto collettore (zona di raccolta del liquido tubulare), perché esso (anatomicamente) è situato in parallelo all'ansa di Henle.

Se nel dotto collettore sono assenti dei canali (acquaporine, di cui parleremo dopo) il liquido passa in indisturbato e tutto viene eliminato e quindi si ha perdita di acqua. Se invece lungo tutto il dotto collettore si inseriscono dei canali dell'acqua, chiamati **acquaporine**, il dotto collettore trova questo gradiente crescente e allora l'acqua si mette in equilibrio, perché all'interno il dotto ha un'osmolarità pari a 100 mOsm e all'esterno

c'è questo gradiente osmotico che va da 300 a 1400 mOsm, quindi significa che tutte le sostanze osmoticamente attive richiamano acqua dal liquido tubulare. Ovviamente i **soluti che non sono stati riassorbiti devono venire escreti con le urine**. Poiché esiste un limite massimo di osmolarità urinaria, i soluti da eliminare devono essere necessariamente accompagnati da un volume minimo di acqua: **perdita d'acqua obbligatoria** pari circa a 440 mL di acqua al giorno.



Inoltre, è presente l'**ormone antidiuretico (ADH; conosciuto anche come vasopressina)** che va a regolare la permeabilità all'acqua (stimola la sintesi di acquaporina) della porzione terminale del tubulo distale e dei dotti collettori. In assenza di ADH la membrana apicale delle cellule principali è impermeabile all'acqua così il riassorbimento dell'acqua non può avvenire. Il **diabete insipido** si manifesta quando i valori di ADH sono bassi o quando i reni non rispondono in maniera appropriata all'ADH.



**Figura 20.10** Effetti dell'ormone antidiuretico sulle cellule principali che rivestono la porzione terminale del tubulo distale e il dotto collettore. ① L'ADH si lega a recettori sulla membrana delle cellule principali. ② L'attivazione di una proteina G attiva l'enzima adenilato ciclasi, che catalizza la formazione di AMP ciclico che ③, a sua volta, attiva la protein chinasi A. ④ La protein chinasi A stimola l'inserimento di nuovi canali per l'acqua (acquaporina-2) nella membrana apicale, aumentandone la permeabilità all'acqua.

Il contenuto totale di  $\text{Na}^+$  nell'organismo è il fattore principale che regola il volume del liquido extracellulare. Il controllo è esercitato dall'ormone steroideo prodotto dalla corteccia surrenale, **aldosterone**. Il rilascio di aldosterone è stimolato anche dall'**angiotensina II**, la cui liberazione è regolata dalla pressione arteriosa, per cui si parla di **sistema renina-angiotensina-aldosterone**, che ora vedremo nel dettaglio. Nelle pareti delle arteriole afferenti sono localizzate le cellule granulari che secernono **renina** un enzima. Quando la concentrazione del sodio nel liquido tubulare diminuisce, aumenta la secrezione di renina. Una volta che la renina viene rilasciata dalle cellule granulari nel flusso sanguigno, questa attiva una serie di reazioni che portano al rilascio di **aldosterone**. La renina agisce su un'altra proteina che è sempre presente nel plasma, l'**angiotensinogeno**. La renina scinde alcuni amminoacidi dall'angiotensinogeno, convertendolo in **angiotensina I**, queste molecole di angiotensina I incontrano un altro enzima chiamato **ACE (enzima convertente l'angiotensina)**. L'ACE scinde alcuni amminoacidi dall'angiotensina I, convertendola in **angiotensina II**, quest'ultima ha un altro ruolo fondamentale: **stimola il rilascio di aldosterone** da parte della corticale del surrene. L'angiotensina II, inoltre, agisce anche sull'ipotalamo, dove stimola il rilascio di ADH e la sete. Inoltre, l'angiotensina II va ad aumentare la pressione arteriosa media tramite 4 meccanismi:

1. L'angiotensina II stimola la vasocostrizione delle arteriole sistemiche, questo determina un aumento della resistenza periferica totale e l'aumento della pressione arteriosa.
2. L'angiotensina II stimola la corticale del surrene a secernere aldosterone, questo aumenta il riassorbimento di sodio che a sua volta causa un aumento di riassorbimento di acqua.
3. L'angiotensina II stimola la neuroipofisi a secernere ADH, questo comporta un aumento del riassorbimento di acqua che minimizza la perdita di liquido e mantiene normali il volume plasmatico e, quindi, la pressione arteriosa.
4. L'angiotensina II attiva i neuroni ipotalamici a stimolare la sete e l'introduzione di liquidi, questo determina l'aumento di volume plasmatico e l'aumento di pressione arteriosa.

