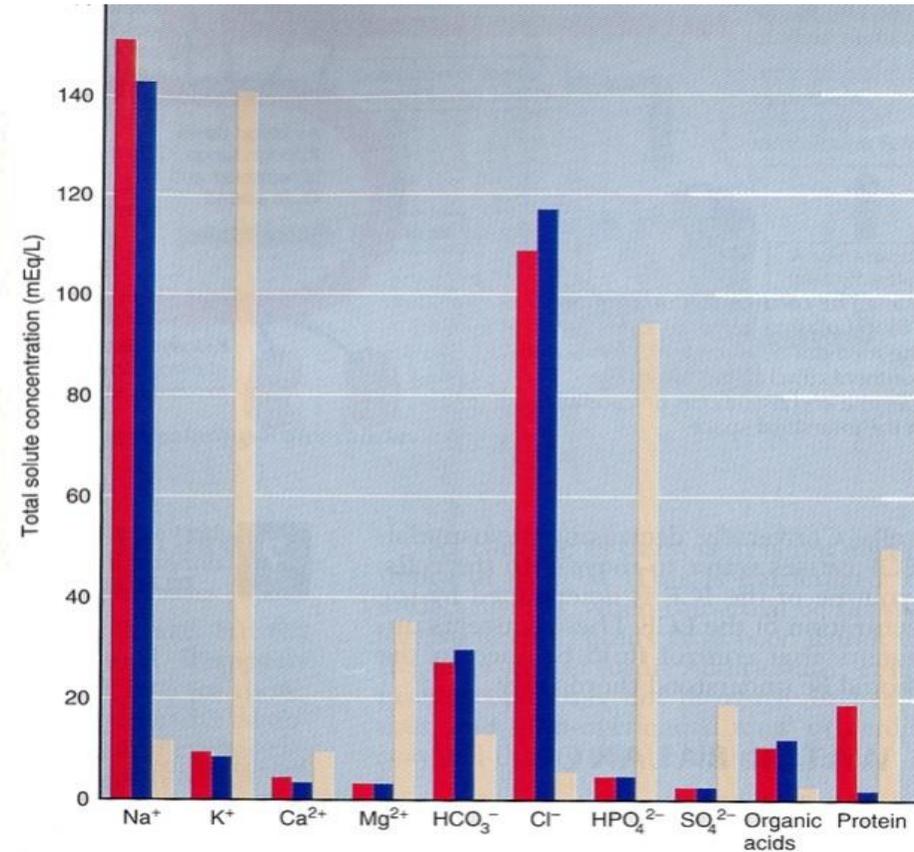
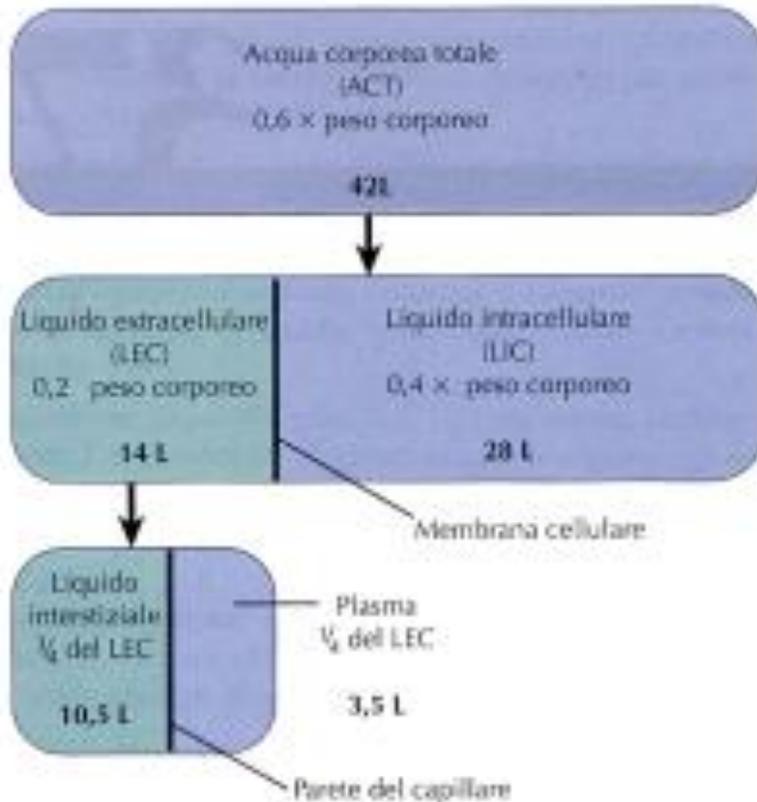


Funzione renale

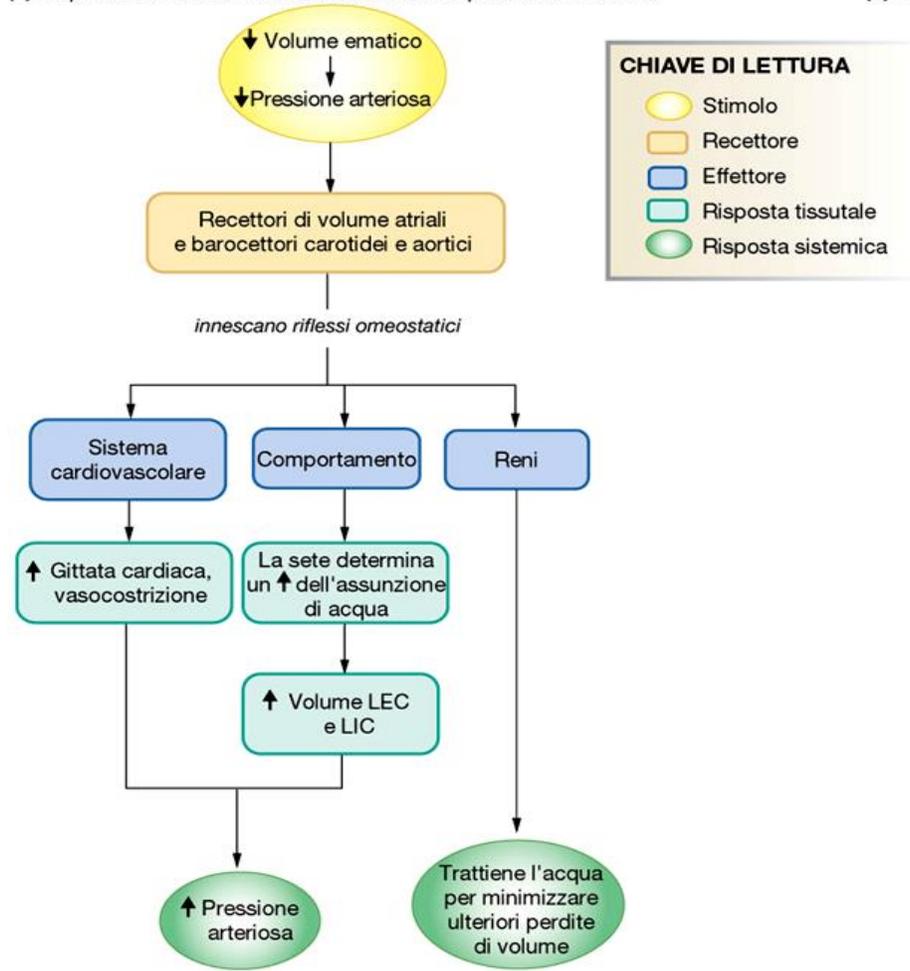
I fluidi corporei



Il mantenimento dell'omeostasi è fondamentale per l'organismo e l'osmolarità del LEC dipende dalla quantità relativa di acqua rispetto al soluto. Equilibrio osmotico= 300 mOsm

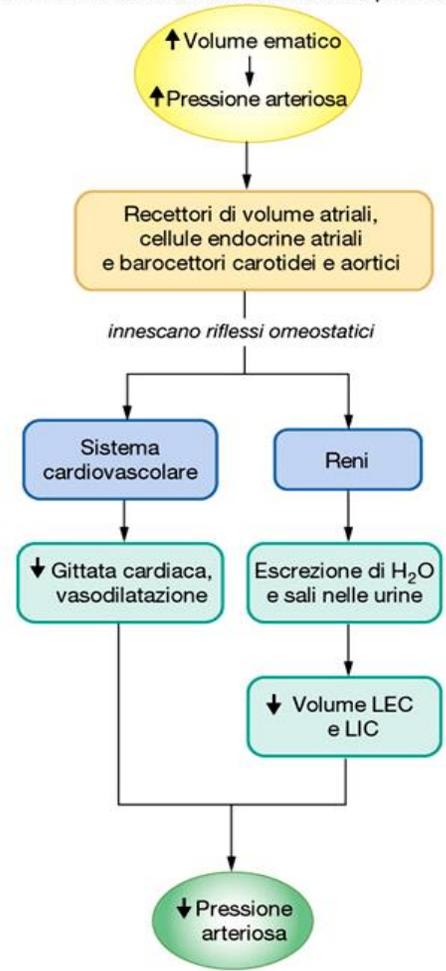
Antidiuresi

(a) Risposte alla riduzione di volume ematico e pressione arteriosa



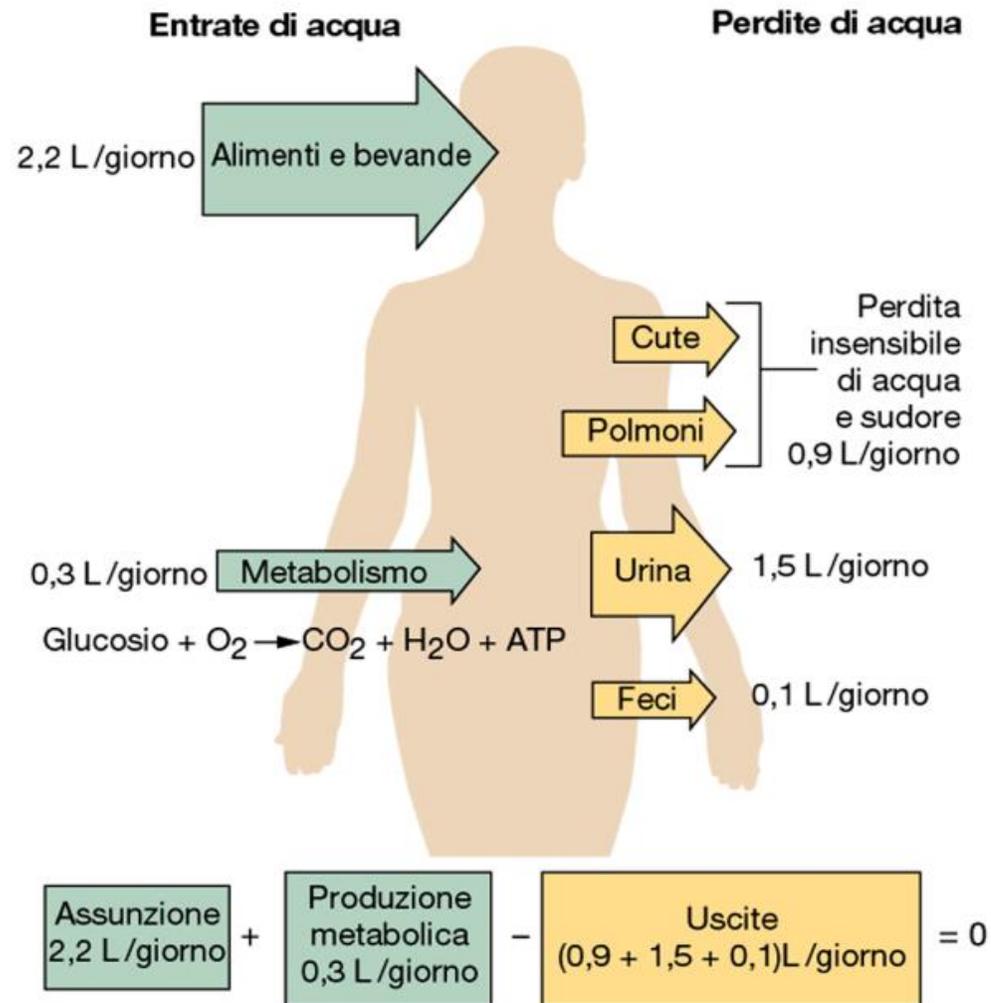
Diuresi

(b) Risposte all'aumento di volume ematico e pressione arteriosa

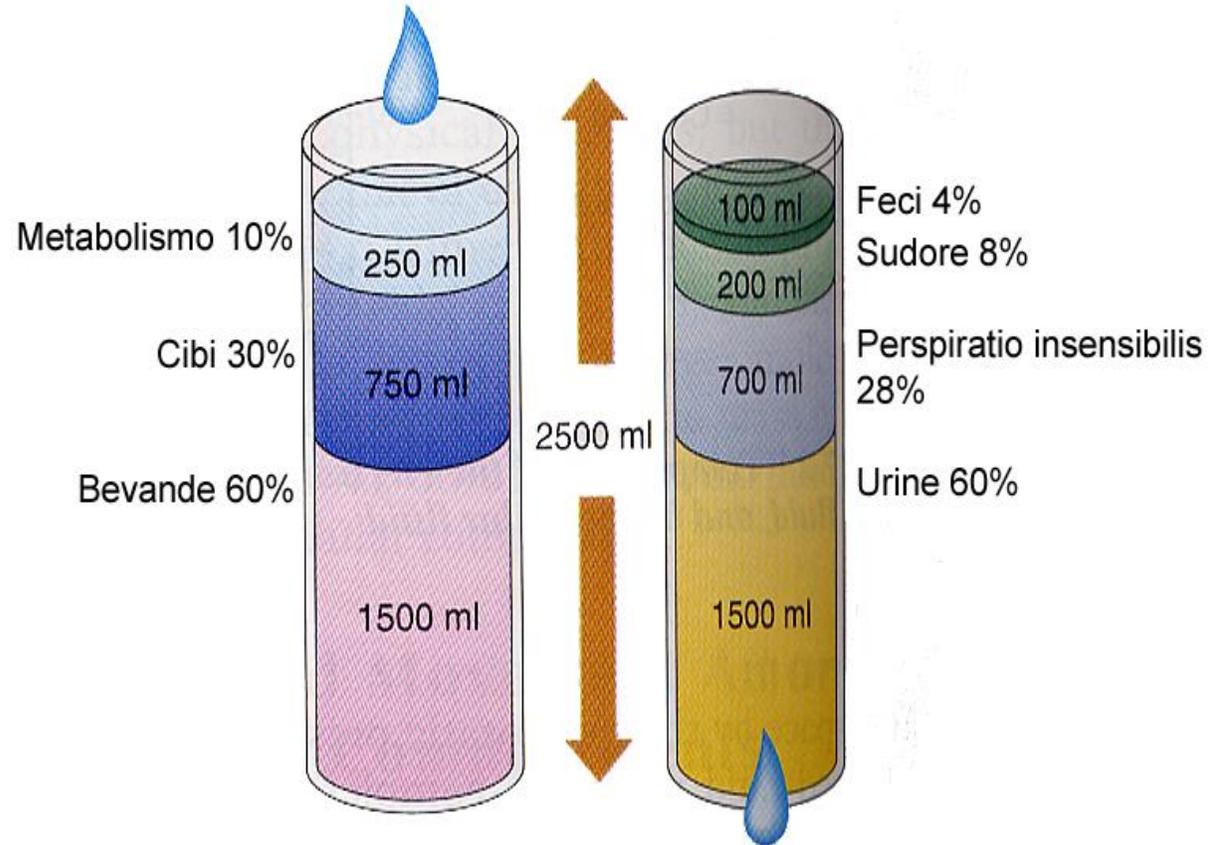


Il controllo del bilancio idro-elettrolitico è un processo altamente integrato che coinvolge, oltre all'apparato renale, anche gli apparati cardiovascolare e respiratorio

Per mantenere il volume costante di acqua nell'organismo, la quantità di acqua introdotta deve essere uguale alla quantità persa



Di tutti i modi per eliminare l'acqua considerati, solo la perdita di acqua con le urine può essere regolata.



L'acqua è riassorbita esclusivamente per osmosi, che si crea solo se esiste un gradiente di concentrazione.

FLUSSO

- Quantità di sostanza che attraversa un'area unitaria di una membrana ideale nell'unità di tempo (moli/cm² sec)

In soluzione può avvenire per :

- **Flusso di massa** (differenza di pressione idraulica)
- **Trasporto cariche elettriche** (differenza di potenziale)
- **Diffusione semplice** (differenza di concentrazione)

In generale in tutti i sistemi fisici :

$$F(i) = K(j_i) \times X(i)$$

↑ ↑ ↑
Flusso Cost. Forza
 prop. spin.

Equazione di Teorell

ove $K(j_i)$ dipende dalla natura della sostanza e dalle condizioni del mezzo.

DIFFUSIONE SEMPLICE

La forza spingente è una **differenza di concentrazione**

$$F_d = K_d (C_1 - C_2) \quad \text{Prima legge di Fick}$$

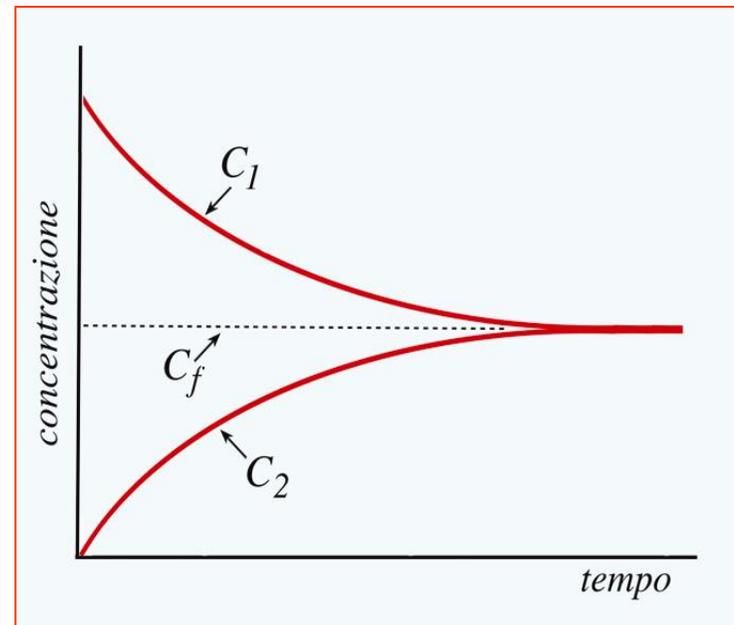
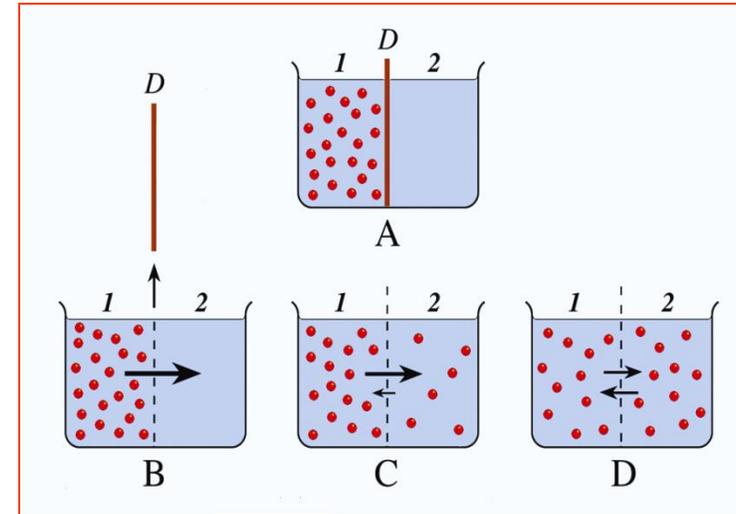
ove: $(C_1 - C_2)$ differenza di concentrazione

F_d flusso di molecole

K_d coefficiente di diffusione. Dipende da:

- peso molecolare
- struttura molecola
- composizione soluzione
- temperatura..

All'equilibrio i due flussi sono uguali e contrari: il flusso netto è nullo.

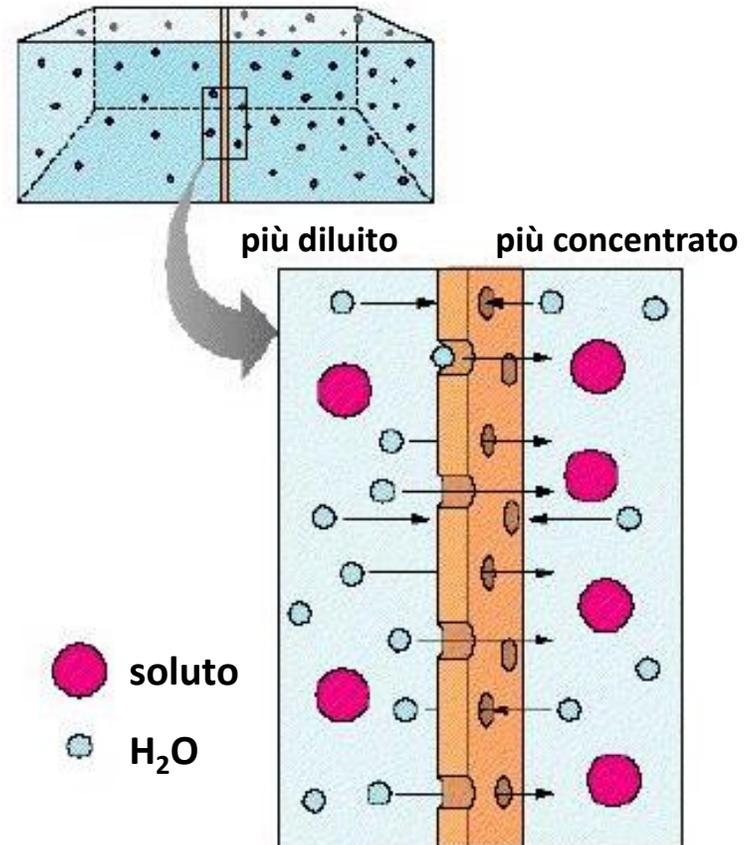


La diffusione dell'acqua

Le molecole d'acqua tendono a diffondere da una soluzione più diluita ad una più concentrata

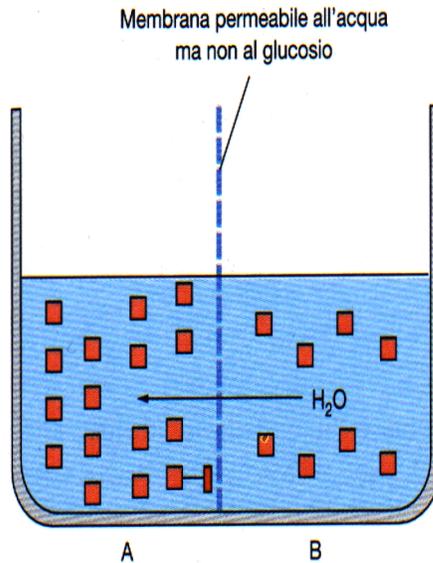
Tale flusso di acqua è definito **flusso osmotico**

Se una **membrana** è permeabile all'acqua ma impermeabile ad un soluto avente concentrazioni diverse ai due lati della stessa, l'acqua si muoverà cercando di uguagliare le concentrazioni di soluto ai due lati della membrana

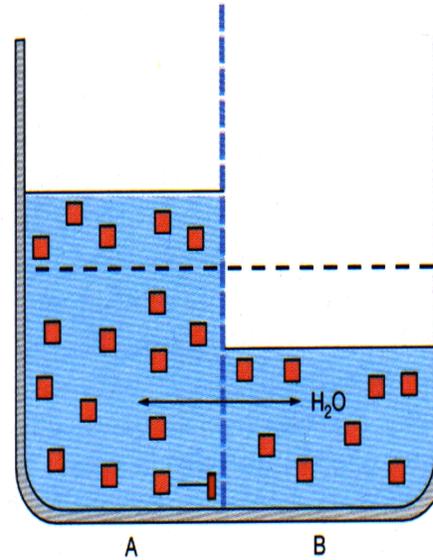


OSMOSI

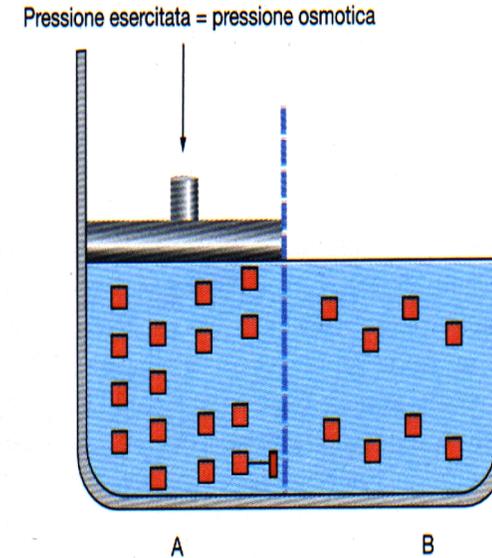
(a) Due compartimenti di uguale volume sono separati da una membrana che è liberamente permeabile all'acqua ma non permette il passaggio del glucosio. Il compartimento A è parzialmente riempito con una soluzione concentrata di glucosio mentre il compartimento B presenta un volume uguale di glucosio diluito. L'acqua si muove per osmosi verso la regione dove il soluto è più concentrato.



(b) L'osmosi si ferma all'equilibrio quando la concentrazione del glucosio nei due compartimenti è uguale. Il compartimento A ha guadagnato volume mentre il compartimento B lo ha perso.



(c) Se viene inserito un pistone nel compartimento A, la pressione esercitata sul pistone può generare una forza che si oppone al movimento osmotico dell'acqua verso A. L'entità della forza che deve essere applicata per bloccare l'osmosi viene definita pressione osmotica.



Pressione osmotica

$$\Pi = R \cdot T (C_2 - C_1)$$

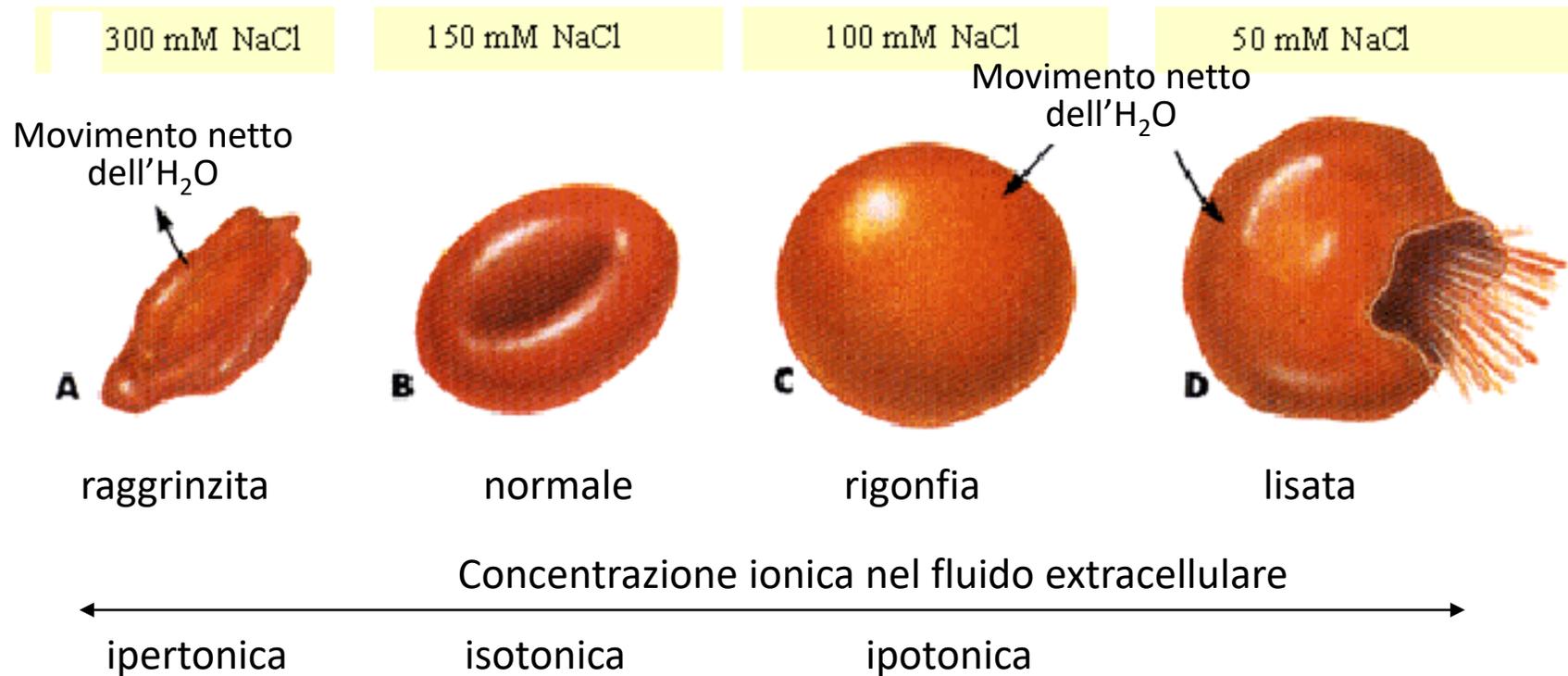
costante dei gas
($=0.082 \text{ atm} \cdot \text{l} \cdot \text{mole}^{-1} \cdot \text{°K}^{-1}$
 $=8.314 \text{ j} \cdot \text{mole}^{-1} \cdot \text{°K}^{-1}$)

**temperatura
assoluta (°K)**

**concentrazione
del soluto ($\text{moli} \cdot \text{l}^{-1}$)**

Le cellule devono essere isotoniche

Concentrazione di NaCl nel fluido extracellulare

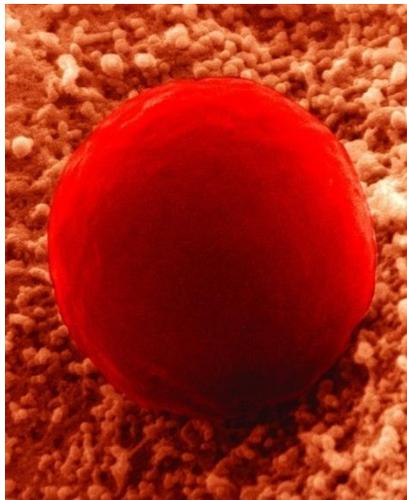


E' necessario mantenere la osmolarità del LEC entro valori normali

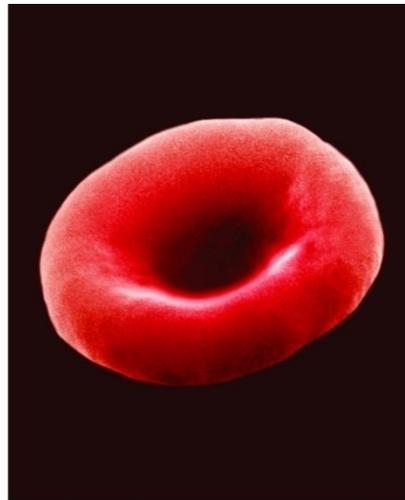
Nei mammiferi la pressione osmotica vale circa 300 mOsm, negli anfibii 210 mOsm.

La costanza della pressione osmotica all'interno delle cellule è un'esigenza generale in tutti gli organismi, quindi in essi devono operare meccanismi capaci di compensare l'effetto di tutti i fattori che tendono a modificare la tonicità extra ed intracellulare, primi di tutti i processi metabolici.

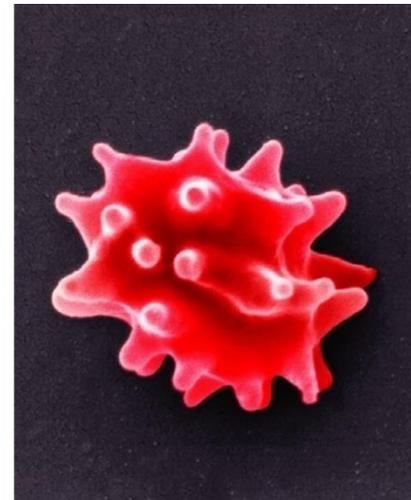
Es. Globuli rossi: in una soluzione ipotonica richiamano acqua verso l'interno, il globulo si rigonfia e si ha rottura della membrana (emolisi); in una soluzione ipertonica si ha fuoriuscita di acqua dal globulo e quindi si raggrinzisce



(a)



(b)



(c)

La maggior parte degli animali possiede degli organi escretori, deputati all'osmoregolazione oltre che all'escrezione.

Il termine rene è usato in modo generico per indicare tutti quei sistemi che vanno da strutture subcellulari e unicellulari, come i vacuoli contrattili e le cellule a fiamma, sino ad organi complessi composti da parecchi tessuti differenti.

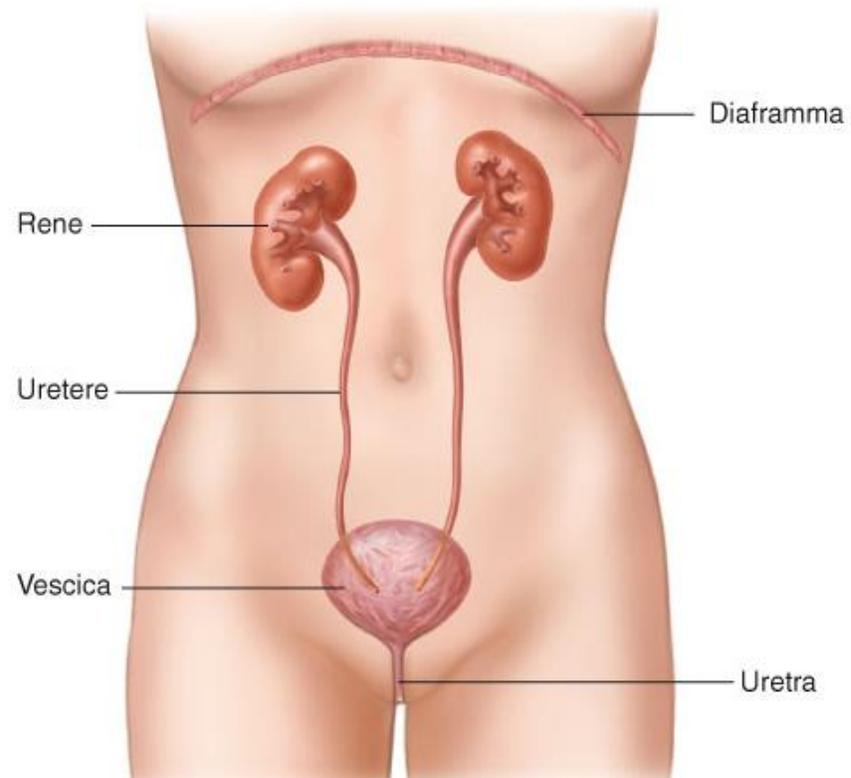
La funzione principale del rene è l'osmoregolazione per il mantenimento del bilancio elettrolitico.

Fisiologia del rene

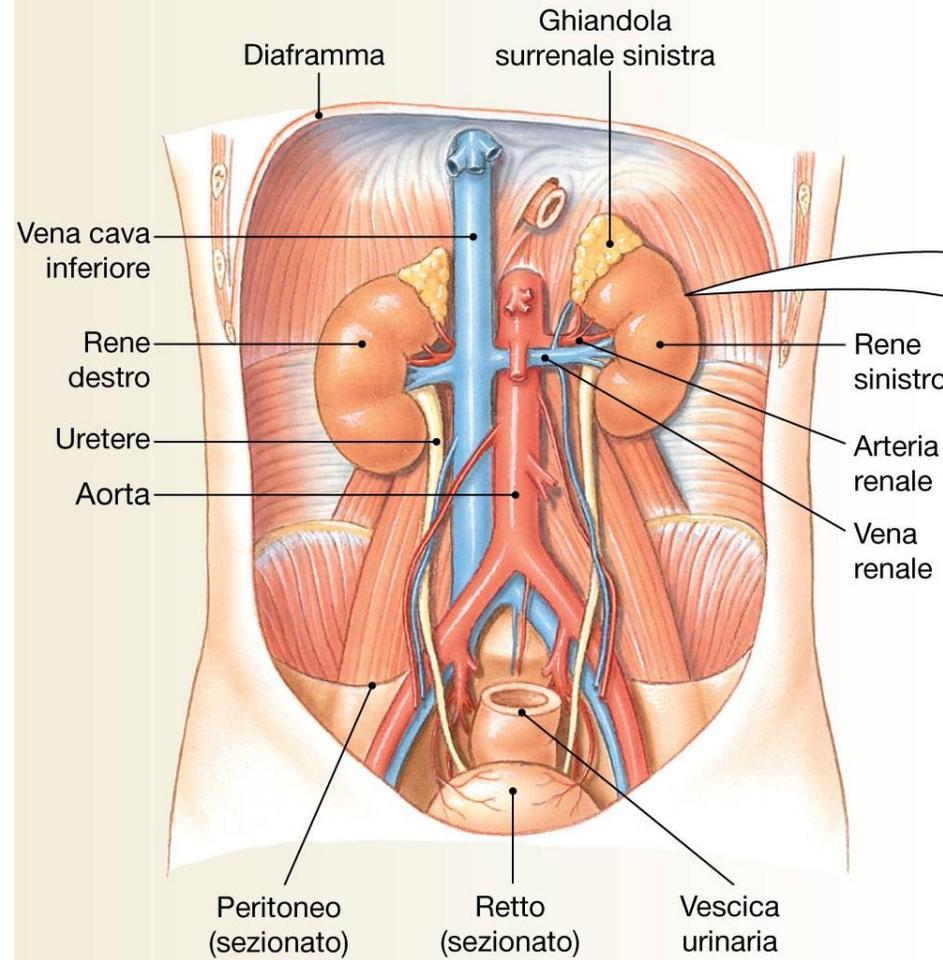
Funzioni del rene

- Regola il volume e le concentrazioni ioniche del LEC e regola la pressione arteriosa
- Regola la osmolarità (290 mOsm)
- Regola gli equilibri elettrolitici
- Regola il pH dei fluidi corporei
- Elimina sostanze di scarto o tossiche (funzione emuntoria)
- Produce ormoni

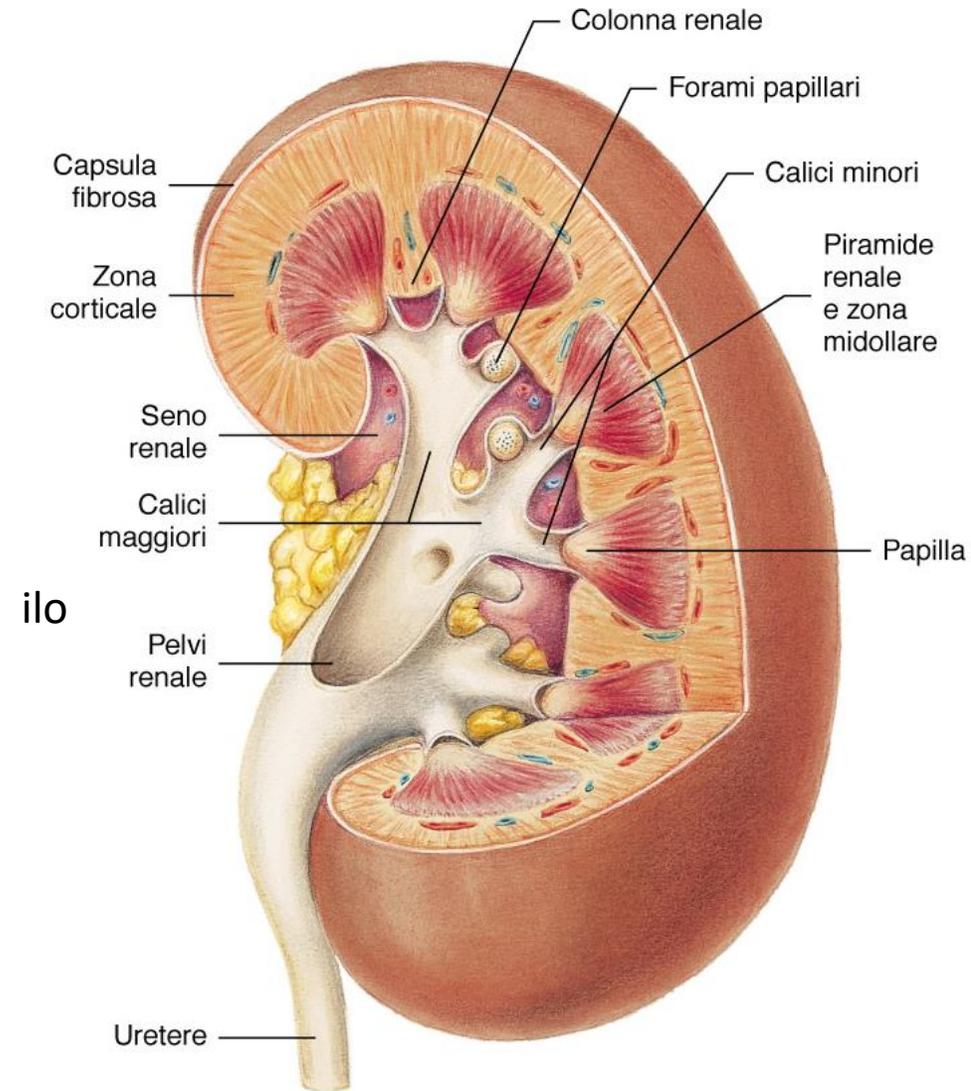
ANATOMIA DELL'APPARATO URINARIO



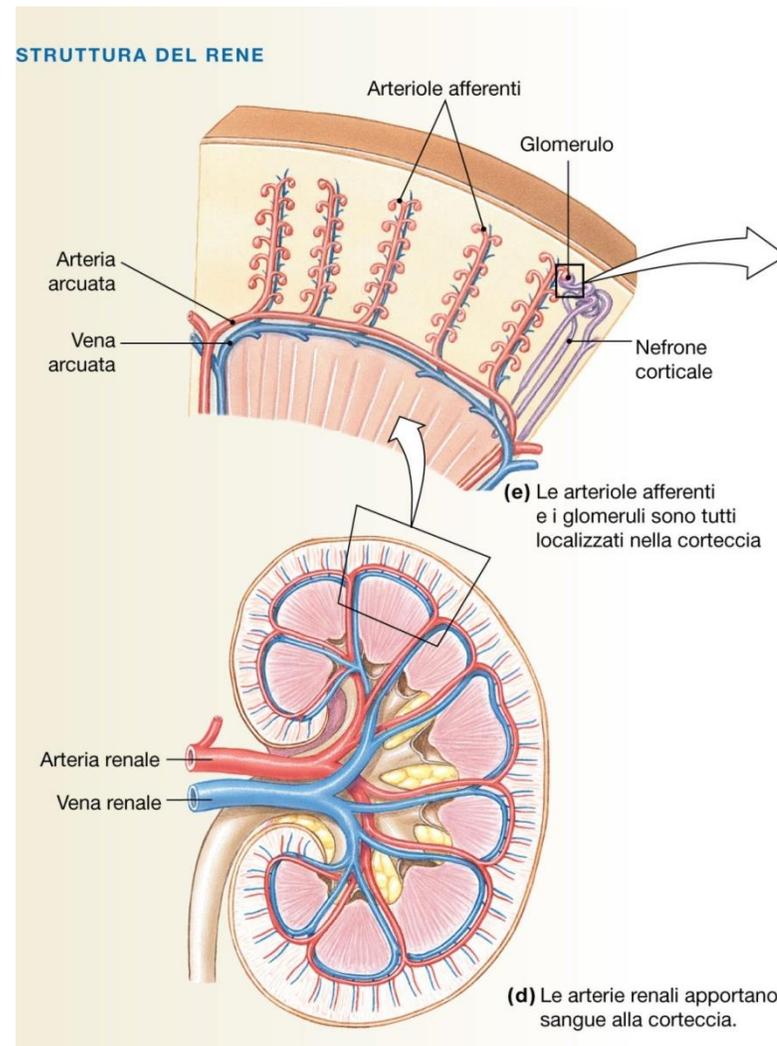
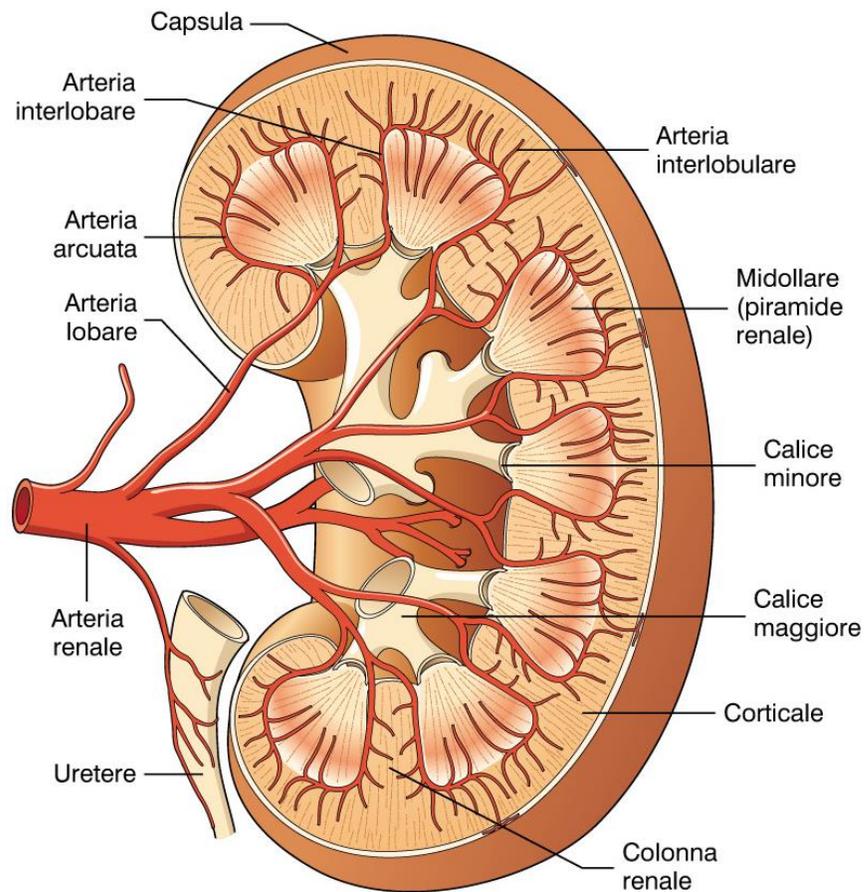
(b) I reni sono localizzati nel retroperitoneo al livello delle coste inferiori.



Anatomia macroscopica del rene

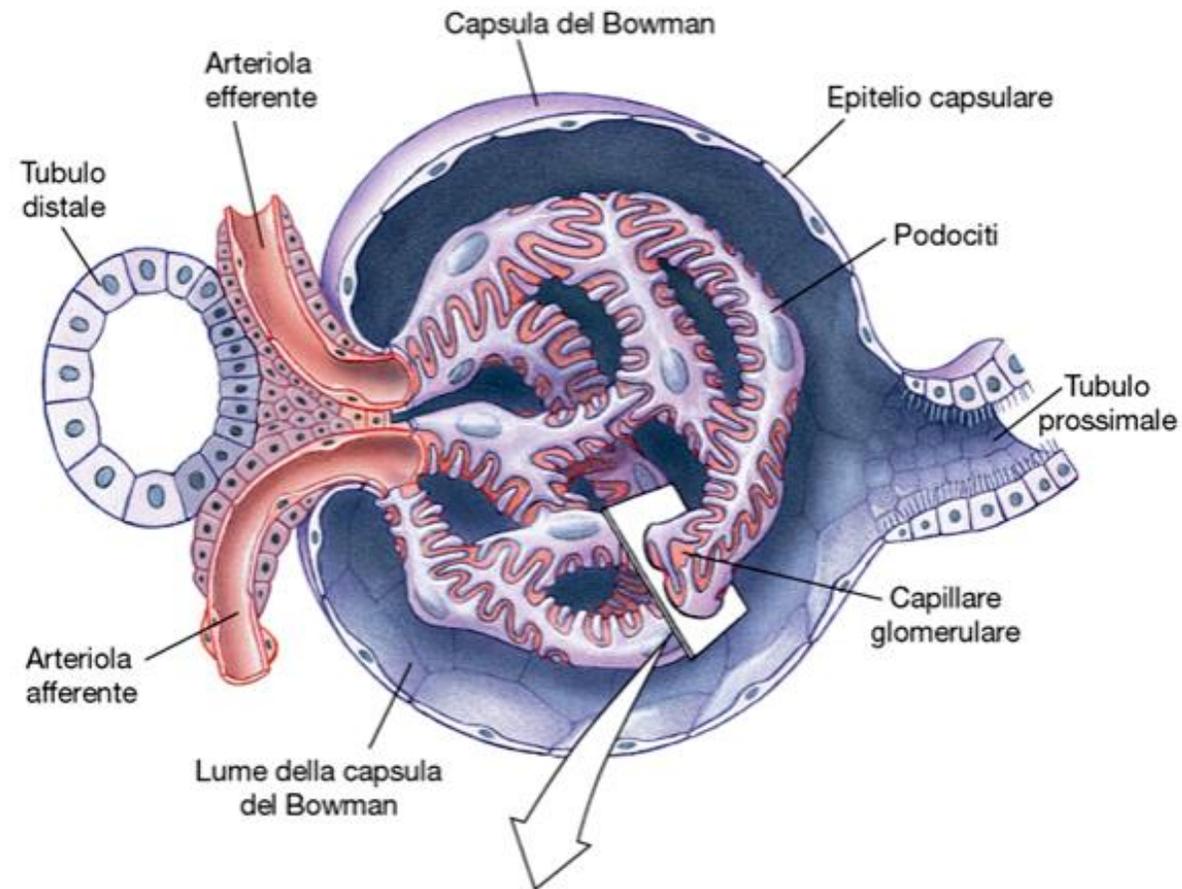


Vasi sanguigni del rene

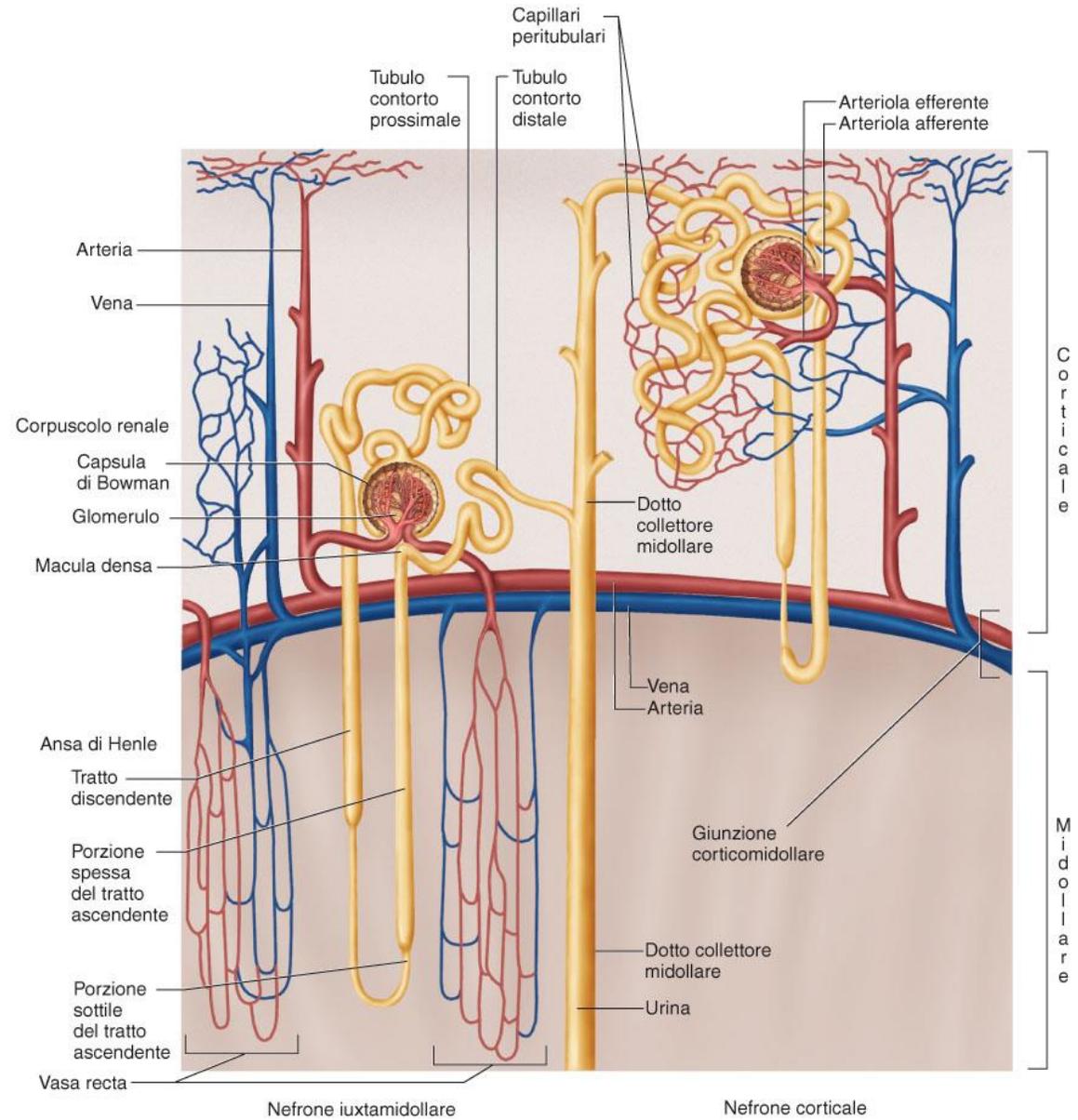


Glomerulo

(a) L'epitelio che circonda i capillari glomerulari è modificato in cellule speciali dette podociti.

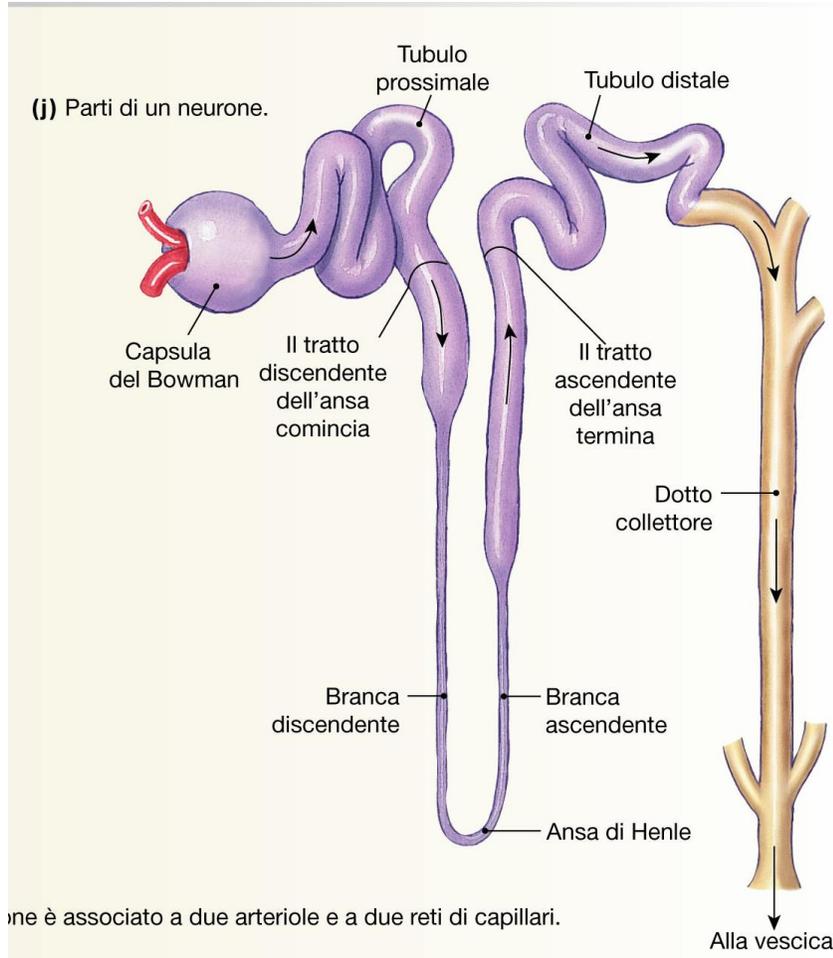


Nefrone : Unità
 morfofunzionale
 80% corticali
 20% iuxtamidollari



(a)

Il nefrone: l'unità funzionale del rene

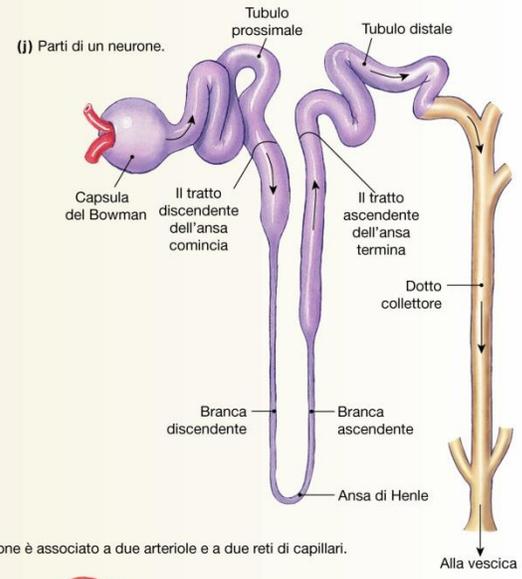
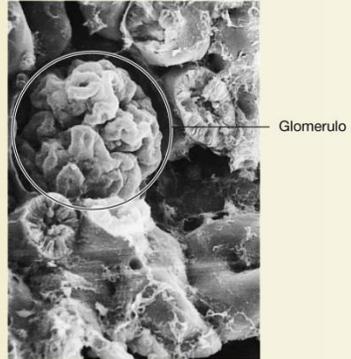


I tubuli renali sono sottili condotti le cui pareti sono costituite da un solo strato di cellule.

- 1) Tubulo contorto prossimale o di I ordine:** molteplici convoluzioni, lunghi 15 mm, cellule CUBICHE con microvilli (lato apicale) e inflessioni + mitocondri (lato basale). Sulle membrane laterali troviamo giunzioni strette “non occludenti”
- 2) Ansa Henle** 1° tratto uguale a 1). 2° tratto (discendente) e 3° tratto (ascendente) sono sottili (TDs) formate da cellule epiteliali piatte. 4° tratto assomiglia a tubulo contorto distale (TDS).
- 3) Tubulo contorto distale o di II ordine** simile a 1) ma lunghi soli 5mm. Epitelio con cellule cubiche ricche di mitocondri. Prende parte alla costituzione dell'apparato juxtaglomerulare. Giunzioni laterali “occludenti”
- 4) Tubuli e dotti collettori** Parete costituita inizialmente da cellule cubiche che si trasformano in cellule cilindriche. Scompaiono progressivamente i mitocondri

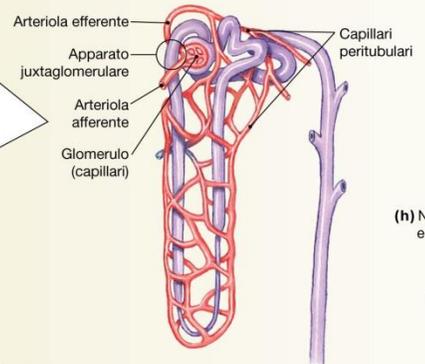
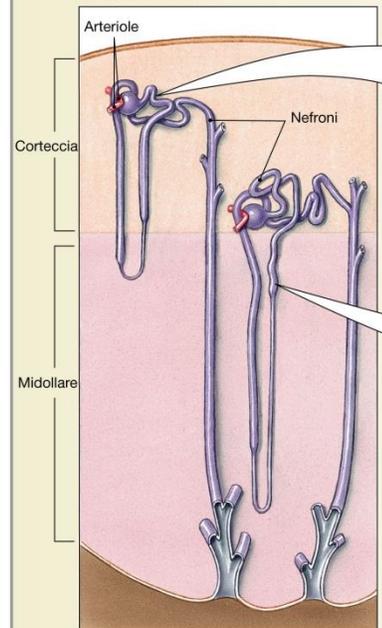
STRUTTURA DEL NEFRONE

(f) I capillari del glomerulo costituiscono una massa sferoidale.

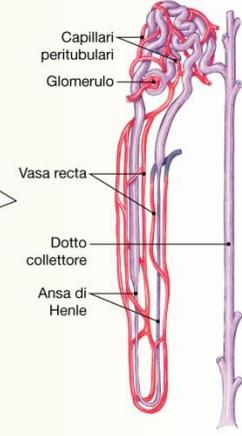


(g) Ciascun neurone è associato a due arteriole e a due reti di capillari.

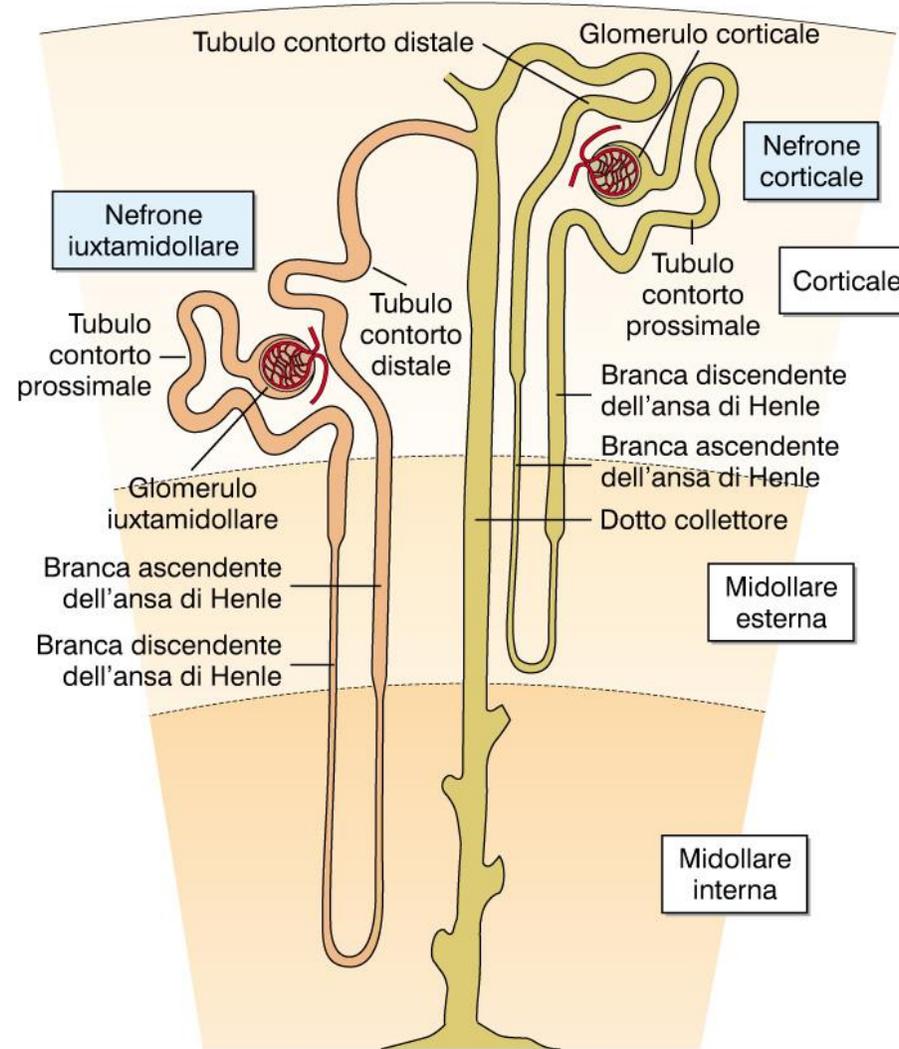
(i) Alcuni nefroni raggiungono la parte profonda della midollare.



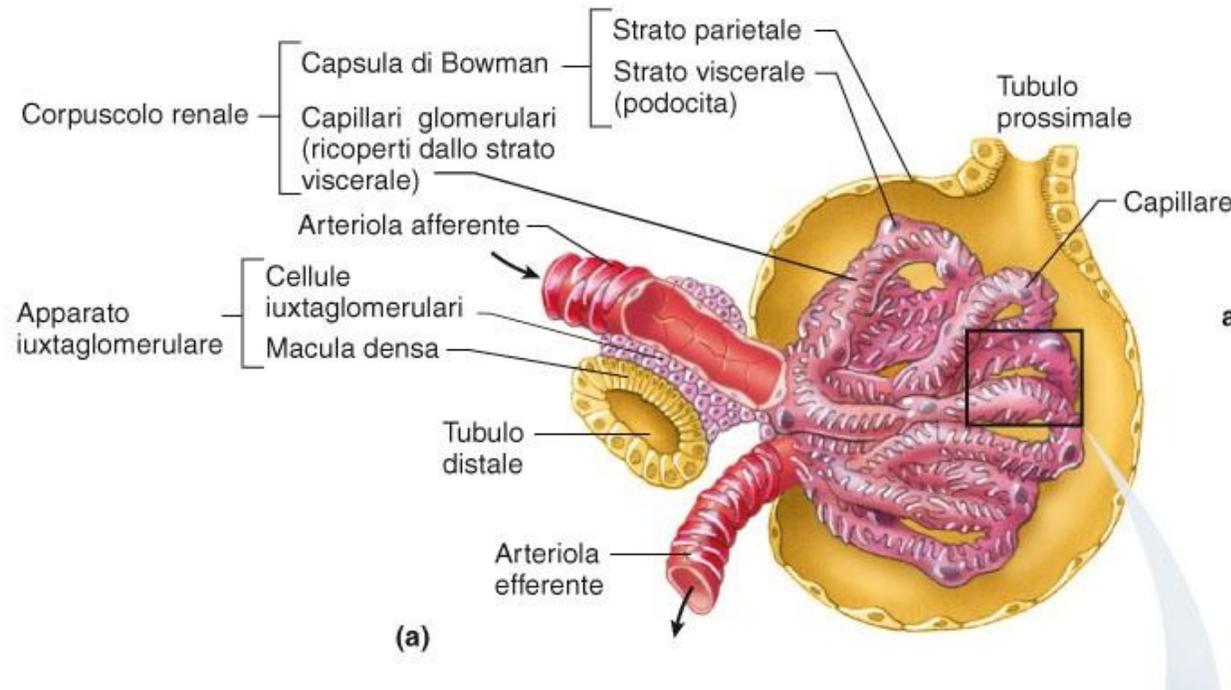
(h) Nefrone juxtamidollare e vasa recta



Struttura microscopica del rene

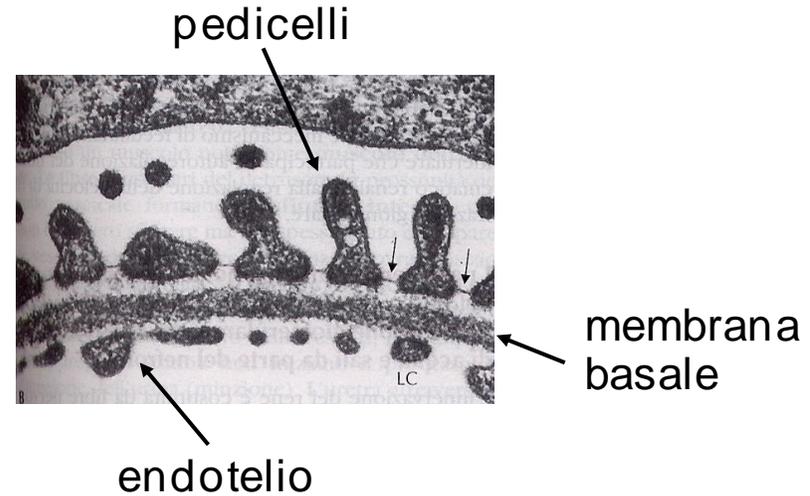
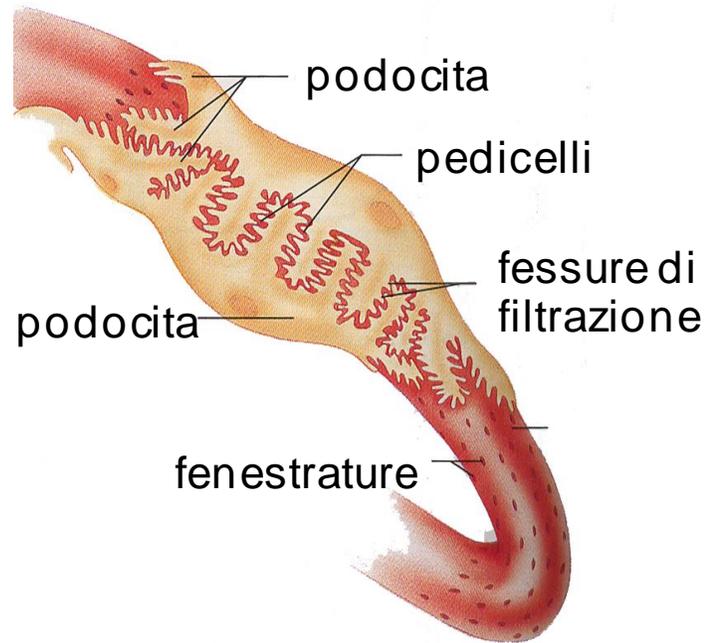


Corpuscolo renale

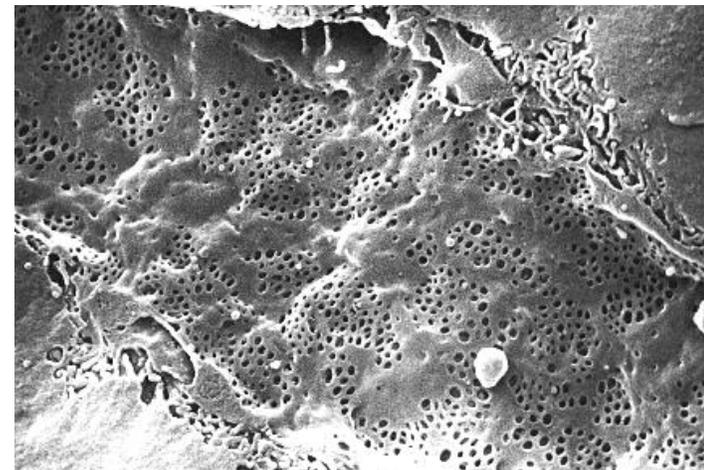


a. Il sangue fluisce nel glomerulo attraverso le arteriole afferenti e lascia il glomerulo attraverso le arteriole efferenti. Il tubulo prossimale origina dalla capsula di Bowman.

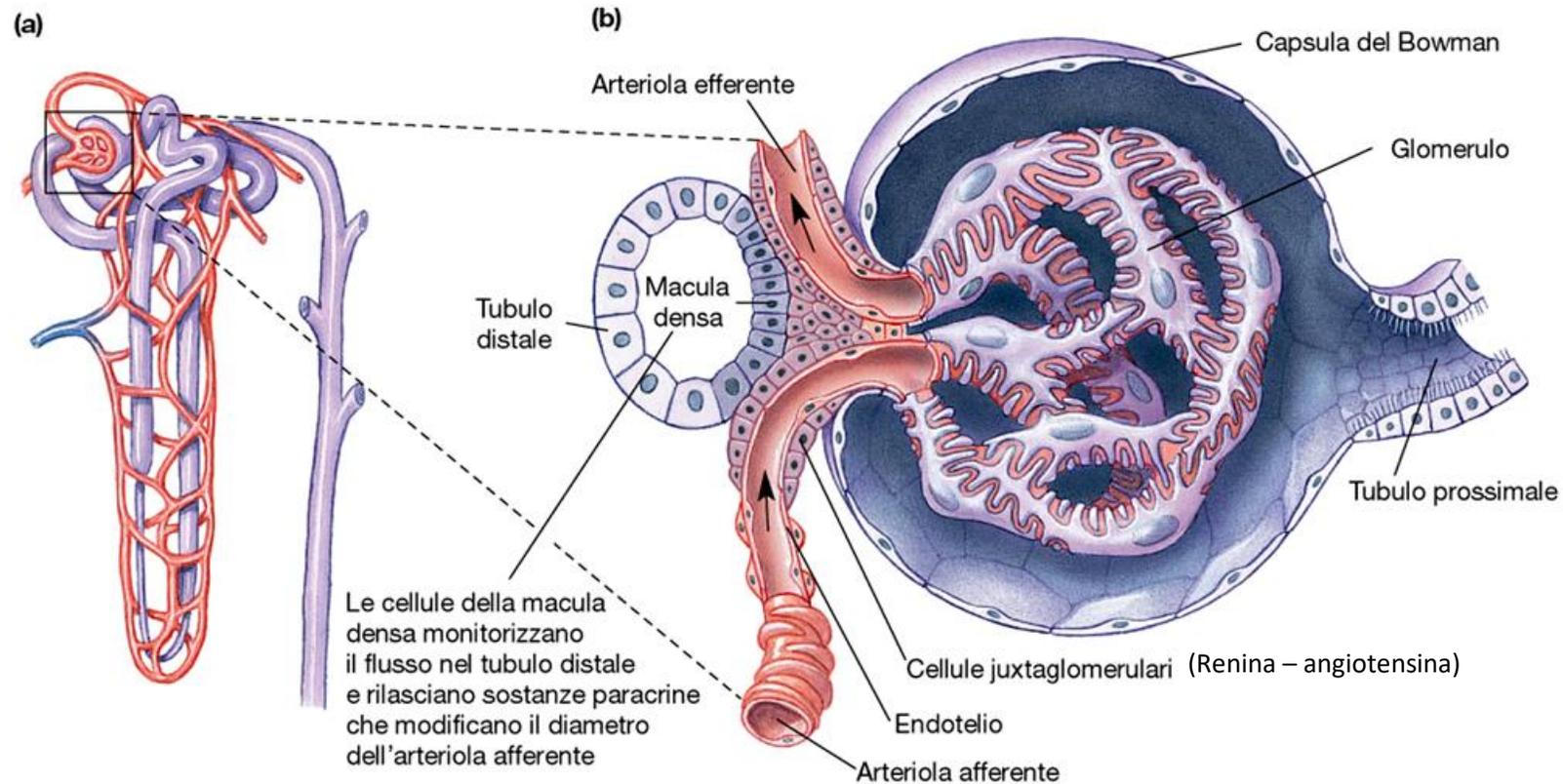
Istologia del corpuscolo renale



- I capillari del glomerulo sono rivestiti dai **podociti**
- L'endotelio capillare è **fenestrato**



Apparato iuxtaglomerulare



Dove l'arteriola afferente dà origine alla rete mirabile, si trovano numerose cellule mesangiali che, contraendosi, possono modificare la pervietà ed il flusso sanguigno nei vasi

Innervazione dei reni

È solo di tipo ortosimpatico e proviene dagli ultimi neuromeri toracici e i primi lombari. Le fibre postgangliari si originano principalmente dal plesso celiaco.

Plesso celiaco → nervi splancnici;
→ plesso renale.

Sono innervati:

- cellule muscolari lisce delle arteriole afferenti ed efferenti dei glomeruli (*sfinteri arteriolari*);
- cellule granulari → stimolazione secrezione renina; Cellule epiteliali del
- tubulo prossimale, ansa di Henle, tubulo distale → assorbimento tubulare di Na⁺.

FUNZIONE RENALE

Le principali funzioni del rene sono:

- **depurare il plasma sanguigno**
- **eliminare l'urina.**
- **mantenimento dell'equilibrio idroelettrico e acido-base.**

I reni sono i più importanti organi del corpo nel mantenimento dell'equilibrio idroelettrico e acido-base.

Essi adempiono a questo compito variando la quantità di acqua ed elettroliti che lasciano il sangue con le urine.

La funzione renale si attua attraverso una serie di processi che avvengono lungo tutto il nefrone.

Processi che contribuiscono alla formazione dell'urina:

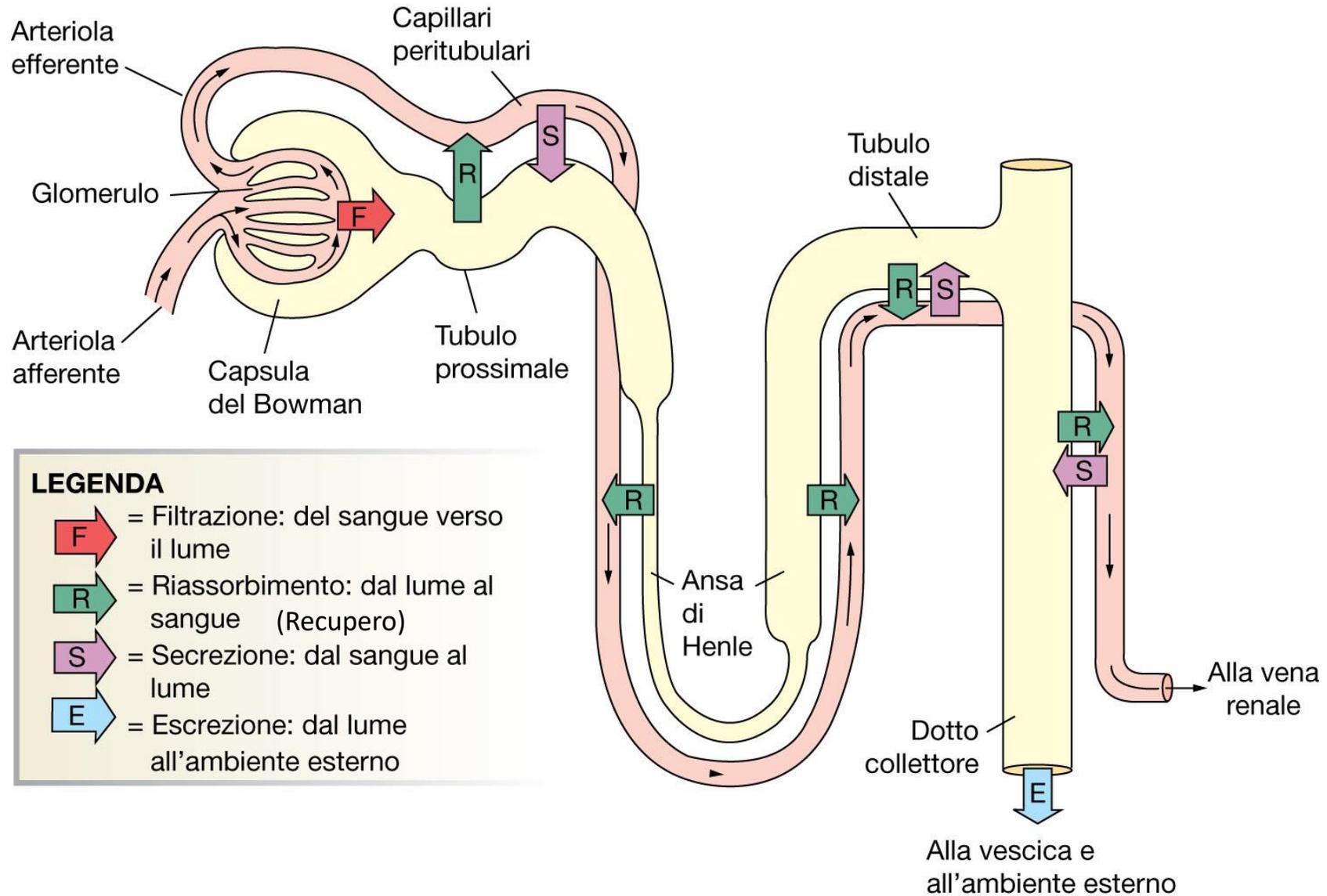
➤ Filtrazione glomerulare

➤ Riassorbimento tubolare

➤ Secrezione tubulare

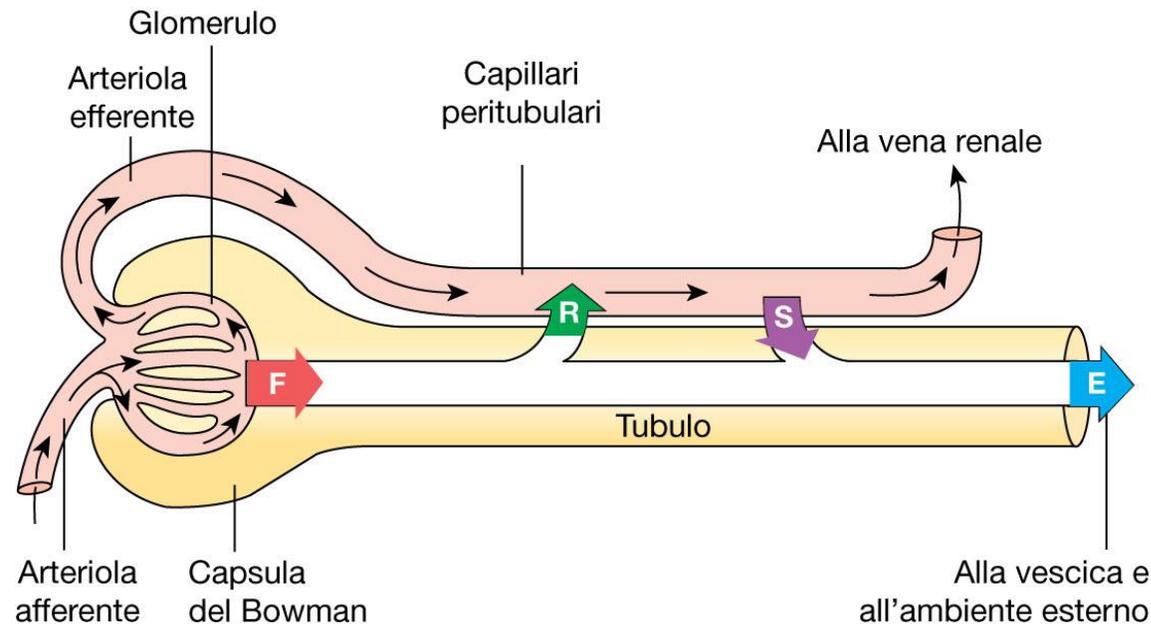
➤ Escrezione

Processi che contribuiscono alla formazione dell'urina:

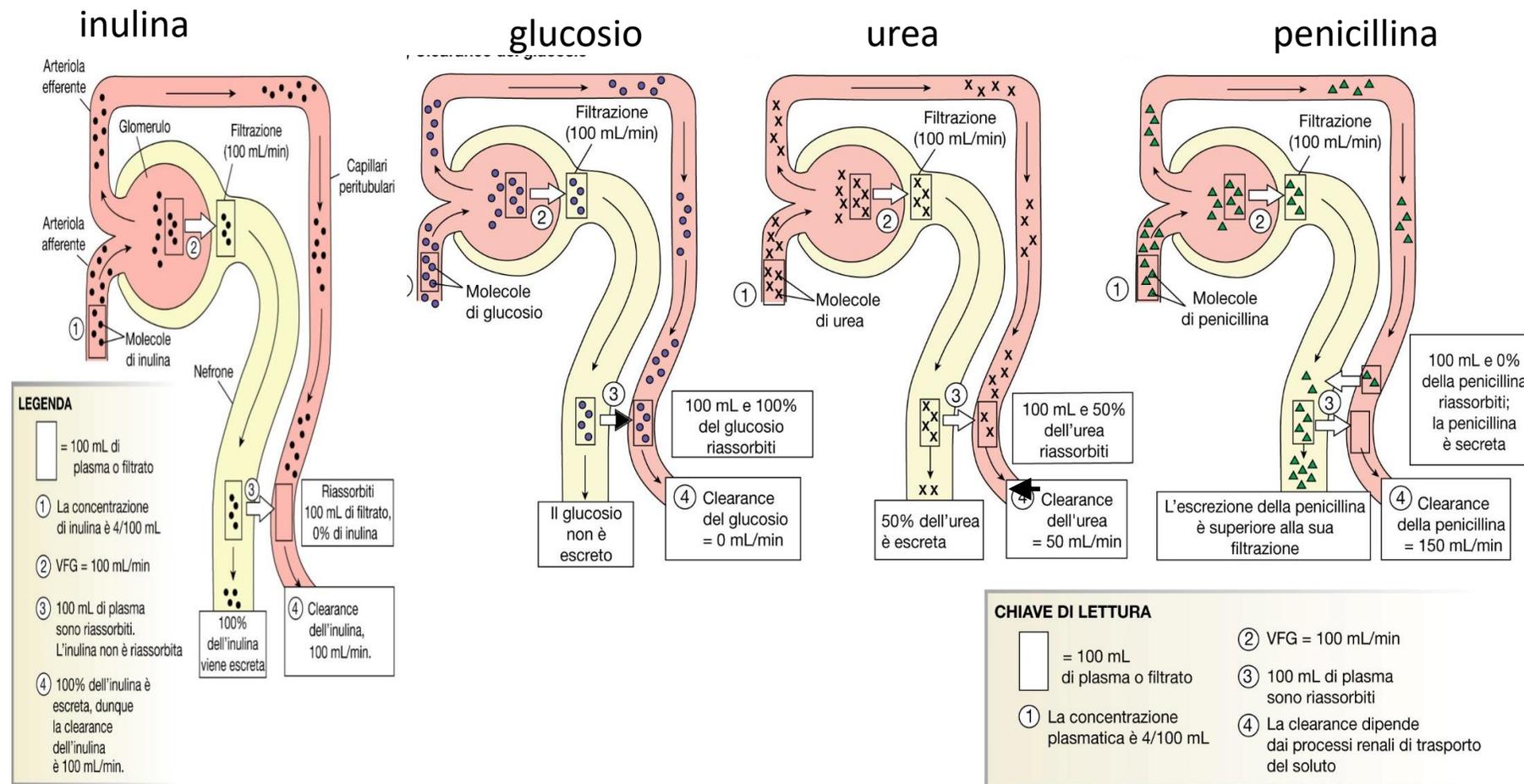


- **Definizioni:**

- Filtrazione = movimento di liquidi e soluti dal sangue al lume dei nefroni
- Riassorbimento = processo che determina il passaggio di sostanze presenti nel filtrato dal lume tubulare al sangue che scorre nei capillari peritubulari
- Secrezione = trasferimento selettivo di molecole dal sangue al lume tubulare
- Escrezione = eliminazione di sostanze attraverso l'urina



Quantità filtrata	-	quantità riassorbita	+	quantità secreta	=	Quantità di soluto escreta
F		R		S		E



• 5 classi di sostanze

- **A – Filtrate ma non riassorbite (creatinina, inulina acido urico)**
- **B - Filtrate e completamente riassorbite (aminoacidi e glucosio)**
- **C - Filtrate e parzialmente riassorbite (Na+, Cl-, bicarbonato)**
- **D - Filtrate e completamente secrete (penicillina)**
- **E – Filtrate, parzialm riassorb e parzialm secrete (urea)**

Concetti fondamentali

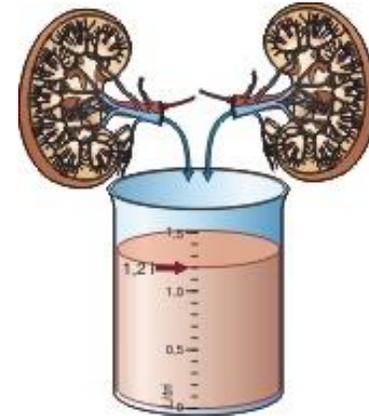
FLUSSO EMATICO RENALE (**FER**) (*ml/min*)

FER è il volume di sangue che fluisce ai reni nell'unità di tempo (ml/min)

$$Q = \Delta P/R$$

$\Delta P = P$ arteriosa media – P venosa dell'organo
 $R =$ resistenza al flusso attraverso l'organo (rene)

Nei glomeruli entrano circa **1200 ml /min** (1700 l /giorno) di sangue (20% della portata circolatoria). In un solo giorno il volume di sangue di un individuo passa circa 350 volte attraverso i reni.



FLUSSO PLASMATICO RENALE (**FPR**) (*ml/min*)

FPR è il volume di plasma che fluisce ai reni nell'unità di tempo (ml/min).

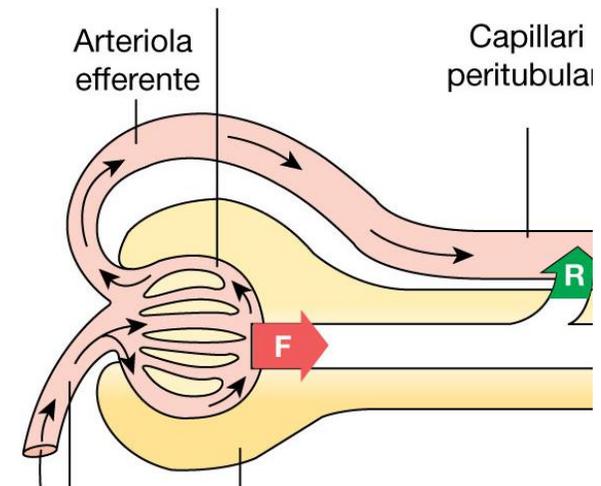
I valori di ematocrito sono circa 45% del flusso ematico renale e quindi il FPR equivale al 55% del FER (FPR = FER * 0.55) → ≈ **650 ml /min** (900 l/giorno)

VELOCITA' FILTRAZIONE GLOMERULARE (VFG) (ml/min)

È il **volume** di liquido che filtra dai glomeruli nella capsula di Bowman nell'unità di tempo
→ **125ml/min** (cioè 180 l/giorno)

Il volume totale di plasma è circa 3 litri → Quindi l'intero volume plasmatico viene filtrato
60 volte in un giorno (2,5 volte in 1h)

FRAZIONE DI FILTRAZIONE



La frazione di plasma che viene filtrata dai glomeruli è chiamata FF

$$FF = VFG/FPR \rightarrow \approx 20\%$$

Quindi circa il 20% del volume di plasma che scorre attraverso i reni viene filtrato

CARICO FILTRATO F_x mg/min

Per carico filtrato si intende la quantità di una sostanza che viene filtrata nell'unità di tempo.

Il carico filtrato di una sostanza che filtra liberamente si ottiene moltiplicando la concentrazione plasmatica per la velocità di filtrazione glomerulare.

Carico filtrato = Concentrazione plasmatica x Velocità di filtrazione glomerulare

$$F_x \text{ (mg/min)} = P_x \text{ (mg/ml)} * VFG \text{ (ml/min)} \text{ mg o mEq}$$

CARICO ESCRETO E_x mg/min

Per carico ESCRETO si intende la quantità di una sostanza che viene eliminata con le urine nell'unità di tempo

Carico escreto = Concentrazione urinaria x Volume urine

$$E_x \text{ (mg/min)} = U_x \text{ (mg/ml)} * V_u \text{ (ml/min)} \text{ mg o mEq}$$

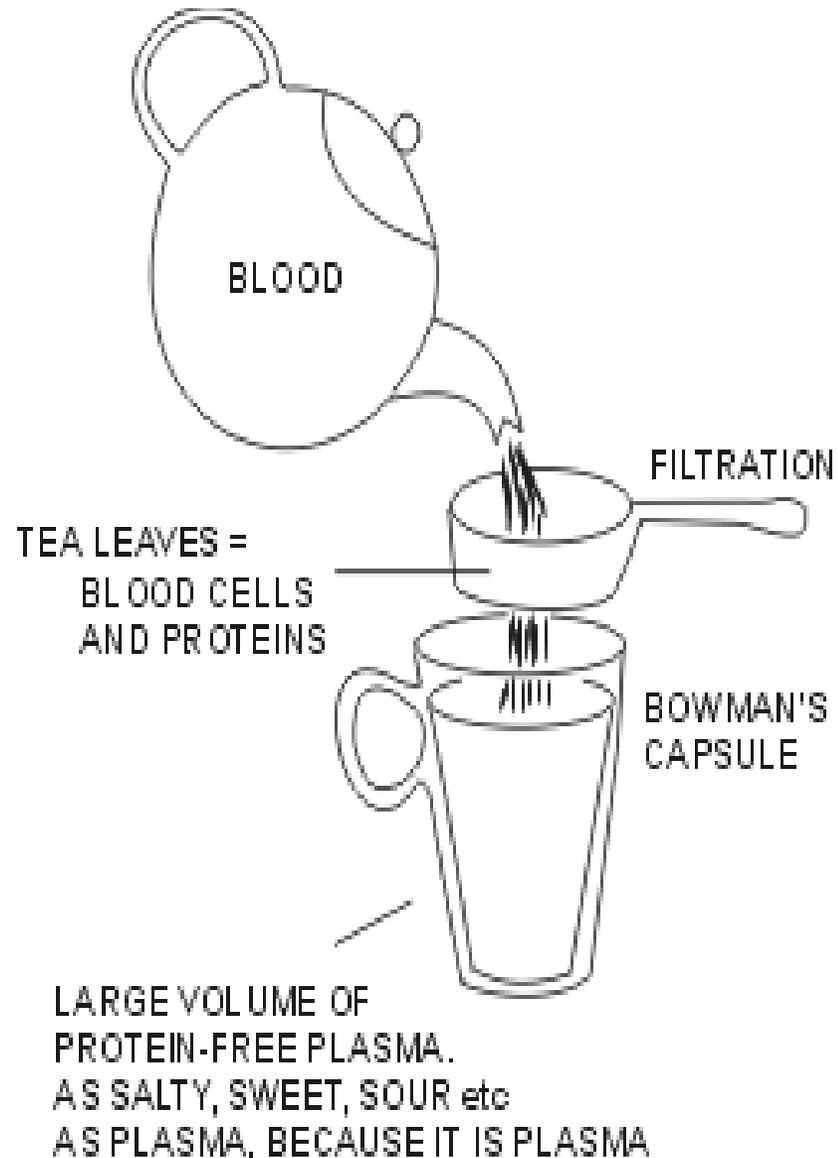
CARICO TUBULARE T_x mg/min

Per carico TUBULARE si intende la quantità di sostanza che viene trasportata (riassorbita o secreta) da tubuli renali nell'unità di tempo

Carico tubulare = carico filtrato – carico escreto

$$T_x \text{ (mg/min)} = F_x - E_x = (VFG * P_x) - (V_u * U_x)$$

Ultrafiltrazione glomerulare

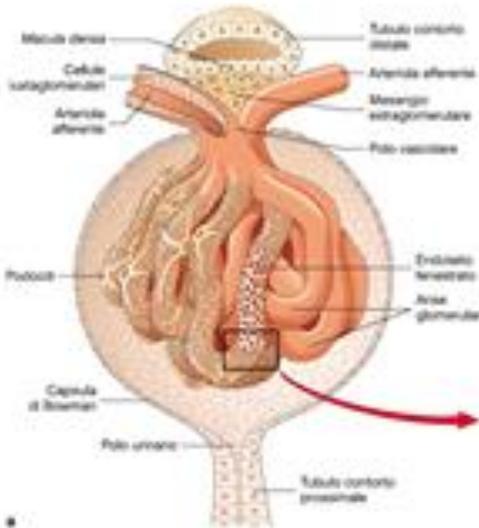


L'UG è un processo che consente di filtrare il sangue trattenendo gli elementi corpuscolati e le macromolecole (PM > 70 KDa). Il riassorbimento dei soluti e dell'H₂O avviene nei tubuli.

L'UG consente l'eliminazione delle sostanze di scarto e delle sostanze esogene per le quali sarebbe impossibile prevedere trasportatori specifici

Ultrafiltrazione glomerulare

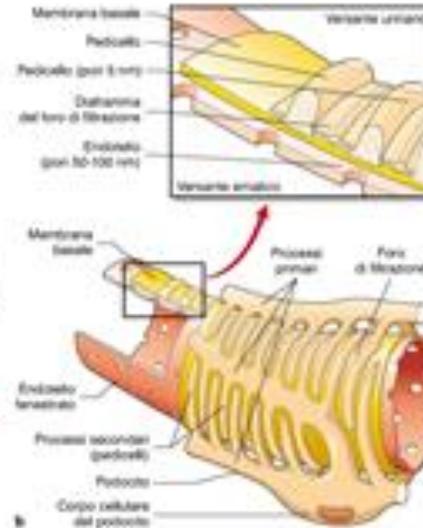
Anatomia del glomerulo



© 2006 ed. ermes milano

Il setto filtrante

Diametro pori $\approx 40 \text{ \AA}$



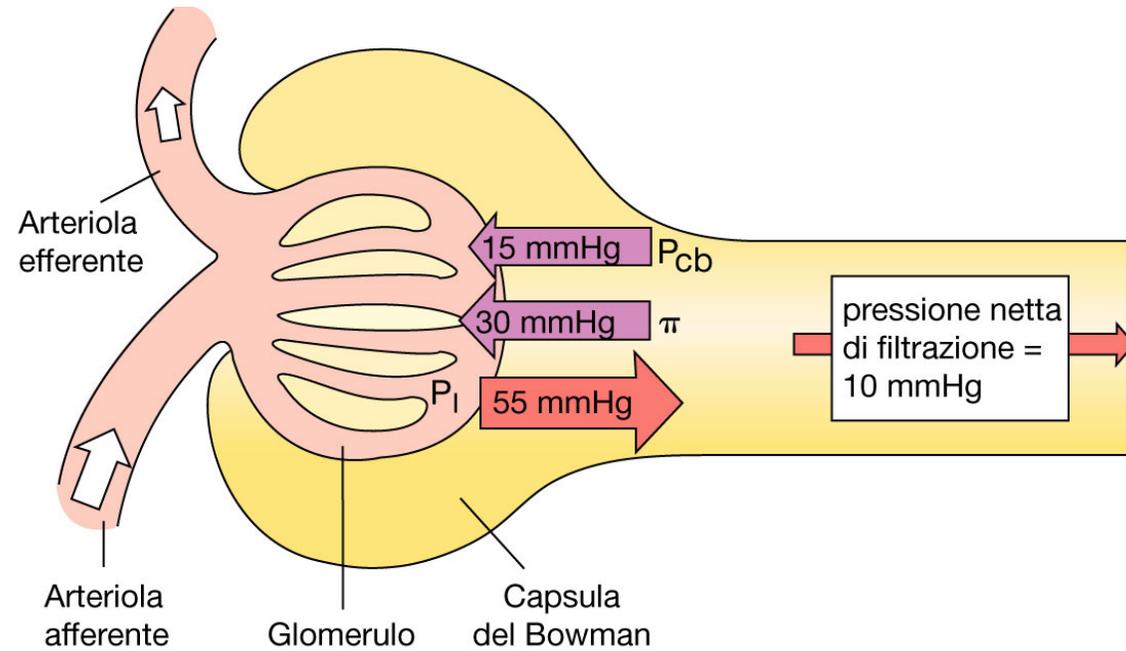
Barriera di Filtrazione

(3 elementi)

- Endotelio fenestrato
- Lamina basale
- podociti (cell mesangiali)

è in grado di discriminare fra le componenti del plasma ed in particolare di escludere le proteine presenti nel plasma

Pressione di filtrazione nel corpuscolo renale



$$P_i - \pi - P_{cb} = \text{pressione netta di filtrazione}$$
$$55 \text{ mmHg} - 30 \text{ mmHg} - 15 \text{ mmHg} = 10 \text{ mmHg}$$

CHIAVE DI LETTURA

P_i = pressione idrostatica (pressione ematica)

π = gradiente di pressione colloidale-dovuto alla presenza di proteine nel plasma ma non nella capsula di Bowman

P_{cb} = pressione generata dal liquido nella capsula di Bowman

Velocità di filtrazione glomerulare (VFG): volume di liquido che filtra nella capsula di Bowman nell'unità di tempo

- Valore medio di VFG : 125ml/min, cioè 180 litri al giorno;
- il volume plasmatico è di soli tre litri, quindi i reni filtrano l'intero volume plasmatico 60 volte al giorno.
- La VFG è influenzata da due fattori:
 - **la pressione netta di filtrazione (P_f)**
 - **il coefficiente di filtrazione (K_f)**, che dipende dall'area della superficie dei capillari glomerulari disponibili per la filtrazione e dalla permeabilità

$$\mathbf{VFG = P_f \cdot K_f}$$

Capo afferente		Capo efferente
55 mmHg	P_{cg}	53 mmHg
-30 mmHg	Π_{cg}	-32 mmHg
0 mmHg	π_{cb}	0 mmHg
-15 mmHg	P_{cb}	-15 mmHg
10 mmHg	P_f	6 mmHg

L'azione di queste forze viene definita dalla Legge di Starling

$$J = K_f (P_{cg} - P_{cb}) - \sigma (\pi_{cg} - \pi_{cb})$$

K_f = coefficiente filtrazione

σ = coeff riflessione

P_{cg} = P idrostatica capillare glomerulare

P_{cb} = P capsula Bowmann

Π_{cg} = P oncotica capillare glomerulare

π_{cb} = P oncotica capsula Bowman

La membrana del capillare glomerulare è più spessa di quella di molti altri capillari, ma presenta anche un numero maggiore di pori e perciò filtra i liquidi ad elevata velocità.

Nonostante la alta velocità di filtrazione, la barriera è selettiva nel determinare quali molecole verranno filtrate

La filtrabilità dei soluti (K_f = coefficiente filtrazione) dipende da due fattori:

- La dimensione dei pori presenti sulla barriera di filtrazione;
- La carica delle molecole che devono passare.

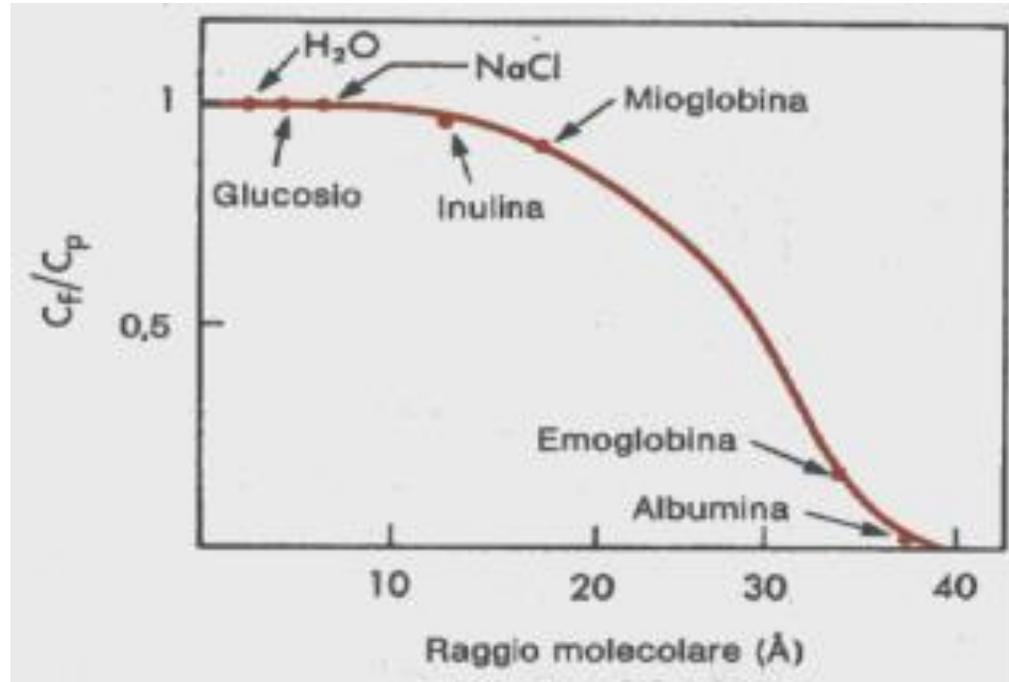
*La selettività di una membrana ad un soluto trasportato passivamente è definita dal **coefficiente di riflessione***

Il Coefficiente di riflessione nelle membrane semipermeabili è in relazione alla capacità di una membrana di riflettere le particelle di un soluto, di opporsi al loro passaggio.

Il valore 0 indica che il soluto passa come l'acqua (nessun ostacolo)

il valore 1 equivale ad una restrizione totale

Effetto del raggio molecolare del soluto su quello che viene chiamato rapporto di filtrazione



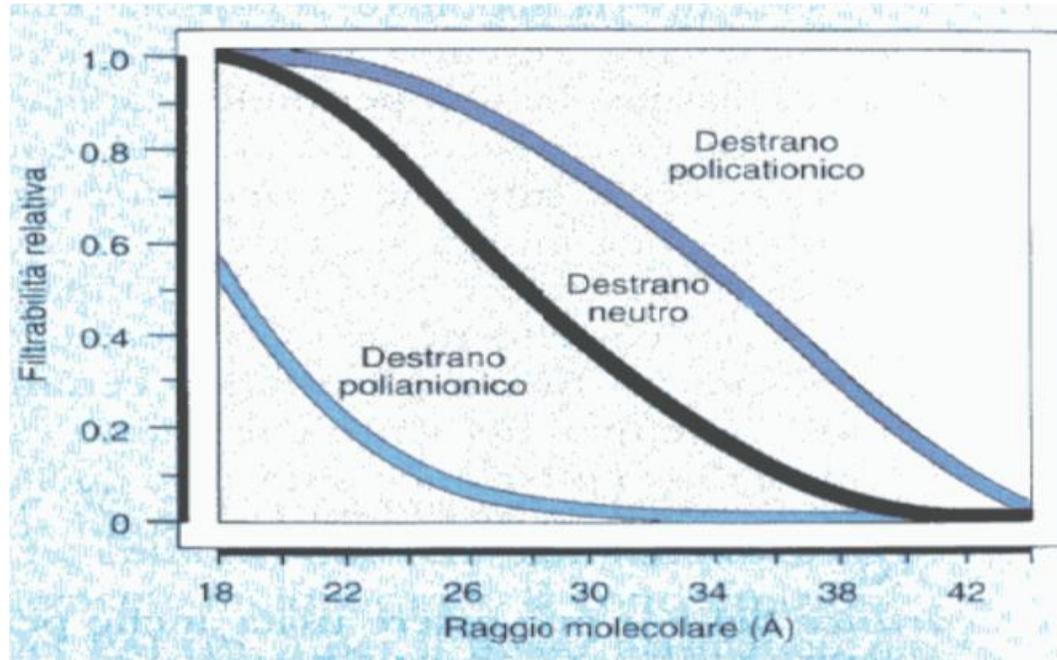
una filtrabilità=1 significa che una sostanza è filtrata liberamente come l'H₂O; una filtrabilità di 0,75 indica che una sostanza è filtrata a una velocità pari al 75% di quella dell'acqua.

Rapporto fra la concentrazione del soluto nel liquido del primo compartimento (quello di partenza) diviso la concentrazione del soluto all'interno del secondo compartimento (quello che deve essere raggiunto)

Filterability of Substances by Glomerular Capillaries Based on Molecular Weight

Substance	Molecular Weight	Filterability
Water	18	1.0
Sodium	23	1.0
Glucose	180	1.0
Inulin	5,500	1.0
Myoglobin	17,000	0.75
Albumin	69,000	0.005

Un altro fattore che condiziona la filtrazione è la carica elettrica: grosse molecole cariche negativamente sono filtrate meno facilmente di molecole delle stesse dimensioni cariche positivamente.

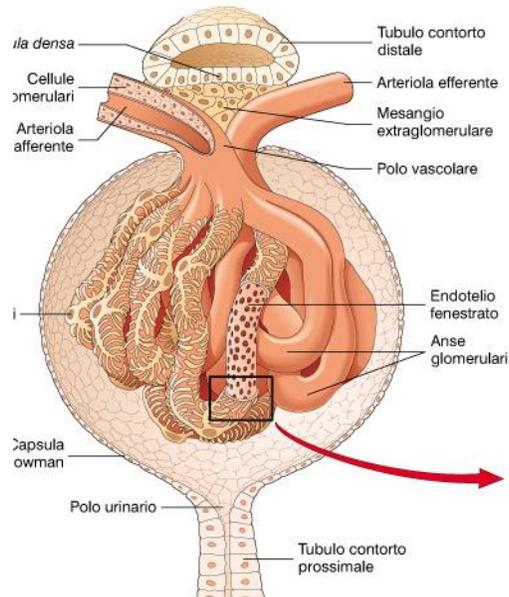


la filtrabilità relativa è sempre più bassa per quanto riguarda le molecole polianioniche, cioè a parità di raggio molecolare la filtrabilità relativa è sempre più bassa quando la carica netta della macromolecola è negativa. Al contrario nei destrani policationici si ha costantemente valori di filtrabilità più alti a parità di raggio molecolare.

La figura mostra come la carica elettrica abbia un effetto sulla filtrazione glomerulare di destrani a diverso peso molecolare

Fattori che influenzano la VFG:

- A) - alterazione della P arteriosa
- B) - stato di contrazione delle arteriole afferenti ed efferenti
- C) - alterazione P oncotica del sangue
- D) - alterazione della permeabilità della barriera di filtrazione



$$VFG = Pf * Kf$$

$$Pf = P_{cg} - (\pi_{cg} + P_{cb})$$

A e B

VFG direttamente proporzionale alla P arteriosa

$$\text{VFG} = P_f * K_f$$

$$P_f = P_{cg} - (\pi_{cg} + P_{cb})$$

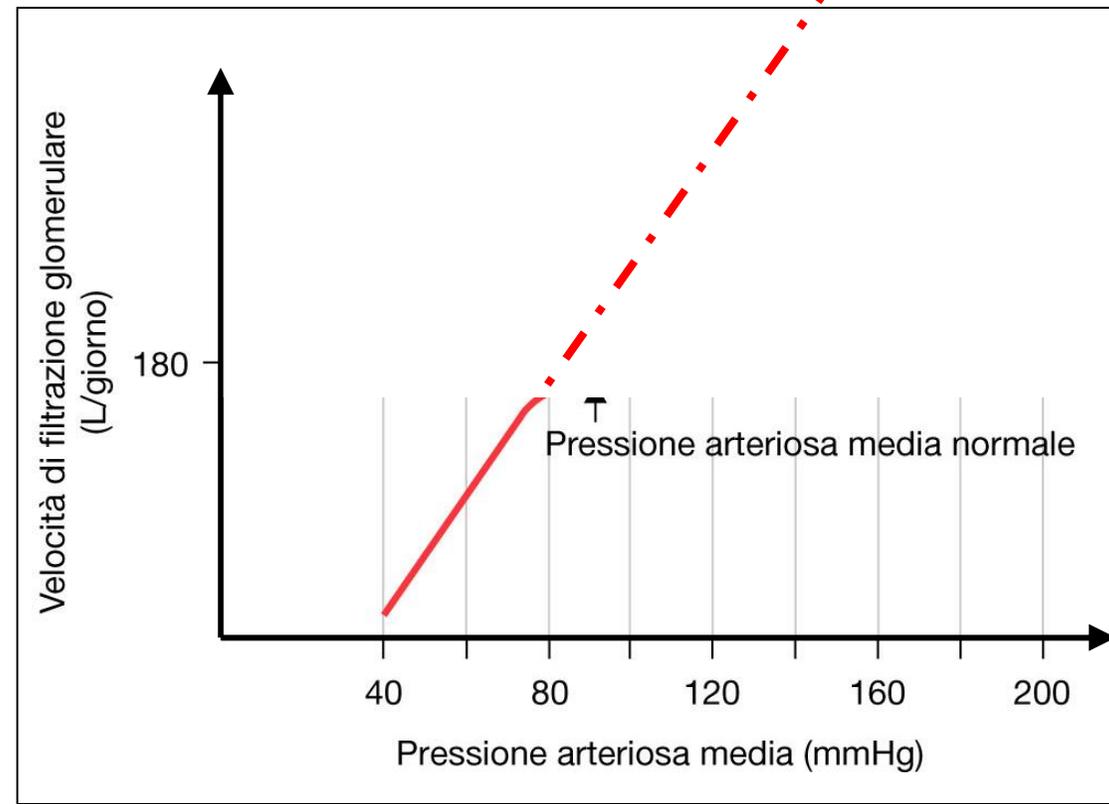
La P arteriosa e la P idrostatica che guida la filtrazione glomerulare sono correlate.

La deduzione più ovvia è quindi:

Se la P arteriosa aumenta → aumenta la VFG

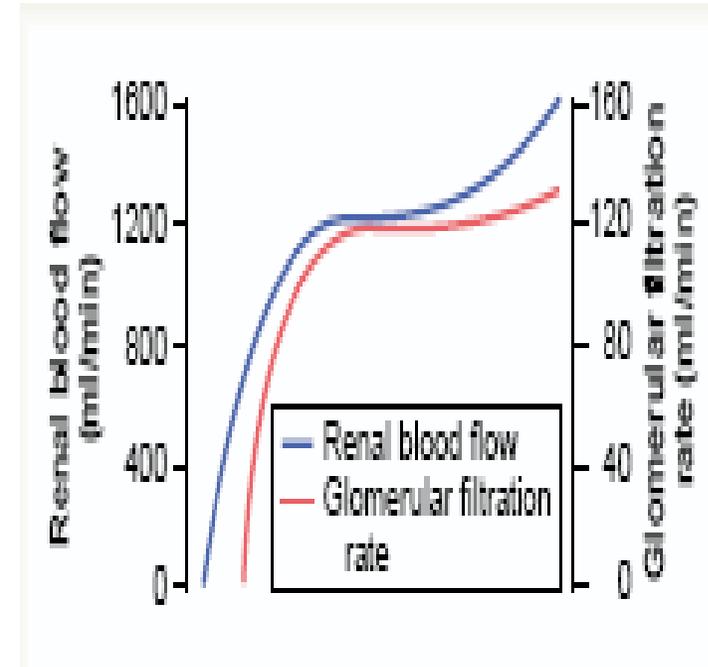
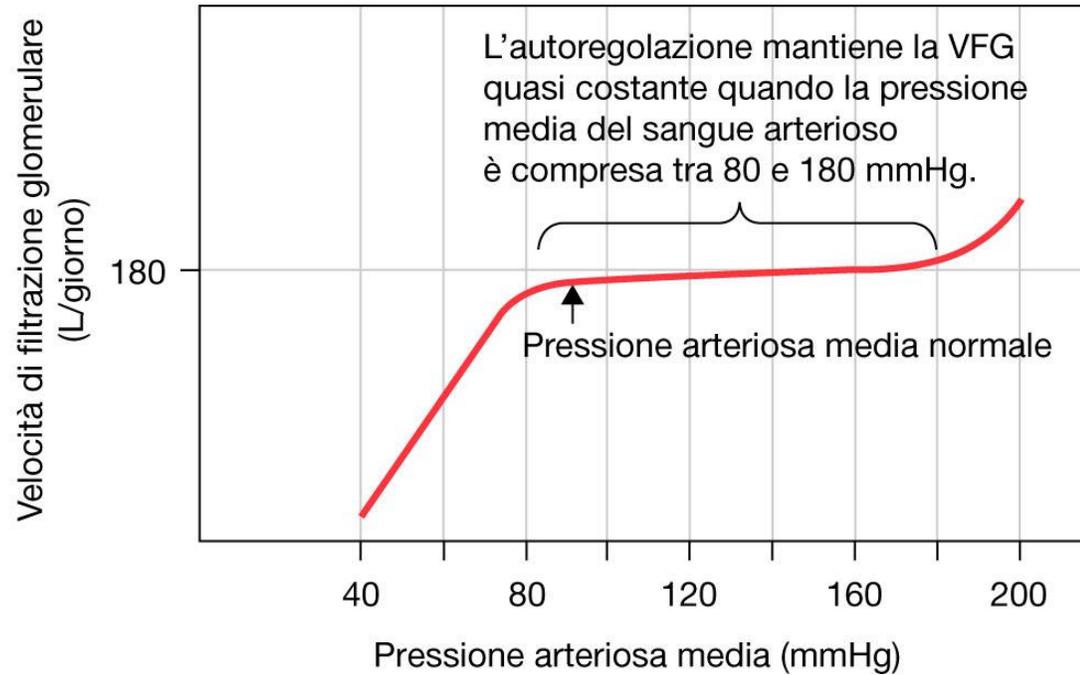
Se la P arteriosa diminuisce → diminuisce anche la VFG

NON E' VERO



A e B

Entro un ampio intervallo di P arteriosa (80-180 mmHg) la VFG rimane invece costante (180 L/giorno)



Come è possibile mantenere costante la VFG (o il FER) pur aumentando la P arteriosa?

$$\text{VFG} = \text{Pf} * \text{Kf}$$

$$\text{Pf} = P_{\text{cg}} - (\pi_{\text{cg}} + P_{\text{cb}})$$

$$Q = \Delta P / R$$

$\Delta P =$ P arteriosa media – P venosa dell'organo

R = resistenza al flusso attraverso l'organo (rene)

Soprattutto a livello delle arteriole efferente (Re) ed afferente (Ra).

Si agisce sulle resistenze delle arteriole afferenti ed efferenti

arteriola afferente ed efferente sono i principali responsabili della resistenza idraulica vascolare renale dovuta al diametro dei vasi .

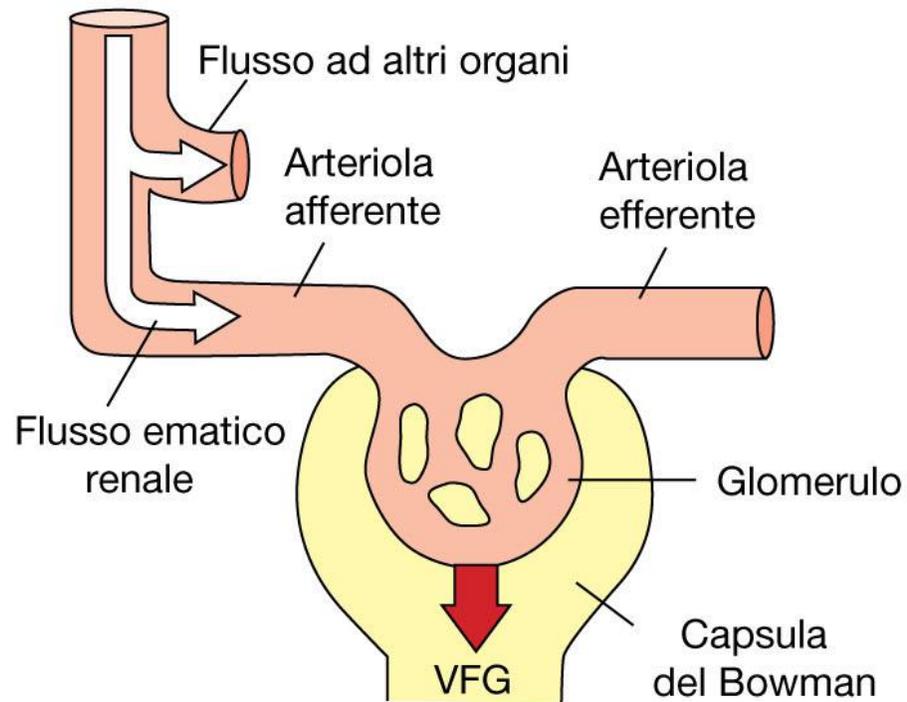
La VFG è soggetta a

- 1) autoregolazione soprattutto a livello delle arteriole glomerulari
- 2) regolazione estrinseca.

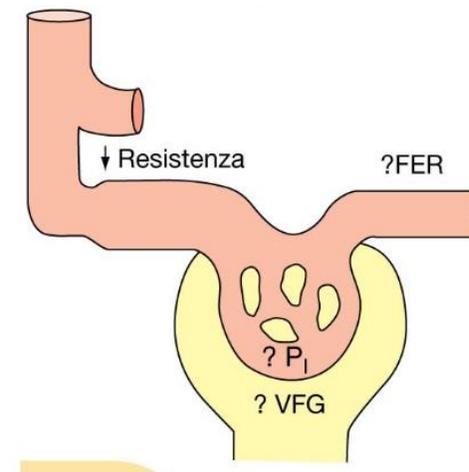
E' importante capire **dove** avviene la regolazione.

La regolazione è esercitata prevalentemente a livello **dell'a. afferente**.

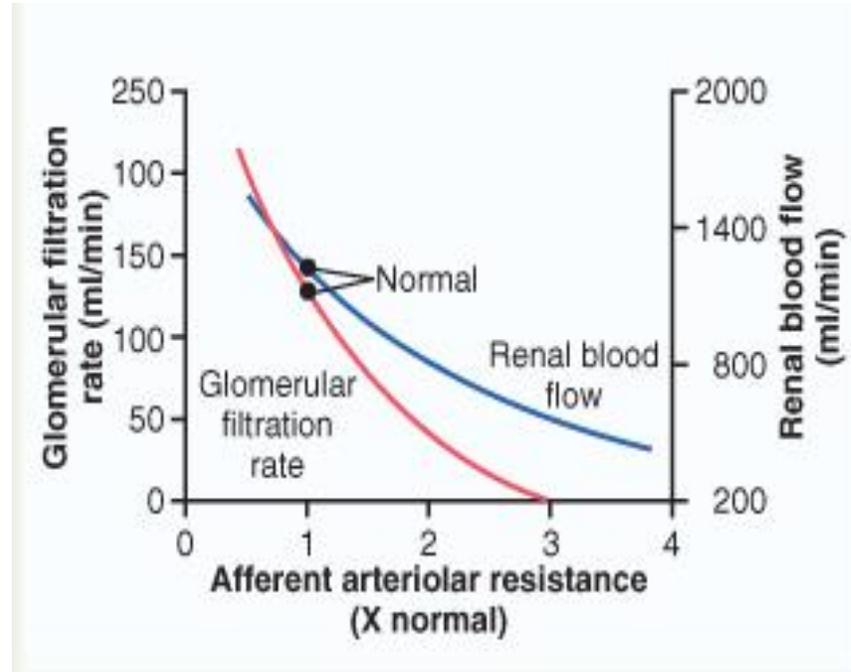
(a) Se varia la resistenza delle arteriole, variano il flusso ematico renale e la VFG.



FER = flusso ematico renale



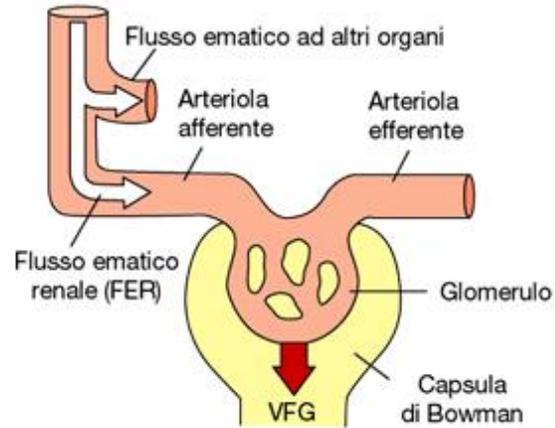
Quali sono gli effetti della variazione di diametro (della resistenza) delle arteriole?



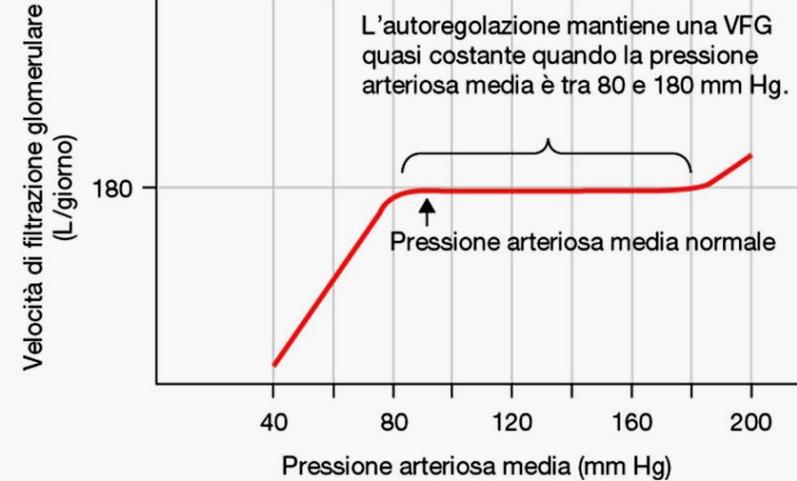
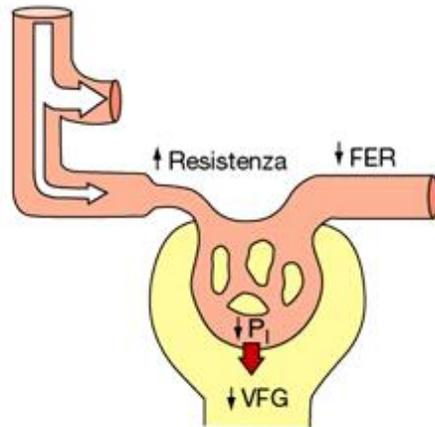
Le variazioni della VFG sono inversamente proporzionali alle variazioni della Ra.

Autoregolazione della VFG: può essere modificata variando la R delle arteriole afferenti ed efferenti – risposta miogena

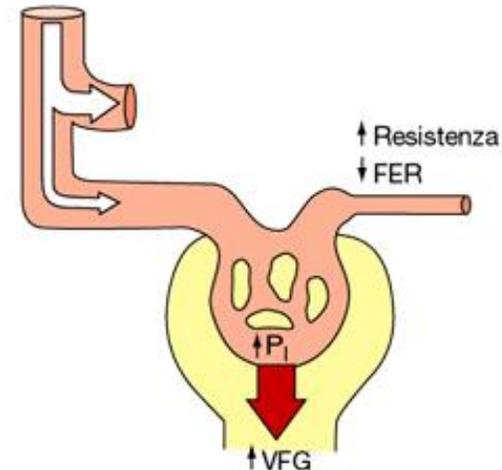
(a) Il flusso ematico renale e la VFG variano se la resistenza arteriolare varia



(b) La costrizione dell'arteriola afferente aumenta la resistenza e diminuisce il flusso ematico renale, la pressione ematica capillare (P_1) e la VFG



(c) Un aumento della resistenza dell'arteriola efferente diminuisce il flusso ematico renale ma aumenta P_1 e VFG



1) Autoregolazione

- A) Risposta miogena
- B) Feedback (retroazione) tubulo-glomerulare

Entrambi questi sistemi di autoregolazione:

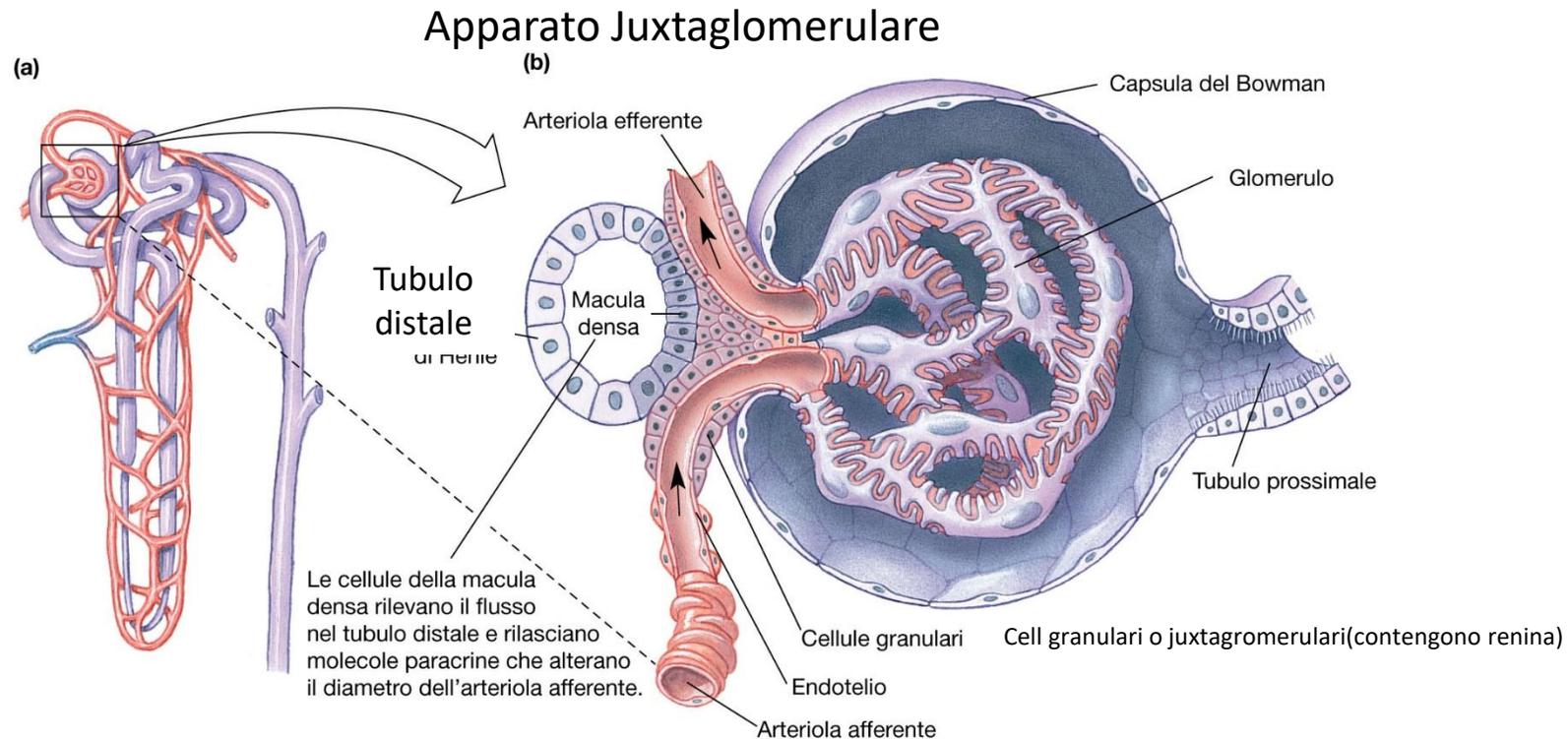
- 1) **disaccoppiano** la funzionalità (equilibrio) del rene dalla P arteriosa
- 2) Mantengono costante il carico che arriva al tubulo distale
- 3) variazioni accidentali della VFG potrebbero causare squilibri H₂O, elettroliti e sostanze rifiuto. In assenza di autoregolazione un piccolo aumento della P arteriosa determinerebbe un aumento sensibile della VFG. Se il riassorbimento tubulare rimane costante avremmo un flusso urinario enorme → disidratazione

A) Muscolo liscio delle arteriole è stirato dall'aumento della P arteriosa → apertura canali ionici sensibili allo stiramento → i canali si aprono, si genera una corrente entrante mediata soprattutto dal Na e Ca, → depolarizzazione cellula muscolare → contrazione → aumento resistenza al flusso

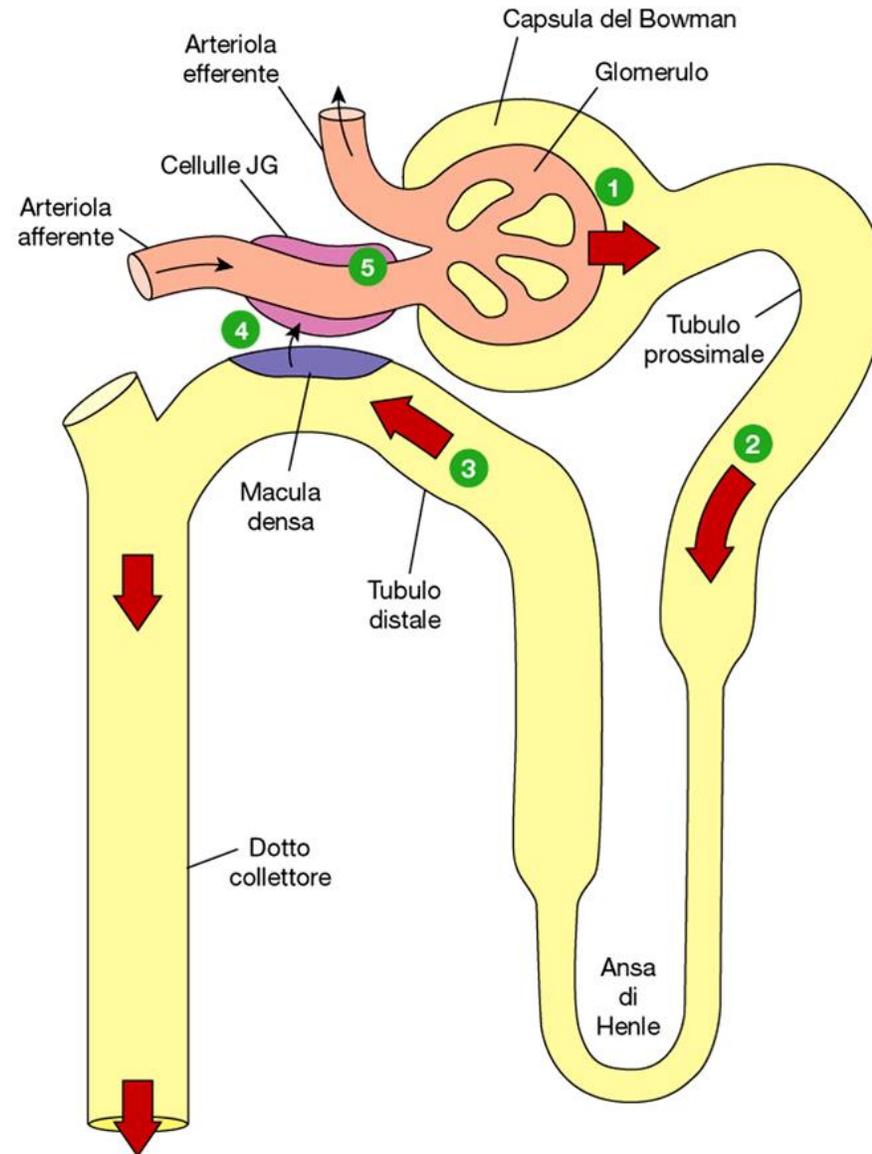
B) Feedback (retroazione) tubulo-glomerulare

E' mediato da segnali che provengono dal tubulo renale (Apparato Juxtaglomerulare)

- quando il flusso attraverso il ramo ascendente dell'ansa di Henle aumenta
→ segnali al glomerulo → diminuzione della VFG
- viceversa
- la macula densa evidenzia anche alterazione nella composizione ionica del liquido tubulare ($\Delta[\text{NaCl}]$)

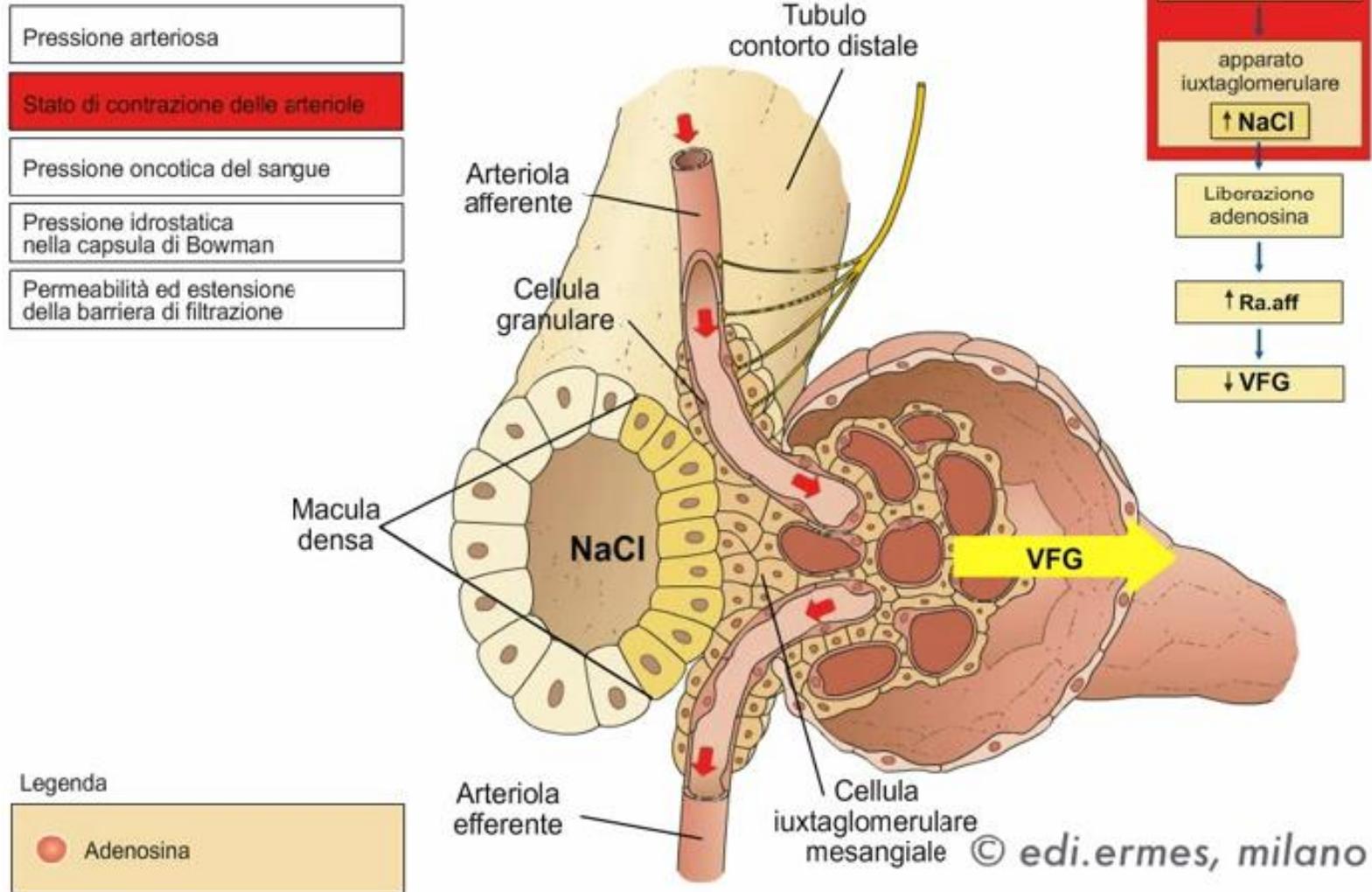


Feedback tubulo glomerulare



Effetto dell'aumento del flusso nel tubulo distale

FEEDBACK TUBULOGLOMERULARE



Macula densa è il sensore

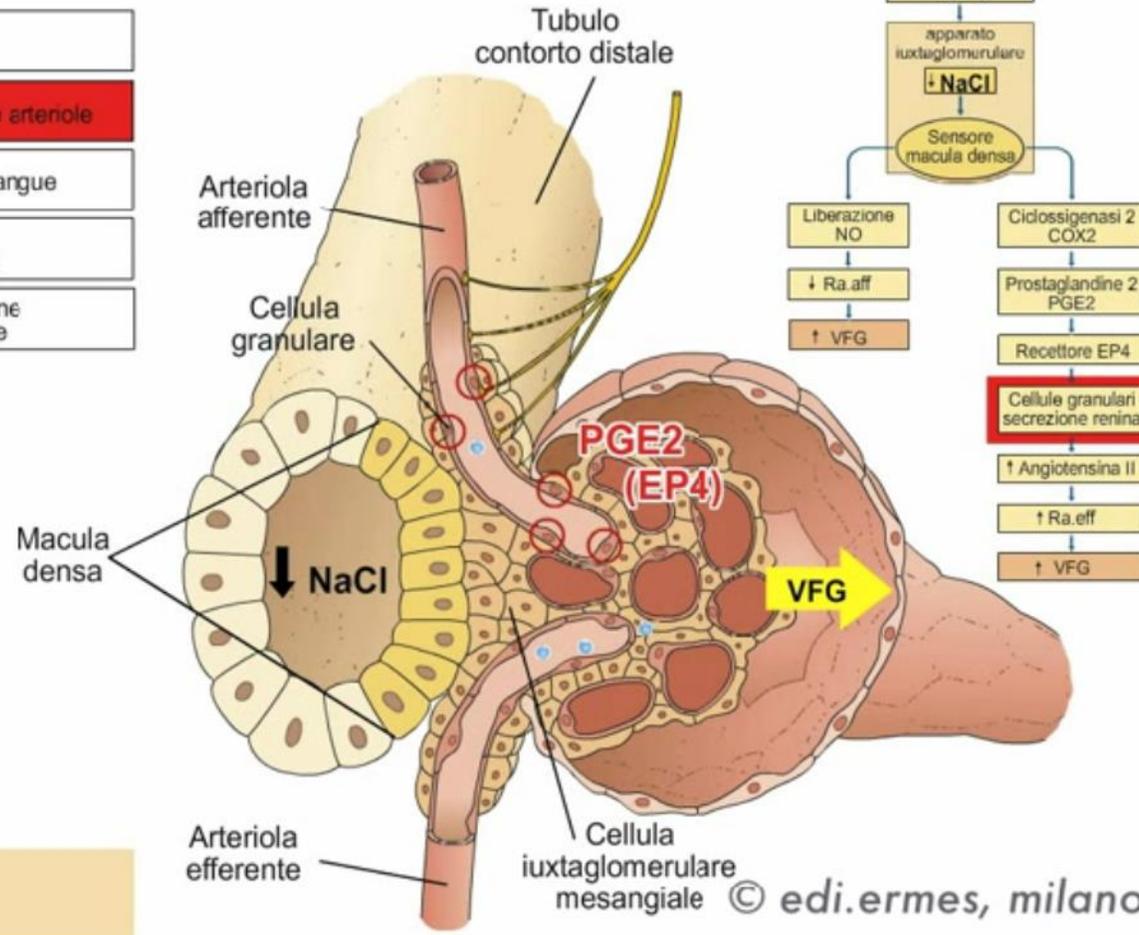
Il mediatore (vasocostrittore) sembra essere l'adenosina, mentre il vasodilatatore NO

Effetto della diminuzione della pressione arteriosa

Meccanismo a feedback per il controllo della VFG

FEEDBACK TUBULOGLOMERULARE

Pressione arteriosa
Stato di contrazione delle arteriole
Pressione oncotica del sangue
Pressione idrostatica nella capsula di Bowman
Permeabilità ed estensione della barriera di filtrazione



Legenda
● Renina

Regolazioni nervosa e ormonale: meccanismi estrinseci

Comprendono il SNV e ormoni che agiscono in due modi:

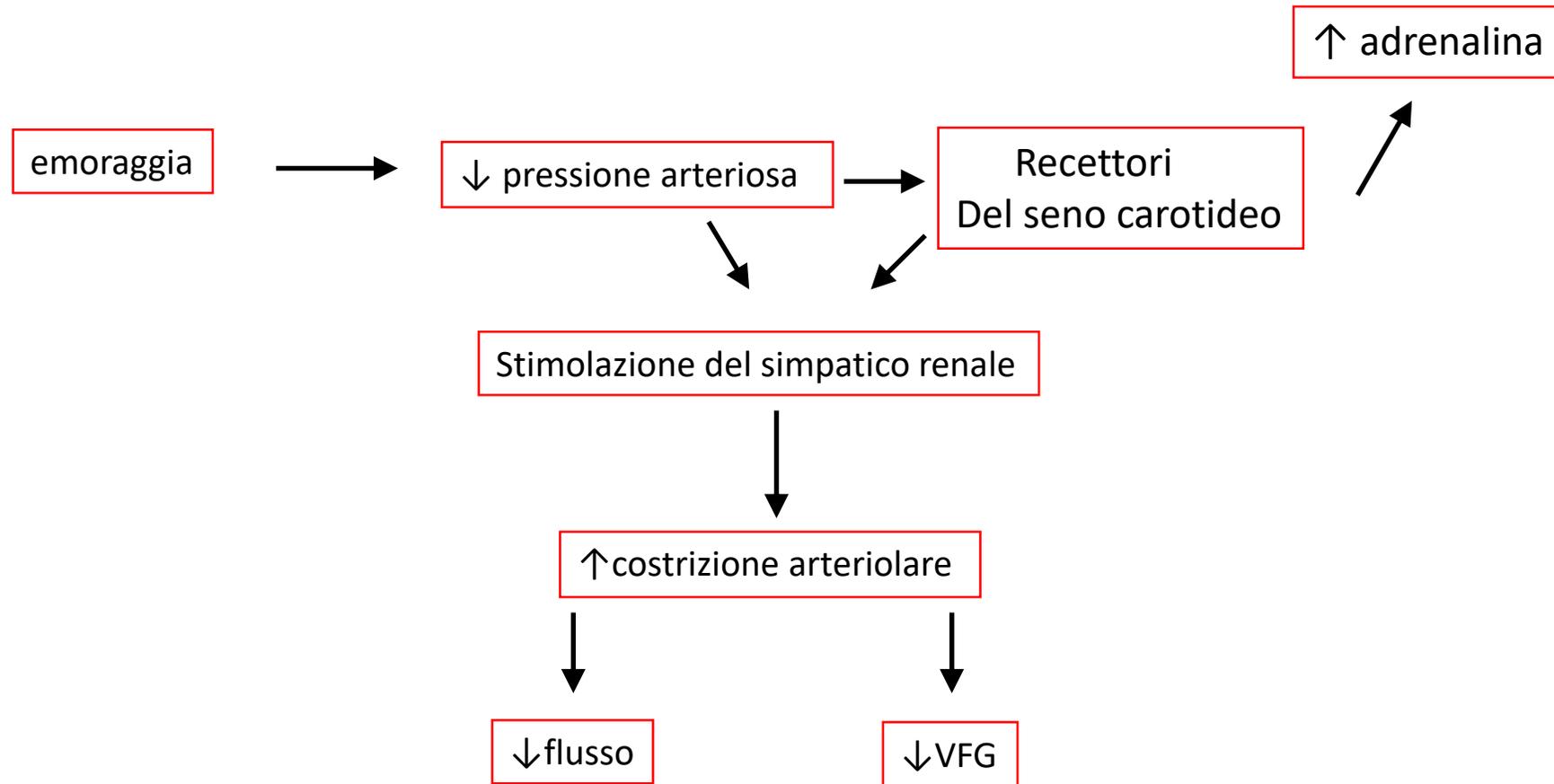
1. variando le resistenze delle arteriole (ortosimpatico su recettori alfa provoca vasocostrizione)
2. modificando il coefficiente di filtrazione.

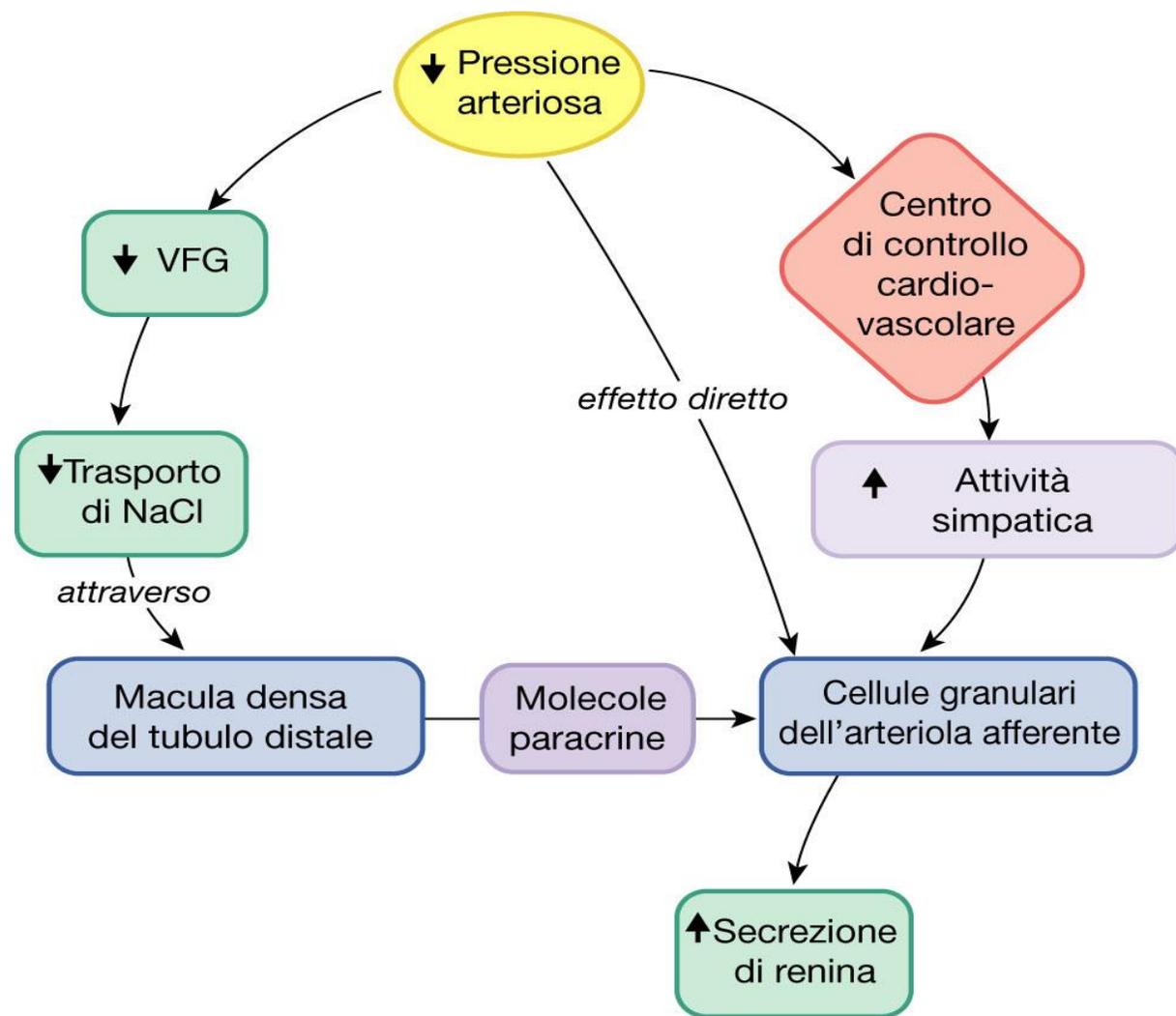
1. Se la PA si riduce bruscamente (es. emorragia o severa disidratazione), la vasocostrizione delle arteriole riduce la VFG e il flusso ematico renale (risposta adattativa che facilita la conservazione del volume idrico).

2. la stimolazione simpatica induce la contrazione delle cellule mesangiali , che isola una parte dei capillari filtranti , riducendo l'area della superficie disponibile per la filtrazione (coefficiente di filtrazione K_f).

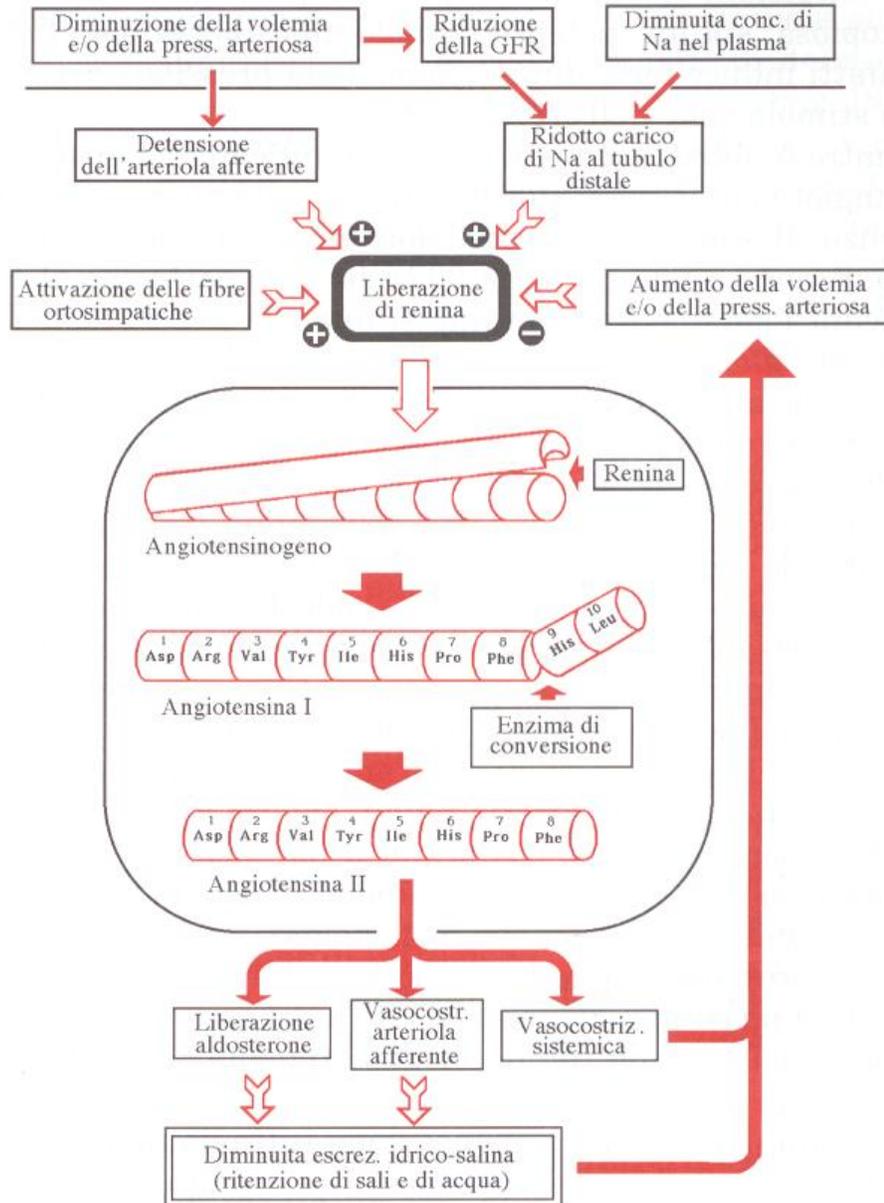
Ormoni influenzano la resistenza arteriorale e di conseguenza la VFG:
l'angiotensina II, un potente vasocostrittore
le prostaglandine vasodilatano

L'attivazione del sistema ortosimpatico diminuisce la VFG

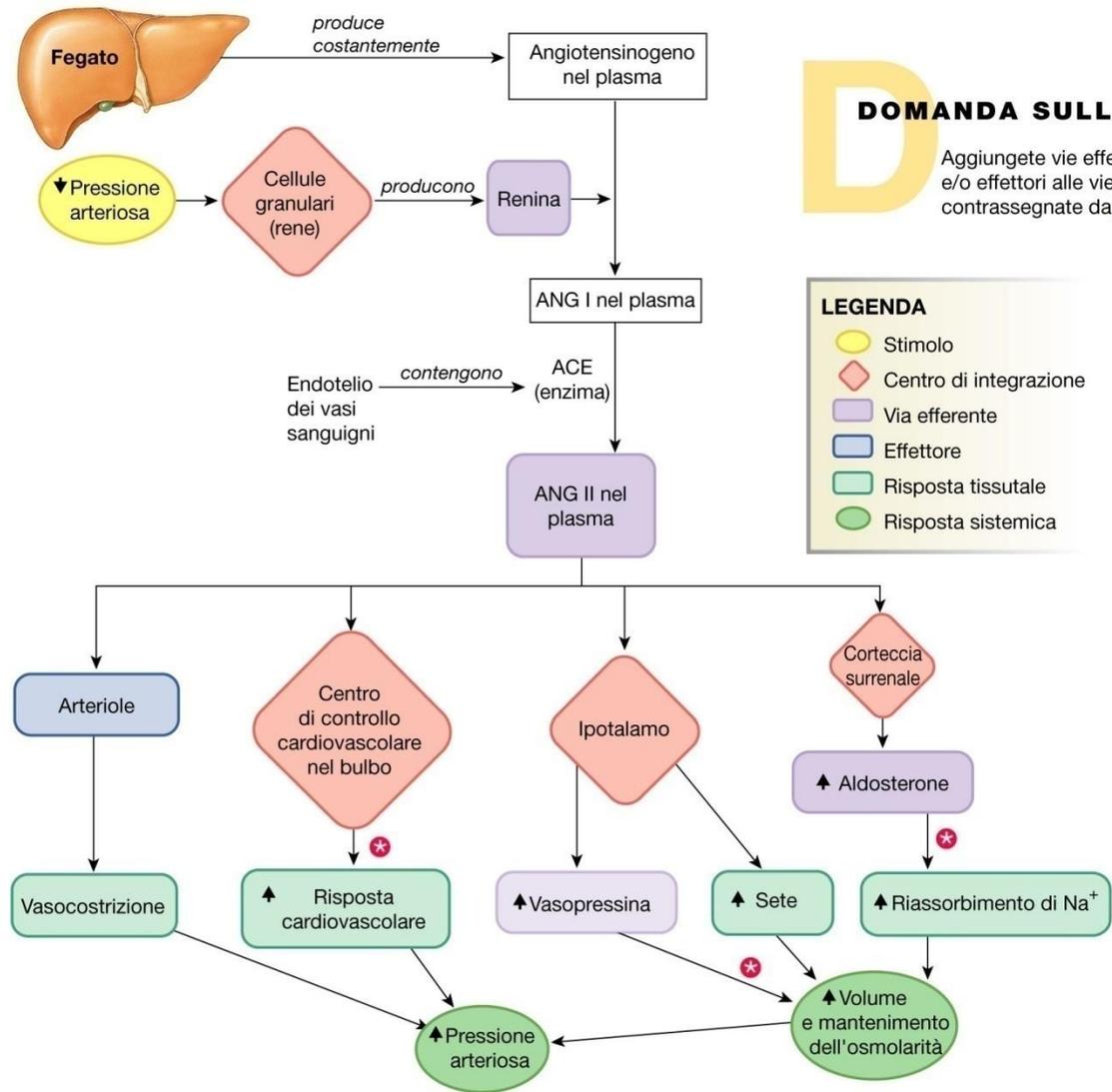




La renina



- Ormone con attività proteasica
- converte l'angiotensinogeno plasmatico (prodotto dal fegato) in **angiotensina I**
- La angiotensina II (**AT-II**, attiva) viene prodotta dall'enzima convertente dell'angiotensina I (**ACE**) nel polmone o nel rene
- AT-II provoca vasocostrizione generalizzata (anche arteriola afferente)
- **ACE-inibitori**: antiipertensivi



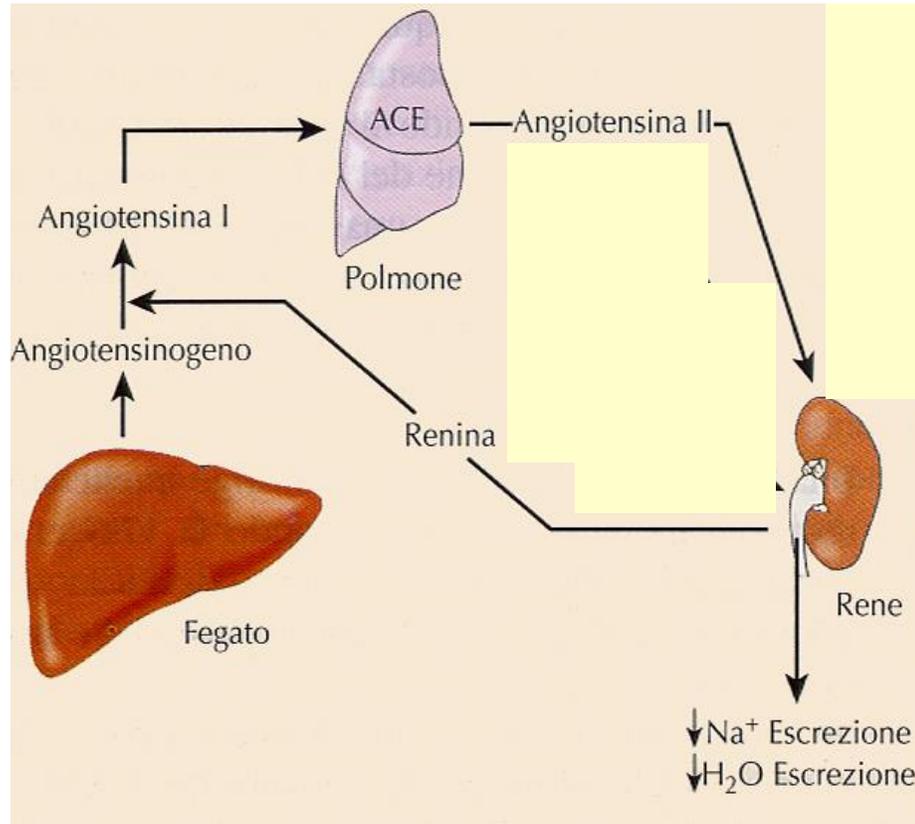
DOMANDA SULLA FIGURA

Aggiungete vie efferenti e/o effettori alle vie contrassegnate da *.

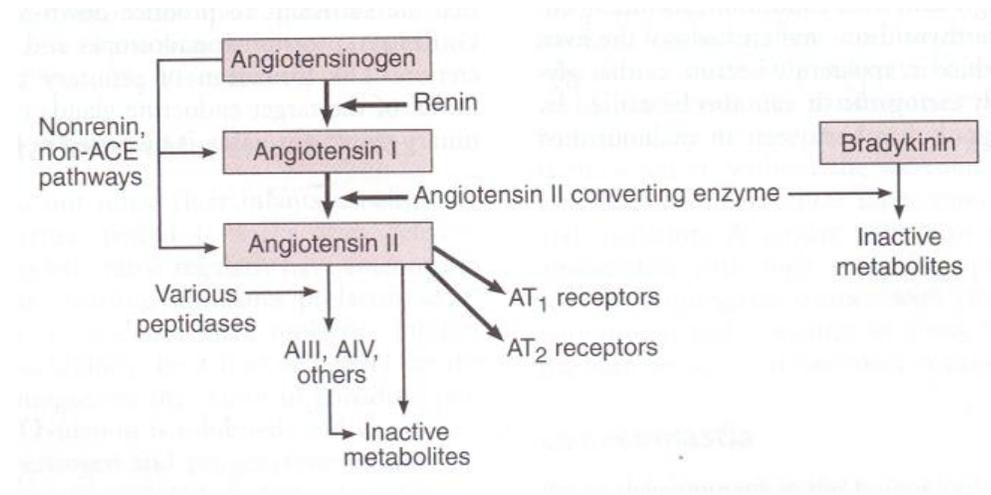
LEGENDA

- Stimolo
- Centro di integrazione
- Via efferente
- Effettore
- Risposta tissutale
- Risposta sistemica

L'angiotensina



Angiotensina II



Potentissimo vasocostrittore
(4-8 volte più potente della noradrenalina)

Aumenta secrezione di Aldosterone

Azione centrale {
centro vasomotore (+ pressione arteriosa)
senso di sete (+ apporto idrico)
+ secrezione di ADH

Gli altri fattori che influenzano la VFG non sono sottoposti a regolazione:

C

La π (oncotica) plasmatica e la P idrostatica nella capsula di Bowman non sono soggette a regolazione.

Variano però in situazioni patologiche

- π (oncotica) plasmatica

Grandi ustionati: perdita liquido derivato di plasma, ricco di proteine → **diminuzione π plasmatica** → **aumento VFG**

$$VFG = Pf * Kf$$

$$Pf = P_{cg} - (\pi_{cg} + P_{cb})$$

Diarrea disidratante: → **aumento π plasmatica** → **diminuzione VFG**

Alterazioni metabolismo proteico

- P idrostatica cbw

Può diventare elevata come nel caso di ostruzione vie urinarie (calcolo renale e/o ipertrofia prostata) si verifica un aumento della pressione a monte, un aumento della pressione idrostatica all'interno della capsula di Bowman e quindi una riduzione della VFG.

$$VFG = Pf * Kf$$

$$Pf = P_{cg} - (\pi_{cg} + P_{cb})$$

D

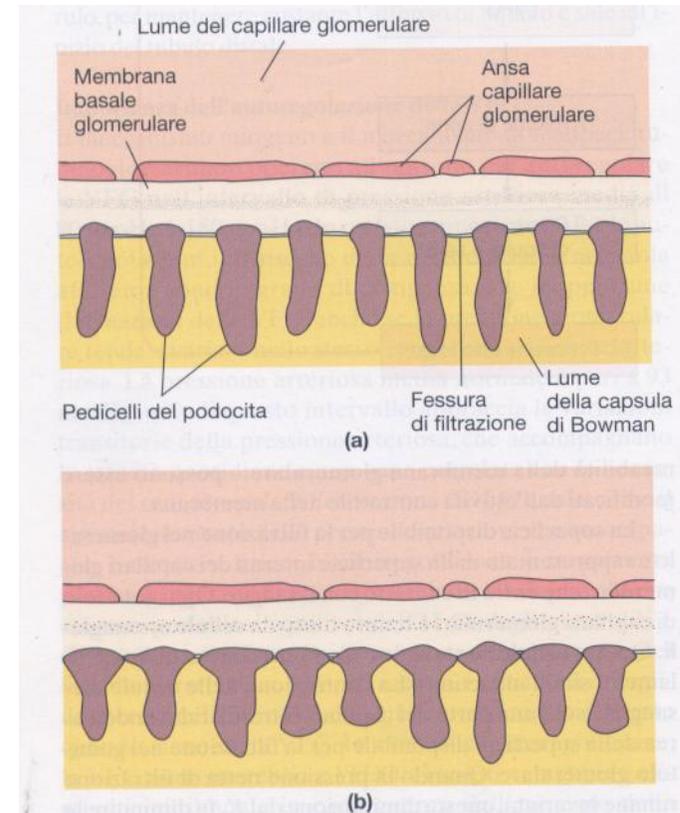
Regolazione della VFG attraverso modifica del coefficiente di filtrazione

Modifica della superficie di filtrazione

I capillari glomerulari sono immersi nelle cellule mesangiali che contengono fibre contrattili → stimolazione simpatica fa contrarre queste cellule → la contrazione determina una diminuzione della superficie di filtrazione → diminuisce VFG

Modifica della permeabilità

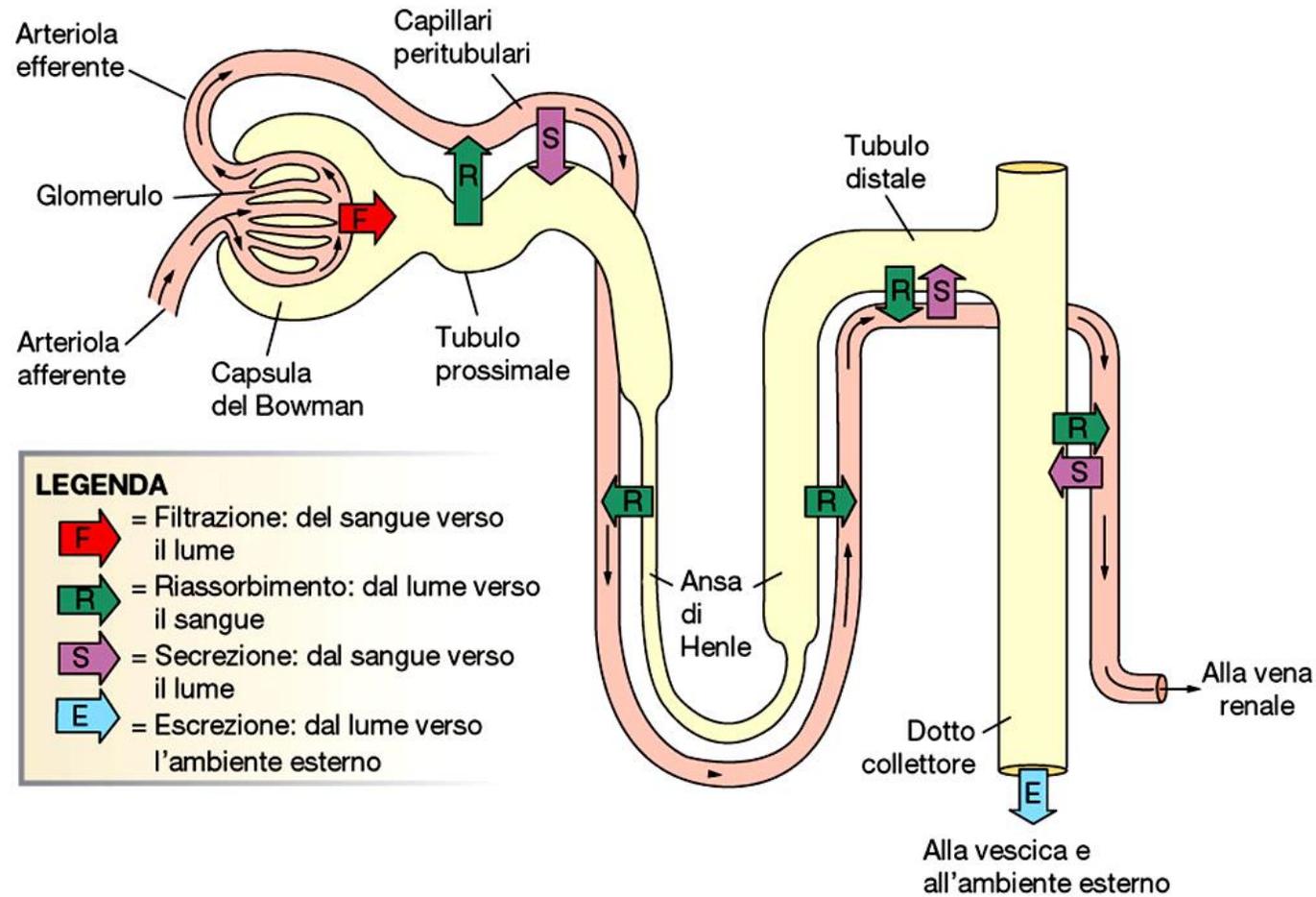
I podociti contengono elementi contrattili → la contrazione di podociti (meccanismo non ancora ben definito) diminuisce il numero dei pori disponibili per la filtrazione → diminuzione della VFG



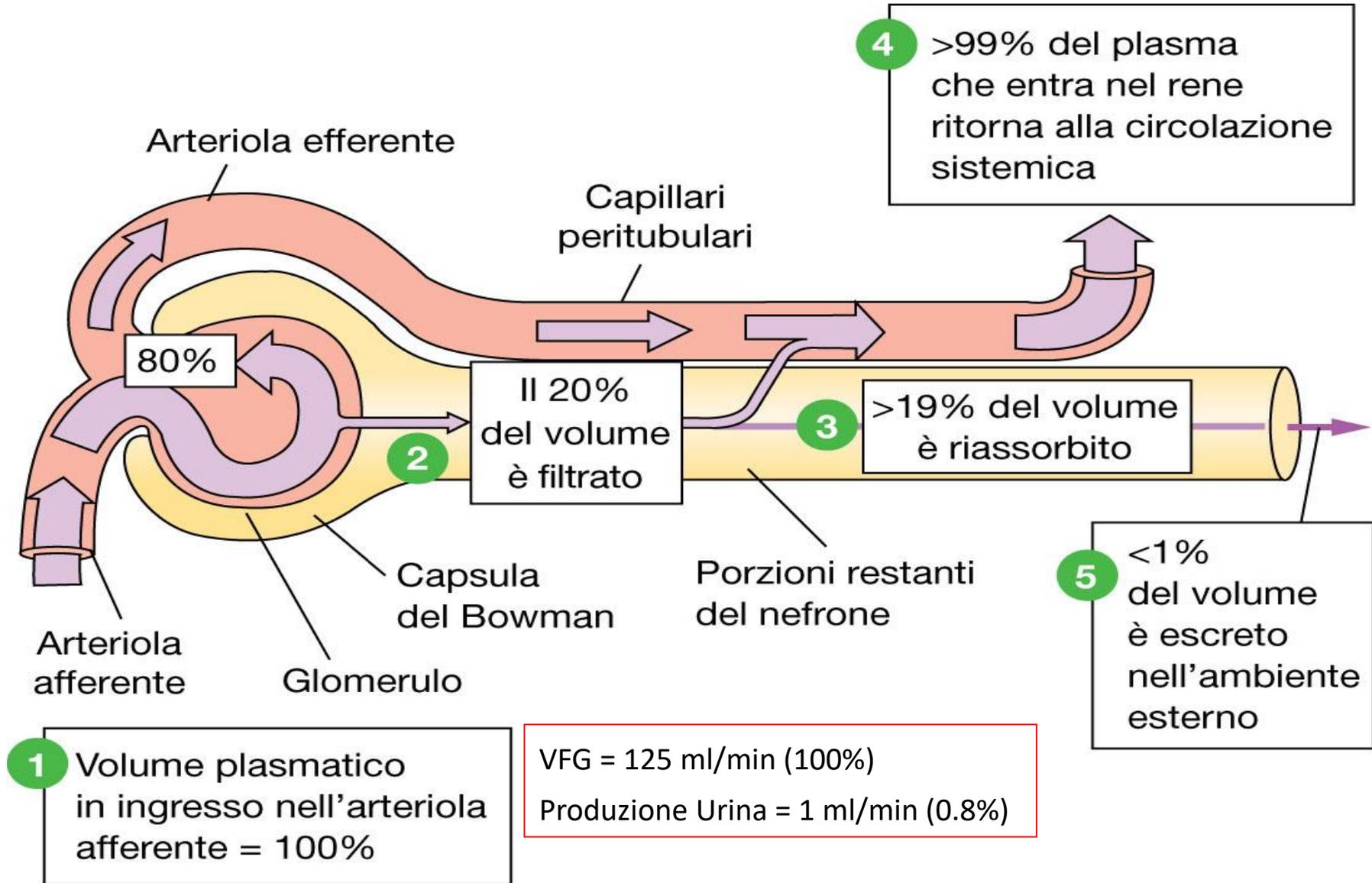
Riassorbimento tubulare

- L'ultrafiltrato percorrendo i tubuli renali cambia la sua composizione.
- Vengono riassorbite tutte le sostanze ancora utilizzabili dall'organismo
- Alcune sostanze, compresa l'acqua, vengono riassorbite in maggiore o minor misura; altre vengono secrete, altre ancora passano inalterate.
- Volume filtrazione glomerulare = 125 ml / min: **180 litri** / 24 ore
- Volume urina = 1,5 litri / 24 ore
- Solo l'1% dell'ultrafiltrato viene escreto
- Urina e ultrafiltrato sono quindi molto diversi.
- Fasi separate di riassorbimento di acqua e soluti
- L'ultrafiltrato è isotonico con il plasma (300 mOsm)

Riassorbimento : trasferimento selettivo dal lume tubulare ai capillari peritubulari

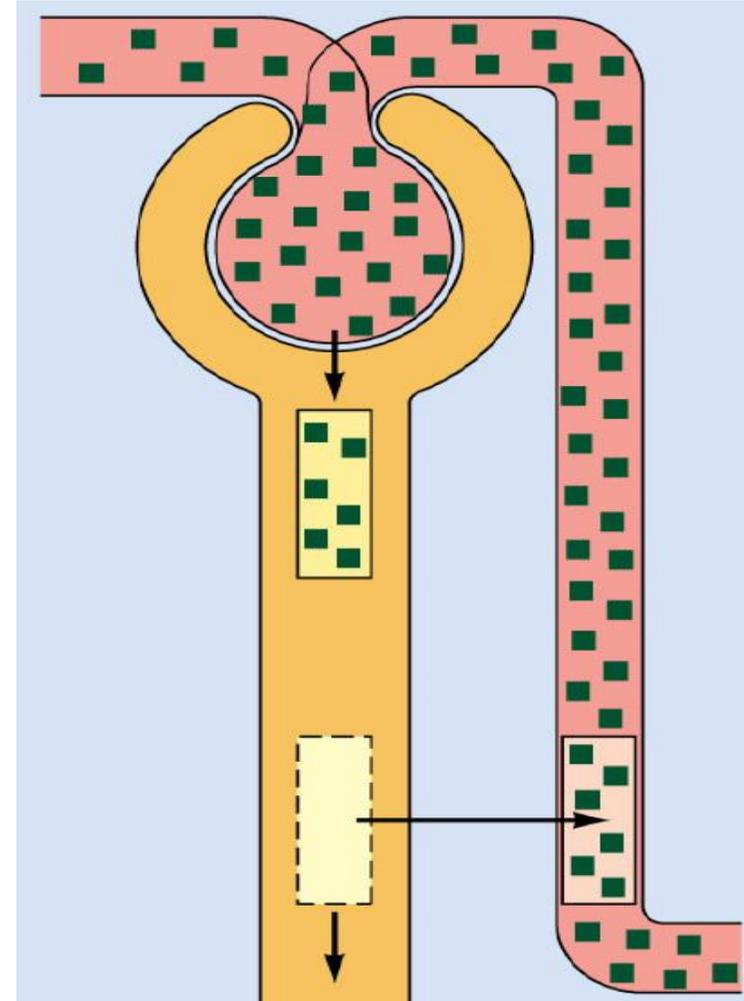


RIASSORBIMENTO tubulare



NB! L'ultrafiltrato ha la stessa composizione e concentrazione di soluti presenti nei liquidi extracellulari e salvo molecole di grandi dimensioni anche nel plasma

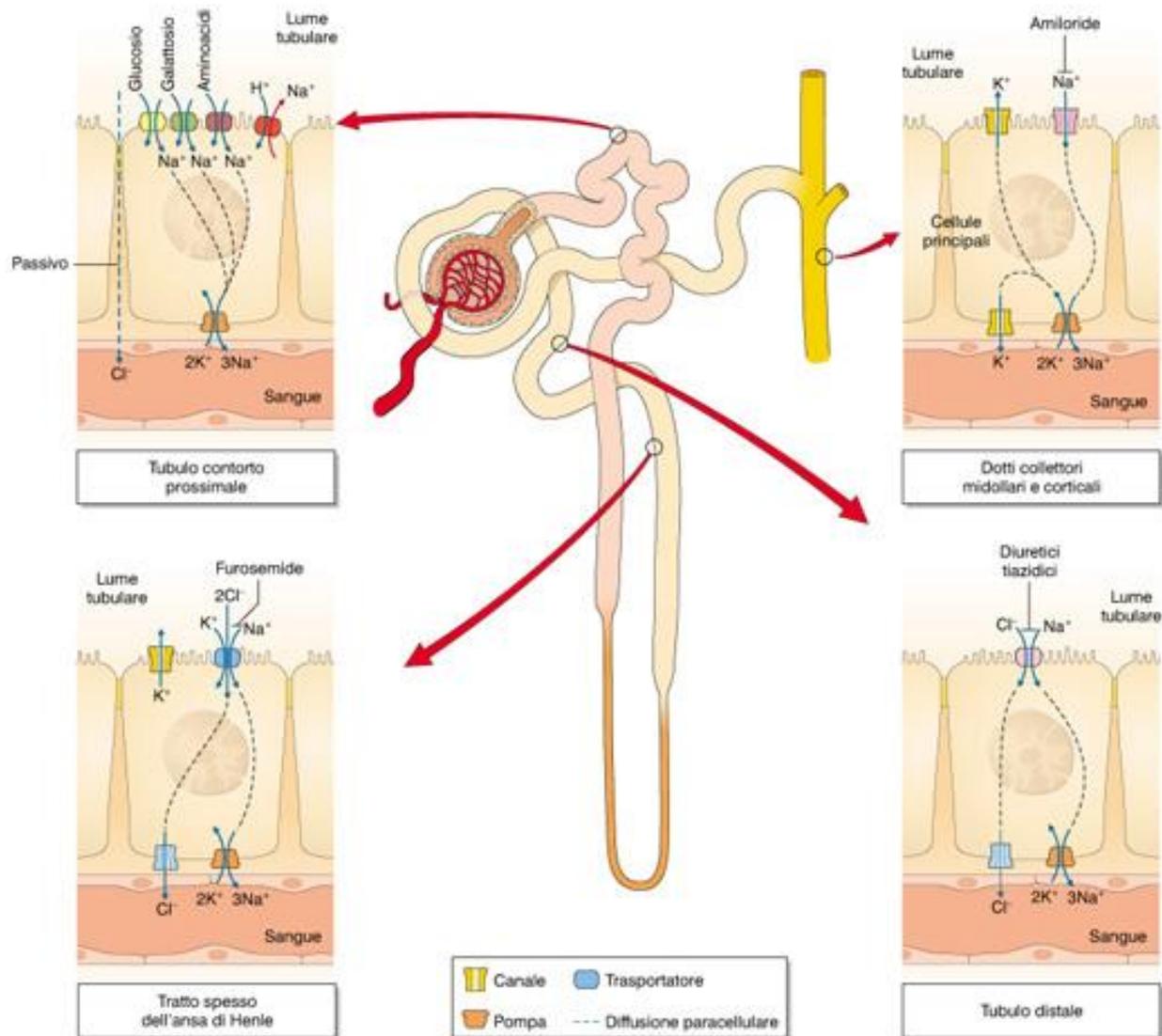
- Nei tubuli si riduce il volume dell'ultrafiltrato e si regola la composizione delle urine
Filtrati 180 l/d → eliminati con urine meno dell'1%
- Nei tubuli vengono riassorbiti sia H₂O che soluti
- La permeabilità a queste sostanze è differente nei differenti segmenti del nefrone
- Il riassorbimento è basato su sistemi di trasporto sia attivi che passivi



Unidirezionalità del trasporto di una sostanza è assicurata dalla polarizzazione morfologica e funzionale delle cellule epiteliali

Lume tubulare
(lato apicale, microvilli)

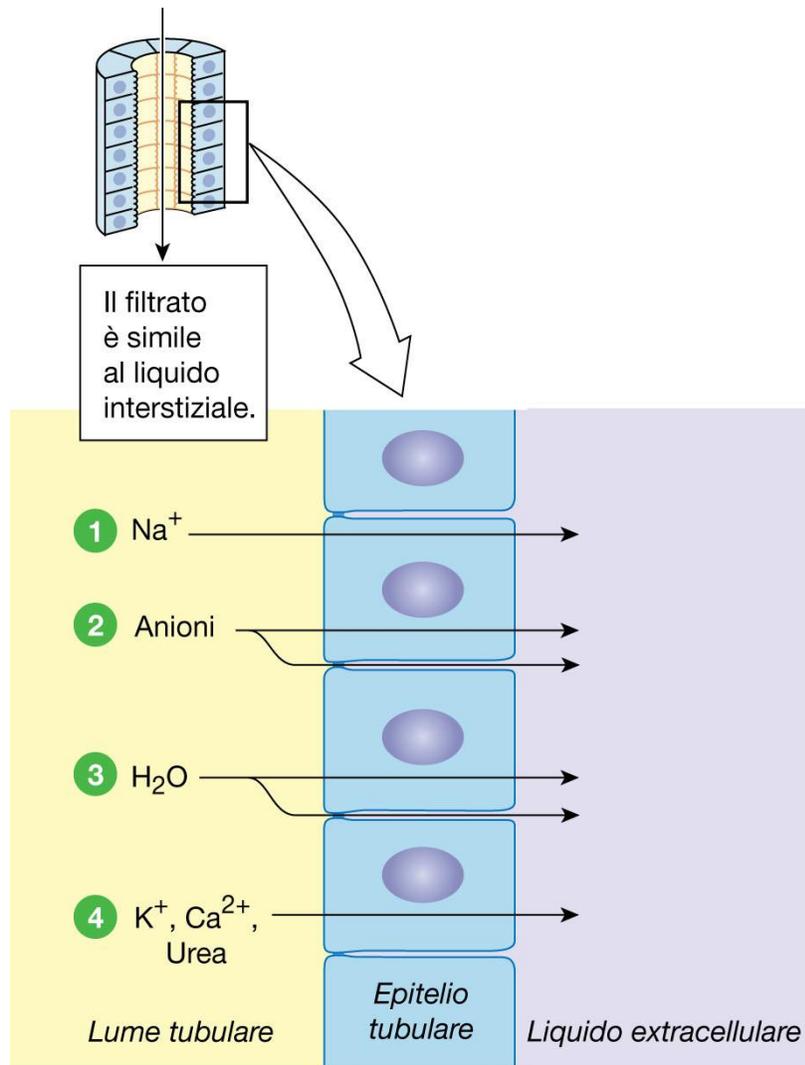
Lume interstiziale/capillare
(lato basolaterale)



RIASSORBIMENTO

Il trasporto può essere:

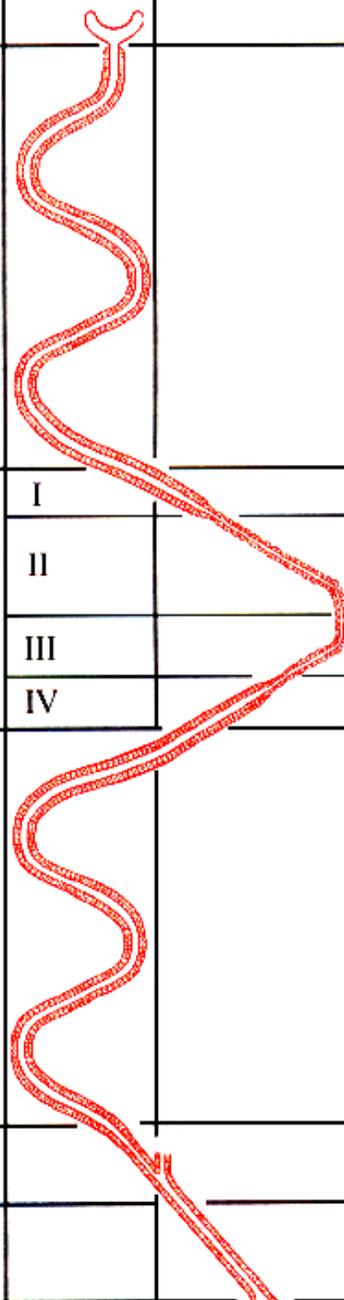
1. Transepiteliale (attivo o passivo): determinato da un gradiente di concentrazione o elettrochimico
2. Paracellulare
3. Per pinocitosi



Per i soluti che sono trasportati attraverso le cellule epiteliali il meccanismo di trasporto è determinato dal gradiente di concentrazione:

- i soluti che si muovono **secondo il gradiente di concentrazione o secondo il gradiente elettrochimico**) per attraversare la membrana cellulare sono trasportati con **meccanismo passivo** mediante **diffusione semplice** oppure **diffusione facilitata** (con proteine di trasporto).

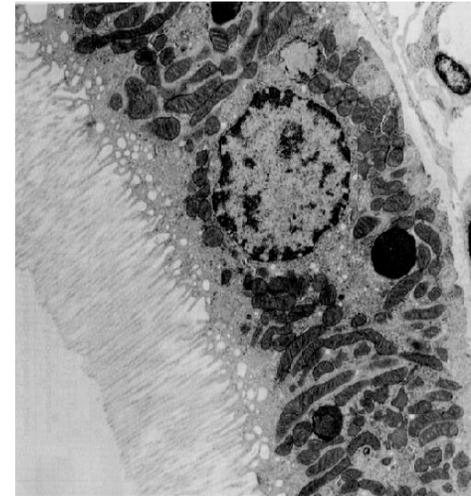
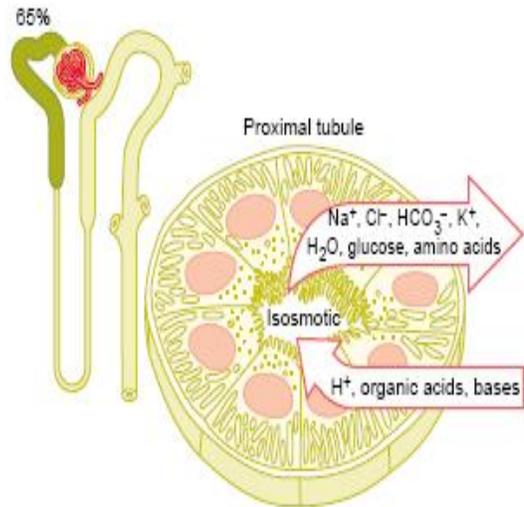
- le molecole che devono essere spinte **contro il proprio gradiente** sono trasportate **tramite meccanismi di trasporto attivo primario o secondario**. Il riassorbimento attivo richiede dispendio di energia (ATP) che viene attinta dal metabolismo delle cellule assorbenti.

			RIASSORBIMENTO	
	Corticale	Midollare	attivo	passivo
Tubulo contorto prossimale			Na^+ Glucosio Aminoacidi Vitamine HPO_4^- $H_2PO_4^-$ Ca^{2+} Mg^{2+} Tracce proteine Prodotti del metab. interm.	K^+ Cl^- H_2O (isoosmotico) Urea HCO_3^-
Ansa di Henle	I			
	II		—	H_2O
	III		—	
	IV		Na^+	Cl^-
Tubulo contorto distale			Na^+ (aldosterone-dipendente) Ca^{2+} Mg^{2+}	Cl^- HCO_3^-
Tubulo collettore				H_2O (ADH-dip.)
Dotto collettore				H_2O (ADH-dip.) Urea

Mediante tecnica di micropuntura dei tubuli si sono prelevati campioni di liquido dai tubuli in diversi punti e si è misurata la concentrazione di varie sostanze

Meccanismi di riassorbimento a livello del tubulo contorto prossimale

In questo tratto si ha la elaborazione di oltre l'80% del filtrato glomerulare.



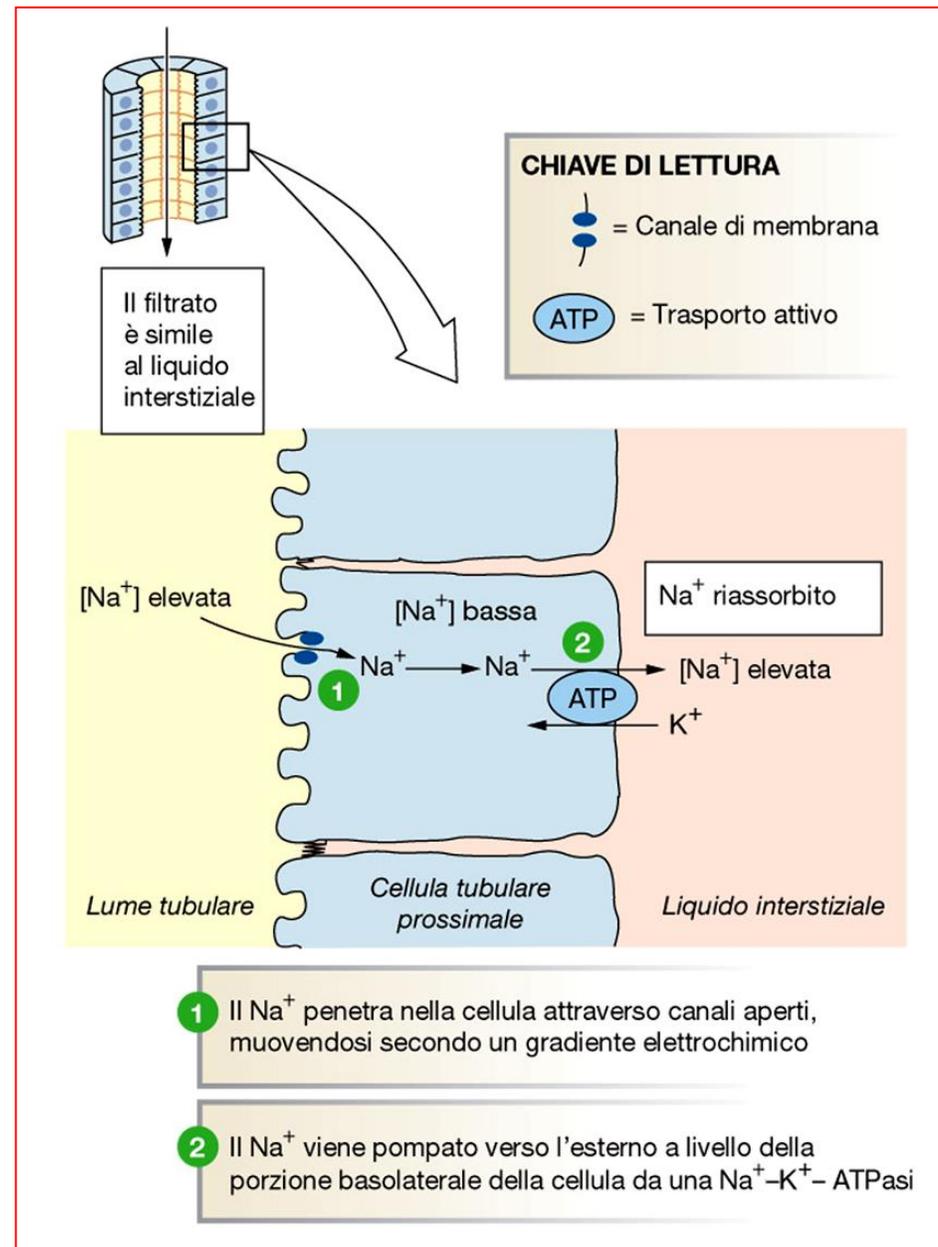
La sua parete è tappezzata da uno strato di cellule epiteliali cubiche dotate di un orletto a spazzola rivolto verso il lume con microvilli

Dal lato basale numerose inflessioni con carattere di microtubuli e mitocondri (particolarmente idoneo al trasporto attivo)

A) Riassorbimento del sodio

In ogni rene nel tubulo contorto prossimale vengono riassorbiti quotidianamente 1 kg di sale (NaCl) e 180 l di H₂O

Il 65% di carico filtrato di Na⁺, Cl e acqua è riassorbito nel tubulo prossimale



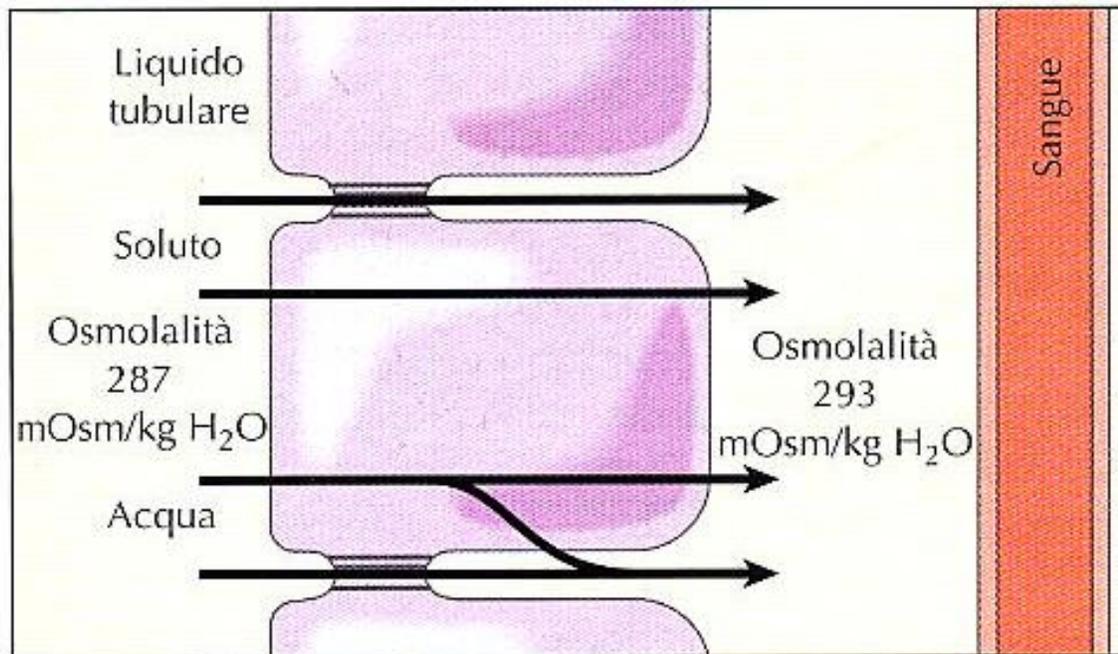
Nel tubulo contorto prossimale (microvilli, mitocondri) ---> vengono riassorbiti Na, Glu, aa, Cl, bicarbonato, K.

L'acqua segue i gradienti osmotici che si creano in conseguenza del riassorbimento di queste sostanze (riassorbimento passivo generato dal riassorbimento attivo).

Il liquido che perviene al tubulo contorto prossimale è iso-osmotico rispetto al plasma, quindi la pressione osmotica è uguale a livello del plasma (l'osmolarità totale è circa 300 milliosmoli).

B) Riassorbimento di H₂O (circa il 65% di quella filtrata)

Riassorbimento idrico obbligatorio o isosmotico :la quantità di H₂O riassorbita non è regolabile.

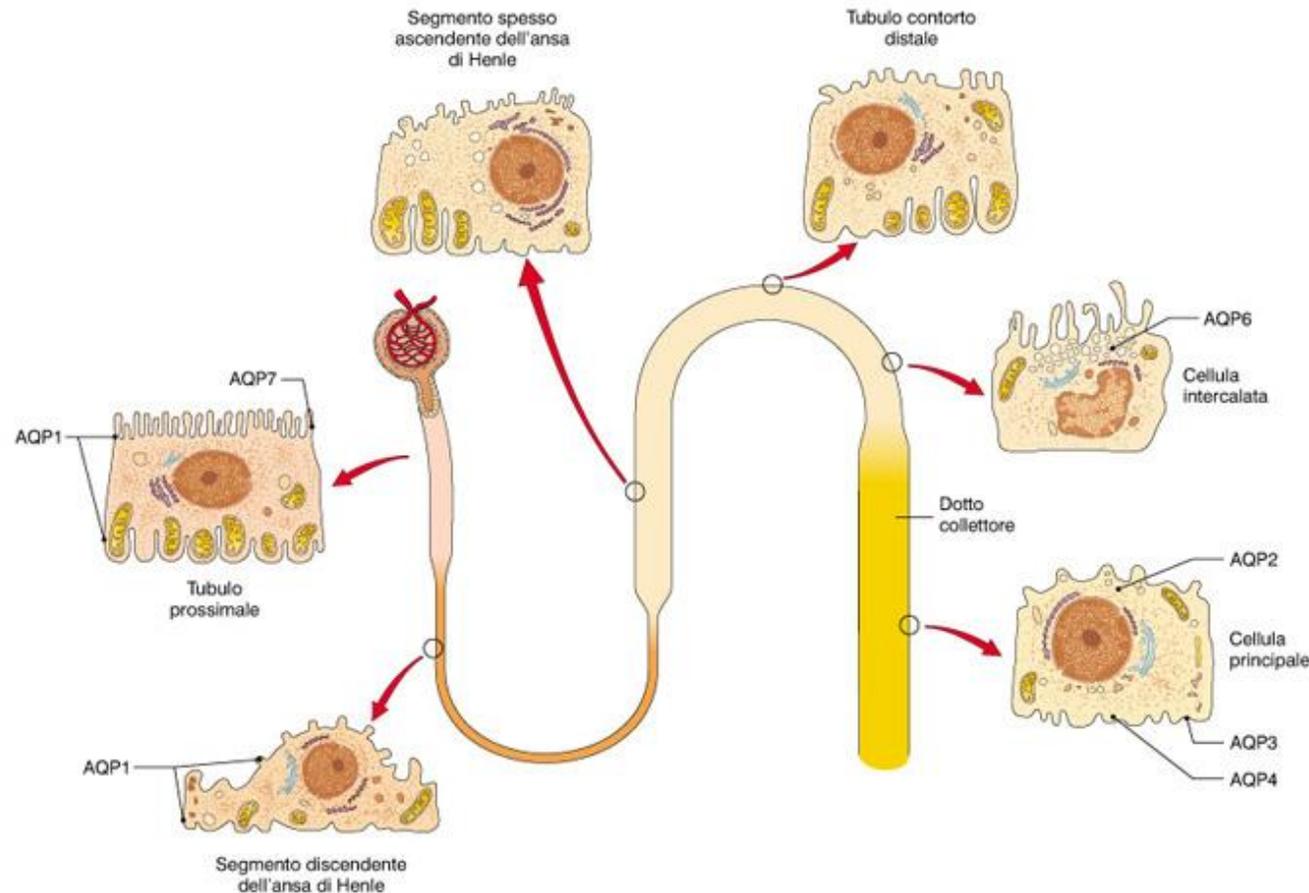


Riassorbimento passivo per via para- e transcellulare . Il gradiente osmotico è definito dalla diversa concentrazione di soluti nel lume tubulare e nell'interstizio

Acquaporine

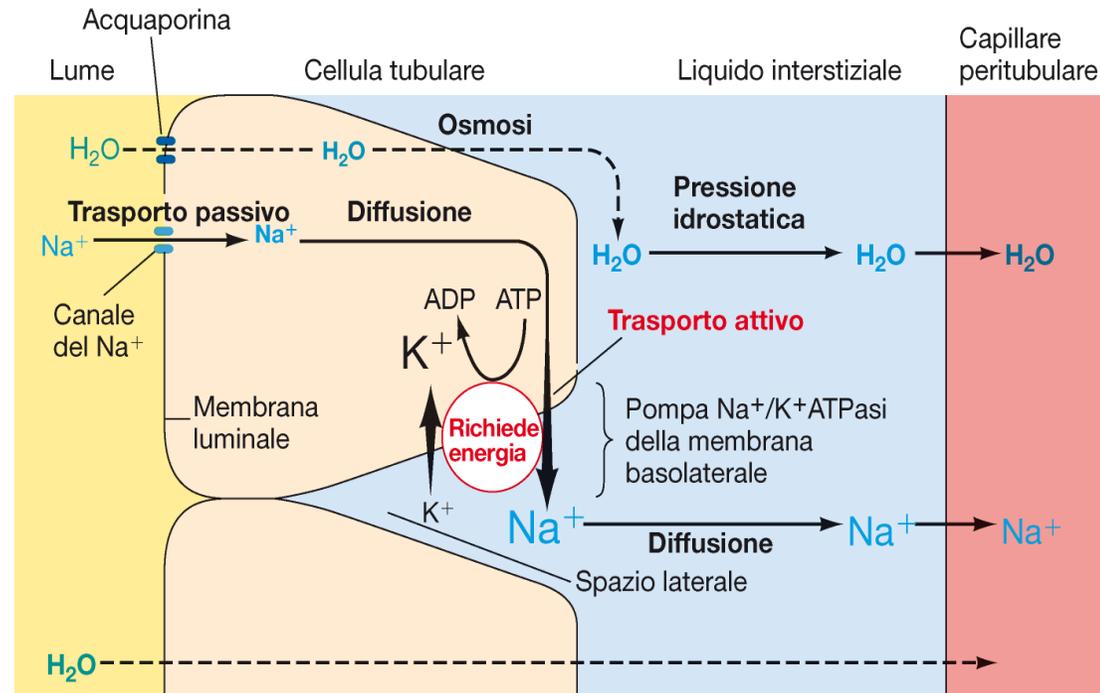
Sono canali per l'acqua transmembranal non-ionici, ma tali da veicolare molecole di H₂O

Esistono diverse isoforme delle acquaporine, ciascuna delle quali a livello renale mostra una specifica espressione. Nel tubulo contorto prossimale si esprime soprattutto l'isoforma 1



Riassorbimento di H₂O

L'H₂O viene riassorbita passivamente lungo tutto il decorso del tubulo renale mentre segue osmoticamente il Na⁺.



- il 65% (circa 117 litri/die) viene riassorbita passivamente nella parte finale del tubulo prossimale;
- il 15% viene riassorbito obbligatoriamente nell'Ansa di Henle
- Il restante 20% viene riassorbito in quantità variabile nel tubulo distale e nel dotto collettore ed è soggetta a regolazione ormonale da parte dell'ADH.

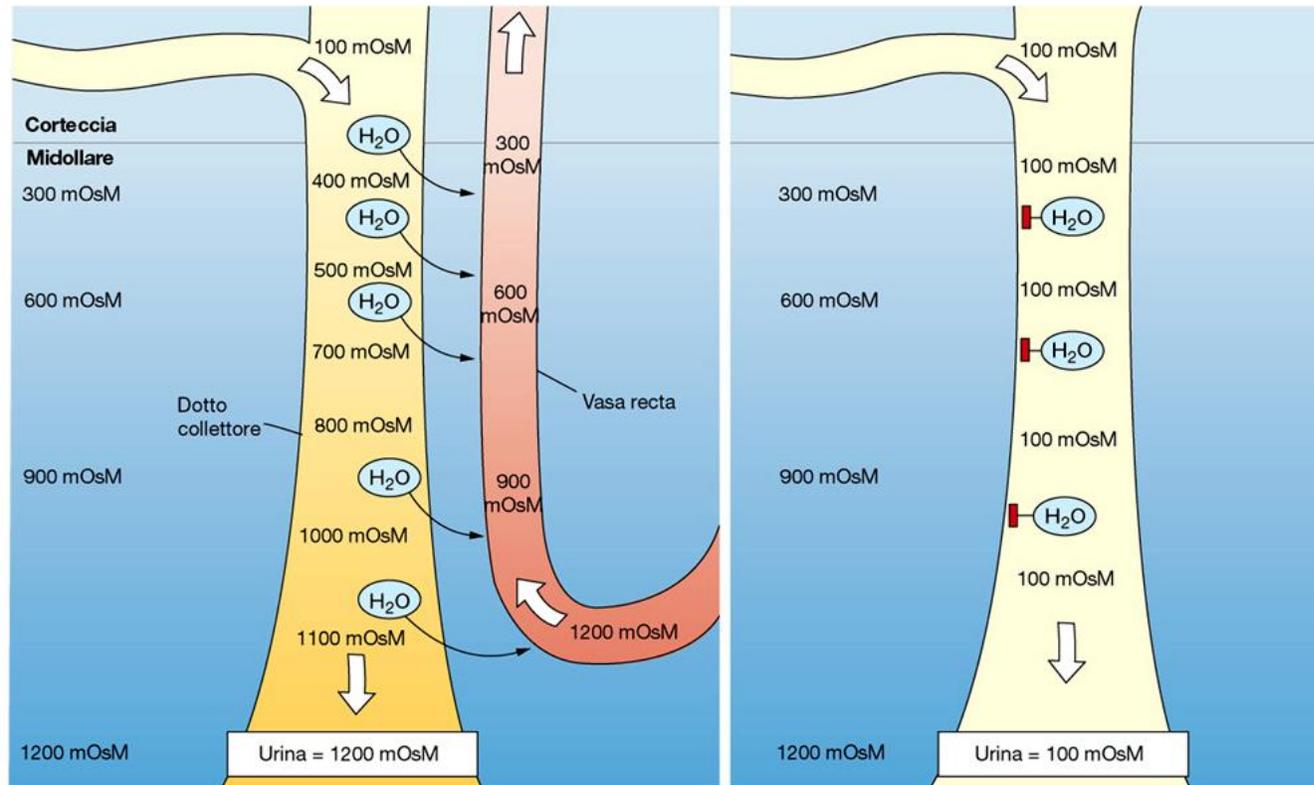
Riassorbimento di acqua

con ADH

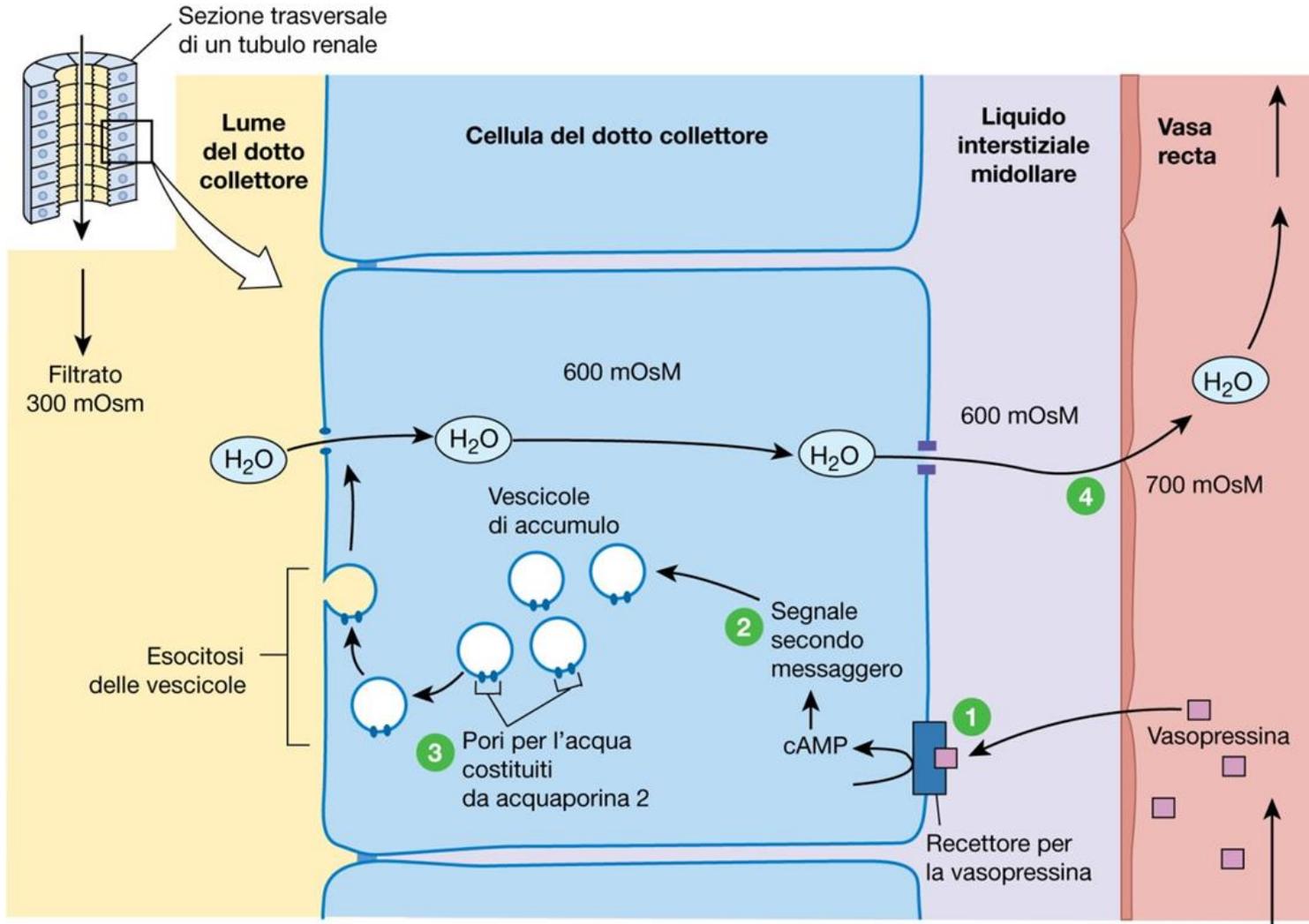
senza ADH

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

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



Meccanismo d'azione del ADH



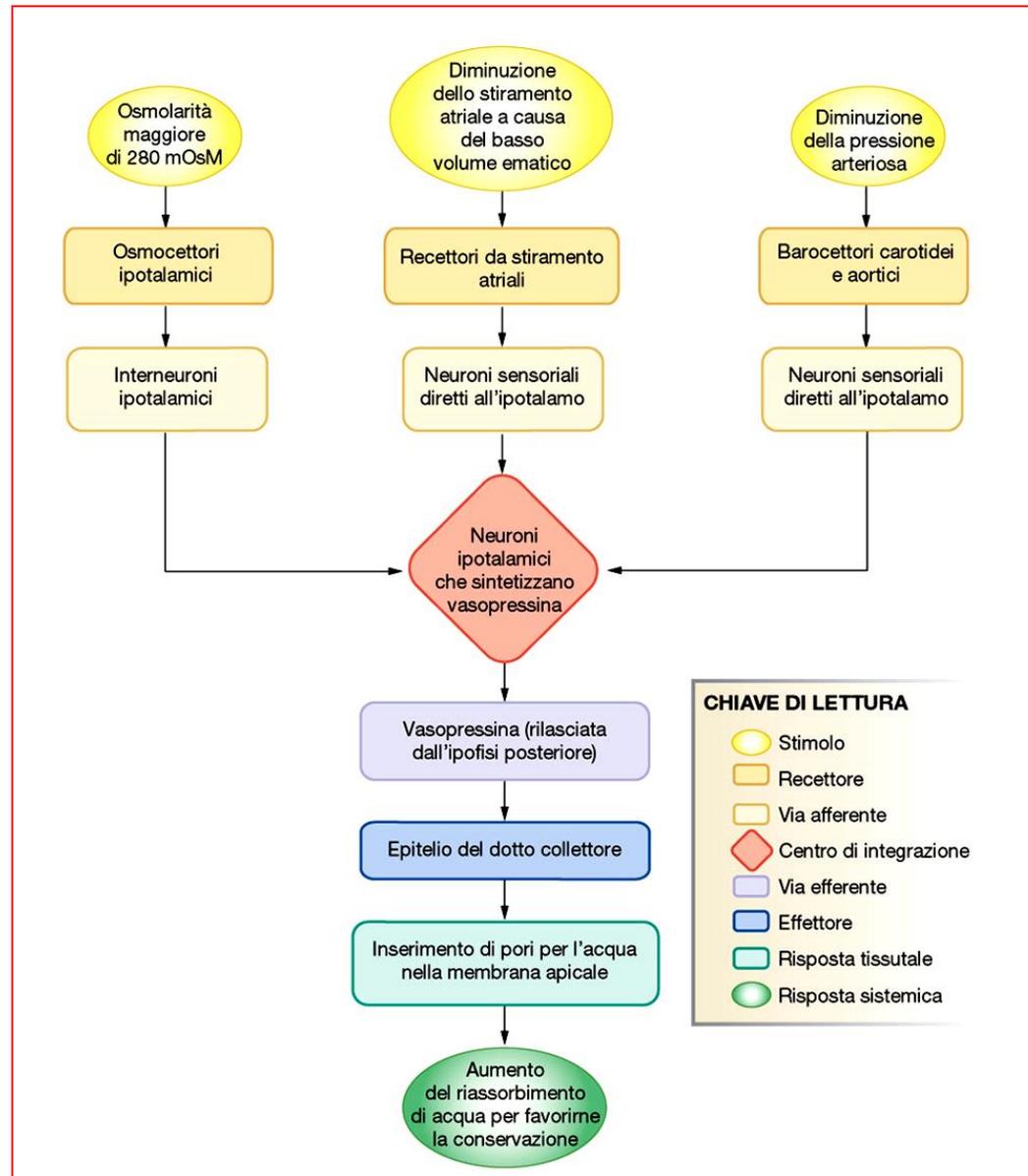
1 La vasopressina si lega a un recettore di membrana.

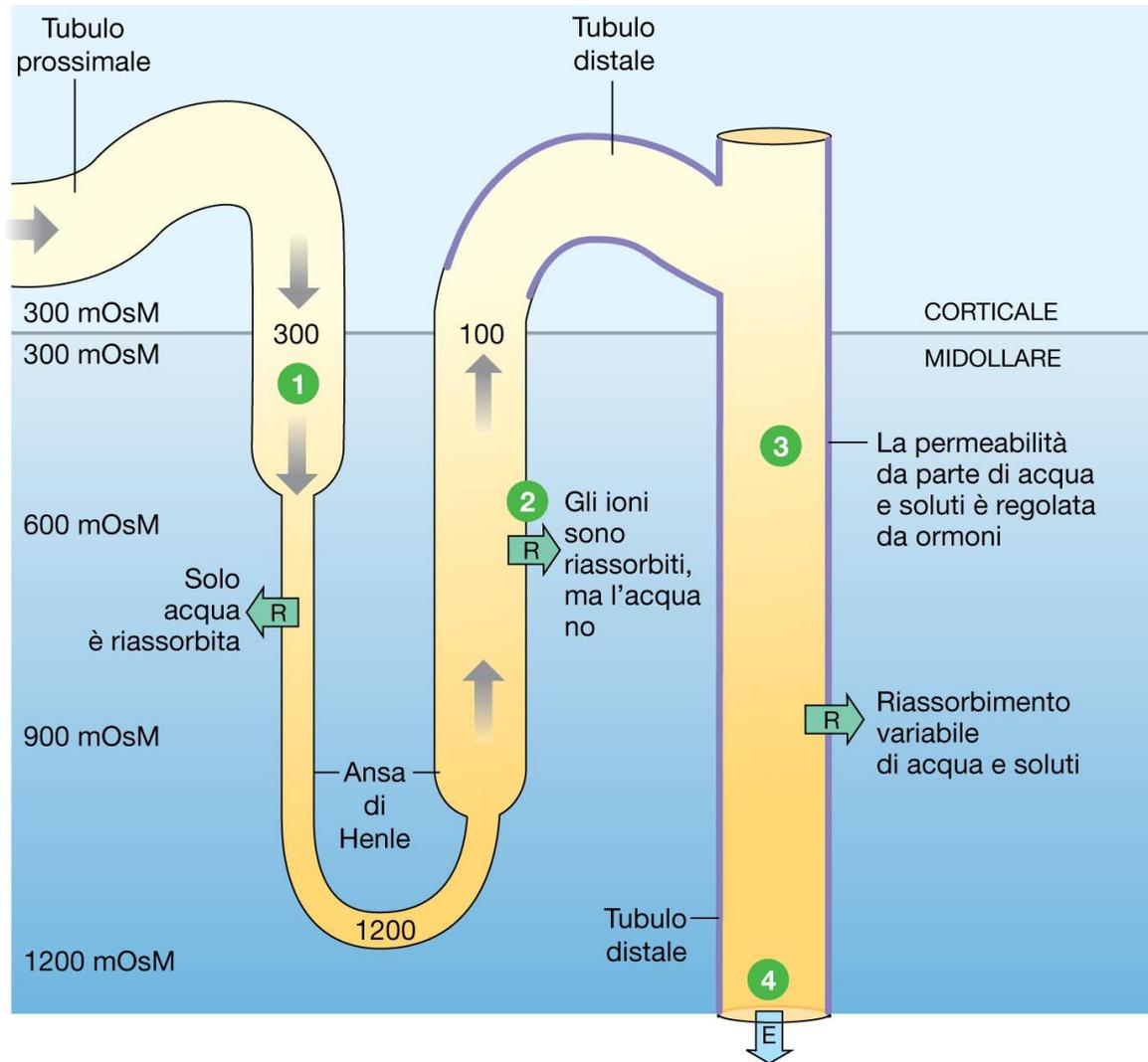
2 Il recettore attiva il sistema di secondi messaggeri del cAMP.

3 La cellula inserisce pori per l'acqua AQP2 nella membrana apicale.

4 L'acqua è riassorbita per osmosi nel sangue.

Fattori che influenzano il rilascio di ADH





Urina escretata con osmolarità di 50-1200 mOsM.

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

TABELLA 19-1**Variazioni di volume
e osmolarità del filtrato lungo
il nefrone**

REGIONE DEL NEFRONE	VOLUME DEL LIQUIDO	OSMOLARITÀ DEL LIQUIDO
Capsula del Bowman	180 L/die	300 mOsM
Fine del tubulo prossimale	54 L/die	300 mOsM
Fine dell'ansa di Henle	18 L/die	100 mOsM
Fine del dotto collettore (urina finale)	1,5 L/die (media)	50-1200 mOsM

Dopo il riassorbimento verso il liquido interstiziale, l'acqua e i soluti entrano nei capillari peritubulari.

Tale riassorbimento è sostenuto dalla bassa pressione Idrostatica (10 mmHg) presente nei capillari peritubulari

$$P_i - \pi - P_{cb} = \text{pressione netta di filtrazione}$$
$$55 \text{ mmHg} - 30 \text{ mmHg} - 15 \text{ mmHg} = 10 \text{ mmHg}$$

$$10 \text{ mmHg} - 30 \text{ mmHg} = 20 \text{ mmHg} \text{ pressione netta di riassorbimento}$$

Il liquido riassorbito passa dai capillari peritubulari alla circolazione venosa e torna al cuore

Regolazione delle forze fisiche dei capillari peritubulari

- 1) P_c pressione idraulica capillare. Influenzata da
P arteriosa sistemica
Resistenza arteriole a. ed e.
- 2) Π_c pressione oncotica (o colloido-osmotica) capillare. Influenzata da
 Π_c pressione oncotica (o colloido-osmotica) sistemica
frazione di filtrazione

Fattori che influenzano il riassorbimento dei capillari peritubulari

- $\uparrow P_c \rightarrow \downarrow$ Riassorbimento
- $\downarrow R_A \rightarrow \uparrow P_c$
 - $\downarrow R_E \rightarrow \uparrow P_c$
 - \uparrow Pressione arteriosa $\rightarrow \uparrow P_c$
- $\uparrow \pi_c \rightarrow \uparrow$ Riassorbimento
- $\uparrow \pi_A \rightarrow \uparrow \pi_c$
 - $\uparrow FF \rightarrow \uparrow \pi_c$
- $\uparrow K_f \rightarrow \uparrow$ Riassorbimento

P_c , peritubular capillary hydrostatic pressure;

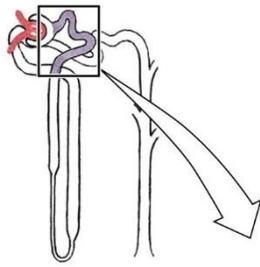
R_A and R_E , afferent and efferent arteriolar resistances, respectively;

π_c , peritubular capillary colloid osmotic pressure;

π_A , arterial plasma colloid osmotic pressure;

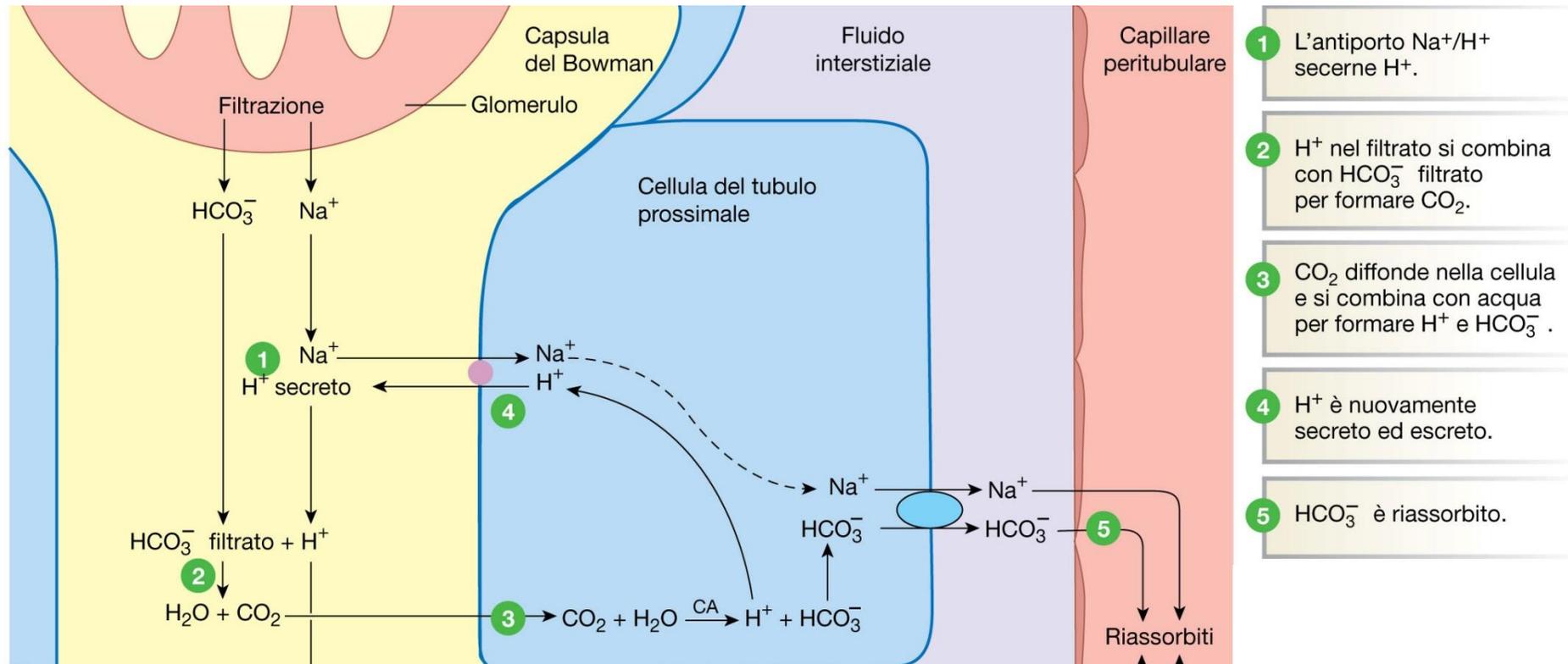
FF , filtration fraction;

K_f , peritubular capillary filtration coefficient.

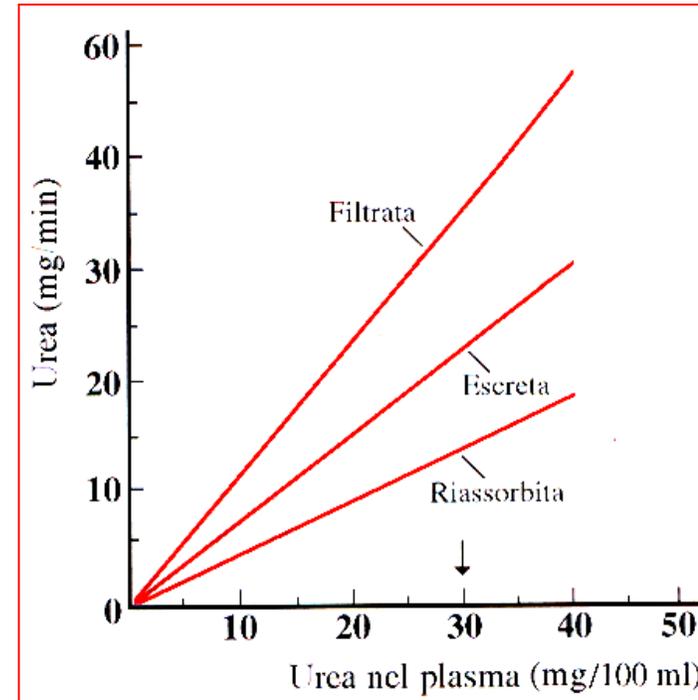
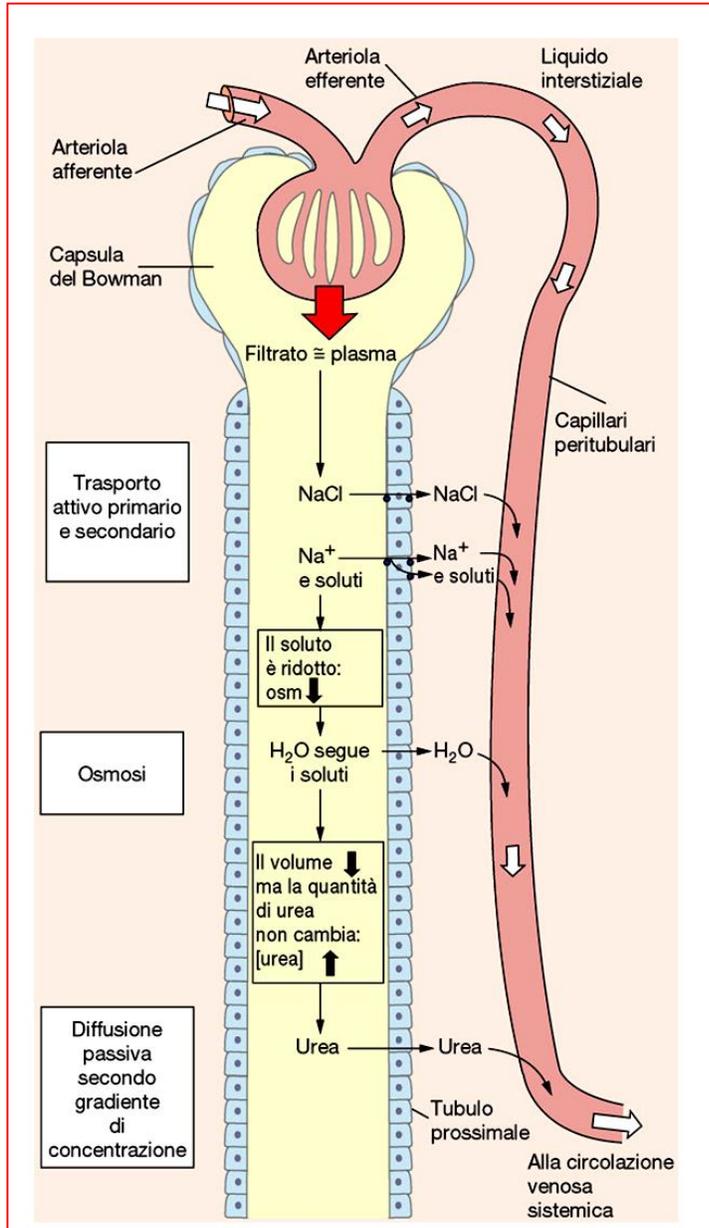


C) Trasporto del bicarbonato

Risultato netto = riassorbimento di HCO_3^-



Riassorbimento passivo dell'urea

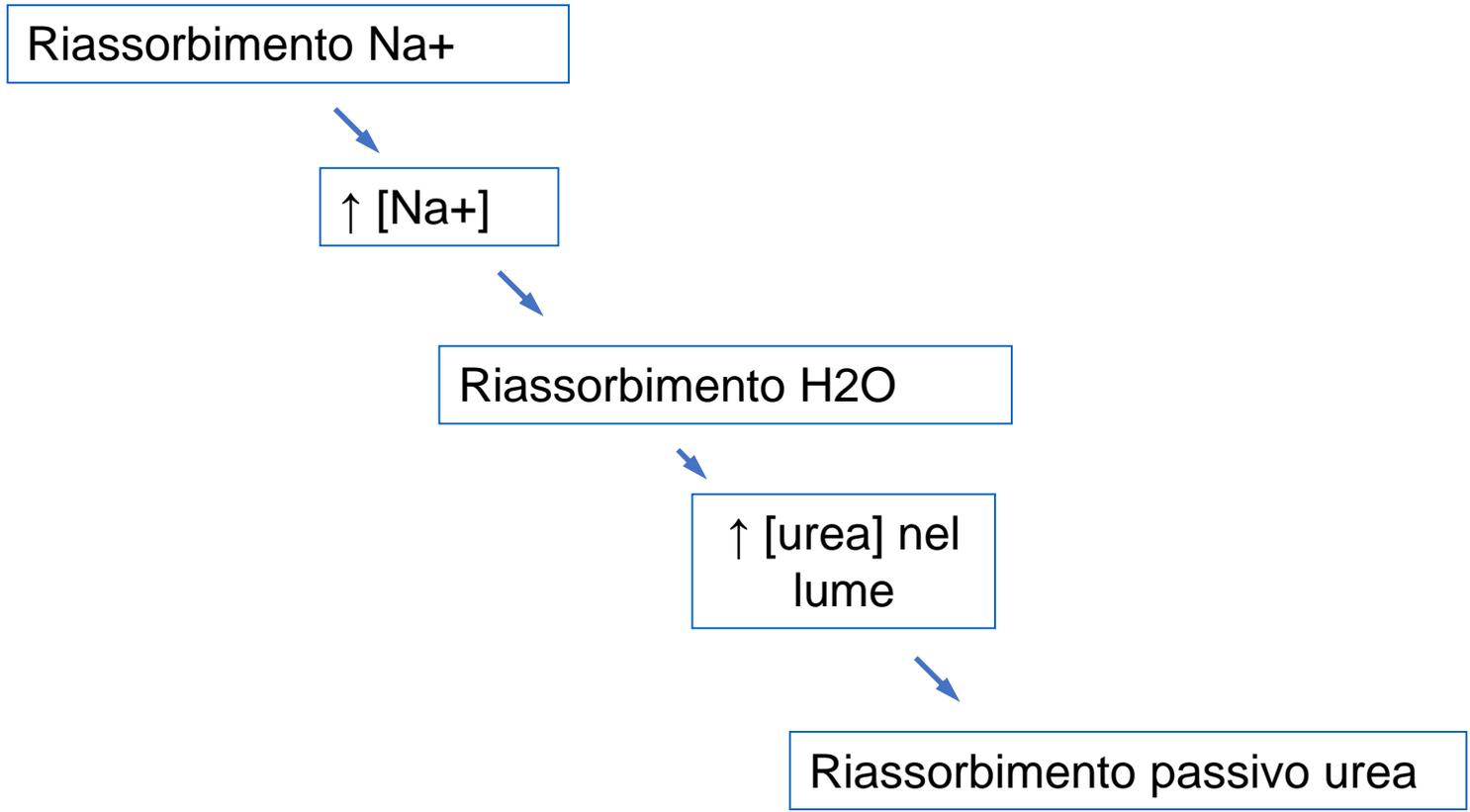


Urea si muove passivamente all'inizio del tubulo prossimale

$[Urea]_{filtrato} = [Urea]_{plasma}$
→ l'urea non viene riassorbita

Poi il riassorbimento di acqua e NaCl

$[Urea]_{filtrato} > [Urea]_{plasma}$
→ l'urea diffonde passivamente

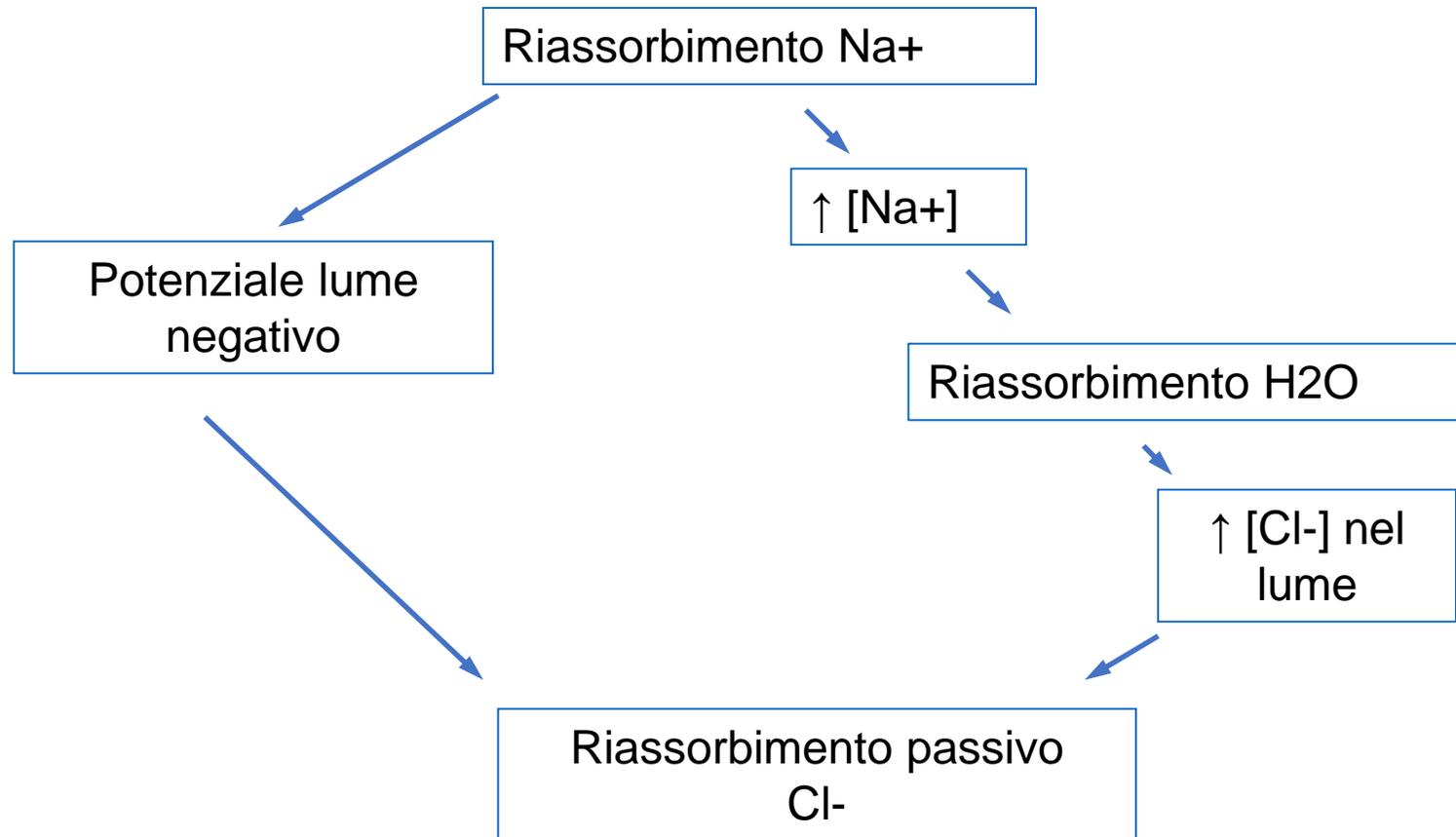


D) Trasporto del Cl⁻ (segue il riassorbimento del Na⁺)

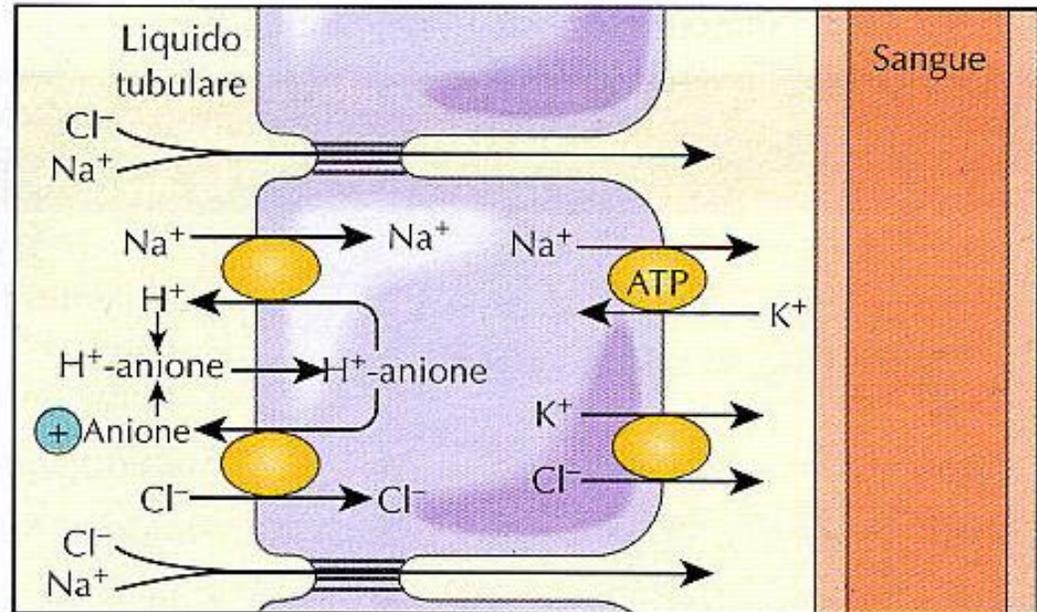
1° metà del tubulo prossimale, riassorbimento passivo di Cl⁻ mediato da due meccanismi:

i) piccolo gradiente di concentrazione creato dal trasporto di Na e assorbimento H₂O

ii) pot elettrico transtubulare con lume negativo (-2 mV)



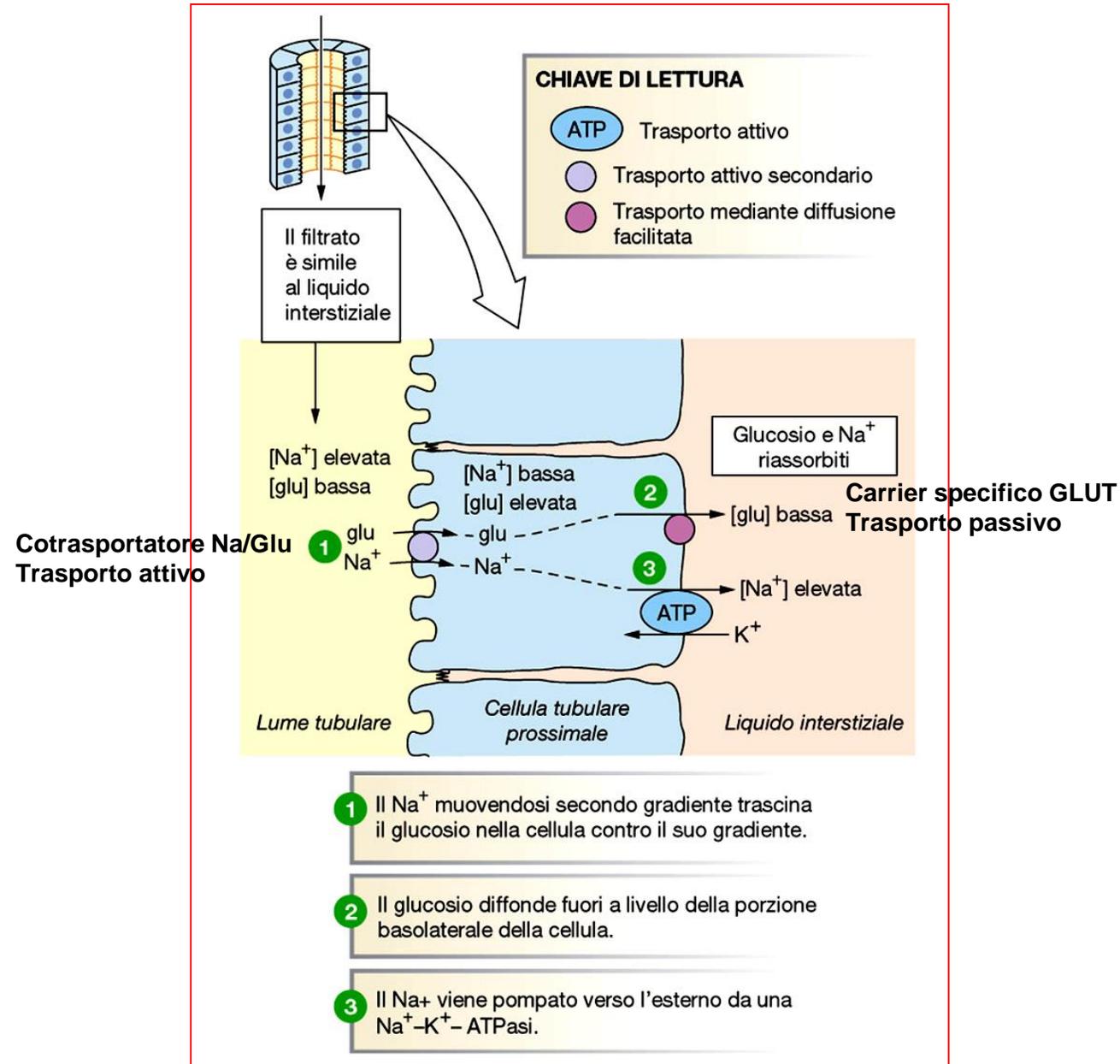
2a metà del tubulo prossimale, riassorbimento passivo di Cl^-



Anione = OH^- , HCO_3^- , solfato e ossalato

2 trasportatori sulla membrana apicale --->
controtrasporto Na/H, controtrasporto Cl/anione (come bicarbonato, anioni ossidrile, solfato o anioni organici come ossalato) \approx NaCl riassorbito nel tubulo prossimale
1/3 per via paracellulare
2/3 per via transcellulare

Riassorbimento del glucosio (sodio dip.)



$$T_x \text{ (mg/min)} = F_x - E_x = (\text{VFG} * P_x) - (\text{Vu} * U_x)$$

Relazione Tx con Fx e Ex

Glicemica normale:

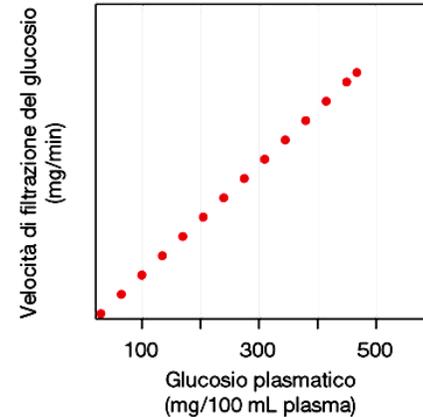
Glucosio viene riassorbito completamente nel tubulo prossimale

Glicemica elevata (diabete mellito):

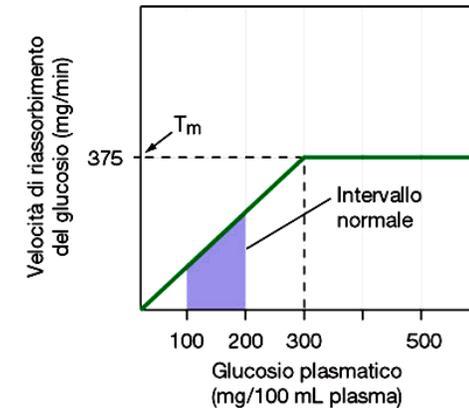
Glucosio riassorbito fino a saturazione dei carriers (carico tubulare massimo di 375 mg/min)

In parte escreto con le urine (**glicosuria**)

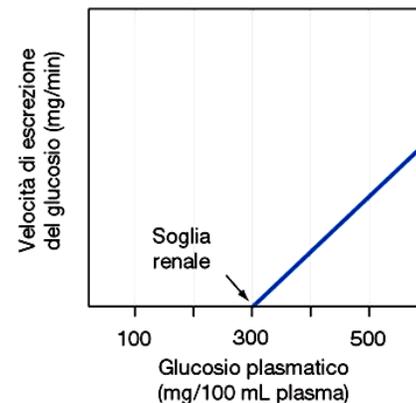
(a) La filtrazione del glucosio è direttamente proporzionale alla sua concentrazione plasmatica.



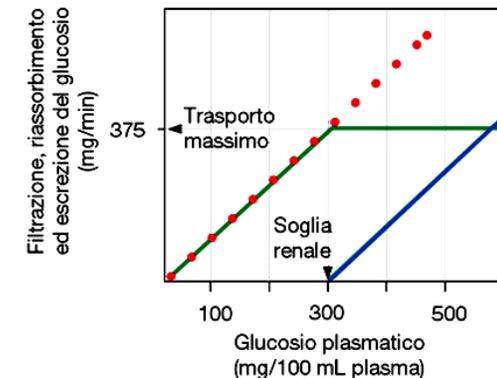
(b) Il riassorbimento del glucosio è proporzionale alla sua concentrazione plasmatica fino a quando viene raggiunto il trasporto massimo.



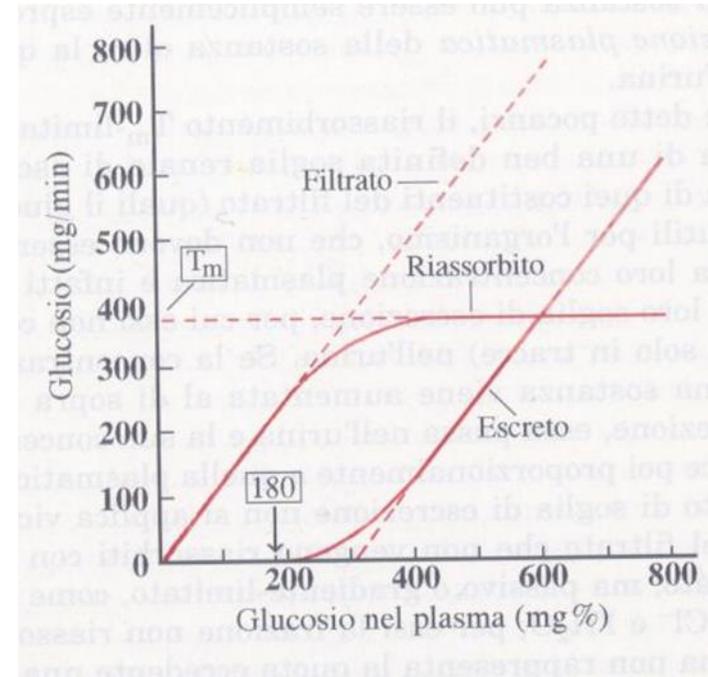
(c) L'escrezione del glucosio è nulla fino a quando viene raggiunta la soglia renale.



(d) Grafico composito che mostra la relazione tra filtrazione, riassorbimento ed escrezione del glucosio.



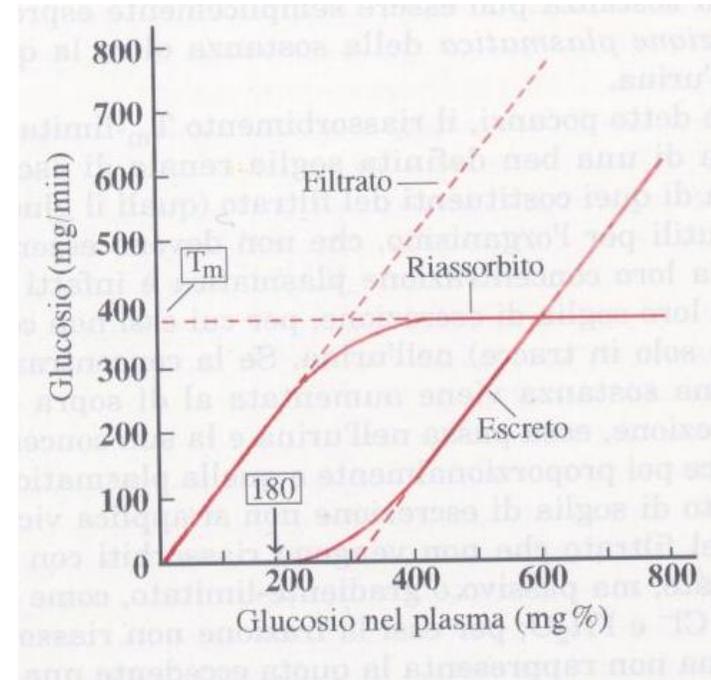
Io non ho un netto passaggio da un andamento lineare a un andamento saturante della velocità di riassorbimento del glucosio, ma ho un andamento più curvilineo :



Soglia plasmatica del glucosio = è la concentrazione di glucosio che determinerebbe la comparsa dello stesso nelle urine. In teoria è di 300 mg/100ml in realtà scende a circa 200 mg/100ml. Questa discrepanza è dovuto al **fenomeno dello splay**.

Il fenomeno dello *splay*

i nefroni non sono tutti uguali, alcuni manifestano velocità di trasporto massimo del glucosio più alte altri più basse: il livello di saturazione del sistema viene raggiunto dai vari nefroni a livelli di concentrazioni diverse che mi rende meno netto il passaggio al di sotto e al di sopra della soglia renale.



Nonostante l'alta affinità del glucosio per il trasportatore, vicino al valore di T_m qualche molecola di glucosio libera e qualche carrier libero sfuggono al legame e quindi il glucosio non viene riassorbito.

Per questo motivo la soglia renale di glucosio è di 180 mg/100 ml anziché 300 mg/100ml.

F) Riassorbimento aminoacidi (limitato dalla velocità di trasporto)

In cotrasporto con ioni Na ed escono dalla membrana basale per diffusione facilitata

I cotrasportatori presenti sulla membrana basolaterale sono di diversi tipi e ne sono noti 5.

Le molecole trasportatrici trasportano preferenzialmente la forma isomerica (*-levo*)

Un difetto a livello di questi meccanismi di riassorbimento degli aa provoca una carenza di questi aa,

→ cistinuria, cellule dei tubuli renali non possono secernere il trasportatore della cistina (ma anche di lys, arg e ornitina) → questi aa in alta concentrazione nelle urine → la cistina poco solubile forma calcoli cristallini (cistinici).

→ (**Sindrome di Falconi** congenita o acquisita: incapacità delle cellule del tubulo prossimale di riassorbire aa)

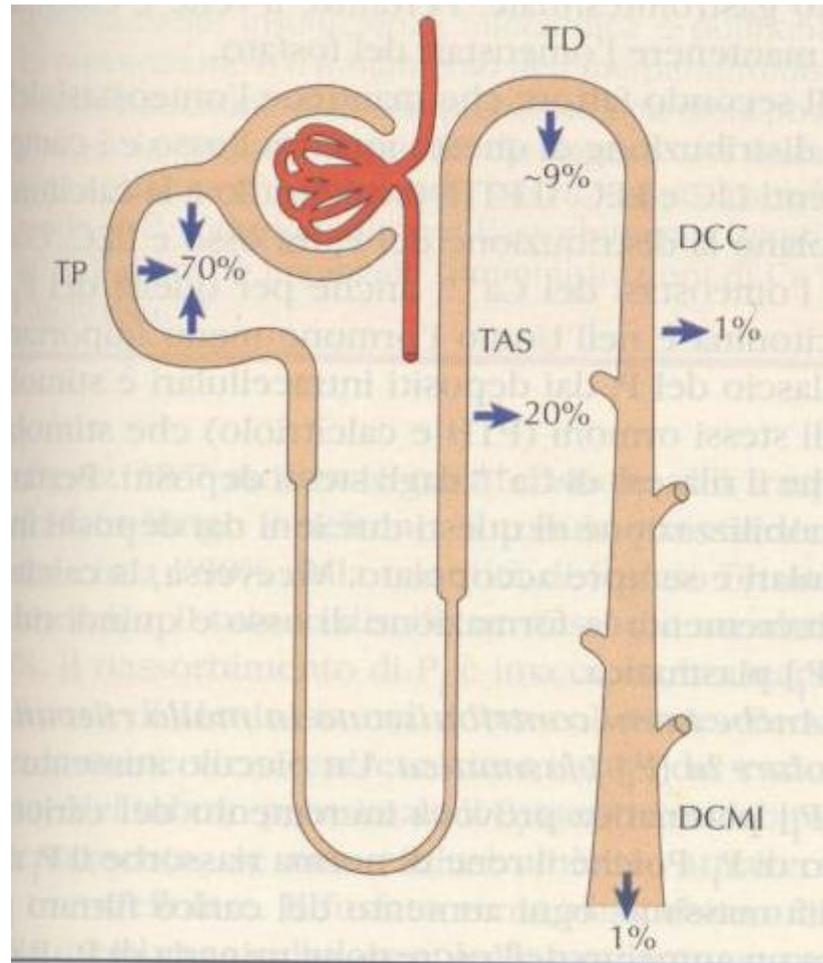
H) Riassorbimento del Ca^{2+} e Mg^{2+} passivo per via paracellulare

Il riassorbimento è correlato con riassorbimento del Na^{+}

Nel TCP è favorito dal lume positivo dopo riassorbimento di Cl^{-} .

Il riassorbimento di Ca^{2+} è regolato dall'ormone paratiroideo (aumenta il riass.)

Il riassorbimento di Ca^{2+} e Mg^{2+} è inversamente proporzionale a quello dei fosfati

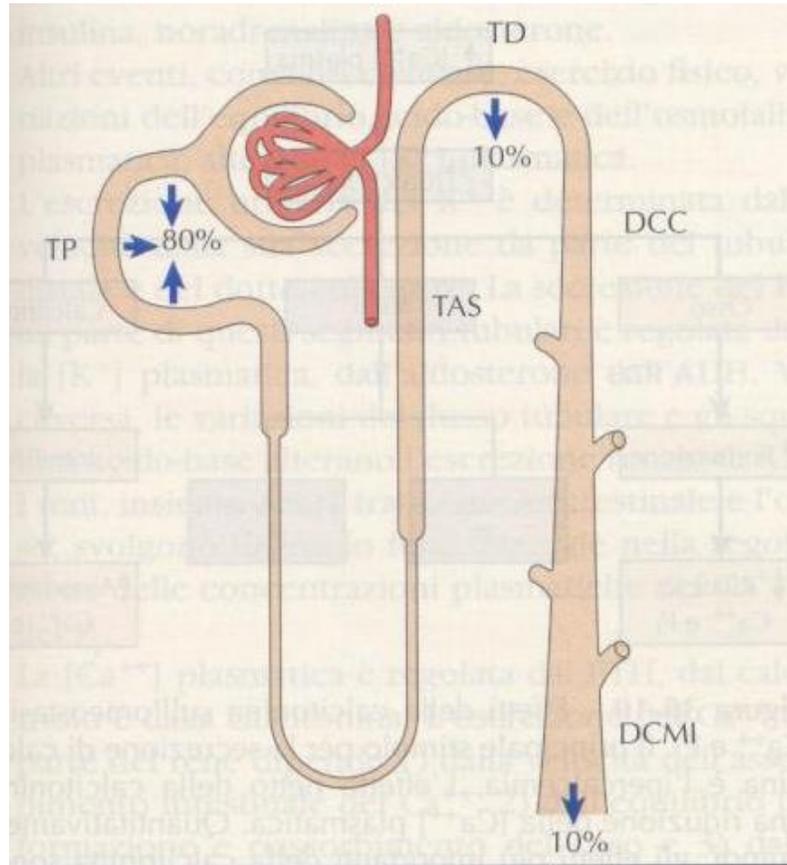


Viene escreto circa 1%
del Calcio filtrato

I) Riassorbimento dei fosfati (HPO_4^- e H_2PO_4^-)

Alla fine del TCP già l'80% è riassorbito in cotrasporto con Na^+ (T_m ha un valore molto basso)

Il riassorbimento dei fosfati è regolato dall'ormone paratiroideo (diminuisce il riass.)



Viene escreto circa 10% del Fosfato filtrato

Ansa di Henle

Il ramo discendente :

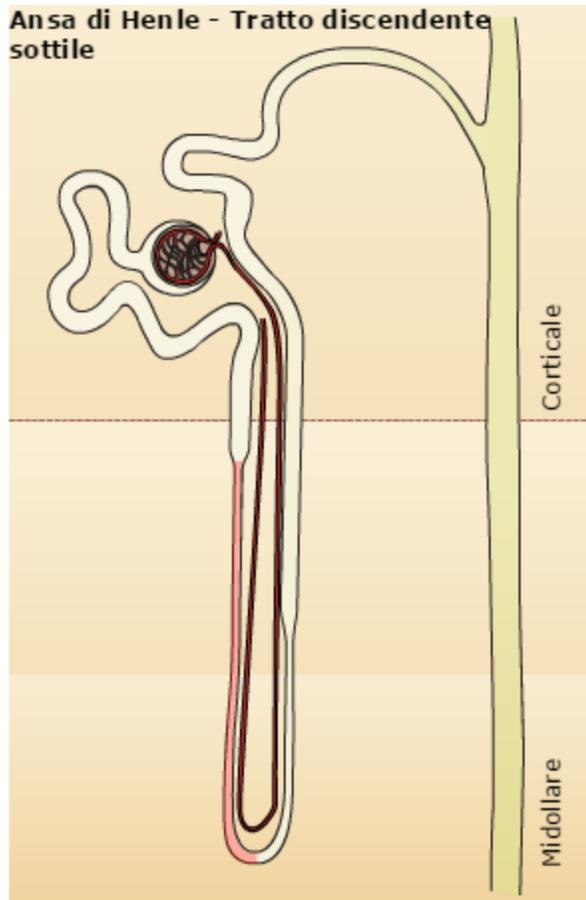
- è altamente permeabile all'acqua (25% riassorbita con Aqp1)
- non riassorbe il Na⁺ : è l'unico segmento dell'intero tubulo a non farlo

Il ramo ascendente:

- trasporta attivamente NaCl dal lume tubulare al liquido interstiziale circostante
- è sempre impermeabile all'acqua (non esprime Acp) e quindi NaCl lascia il liquido tubulare senza che l'acqua lo segua osmoticamente (segmento diluente)

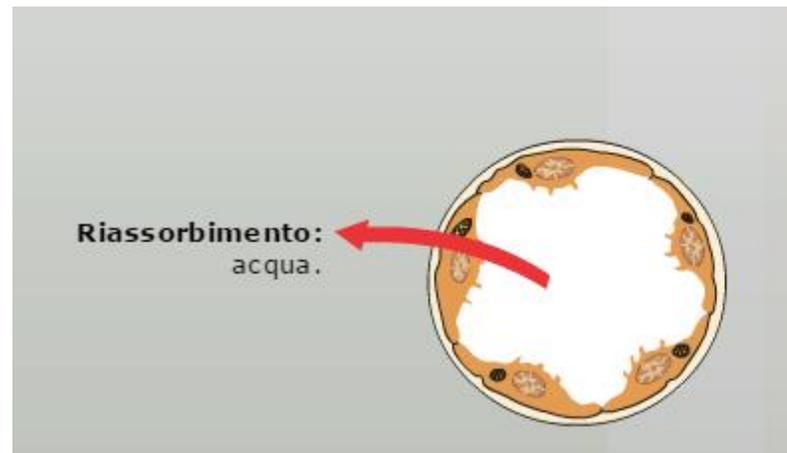
2

Ansa di Henle



TSD - Tratto sottile discendente (II tratto)

- Riassorbimento di H₂O (25% di quella filtrata) per via transcellulare attraverso AQP1
- No riassorbimento di Na⁺



Il ramo discendente :

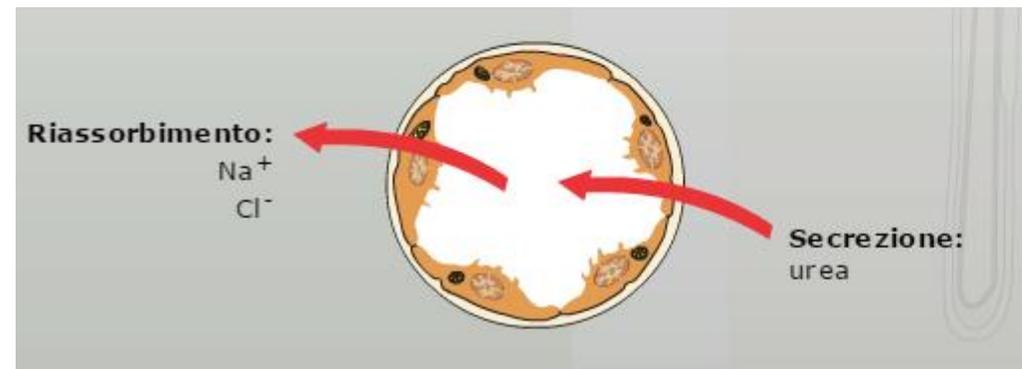
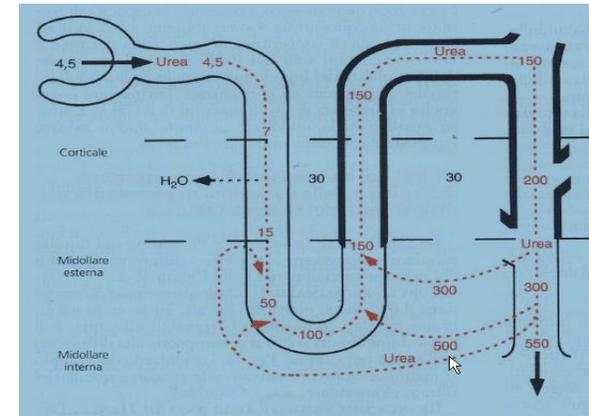
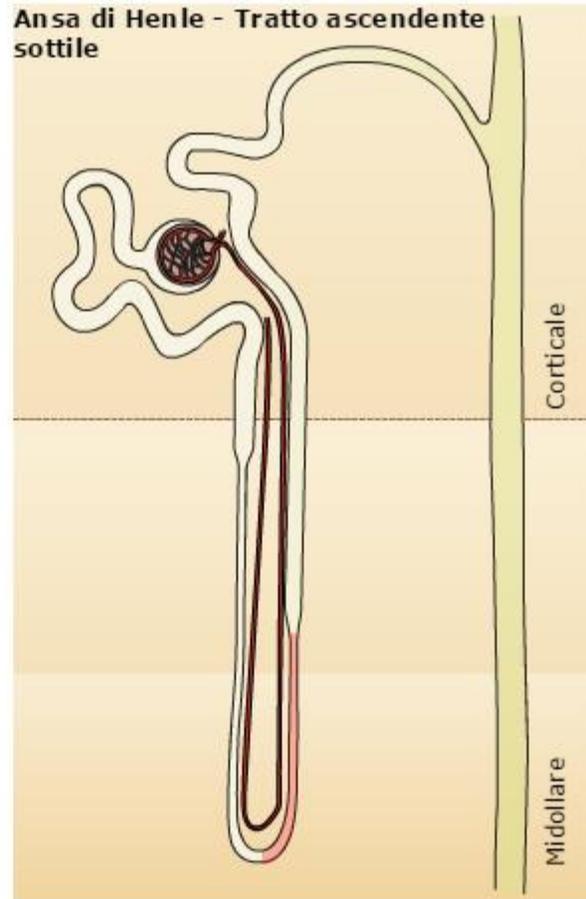
- è altamente permeabile all'acqua
- non riassume il Na⁺ : è l'unico segmento dell'intero tubulo a non farlo

TAs è il tratto sottile ascendente (III tratto)

anch'esso impermeabile all'H₂O come il TAS (tratto ascendente)

Riassorbimento urea

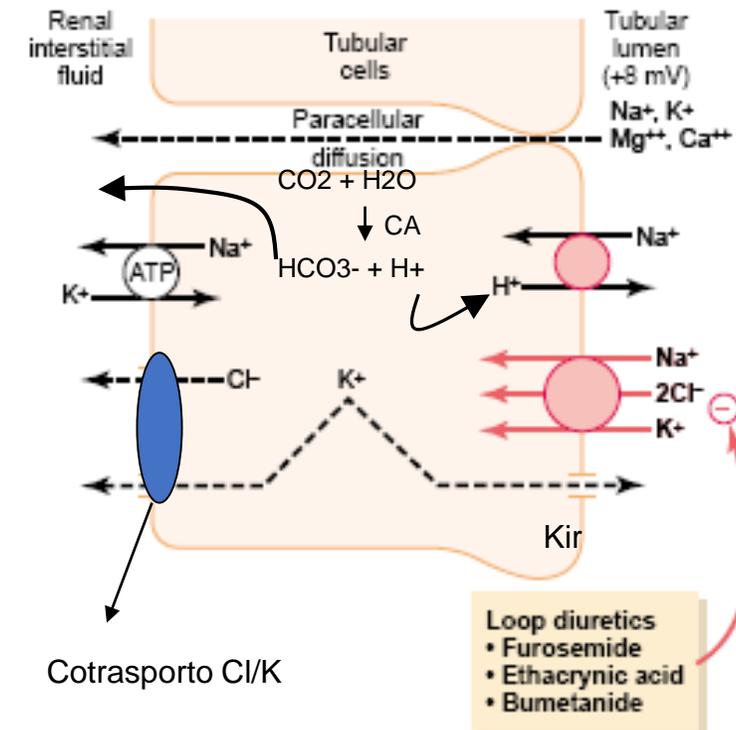
Piccolo riassorbimento passivo di NaCl



TAS o Tratto ascendente (IV tratto) o segmento diluente

- 1) IMPERMEABILE all'H₂O. La presenza di giunzioni occludenti rende poco impermeabile anche agli ioni e all'urea (via paracellulare)
- 2) Riassorbimento di Na⁺ e Cl⁻ mediato da un simporto elettroneutro Na⁺/2Cl⁻/K⁺ che è inibito dai "diuretici dell'ansa" (furosemide e bumetanide). Na⁺ segue passivamente il Cl⁻
 - a) -K⁺ riciclato tramite un canale inibito dall'ATP (KIR/ROMK) e regolato dal pH intra e dal Ca²⁺ . Il ritorno K⁺ determina lume + (+8 mV)

favorisce riass Ca²⁺ e Mg²⁺



Tubulo contorto distale (TCD)

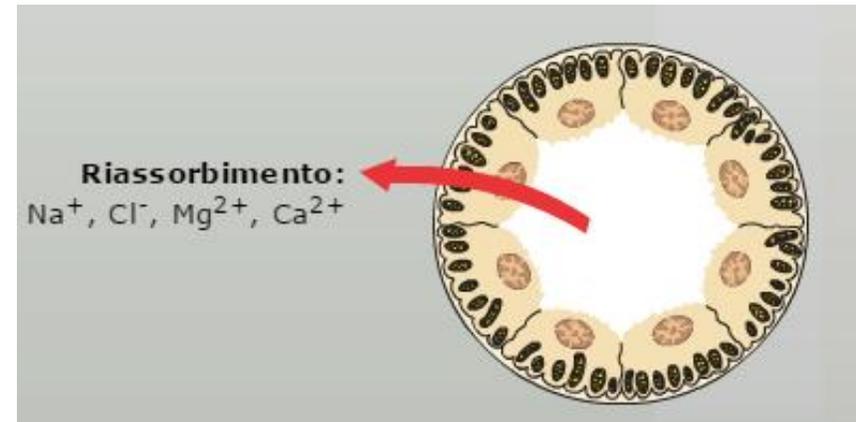
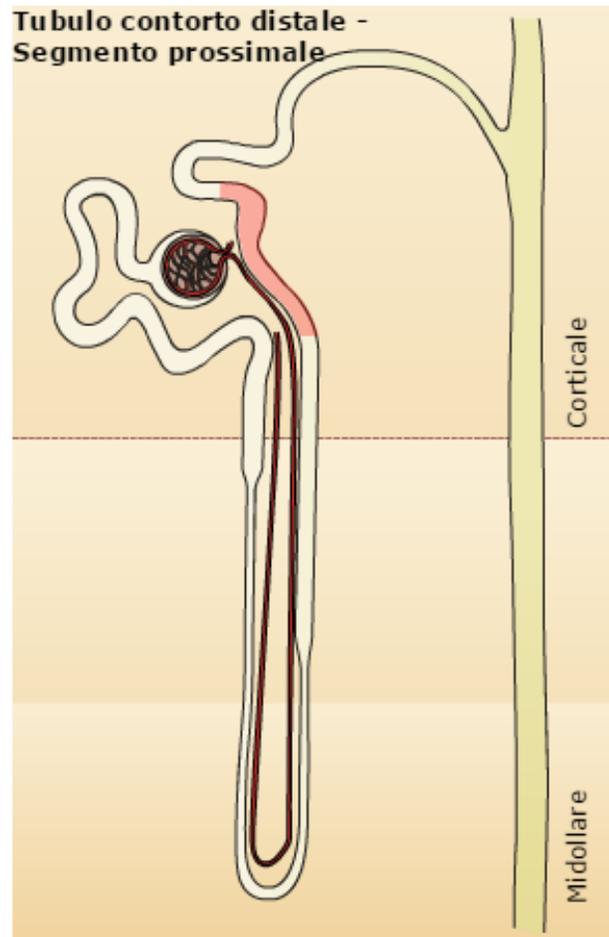
Parte prossimale del TCD (segmento diluente)

E' localizzato interamente nella corticale, parte del complesso juxtaglomerulare

Riassorbimento attivo di Na^+ (aldosterone dipendente) e passivo di Cl^-

Riassorbimento di Ca^{2+} e Mg^{2+}

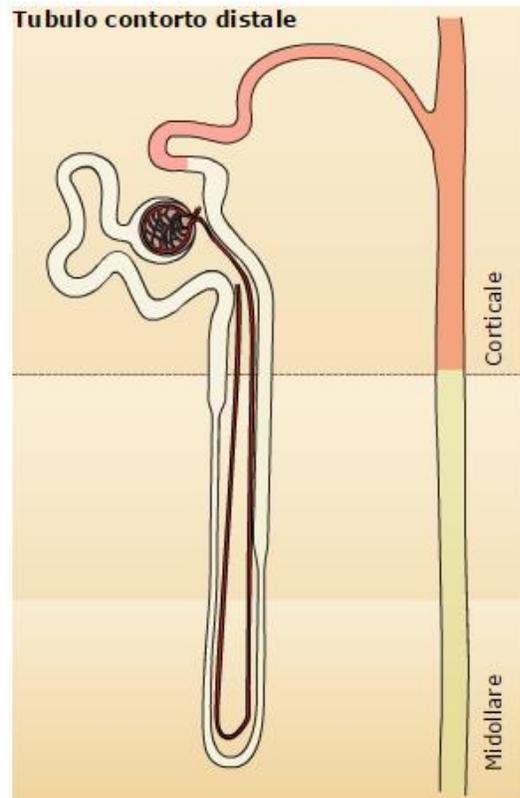
Impermeabile all' H_2O



Parte distale del TDS e **DOTTO COLLETTORE CORTICALE**

Troviamo le cellule principali e le cellule intercalate

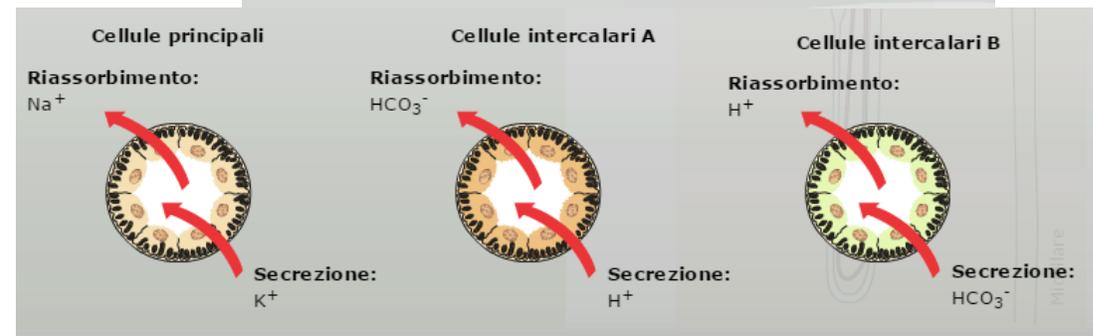
- Impermeabile all'urea
- Permeabilità H₂O regolata da ADH
- Permeabilità Na regolata da aldosterone



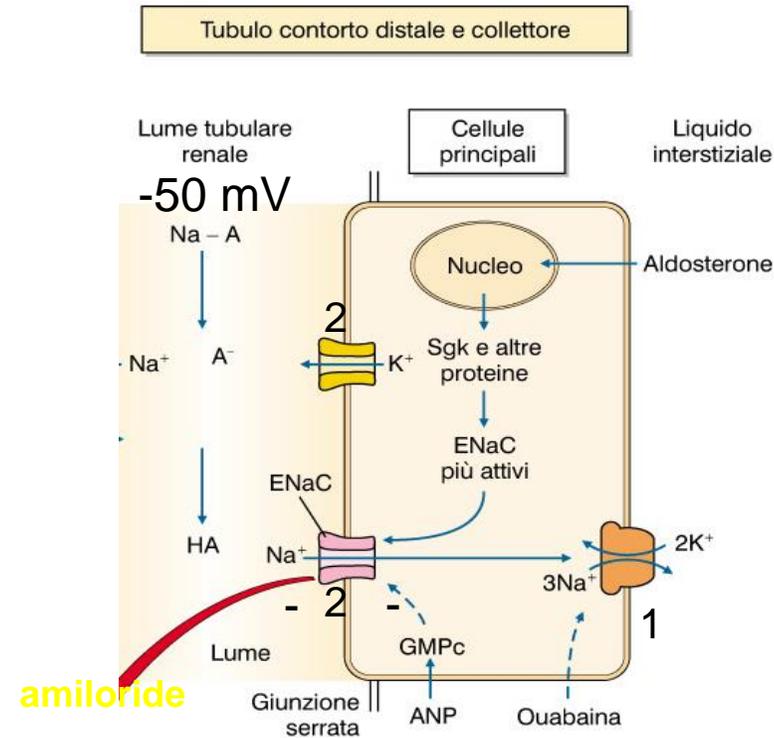
Presenta:

- molteplici convoluzioni;
- epitelio con cellule cubiche ricche di mitocondri.

Sulle membrane laterali presenta giunzioni laterali occludenti.



Cellule principali



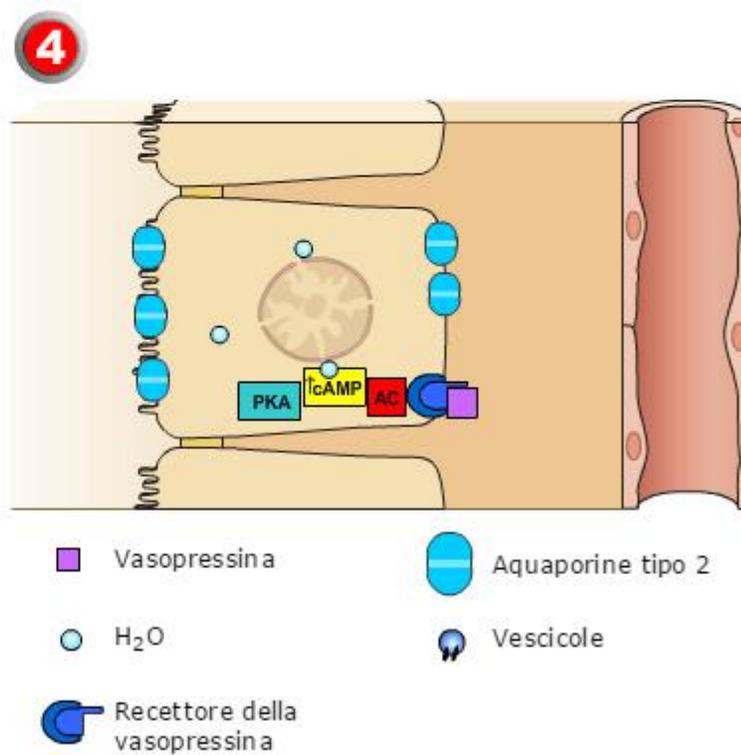
Cellule principali (importanti per natriemia e kaliemia)

Riassorbono H₂O e Na⁺ e secernono K⁺

ENaC = epithelial sodium channel, inibito dall'amiloride (*diuretico che risparmia potassio*).

Aldosterone induce espressione ENaC

Riassorbimento di H₂O nelle cellule principali



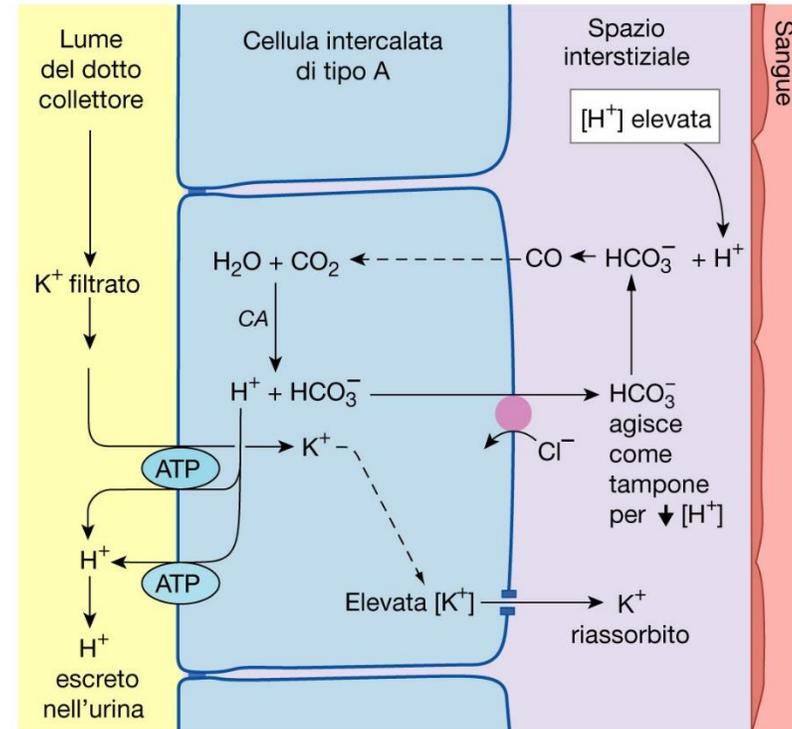
Esistono due tipi di cellule intercalate:

Tipo A ---> deputate alla secrezione attiva di idrogenioni e al riassorbimento di bicarbonati.

Il motore di tutto è a livello apicale e si tratta di due ATPasi (ATPasi idrogenione dip = pompa protonica , ATPasi idrogenione/K dip = pompa K/H). In entrambi i casi, queste due pompe protoniche estrudono idrogenioni verso il lume.

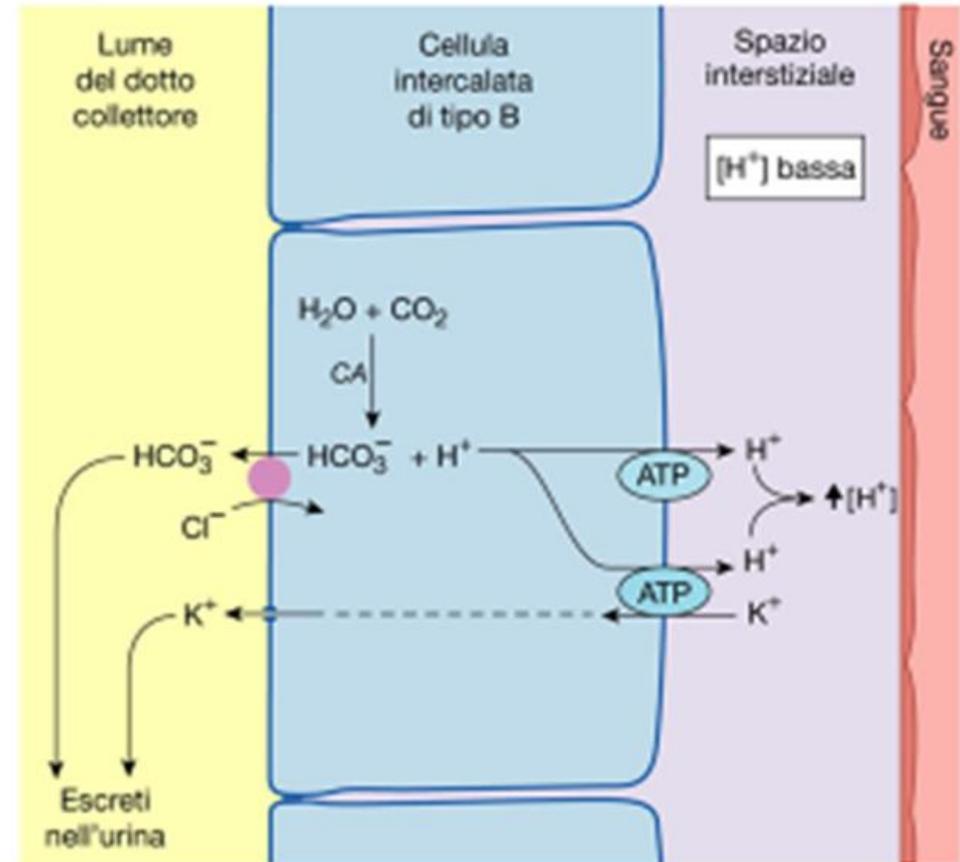
Gli H⁺ originano dall'H₂CO₃ con liberazione di bicarbonato che abbandonerà la membrana basolaterale attraverso uno scambiatore bicarbonato/cloruro.

(a) Le cellule intercalate di tipo A agiscono in corso di acidosi.
H⁺ è escreto; HCO₃⁻ e K⁺ sono riassorbiti.

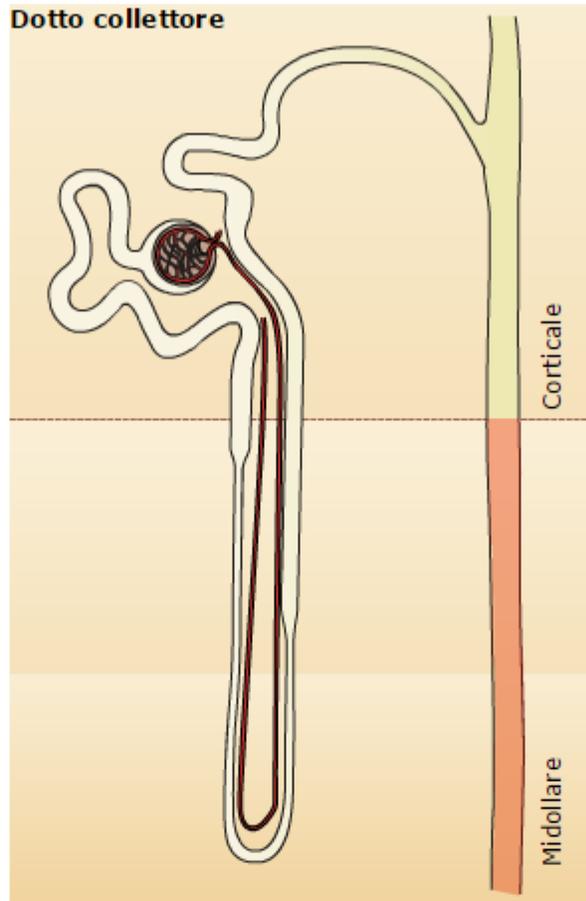


Tipo B ---> agiscono in maniera opposta. Le pompe protoniche sono espresse sulla membrana basolaterale, lo scambiatore bicarbonato/Cl è espresso sulla membrana apicale. Quindi quando la $[H^+]$ extracellulare si abbassa, le cellule intercalate di tipo B portano gli idrogenioni originari della dissociazione dell'acido carbonico verso il sangue capillare e il bicarbonato viene scambiato con il cloro e portato nel liquido tubulare. Escreti nell'urina.

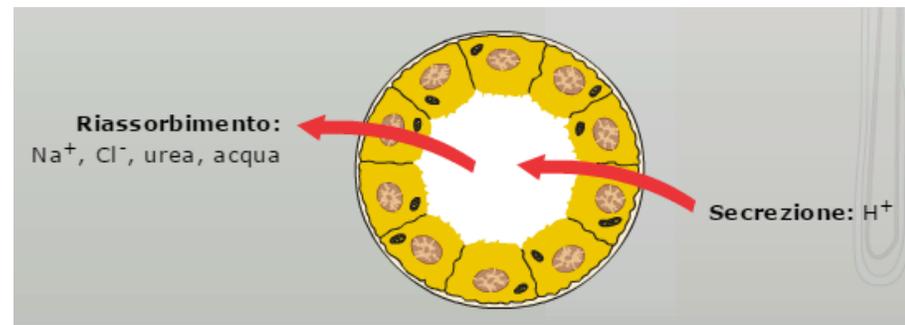
(b) Le cellule intercalate di tipo B agiscono in corso di alcalosi
 HCO_3^- e K^+ sono escreti; H^+ è riassorbito.



DOTTO COLLETTORE porzione MIDOLLARE



Regola il riassorbimento dell'acqua secondo gradiente osmotico
Regola la secrezione di idrogenioni



Permeabilità H_2O (ADH dipendente)

Permeabilità urea

Secrezione di H^+ controgradiente

Controllo ormonale del riassorbimento tubulare

Hormones That Regulate Tubular Reabsorption

Hormone	Site of Action	Effects
Aldosterone	Collecting tubule and duct	↑ NaCl, H ₂ O reabsorption, ↑ K ⁺ secretion
Angiotensin II	Proximal tubule, thick ascending loop of Henle/distal tubule, collecting tubule	↑ NaCl, H ₂ O reabsorption, ↑ H ⁺ secretion
Antidiuretic hormone	Distal tubule/collecting tubule and duct	↑ H ₂ O reabsorption
Atrial natriuretic peptide	Distal tubule/collecting tubule and duct	↓ NaCl reabsorption
Parathyroid hormone	Proximal tubule, thick ascending loop of Henle/distal tubule	↓ PO ₄ ³⁻ reabsorption, ↑ Ca ²⁺ reabsorption

Angiotensina II è forse il più potente ormone per la ritenzione di Na⁺

- 1) stimola secrezione aldosterone
- 2) costringe le arteriole efferenti ↑Na e H₂O riassorb
- 3) stimola direttamente la Na/K ATPasi

La secrezione è il terzo passo nella formazione dell'urina:

E' il trasferimento di molecole dal capillare peritubulare all'interno del lume del nefrone.

E' il processo inverso al riassorbimento.

Gran parte si verifica nel TCP

E' di fondamentale importanza la secrezione di H⁺ e K⁺

Vengono secreti anche alcuni farmaci :

analgesici (morfina),
antibiotici (penicillina)
diuretici (furosemide)
aspirina

NA, adrenalina e dopamina

Sali biliari

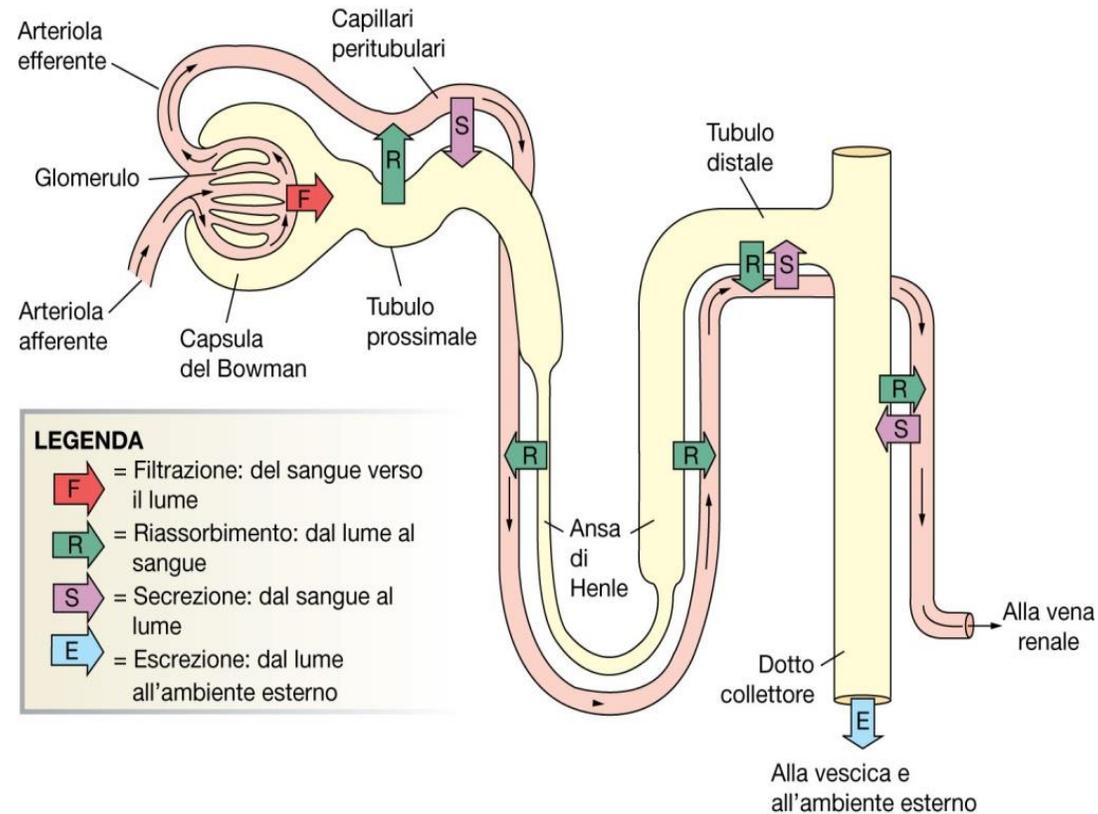
Acido urico

Ammonio

Creatinina

Acido Paraammninoippurico (PAI) secrezione T_m limitata

- Mediante la secrezione il nefrone può aumentare l'escrezione di un substrato.
- E' un **processo attivo**, perché richiede il movimento di substrati contro gradiente di concentrazione.
- I tubuli distali e i dotti collettori secernono K^+ e H^+ trasportandoli dal sangue al liquido tubulare in cambio di ioni Na^+ che ritornano al sangue.
- La secrezione di K^+ e H^+ da parte del nefrone è una componente importante della regolazione omeostatica di questi ioni.

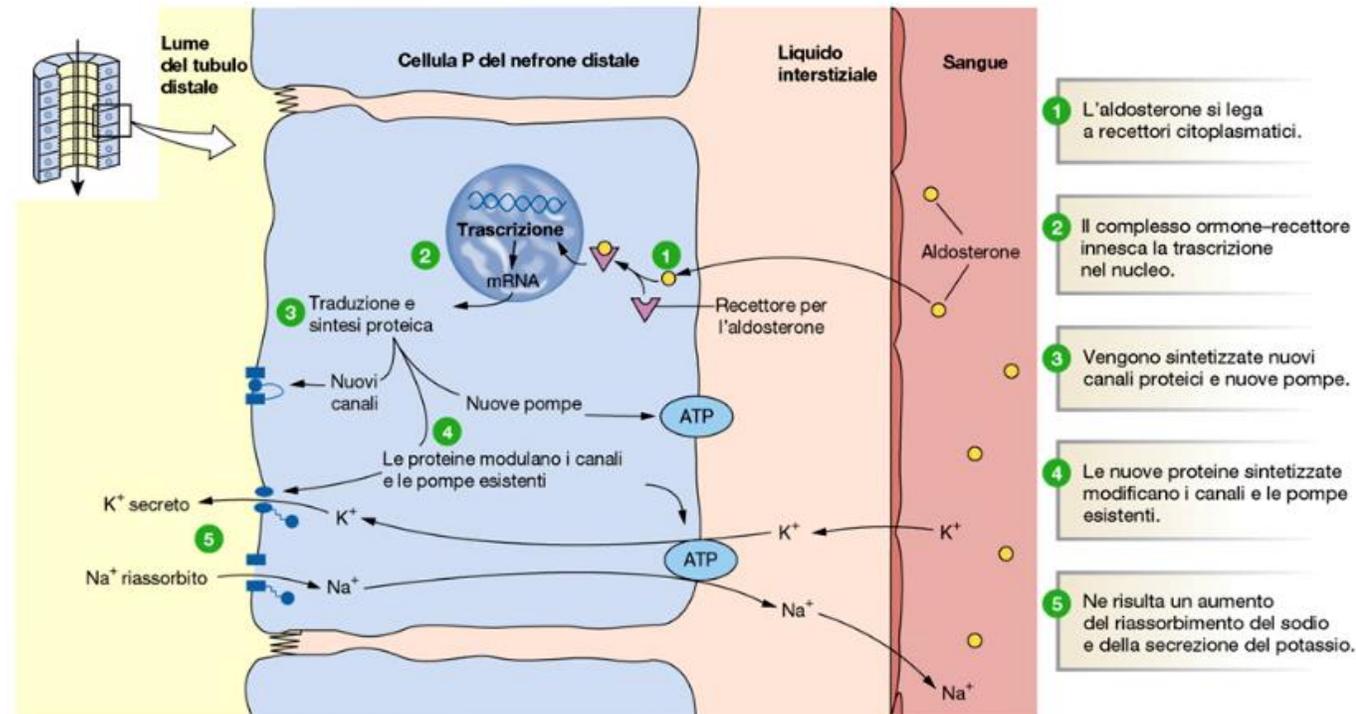


E' un processo generalmente attivo, perché richiede il movimento di substrati contro gradiente di concentrazione. ma può essere anche passivo (quando si generi una differenza di concentrazione della sostanza in questione fra i capillari peritubulari e il lume del tubulo (urea).

.La maggior parte dei composti organici è trasportata attraverso l'epitelio tubulare mediante trasporto attivo secondario

I tubuli distali e i dotti collettori secernono K^+ e H^+ trasportandoli dal sangue al liquido tubulare in cambio di ioni Na^+ che ritornano al sangue

- La secrezione di K^+ aumenta quando aumenta la concentrazione di aldosterone.

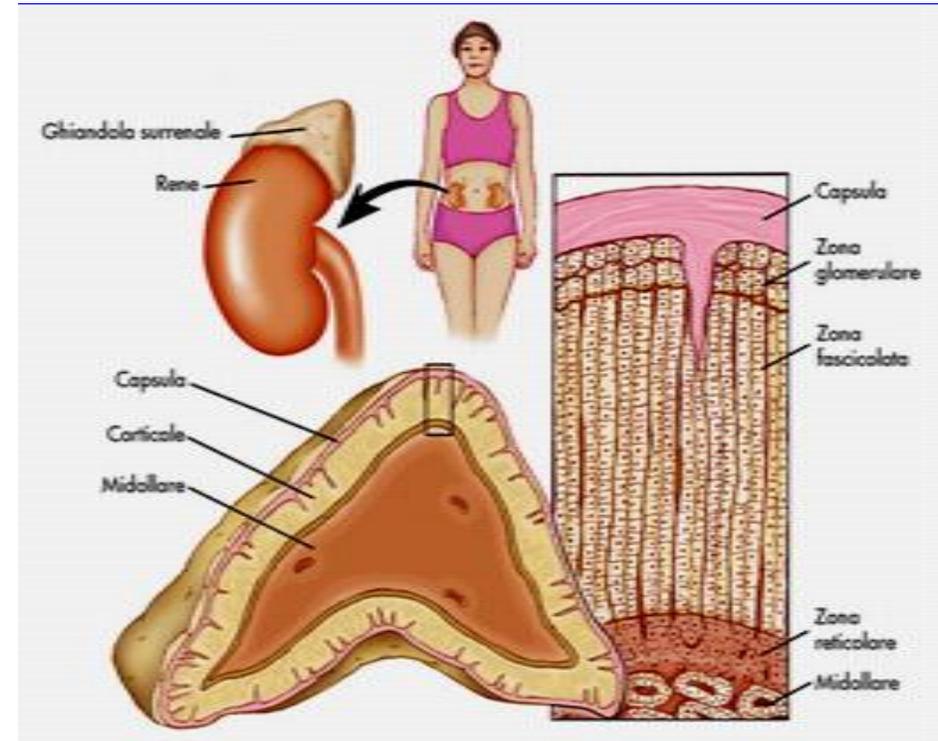


- La secrezione di H^+ aumenta quando aumenta la loro concentrazione nel sangue.

ALDOSTERONE

Ormone steroideo prodotto nella corteccia surrenale

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

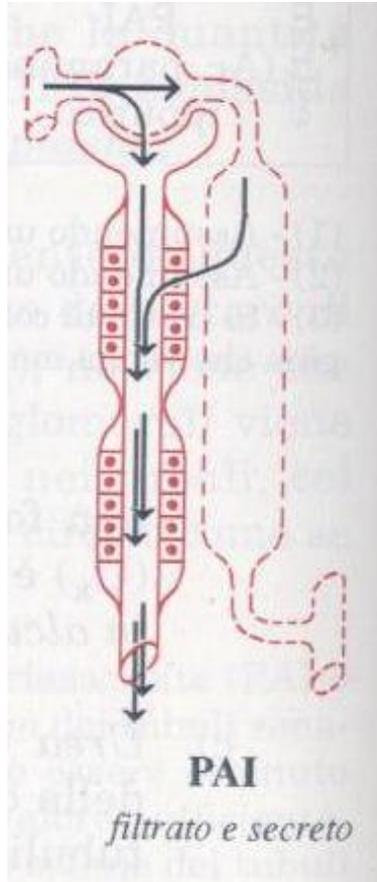


Aldosterone

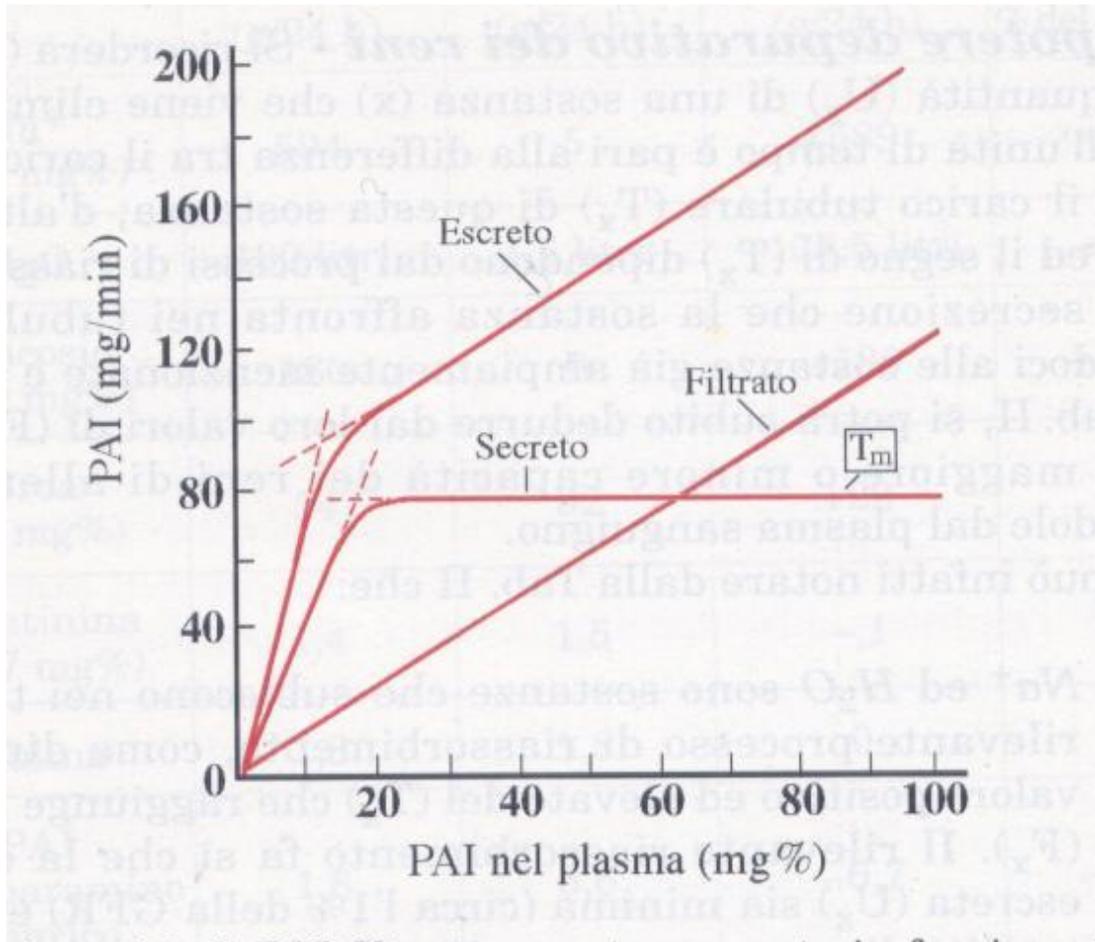
- Ha il controllo ormonale del bilancio idrico salino insieme ad ADH e NAF
- Mantiene il volume del LEC aumentando il riassorbimento di Na (e quindi di H₂O) con effetto antidiuretico
- Previene l'eccesso di K stimolando la sua escrezione
- A livello renale, aumenta l'espressione di un canale del Na nella membrana luminale e la funzionalità della pompa Na/K delle cellule del tubulo distale e il tempo di apertura dei canali permeabili a Na e K stimolando anche la sintesi di nuove pompe e canali
- Viene prodotto in risposta all'Angiotensina II e ad aumenti di K plasmatici

Esempi fondamentali di molecole organiche secrete:

Es PAI. Questa sostanza viene utilizzata per valutare il FER (flusso ematico renale)



- L'acido para-amminopurico (PAI) sostanza esogena usata in clinica per misurare il **FER**.
 - PAI liberamente **FILTRATO**
 - PAI non riassorbito
 - PAI rimanente nei capillari quasi completamente **SECRETO**
- Tutto il plasma che entra nel rene viene depurato dal PAI.
- C_{PAI} = flusso plasmatico renale

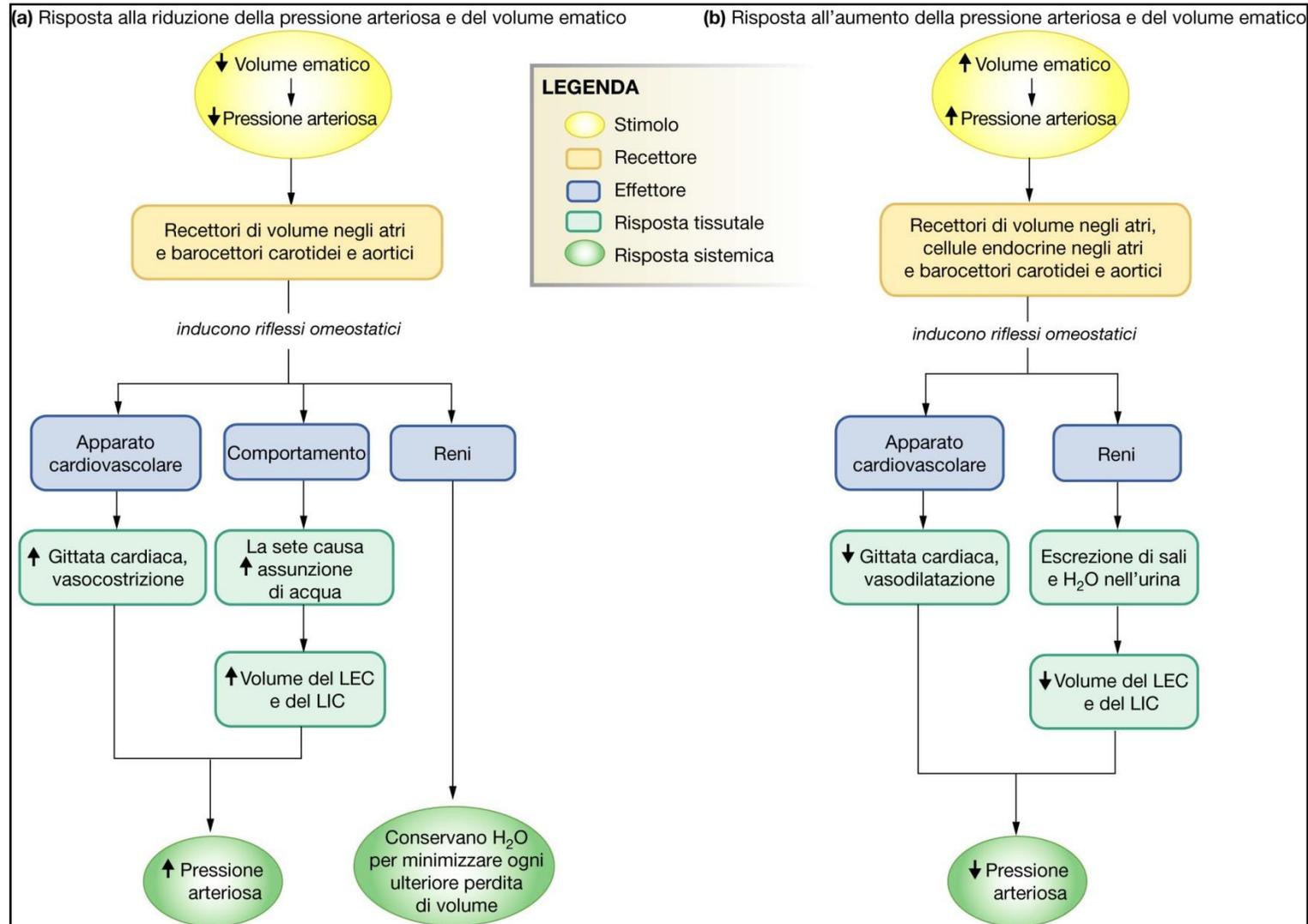


Nel grafico si può vedere che la quantità di PAI escreta in un minuto è sempre > della quantità filtrata.

La quantità secreta (quantità escreta – carico filtrato) cresce col crescere della concentrazione plasmatica fino ad un livello al quale il carico filtrato supera la capacità massima di trasporto; sopra questo livello la quantità di PAI escreta nell'urina cresce proporzionalmente alla quantità filtrata.

Nel grafico vengono poste in relazione le quantità filtrata, secreta ed escreta con la concentrazione della sostanza nel plasma.

Il bilancio idrico richiede l'azione integrata di molteplici sistemi



Esistono due meccanismi che tengono sotto controllo due parametri importanti relativi al liquido extracellulare:

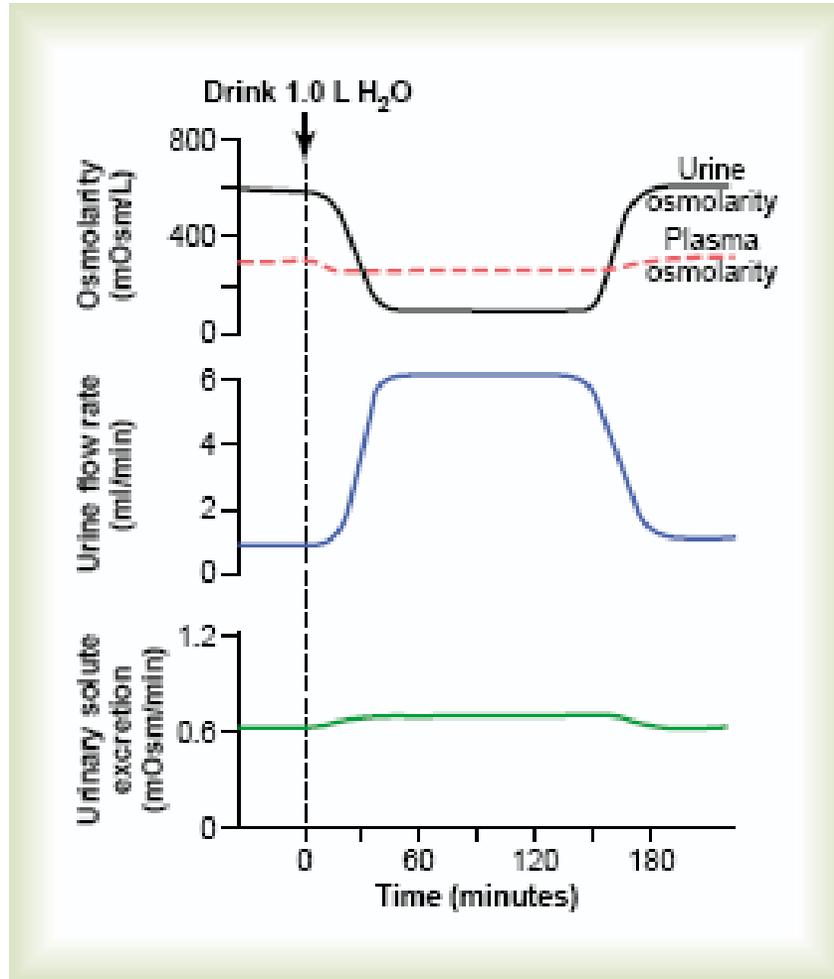
1. il volume del liquido circolante
2. l'osmolarità del liquido circolante.

1: controllo diretto legato ai recettori di volume degli atri e indiretto legato al SNV e alla renina nell'apparato juxtaglomerulare (meccanismi di retroazione negativa ----> diminuisce VFG).

2: recettori di osmolarità dell'ipotalamo e ADH

Non esiste nessun meccanismo che direttamente invece tenga sotto controllo come tale il bilancio elettrolitico (bilancio fra quanto cloruro di sodio entra nell'organismo con l'alimentazione e quanto ne esce attraverso il sudore, i secreti a livello del tratto gastro-intestinale) - ci si arriva indirettamente confrontando il bilancio idrico con il livello dell'osmolarità dei liquidi circolanti

E' possibile regolare l'escrezione di H₂O indipendentemente da quella dei soluti



Il rene può eliminare fino (limite estremo) a 20l /day di urina con una concentrazione che può raggiungere al minimo 50 mOsm/l

La quantità totale di soluti escreti rimane però relativamente costante.

Diuresi dopo ingestione di 1 l H₂O.

Il volume di urine aumenta mentre **l'osmolarità urinaria diminuisce** → grande volume di urine diluite.

La **quantità di soluti rimane pressochè costante** → i reni prevengono una significativa perdita di osmolarità plasmatica in seguito ad un'elevata quantità di H₂O.

Volume urinario minimo “obbligatorio”

Quale volume di urina deve essere prodotto per eliminare i prodotti di scarto del metabolismo?

600 mOsm/d = quantità di soluti (soprattutto urea) che devono essere eliminati ogni giorno

1200 mOsm/l = concentrazione urinaria massima nell'uomo

Volume urinario minimo obbligatorio=

$$\frac{600 \text{ mOsm/d}}{1200 \text{ mOsm/l}} = 0.5 \text{ l/d (nell'uomo)}$$

Il limite è dato dalla capacità di concentrare urine fino a 1200 mOsm. Questo limite spiega perché bevendo H₂O di mare (1200 mOsm/l) si va incontro a grave disidratazione.

Bere 1l H₂O mare → 1200 mOsm NaCl introdotte

Sfruttando la capacità massima di concentrare urina (1200 mOsm/l) si produce → 1l urina (conc.1200mOsm/l). Fin qui sembra “tutto bene”. Perché allora un individuo si disidrata?

Il rene deve eliminare, “escretare” anche altri soluti, soprattutto urea, 600 mOsm/l

Quindi per ogni l di H₂O di mare ingerita è richiesta la produzione di 1.5 l di H₂O.

Il risultato netto è la perdita di 0,5 l di H₂O (disidratazione di naufraghi)

In condizioni fisiologiche , l'uomo elimina **urine ipertoniche**. Valori tipici sono un volume urinario di 1 – 1,5 litri/die e un'osmolarità urinaria di 800-900 mOsm Kg⁻¹ (antidiuresi fisiologica in cui più del 99% di ultrafiltrato è stato riassorbito).

- Se la disponibilità di acqua è bassa, il rene tende a conservare acqua producendo un volume ridotto (circa 500 ml/die) di urina ipertonica rispetto al plasma (fino a 1200 mOsm);
- Se l'assunzione di acqua è elevata, il rene produce un elevato volume (fino a 18 l/die) di urine ipoosmotiche (inferiori a 50 mOsm)

La rimozione dell'eccesso di acqua tramite l'urina è detta diuresi, e i farmaci che promuovono l'escrezione di urina sono detti diuretici.

Il gradiente osmotico a livello della midollare del rene è di 2 tipi:

- 1. gradiente transtubulare**
- 2. gradiente longitudinale o verticale.**

1: meccanismo di trasporto attivo sul tratto ascendente spesso dell'ansa di Henle che sequestrando NaCl verso l'interstizio concentra NaCl e soluti nell'interstizio.

2: meccanismo che ha che fare con la conformazione ad ansa del tubulo renale. Viene sfruttato per il riassorbimento di acqua in presenza di ormone antidiuretico

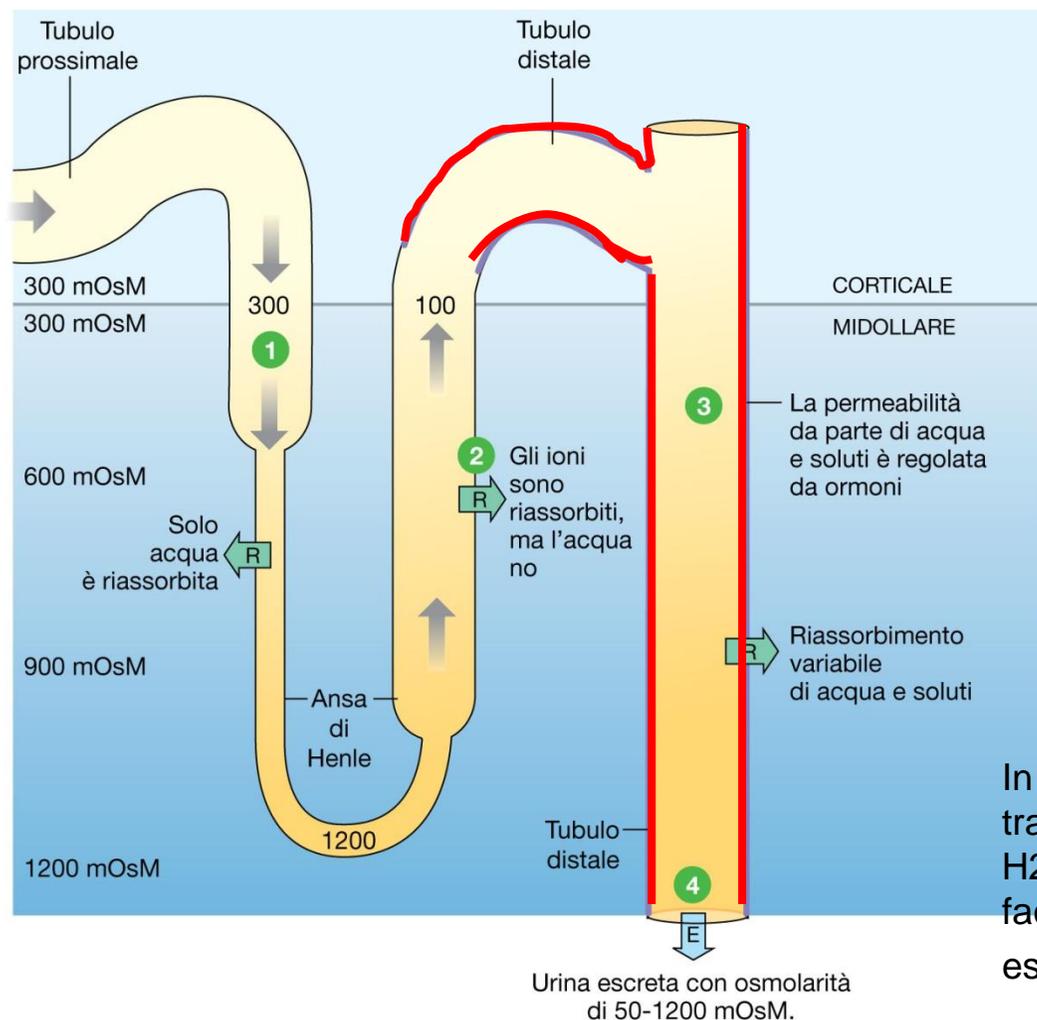
Flusso osmotico orizzontale

E' limitato dalla quantità di sodio riassorbito attivamente

Flusso osmotico verticale

E' limitato dalla lunghezza dell'ansa di Henle

Variazioni di osmolarità lungo il nefrone



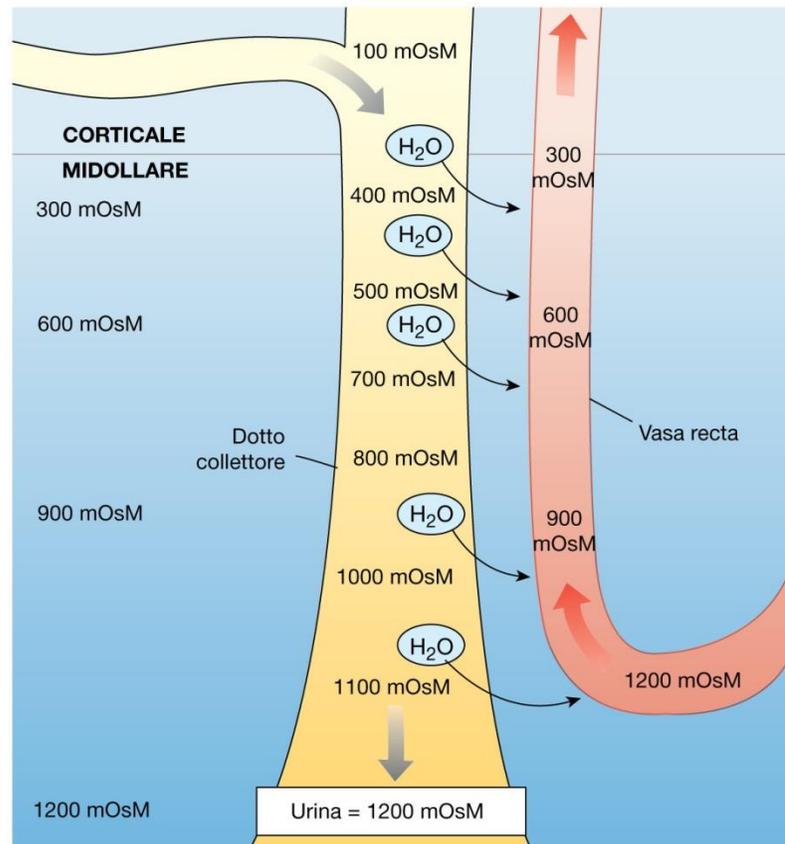
- 1 Il liquido isoosmotico che lascia il tubulo prossimale diviene progressivamente più concentrato nella branca discendente.
- 2 La rimozione di soluti nella branca spessa ascendente genera un liquido ipoosmotico.
- 3 Gli ormoni controllano la permeabilità del nefrone distale all'acqua e ai soluti.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

In rosso sono evidenziati i tratti in cui il riassorbimento di H₂O (riassorbimento idrico facoltativo) e soluti può essere modulato.

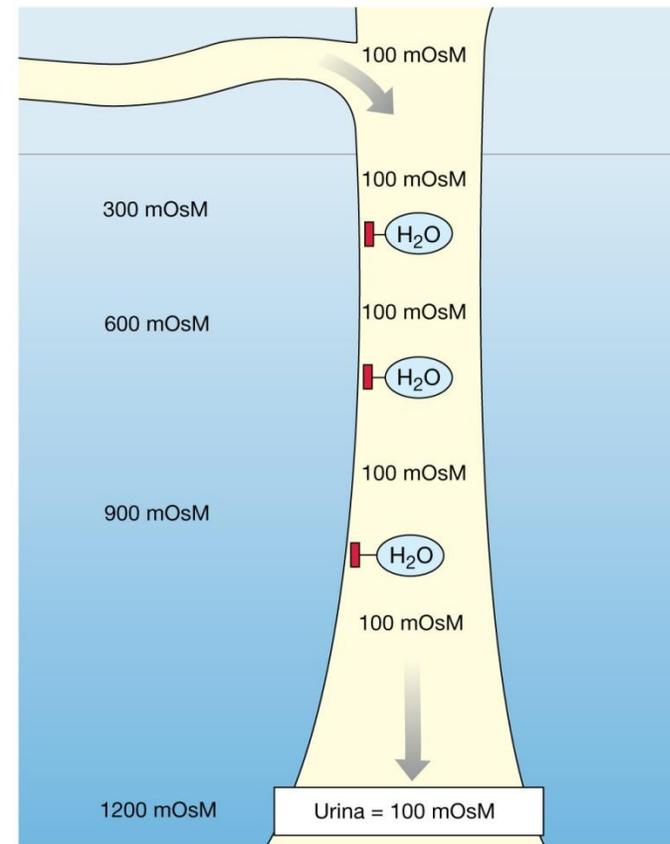
IL fluido che esce dal TAS dell'ansa di Henle è sempre ipoosmotico

Il riassorbimento di acqua nel TCD, nel tubulo collettore e nel dotto collettore è regolato dalla vasopressina (ADH): urine concentrate o diluite → riassorbimento non-isosmotico o facoltativo

(a) In presenza di livelli massimali di vasopressina, il dotto collettore è liberamente permeabile all'acqua. L'acqua fluisce per osmosi ed è rimossa tramite i vasa recta. L'urina diviene concentrata.



(b) In assenza di vasopressina, il dotto collettore è impermeabile all'acqua e le urine sono diluite.



Requisiti per la produzione di urina concentrata

1) Alta osmolarità del fluido interstiziale della regione midollare renale

→ gradiente osmotico necessario al riassorbimento di H₂O

2) Alta permeabilità dei tubuli distali e dotti collettori all'H₂O → alti

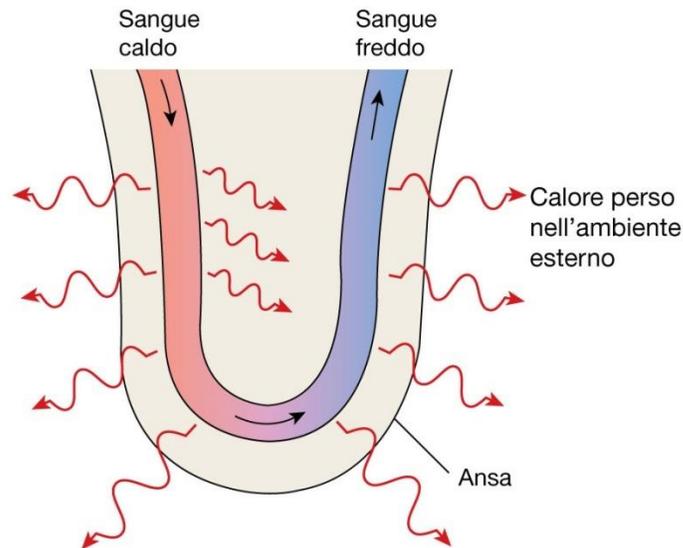
livelli di ADH

1 è dovuto alla configurazione anatomica dell'ansa di Henle e dei vasa recta, che formano un sistema di scambio controcorrente

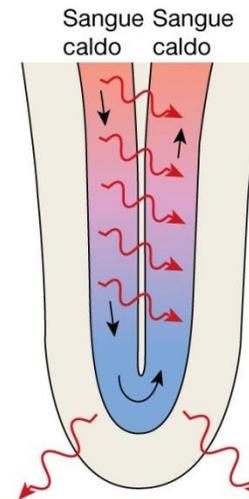
Come si forma il gradiente osmotico necessario al riassorbimento di H₂O?

Il meccanismo dello scambio controcorrente

(a) Se i vasi sanguigni non sono contigui, il calore è dissipato nell'ambiente esterno.



(b) Lo scambiatore di calore controcorrente consente al sangue più caldo che entra nell'ansa di trasferire calore direttamente al sangue che fluisce indietro verso l'organismo.

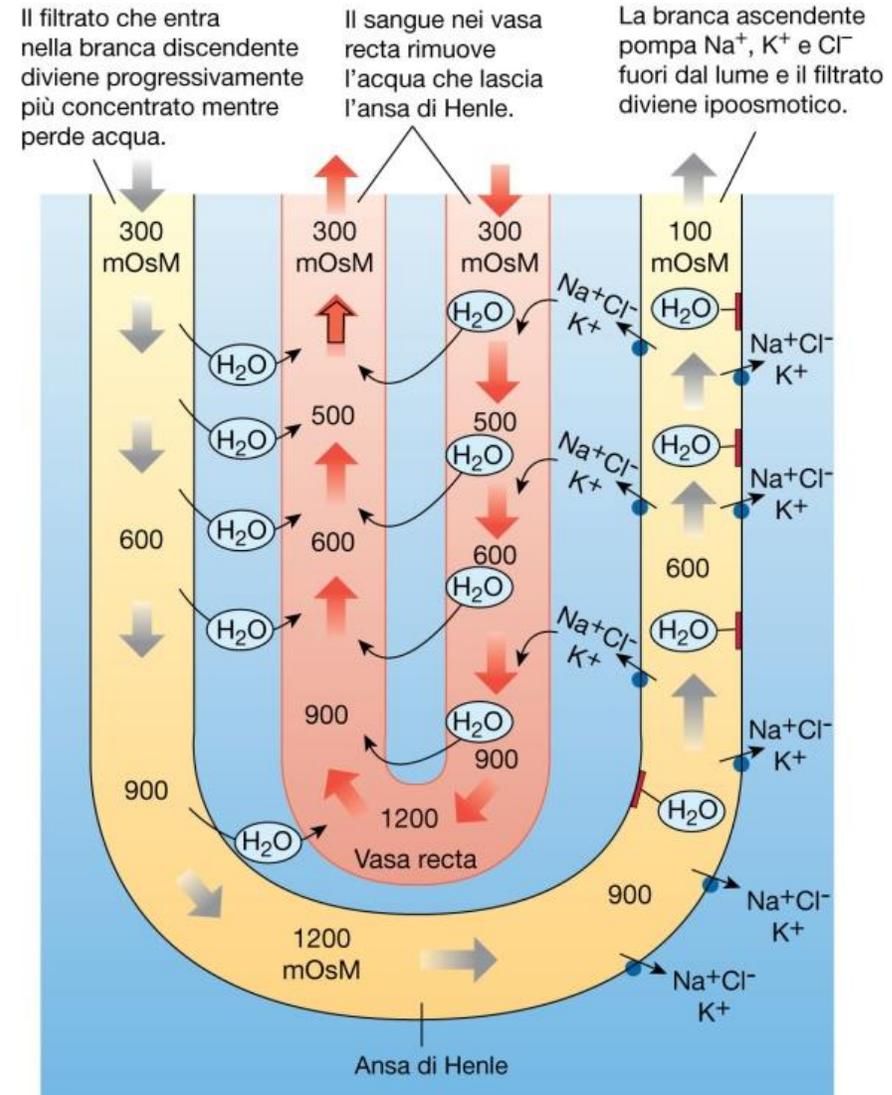


Il sistema di scambio controcorrente renale scambia soluti, che, essendo il sistema chiuso, invece di disperdersi nell'ambiente, si concentrano nell'interstizio. Questo processo è favorito dal trasporto attivo di soluti fuori dalla branca ascendente, che rende l'osmolarità del LEC ancora più elevata.

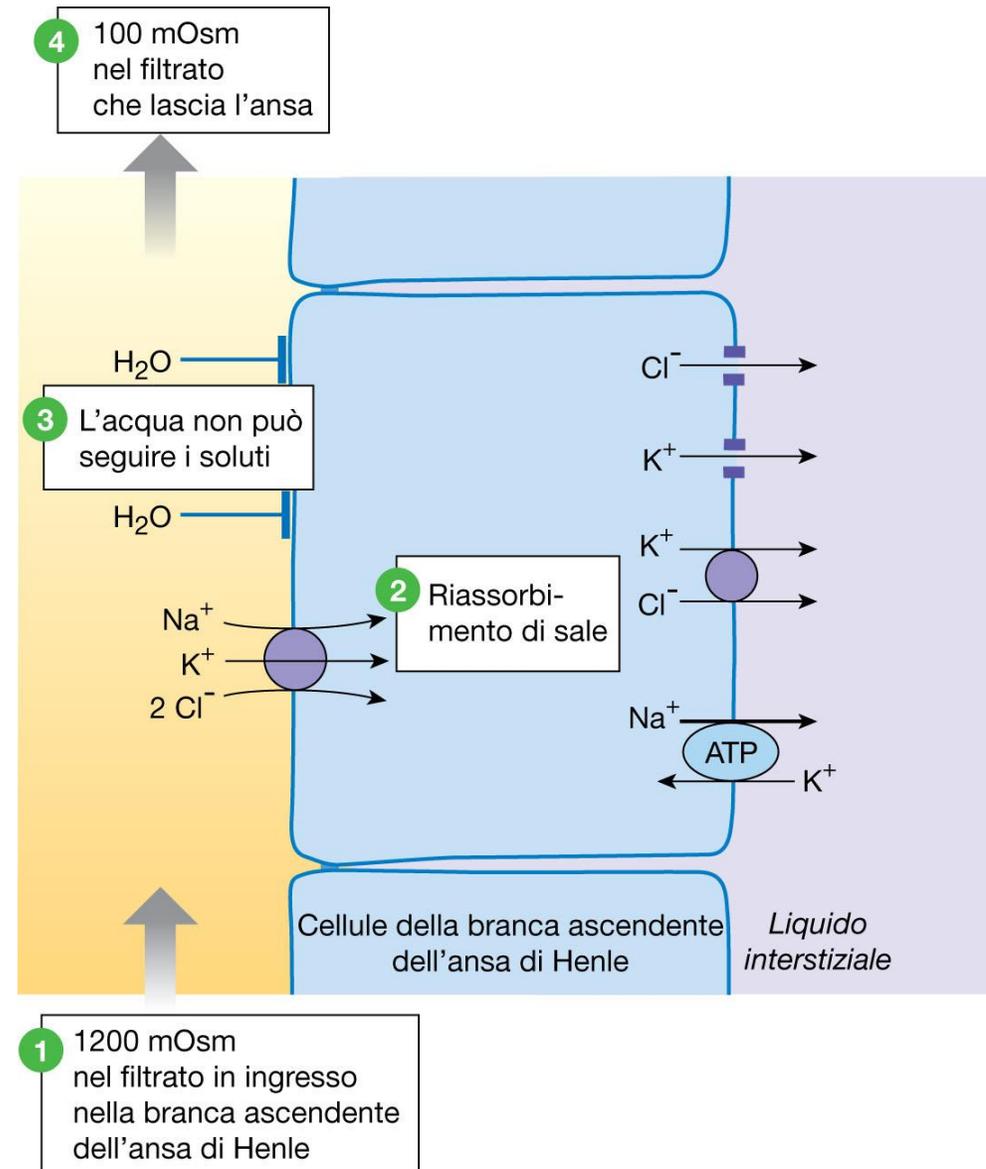
moltiplicazione in controcorrente:

il filtrato isoosmotico dal tubulo prossimale fluisce nella branca discendente dell'ansa (permeabile all'acqua ma non ai soluti), quindi mentre l'ansa scende nella profondità della midollare l'acqua si muove per osmosi verso il liquido interstiziale che è sempre più concentrato lasciando i soluti all'interno del lume tubulare.

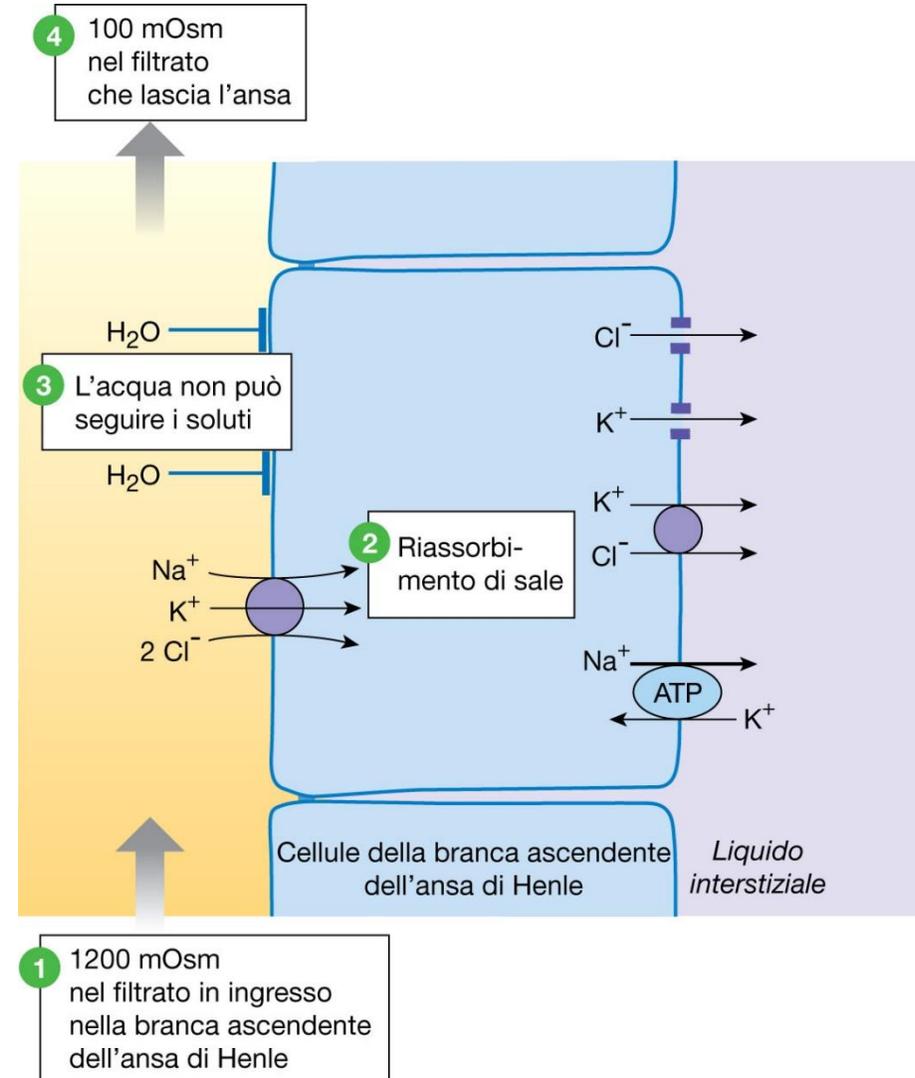
Il filtrato diventa progressivamente più concentrato portandosi verso l'interno della midollare (fino a 1200 mOsm).



nella branca ascendente dell'ansa cambiano le proprietà dell'epitelio tubulare, che in questo segmento diventa impermeabile all'acqua ma trasporta attivamente Na^+ , K^+ e Cl^- fuori dal tubulo verso il liquido interstiziale. L'osmolarità passa da 1200 a 100 mOsm entrando nella zona corticale

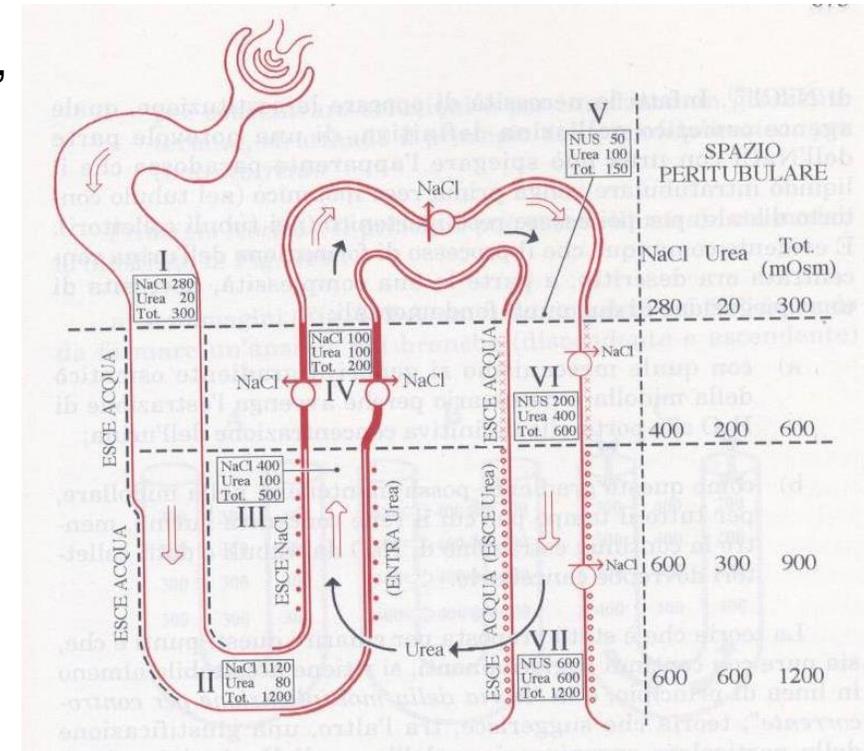


Come risultato netto si ha la produzione di un liquido interstiziale iperosmotico a livello della midollare e di un filtrato ipoosmotico alla fine dell'ansa di Henle. Sulla membrana apicale il Na^+ viene riassorbito in simporto con K^+ e Cl^- e questo trasporto può essere inibito da farmaci detti diuretici dell'ansa come furosemide (Lasix). Una ATPasi Na/K sul versante basolaterale dell'epitelio rimuove Na^+ , mentre K^+ e Cl^- lasciano la cellula mediante canali aperti o con una proteina di cotrasporto



Fattori che contribuiscono a creare gradiente di concentrazione nella midollare renale

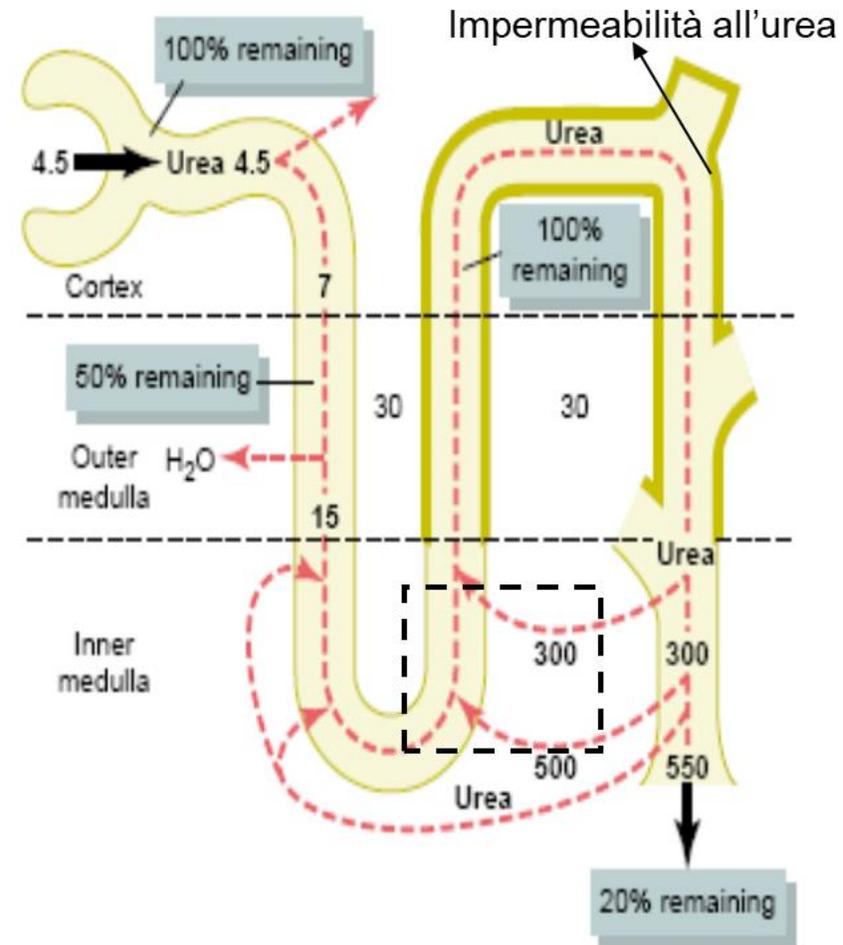
- 1) Trasporto attivo di Na^+ e cotrasporto di K^+ , Cl^- et al dal TAS
- 2) Trasporto attivo di ioni dal dotto collettore all'interstizio midollare
- 3) Diffusione facilitata di **urea** dalla porzione midollare interna del dotto collettore all'interstizio midollare
- 4) Diffusione di **piccole** quantità di H_2O dalle porzioni midollari dei tubuli nell'interstizio midollare



Il contributo dell'urea è essenziale per determinare il gradiente iperosmotico nella regione midollare

L'alta concentrazione nell'interstizio della zona midollare è dovuta solo in parte al NaCl. Il 50% dei soluti di questo compartimento è rappresentato **dall'urea**.

Nel dotto collettore e nell'ansa di Henle sono presenti dei trasportatori di membrana per l'urea (sia trasportatori per la diffusione facilitata che trasportatori per il trasporto attivo secondario Na dipendente). Tali trasportatori sono in grado di concentrare l'urea nell'interstizio della midollare, dove essa contribuisce all'alta osmolarità interstiziale.



Urea

- Prodotto del catabolismo proteico
- 50% riassorbita passivamente nel tubulo prossimale
- tratto ascendente spesso dell'ansa, tubulo distale e dotto corticale sono impermeabili all'urea
- tratto ascendente sottile è permeabile
- dotto midollare: permeabilità regolata da ADH
- rappresenta il soluto più concentrato dell'urina

Bilancio del sodio

$$P_{osm} = 2.1 * P_{Na}$$

L'osmolarità del fluido extracellulare è dato dalla concentrazione di Na⁺ (94% e dall'anione Cl⁻ associato) a cui va aggiunto il contributo di glucosio e urea (3-5%).

Controllo concentrazione Na⁺ (Cl⁻) ≈ controllo concentrazione fluido extracellulare

Come per l'H₂O componente obbligatoria e componente facoltativa regolata da ALDOSTERONE

L'aldosterone aumenta il riassorbimento di Na⁺ e riduce invece quello di K⁺ e H⁺ aumentandone la secrezione

L'aldosterone promuove nel tubulo distale e dotto collettore:

1. il riassorbimento di Na^+
2. la secrezione di K^+ e H^+

Il principale sito d'azione dell'aldosterone è l'ultimo tratto del tubulo distale e il dotto collettore che decorre nella zona corticale e il bersaglio sono le cellule principali o cellule P, nelle quali l'aldosterone entra per diffusione semplice. L'aldosterone aumenta la attività della Na/K ATPasi e il tempo di apertura dei canali permeabili a Na e K stimolando anche la sintesi di nuove pompe e canali

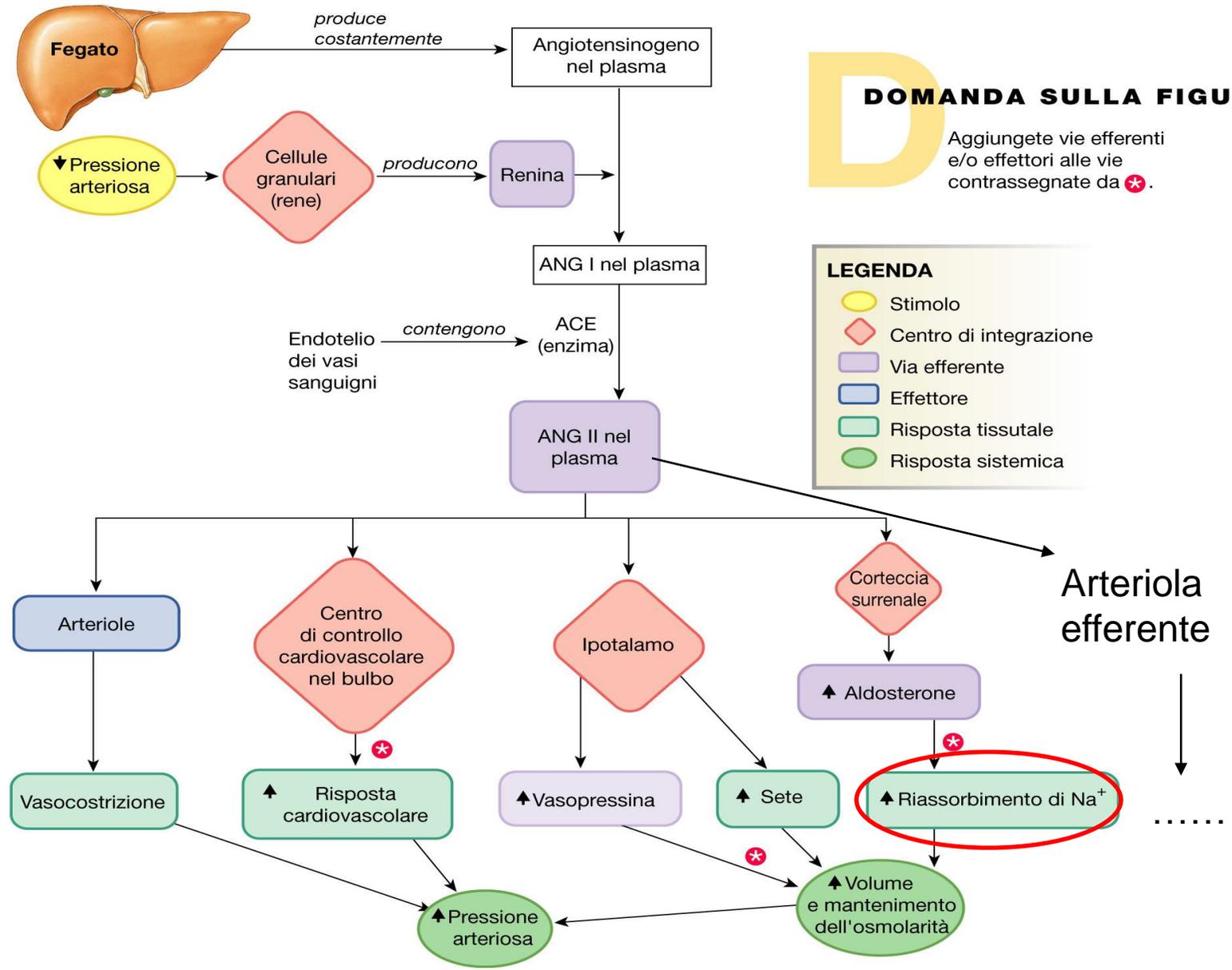
La secrezione di aldosterone è controllata direttamente a livello della corteccia surrenale e gli stimoli principali sono due:

- 1. aumento della concentrazione extracellulare di K⁺ (per via diretta)**
- 2. riduzione della pressione ematica, mediante il rilascio dell'angiotensina II**

Le cellule granulari del rene secernono **renina**, che converte l'**angiotensinogeno** presente nel sangue in **angiotensina I**. L'**ACE** (enzima di conversione dell'angiotensina) **converte l'ANG I in ANG II**. Si riteneva che questa conversione si verificasse solo nei polmoni, ma oggi si sa che l'ACE è presente nell'endotelio vasale di tutto l'organismo.

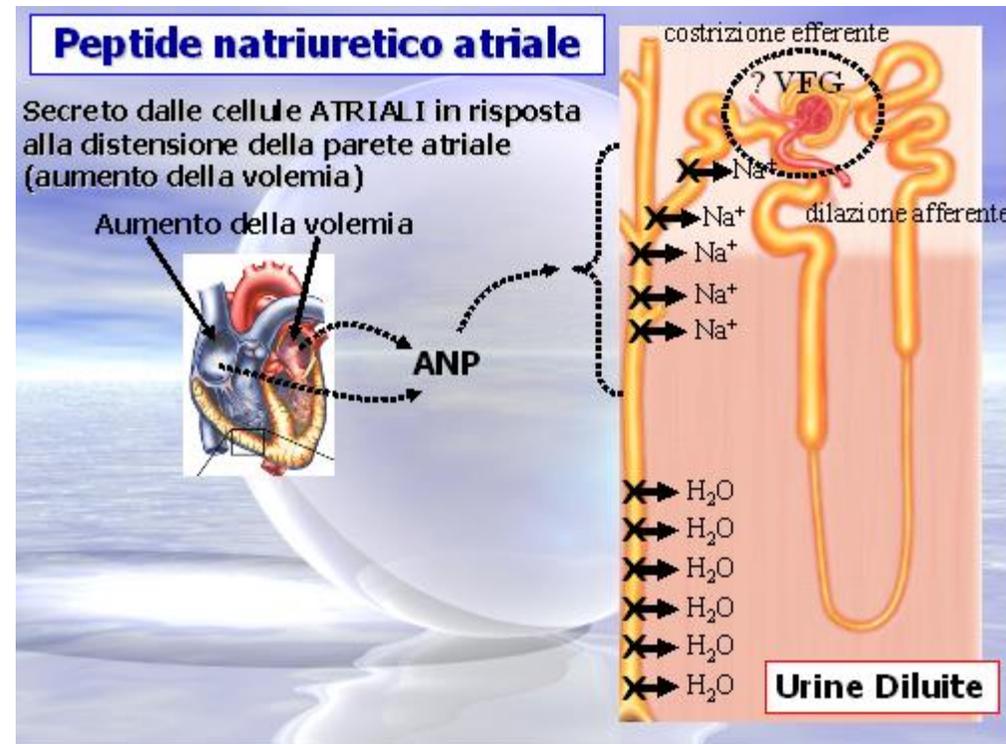
La via dell'angiotensina e l'escrezione di Na

Effetto della diminuzione della P arteriosa



Una azione opposta rispetto a quella dell'aldosterone è quella svolta dai **peptidi natriuretici** (peptide natriuretico atriale **ANP** e peptide natriuretico cerebrale **BNP**) che agiscono aumentando l'escrezione di Na^+ e di acqua e inibendo il rilascio di renina, aldosterone e vasopressina: come effetto si ha **una riduzione della pressione arteriosa**.

Il NAF è un peptide secreto dalle cellule cardiache nell'atrio destro e viene liberato in seguito ad un aumento di volemia. Il NAF esplica la sua azione natriuretica e quindi diuretica inibendo la liberazione sia di aldosterone che di renina



Regolazione del K^+

- $[K]$ plasmatica: 4 mM
- $[K] < 3,5$ mM: ipokaliemia
- $[K] > 5$ mM: iperkaliemia
- variazioni della kaliemia sono più pericolose che variazioni della natriemia
- Iperkaliemia produce depolarizzazione generalizzata: tetania, aritmia cardiaca
- Iniezione letale (USA): alto KCl: fibrillazione ventricolare

Regolazione escrezione potassio

[K⁺] extra 4.2 mEq/l intra 140 mEq/l

Aumenti di 3-4 mEq causano aritmia o anche arresto cardiaco,
ipereccitabilità neuronale, ...

Uomo 70 kg

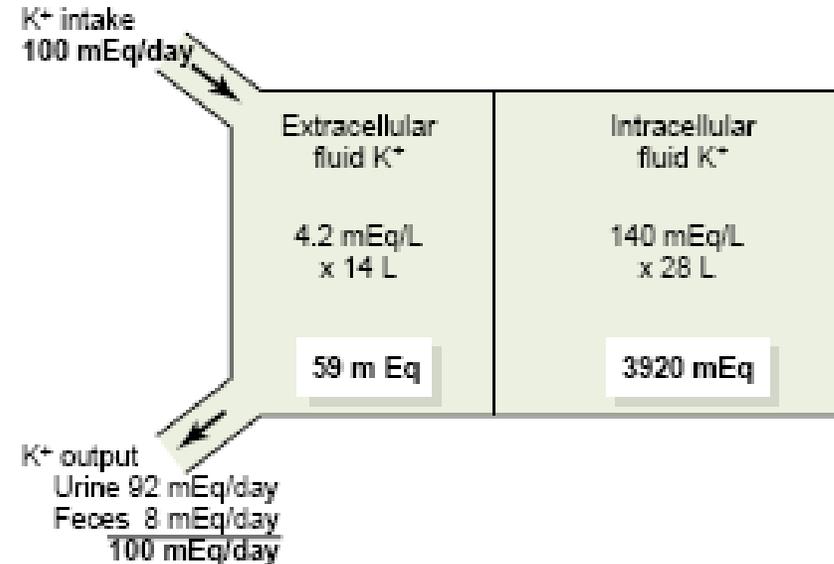
3920 mEq → intracellulari

59 mEq extracellulari

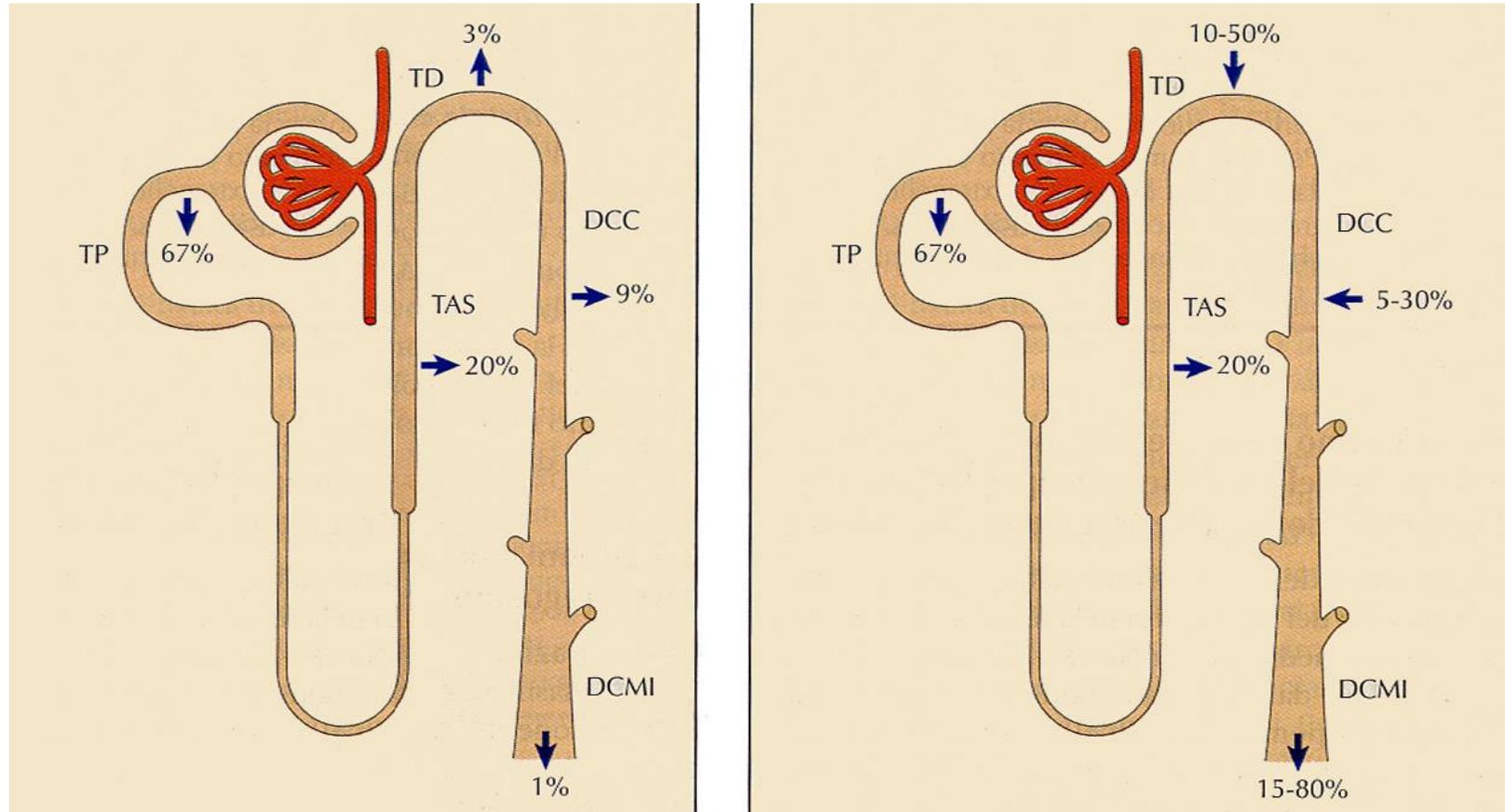
50-200 mEq vengono introdotti giornalmente
(50 mEq per pasto)

E' quindi necessario:

- 1) Mantenere il bilancio del potassio
- 2) Controllare la distribuzione di K⁺ nei compartimenti corporei



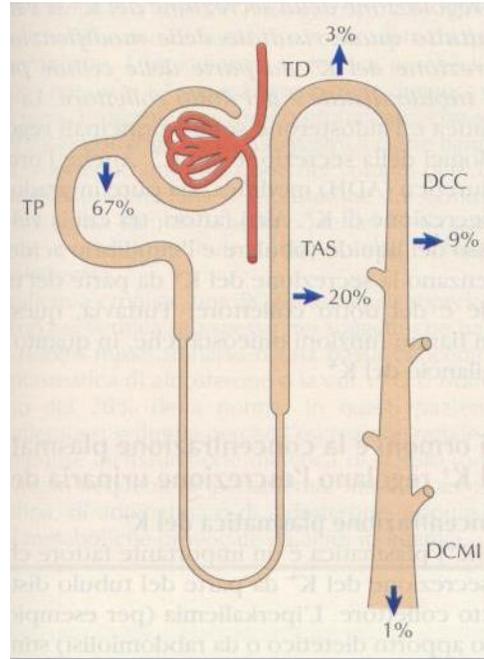
Regolazione dell'escrezione di K



- Il rene elimina dall'1% all'80% del K plasmatico
- Regolazione in TD e DC
- Riassorbimento nel tubulo prossimale e secreto nel distale e nel dotto collettore

L'escrezione di potassio viene controllata nei tubuli distali e collettori ad opera delle cellule principali

Assunzione di K ridotta



Assunzione di K normale o aumentata

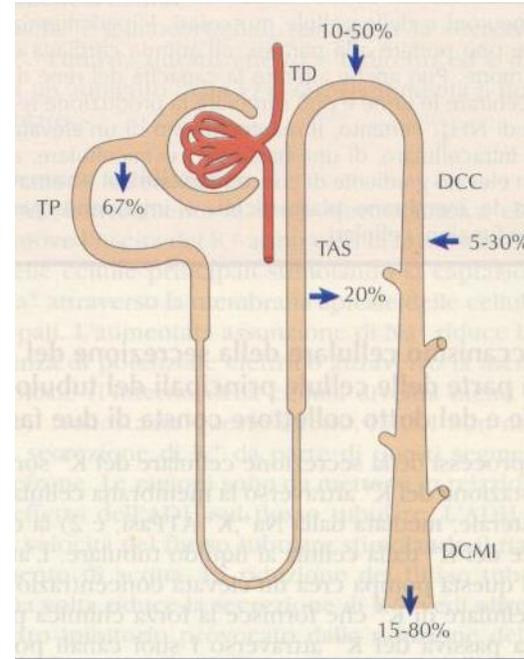


Figura 38-2 Trasporto del potassio lungo il nefrone. L'escrezione urinaria del potassio dipende dalla velocità e dalla direzione del suo trasporto a livello del tubulo distale e del dotto collettore. Le percentuali si riferiscono alla quantità del carico filtrato che viene riassorbita o alla quantità secreta da ciascun segmento del nefrone. *A sinistra*: assunzione dietetica di potassio ridotta. Viene escreta una quantità di K^+ pari all'1% della quantità filtrata. *A destra*: assunzione dietetica di potassio normale o aumentata. Viene escreta una quantità di K^+ pari al 15-80% del carico filtrato. *DCC*, dotto collettore della corticale; *TD*, tubulo distale; *DCMI*, dotto collettore della midollare interna; *TP*, tubulo prossimale; *TAS*, tratto ascendente spesso dell'ansa di Henle.

Funzioni del Calcio nell'organismo

TABELLA 23-4 Funzioni del calcio nell'organismo

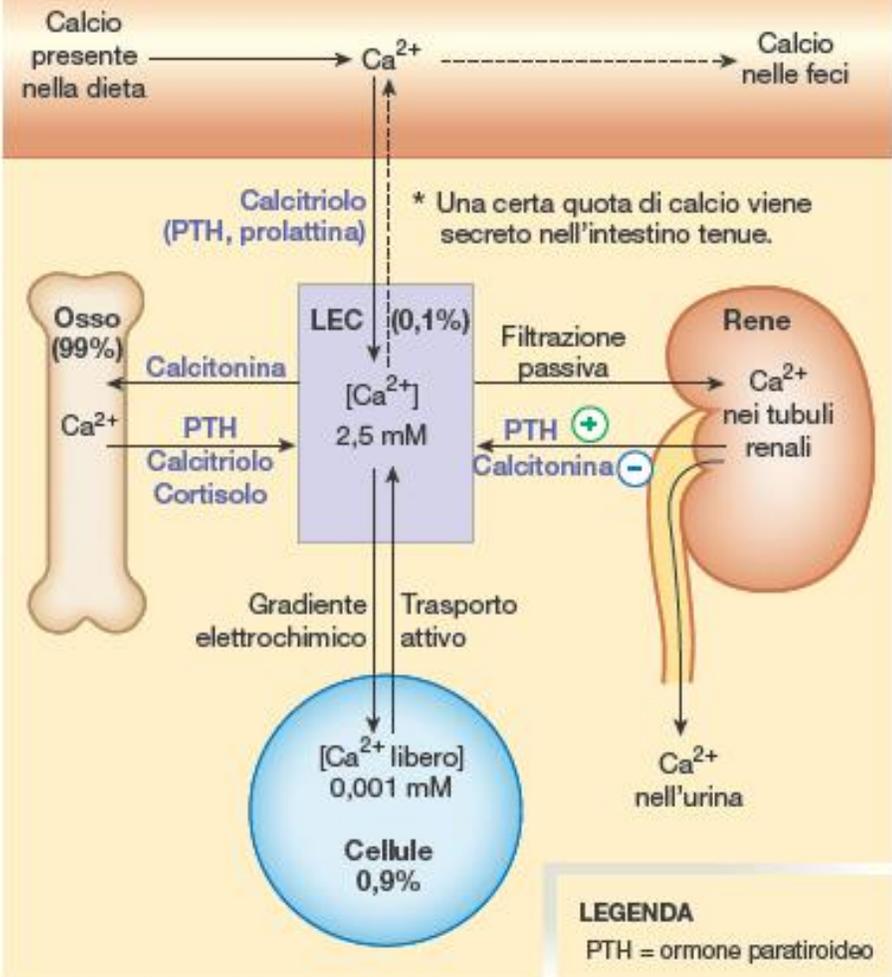
<i>Compartimento</i>	<i>Percentuale di tutto il calcio dell'organismo</i>	<i>Funzione</i>
Extracellulare	99%	Matrice ossea calcificata
Liquido extracellulare	0,1%	«Cemento» per le giunzioni serrate Contrazione del muscolo liscio e del miocardio Rilascio di neurotrasmettitori alle sinapsi Eccitabilità dei neuroni dovuta all'effetto sulla permeabilità al Na ⁺ Cofattore della cascata coagulativa
Intracellulare	0,9%	Segnale nelle vie di secondi messaggeri Contrazione muscolare

La concentrazione di calcio nel plasma è la **calcemia**, che ha un valore di **10mg/100 ml**.

La quantità di calcio presente nei liquidi interstiziali, che è correlata alla calcemia, dipende dalla assunzione intestinale e dal riassorbimento renale, nonché dagli scambi con l'osso.

(a) per mantenere il bilancio del calcio, la sua assunzione con la dieta dovrebbe uguagliare le perdite di Ca^{2+} con le urine e le feci.

Intestino tenue



(b) Funzioni del calcio nell'organismo

Compartimento	Funzioni
Matrice extracellulare	<ul style="list-style-type: none"> • Matrice calcificata dell'osso e denti
Ca^{2+} nel liquido extracellulare	<ul style="list-style-type: none"> • Rilascio di neurotrasmettitore alle sinapsi • Ruolo nella contrazione del miocardio e del muscolo liscio • Cofattore nella cascata della coagulazione • "Cemento" per le giunzioni serrate • Influenza l'eccitabilità dei neuroni
Ca^{2+} intracellulare	<ul style="list-style-type: none"> • Contrazione muscolare • Segnale nelle vie dei secondi messaggeri

Ormoni regolatori della calcemia

- La calcemia viene regolata principalmente da tre ormoni: la **calcitonina**, il **paratormone** e l'**1,25 diidrossicolecalciferolo**
- La produzione di questi ormoni è regolata dalla calcemia

Calcitonina (Cal): è un peptide di 32 aa secreto dalle cellule parafollicolari (cellule C) della tiroide, ha una azione **ipocalcemizzante**, e le cellule c sono stimulate a produrre e secernere calcitonina in ipercalcemia.

Il principale bersaglio della calcitonina sono:

gli osteoclasti, di cui inibisce l'attività, rallentando il processo della mobilizzazione di calcio dall'osso, con una conseguente diminuzione della calcemia.

Il rene, aumentando l'escrezione di calcio

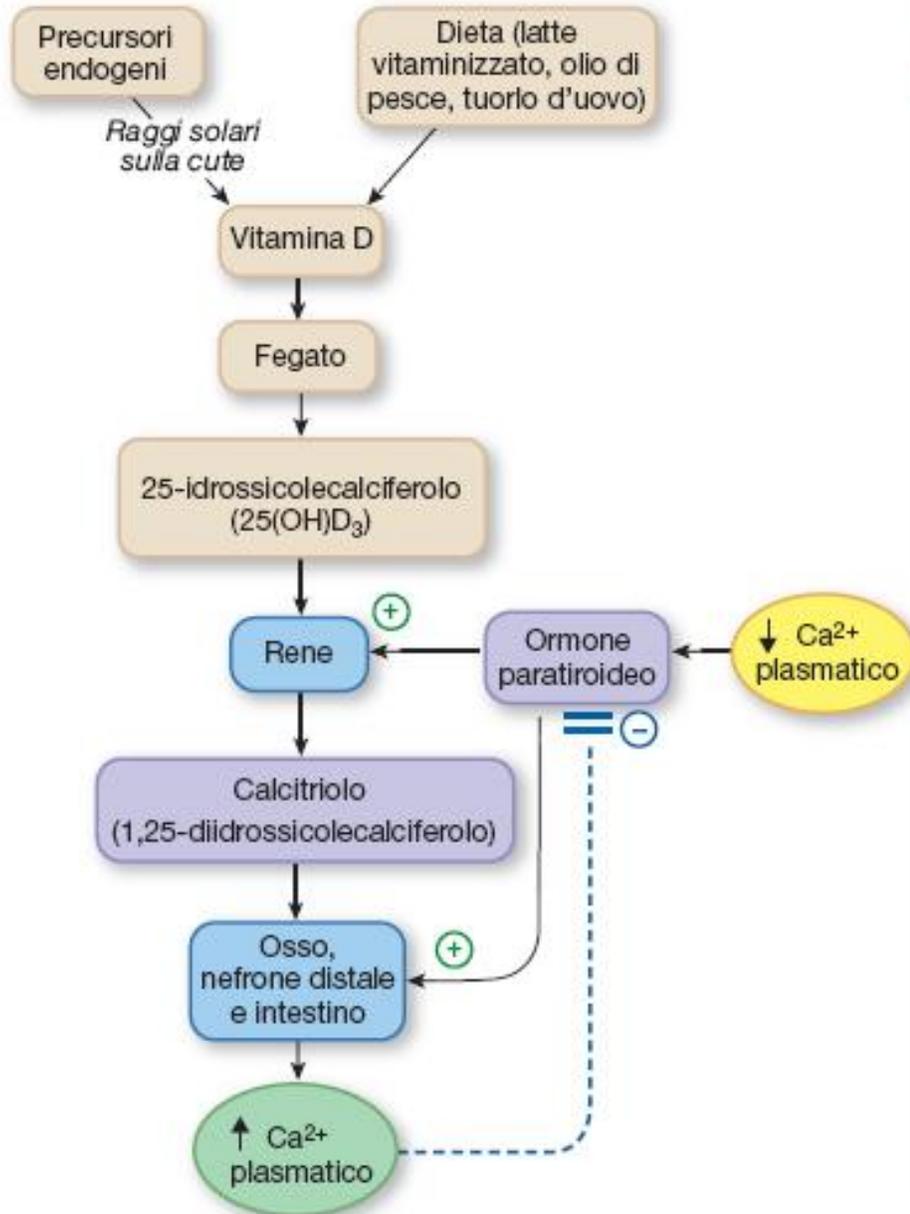
L'ormone secreto dalle paratiroidi è il **paratormone (PTH)**, una proteina costituita da 84 aa. La sintesi e la secrezione di questo ormone sono stimulate dall'ipocalcemia in quanto ha una importante azione **ipercalcemizzante**.

Il principale bersaglio del PTH è rappresentato dall'osso, che è la maggior riserva dinamica di calcio nell'organismo.

La vit. D (o colecalciferolo), una molecola steroidea che può derivare sia dall'apporto alimentare sia dalla trasformazione del 7-deidrocolesterolo nella cute per azione della luce solare.

L'effetto netto della vit. D consiste nell'aumento dell'assorbimento intestinale e quindi della concentrazione plasmatica di Ca^{++} e di Pi. **ipercalcemizzante**

Il PTH in associazione con il calcitriolo promuove il riassorbimento osseo, l'assorbimento intestinale di Ca^{2+} e il riassorbimento di Ca^{2+} . Tutto ciò tende a elevare le concentrazioni plasmatiche di Ca^{2+} .



Vitamina D ₃ (calcitriolo, 1,25-diidrossicolecalciferolo)	
Cellula di origine	Biosintesi complessa; vedi più avanti
Natura chimica	Steroide
Biosintesi	Vitamina D formata dall'azione dei raggi solari su precursori o ingerita con gli alimenti; convertita in due passaggi (fegato e rene) a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$
Trasporto in circolo	Legato a proteine plasmatiche
Stimolo per la sintesi	↓ Ca^{2+} . Indirettamente via PTH. La prolattina può stimolare la sintesi
Cellule e tessuti bersaglio	Intestino, osso e rene
Recettore bersaglio	Nucleare
Azione a livello dei tessuti o dell'intero organismo	↑ Ca^{2+} plasmatico
Azione a livello molecolare	Stimola la produzione di calbindina, una proteina legante il Ca^{2+} e di CaSR nella ghiandola paratiroidi. Modula il trasporto intestinale attraverso un meccanismo ancora ignoto
Regolazione a retroazione	↑ Il Ca^{2+} plasmatico blocca la secrezione di PTH

Bilancio del fosfato

Il riassorbimento di Ca^{2+} è regolato dall'ormone paratiroideo (aumenta il riass.)

Il riassorbimento di Ca^{2+} e Mg^{2+} è inversamente proporzionale a quello dei fosfati

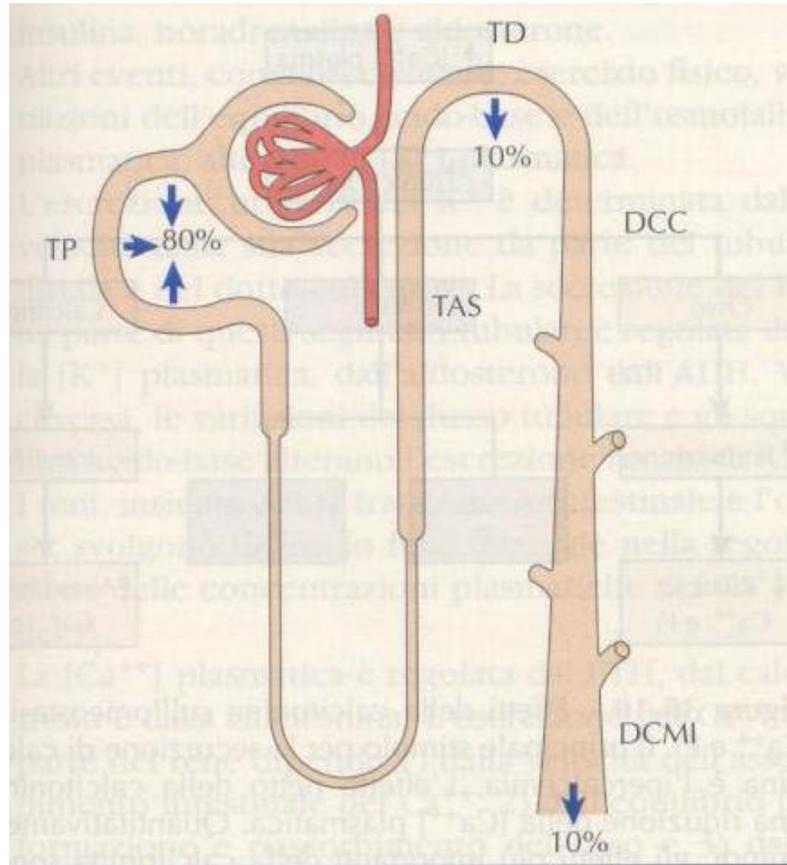


Figura 38-7 Il trasporto del P_i lungo il nefrone. Il P_i è riassorbito soprattutto a livello del tubulo prossimale. Le percentuali si riferiscono alla quantità del carico filtrato che viene riassorbita da ciascun segmento del nefrone. Viene escreto circa il 10% del P_i filtrato. *DCC*, dotto collettore della corticale; *TD*, tubulo distale; *DCMI*, dotto collettore della midollare interna; *TP*, tubulo prossimale; *TAS*, tratto ascendente spesso dell'ansa di Henle.

Potere depurativo dei reni o funzione emuntoria

Concetto di riassorbimento gradiente-limitato valido per ioni inorganici

Concetto di riassorbimento T_m-limitato valido per ioni inorganici

Sostanze-soglia (glucosio e aa): si ritrovano nelle urine solo quando la loro concentrazione plasmatica ha superato un determinato valore definito *soglia di escrezione*. Sono quelle che nei tubuli vengono riassorbite con meccanismo T_m-limitato

Sostanza non-soglia (Na⁺, Cl⁻, H₂O, urea): si trovano nelle urine indipendentemente dalla loro concentrazione plasmatica

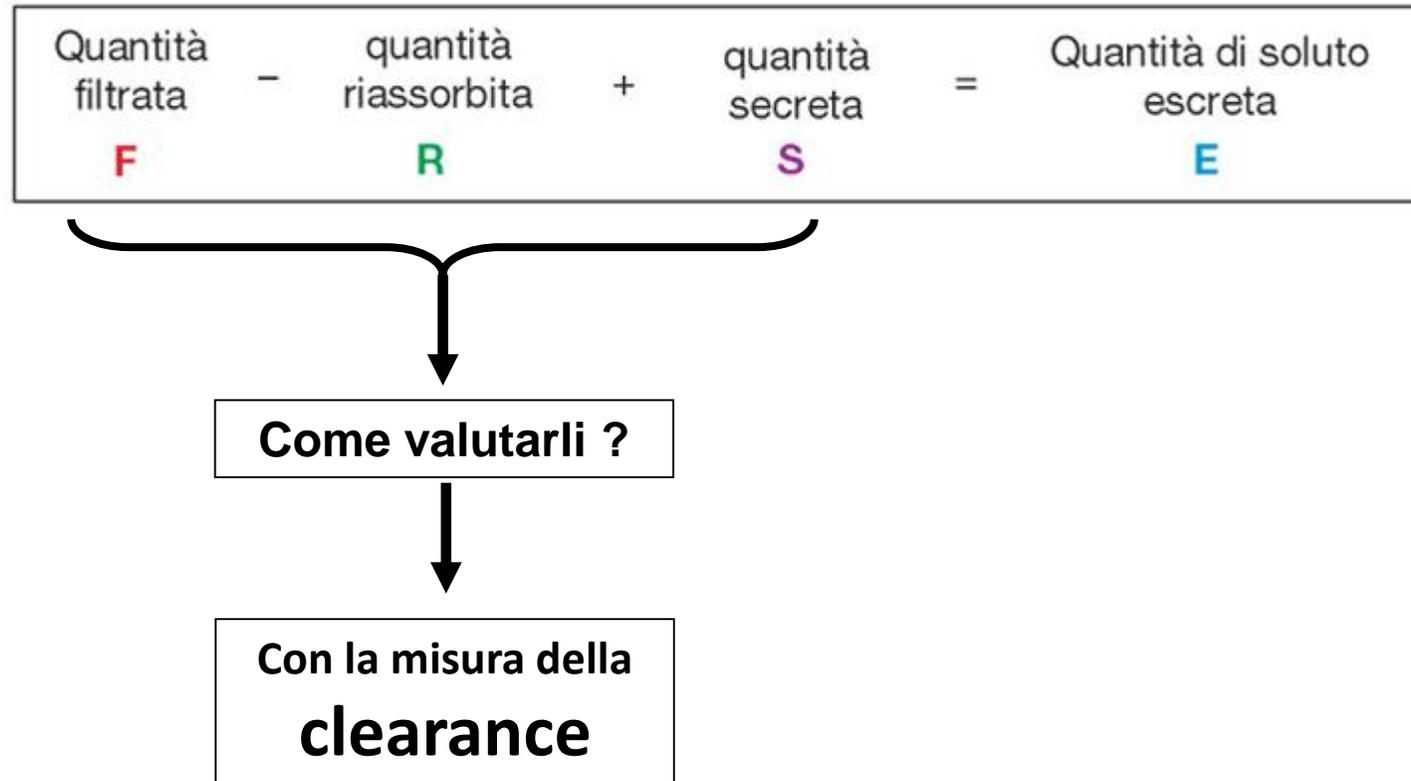
Come fanno i medici a valutare la funzionalità renale di un paziente?

Come fanno le industrie farmaceutiche a fornire informazioni complete relative al bilancio renale di un composto da immettere sul mercato?



E' stata sviluppata una tecnica che permette di valutare la funzione ESCRETORIA renale e alcuni parametri di base della funzione renale (VFG, FPR, FER), dalla semplice analisi di sangue ed urine

Escrezione



La velocità di escrezione di una sostanza dipende da:

1. sua velocità di filtrazione VFG
2. se la sostanza è sottoposta a riassorbimento, secrezione o a entrambi i processi durante il suo passaggio nel tubulo.

Clearance renale è un metodo per quantificare la funzionalità renale

La Clearance renale di una sostanza misura il volume di plasma che viene completamente depurato di una certa sostanza nell'unità di tempo dai reni. La depurazione avviene combinando i due processi della filtrazione glomerulare e della secrezione tubulare.

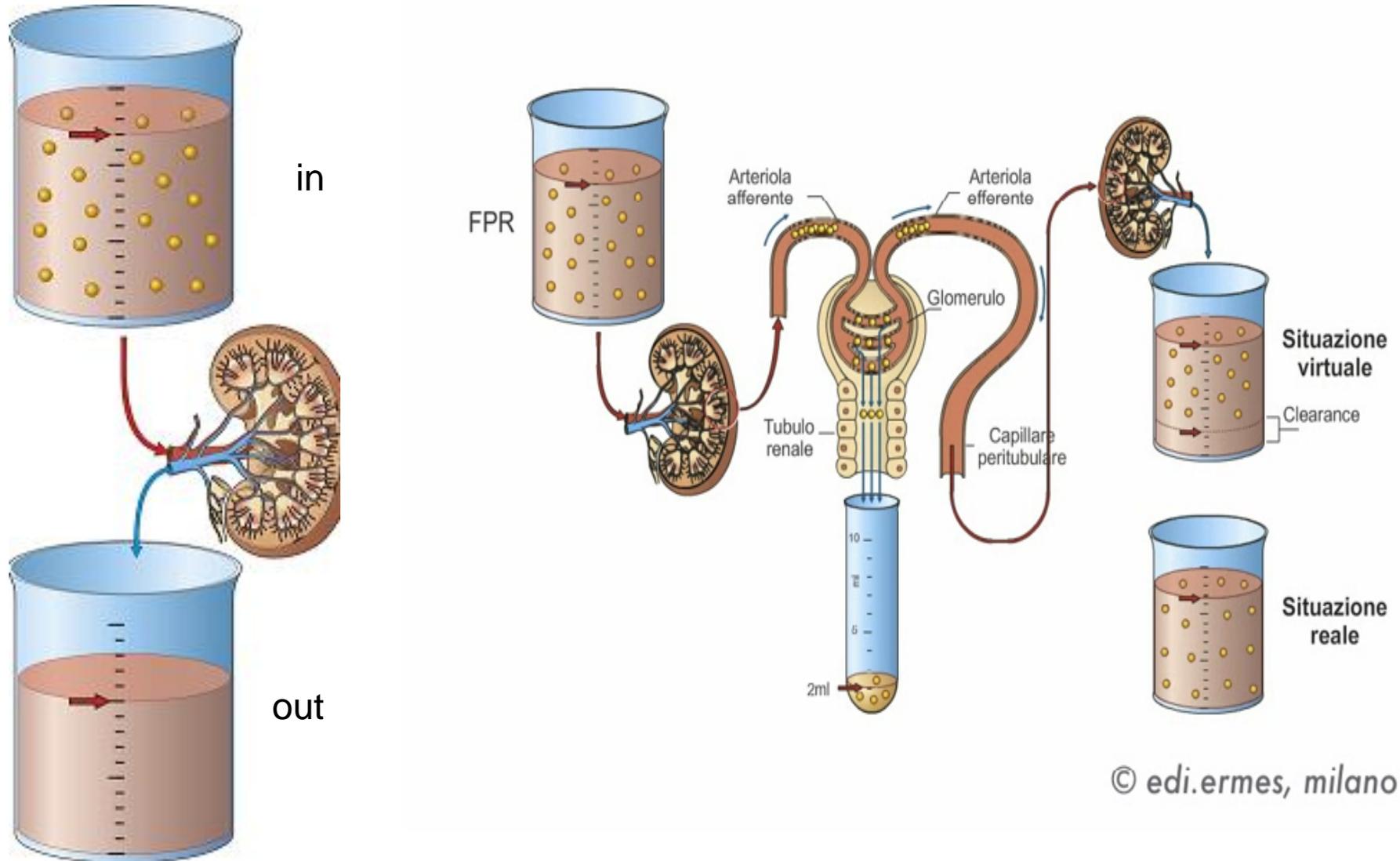
La CR è quindi un indice dell'efficacia con cui i reni eliminano sostanze.

E' una modalità indiretta di pensare all'escrezione di una sostanza.

Non sarebbe più semplice dire "quanta sostanza X è stata escreta"?

Es: la clearance avrebbe lo stesso valore nel caso in cui i reni estraggano completamente una stessa sostanza da un determinato volume di plasma oppure ne estraggono il 50% da un volume di plasma doppio

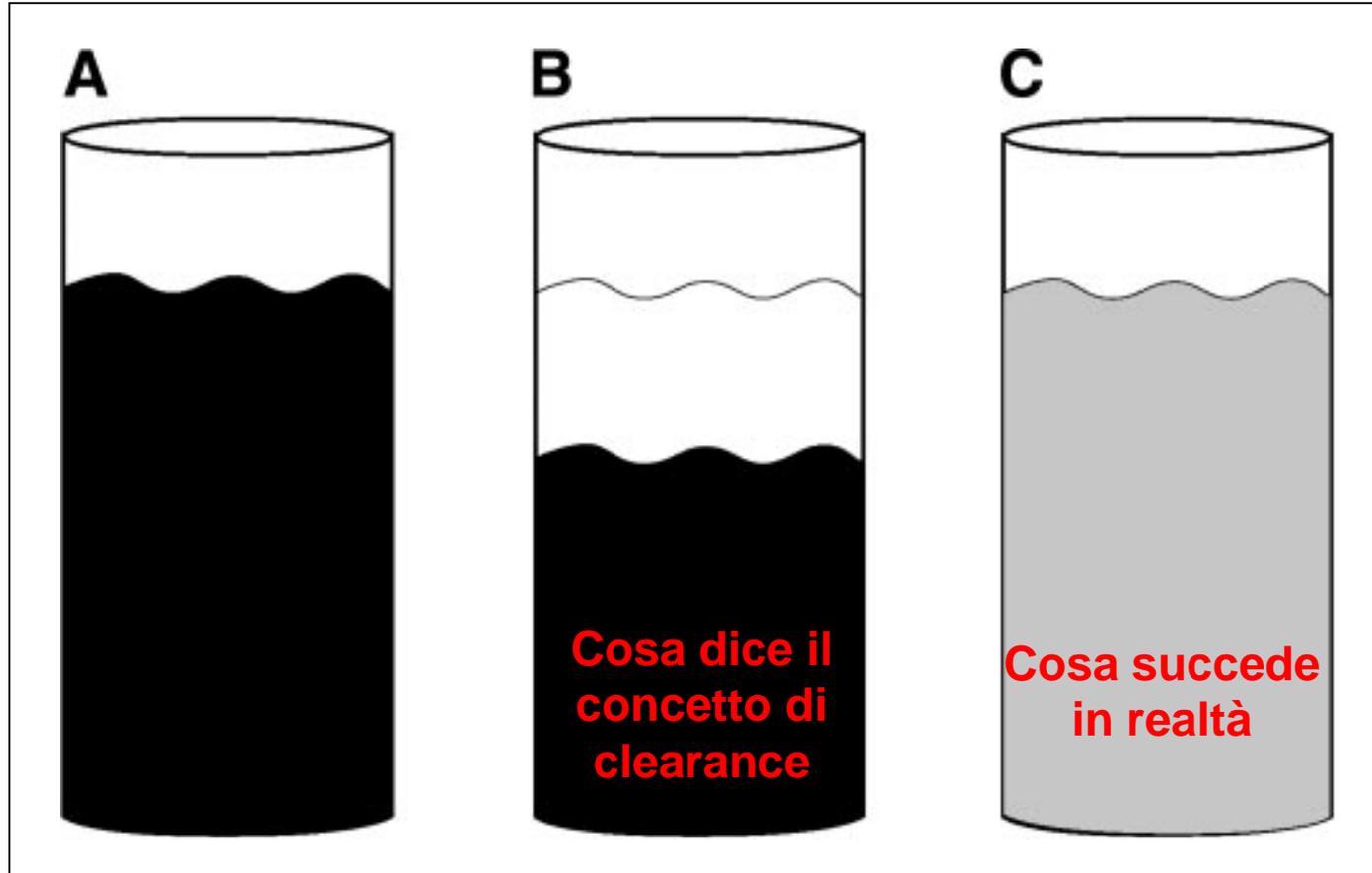
L'estrazione della sostanza può essere completa o parziale. In quest'ultimo caso la clearance non è un volume "reale", ma "virtuale", è il volume teorico di plasma che sarebbe stato depurato dalla sostanza nello stesso tempo.



**Plasma prima di
essere processato
dai reni**

**Plasma dopo
essere stato
processato dai
reni**

**Plasma dopo
essere stato
processato dai
reni**



La quantità di una sostanza che i reni eliminano dal plasma Q_{xP} si ritrova tutta nelle urine Q_{xU}

$$Q_{xP} = Q_{xU} \text{ (mg/min)}$$

$$C_x * [x]_P = [x]_U * V_U$$

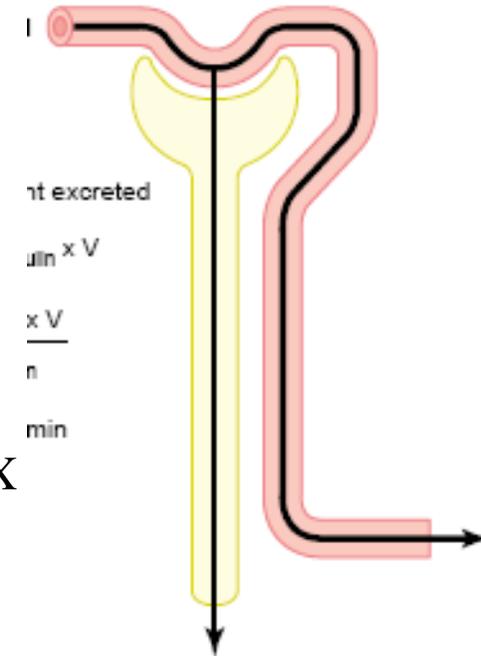
$$C_x \text{ (ml/min)} = [x]_U * V_U / [x]_P$$

C_x (ml/min) = clearance renale, vol plasma depurato da sostanza X

$[x]_U$ (mg/ml) = concentrazione di x nelle urine

V_U (ml/min) = flusso urinario, velocità di formazione delle urine

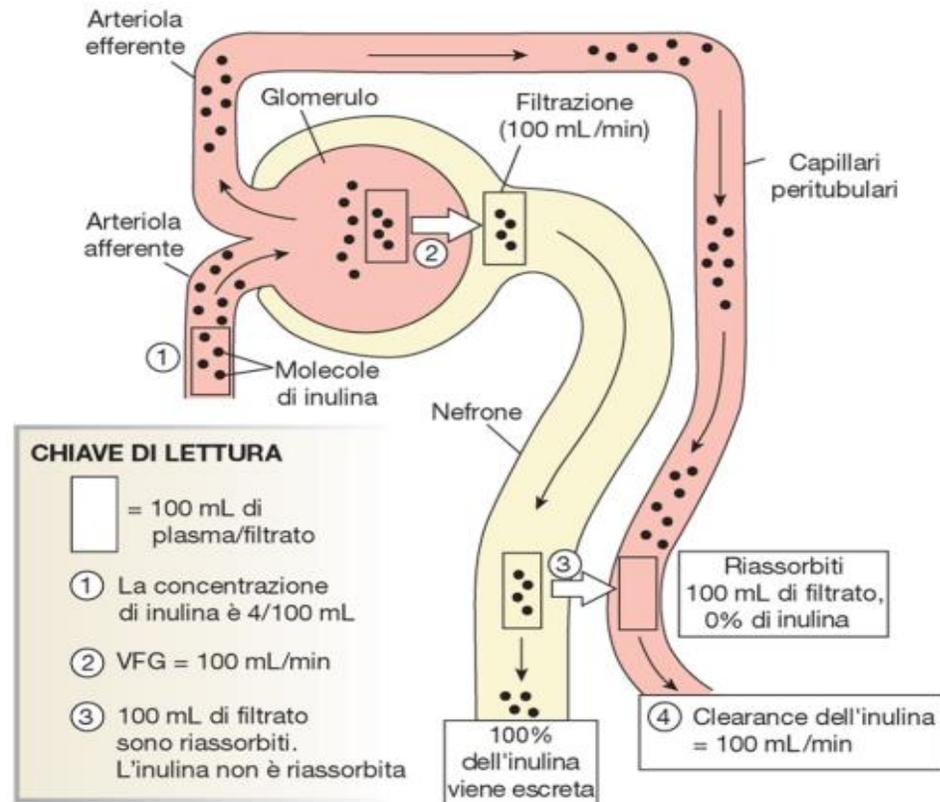
$[x]_P$ (mg/ml) = concentrazione di x nel plasma



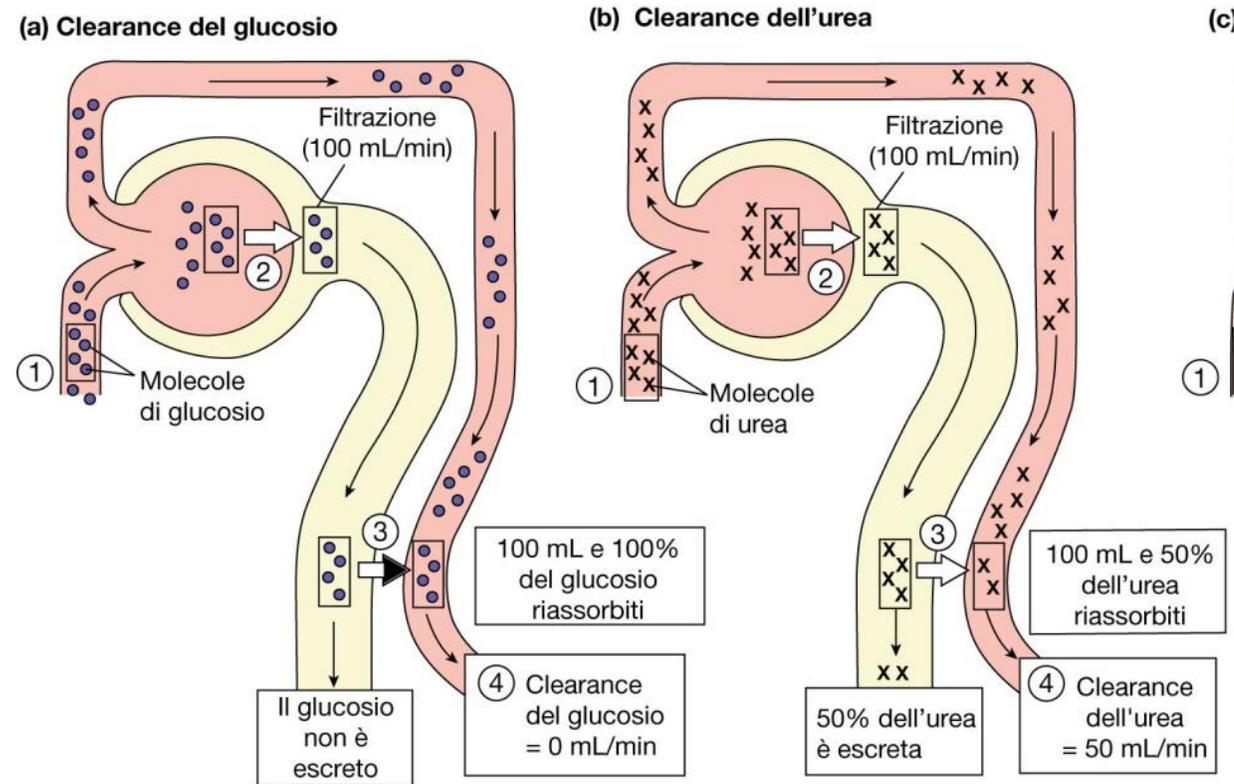
3 condizioni:

- 1) Se una sostanza filtra liberamente e non viene né secreta né riassorbita si troverà tutta nelle urine, quindi → il volume di plasma depurato sarà uguale al volume di sangue filtrato
- 2) Se la sostanza filtra liberamente e viene in parte (o totalmente) riassorbita → la quantità di sostanza nell'urina sarà inferiore a quella filtrata → il volume di plasma depurato sarà inferiore al volume di plasma filtrato in 1 min
- 3) Se la sostanza filtra liberamente e viene in parte (o totalmente) secreta la quantità che si trova nelle urine sarà maggiore e quindi sarà depurato un volume di plasma maggiore rispetto al plasma filtrato

1 caso: inulina una sostanza **filtra liberamente e non viene né secreta né riassorbita** si troverà tutta nelle urine,

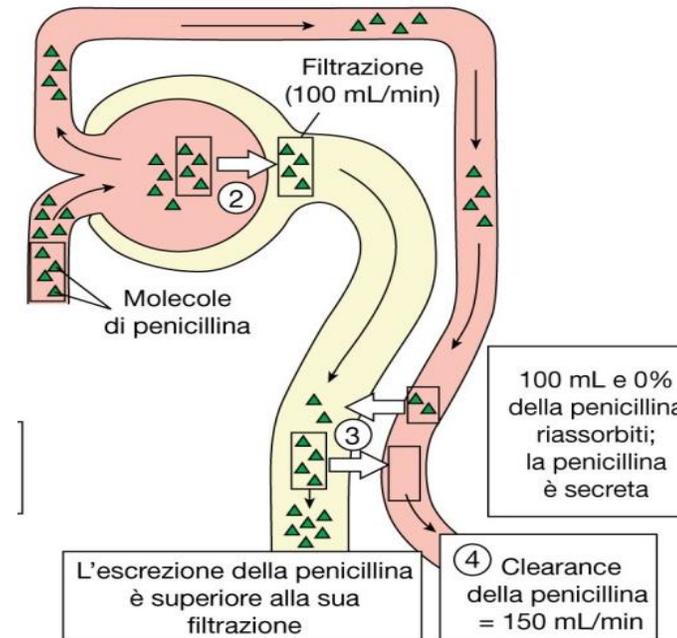


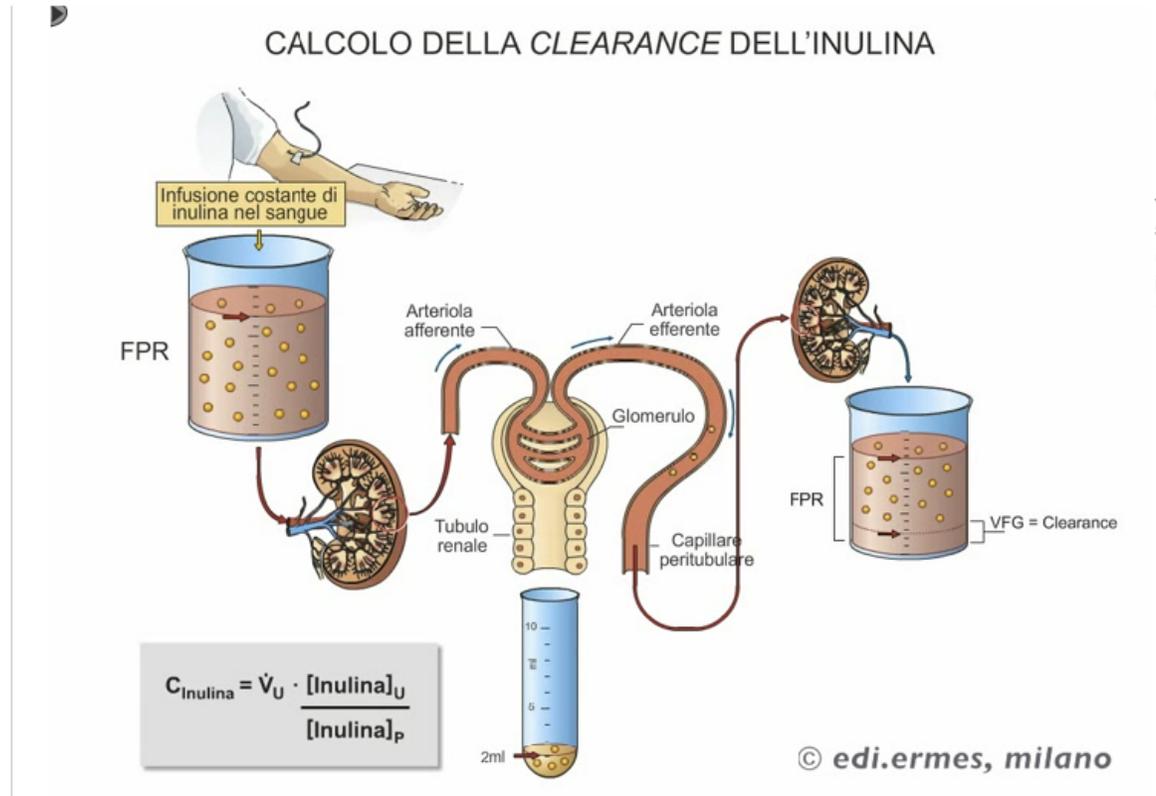
2 caso: Una sostanza viene riassorbita ma non secreta e torna parzialmente (es. Urea) o totalmente (es. Glucosio) nel plasma, la sua **clerance** sarà sempre inferiore alla VFG (glucosio è tutto riassorbito e la sua **clerance = 0**)



3 caso: Una sostanza filtra liberamente e viene parzialmente o totalmente secreta, la quantità che si trova nelle urine sarà maggiore e quindi sarà depurato un volume di plasma maggiore rispetto al plasma filtrato, la $CR > VFG$ (PAI: $CR = FPR$, penicillina)

c) Clearance della penicillina

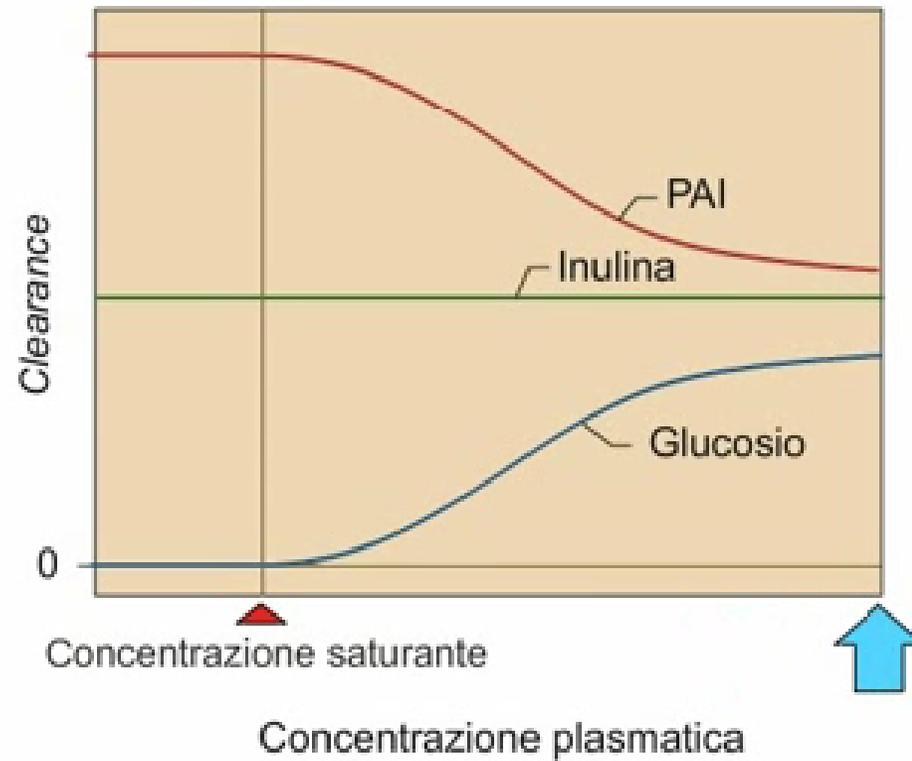




la quantità che viene filtrata ed escreta aumenterà con l'aumentare della concentrazione plasmatica MA il volume di fluido che viene filtrato NON cambia. QUINDI il volume di fluido che viene depurato da quella sostanza, la **clearance**, non viene modificata.

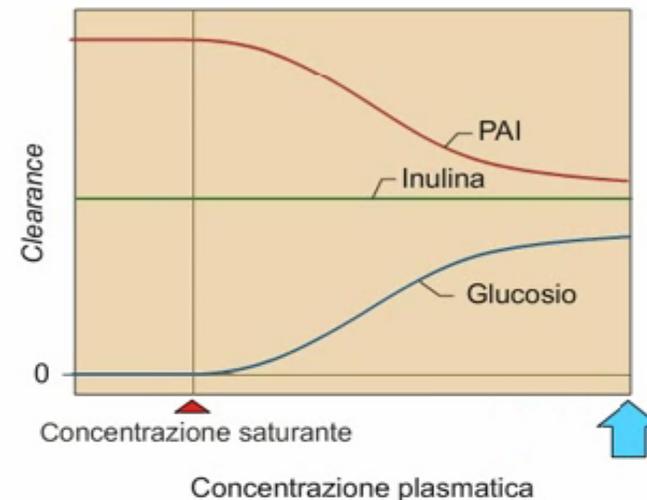
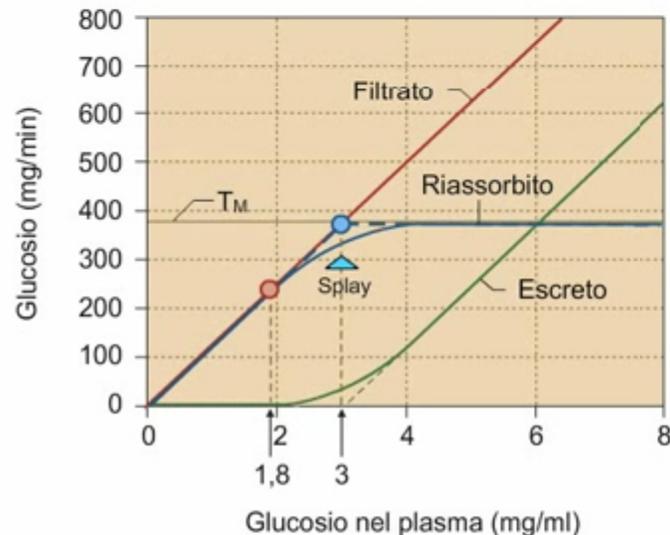
$$Cx \text{ (ml/min)} = [x]U * VU / [x]P \rightarrow [x]U \text{ e } [x]P \text{ variano proporzionalmente}$$

RELAZIONE TRA CLEARANCE E CONCENTRAZIONE PLASMATICA: GLUCOSIO

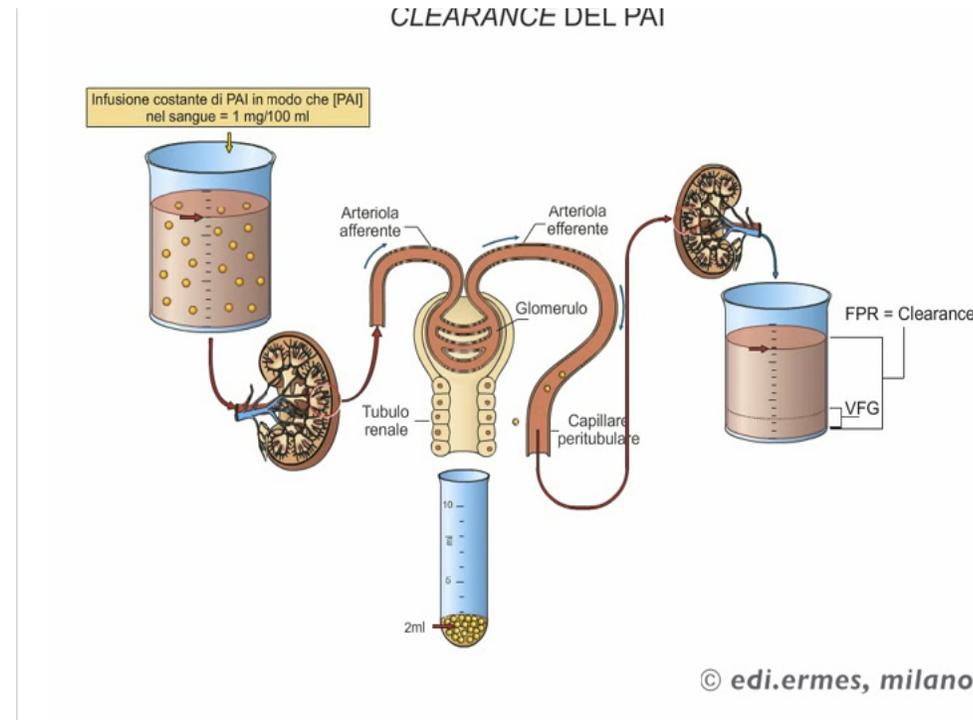


Per le sostanze che vengono riassorbite (**glucosio**), quando aumenta la concentrazione plasmatica aumenta anche la quantità di sostanza filtrata. Di conseguenza il processo di trasporto diventa saturo, quindi una più grande frazione di sostanza filtrata non viene riassorbita e viene escreta. Una frazione più grande del fluido filtrato ritorna alla circolazione sanguigna depurato da tale sostanza, ciò significa che **la clearance aumenta**.

C_x (ml/min) = $[x]_U * V_U / [x]_P \rightarrow [x]_U$ è costante (= 0) fino alla soglia di escrezione poi aumenta all'aumentare di $[x]_P$.

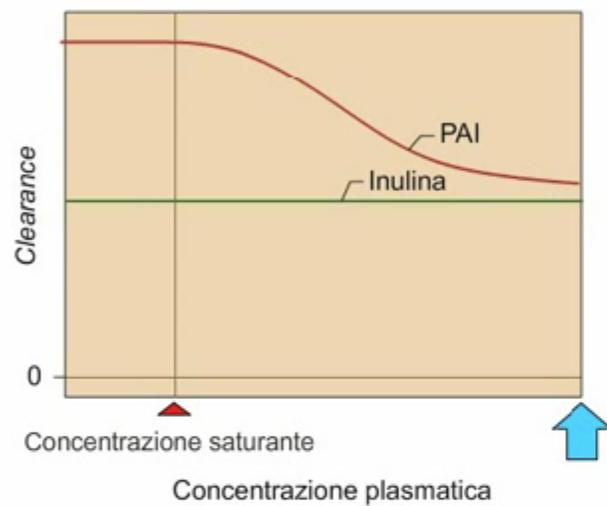


Quando la concentrazione plasmatica di una sostanza secreta (**PAI**) aumenta, il trasporto attraverso l'epitelio tubulare si satura, quindi una più piccola frazione della quantità totale di tale sostanza nel sangue viene secreta nei tubuli. Diminuisce quindi il volume di plasma depurato da questa sostanza (*clearance*).



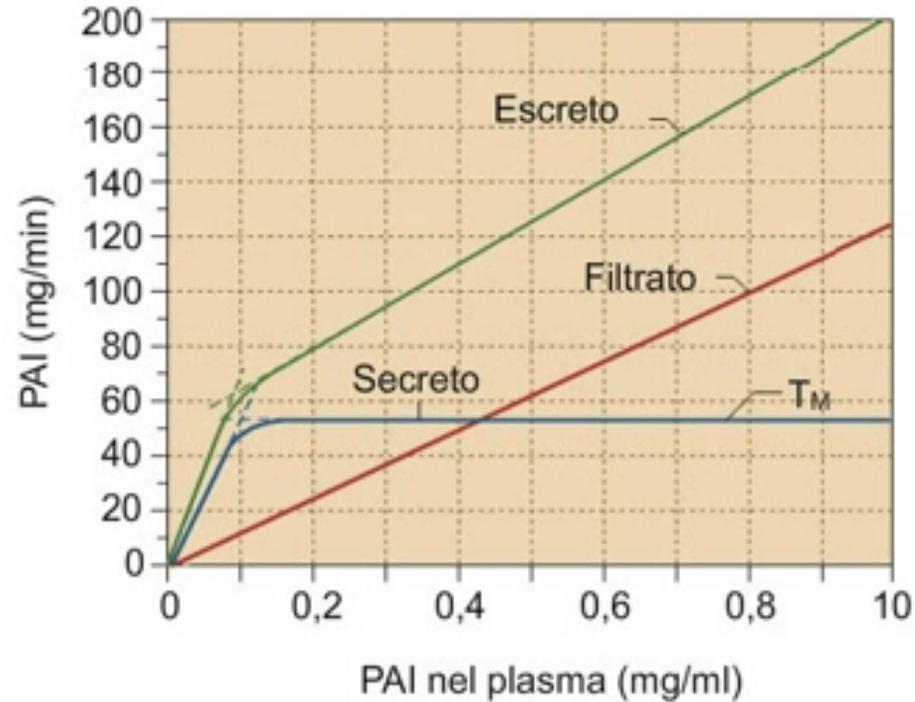
$C_x \text{ (ml/min)} = [x]U * VU / [x]P \rightarrow [x]U \text{ è costante (valore max). Quando si raggiunge il valore di } T_m \text{ per l'escrezione pur aumentando la } [x]P \text{ una percentuale progressivamente inferiore di sostanza verrà secreta nelle urine.}$

RELAZIONE TRA *CLEARANCE* E CONCENTRAZIONE PLASMATICA: PAI



$$C_{PAI} = \dot{V}_U \cdot \frac{[PAI]_U}{[PAI]_P}$$

Come si misura il FER? Misura della clearance del PAI



Infusione PAI in modo che [PAI] nel sangue = 1 mg/100ml. Deve comunque essere < a 20 mg/100ml .Al valore di clearance ottenuto viene aggiunto un 10% corrispondente alla quantità che rimane nel sangue venoso refluo dai reni.

Clearance PAI = 590 ml/min +10% = 650 ml/min (FPR)

FER = FPR /0.55 = 1200 ml/min

Il calcolo della clearance è semplice:

la quantità di una sostanza (x) che i reni allontanano dal plasma nell'unità di tempo (QxP) si ritrova per intero nell'urina (QxU) e quindi deve sussistere l'uguaglianza:

$$QxU = QxP$$

conc. sostanza nell'urina volume urina/min conc. sostanza nel plasma

$$U_x \cdot V_u = C_x \cdot P_x$$

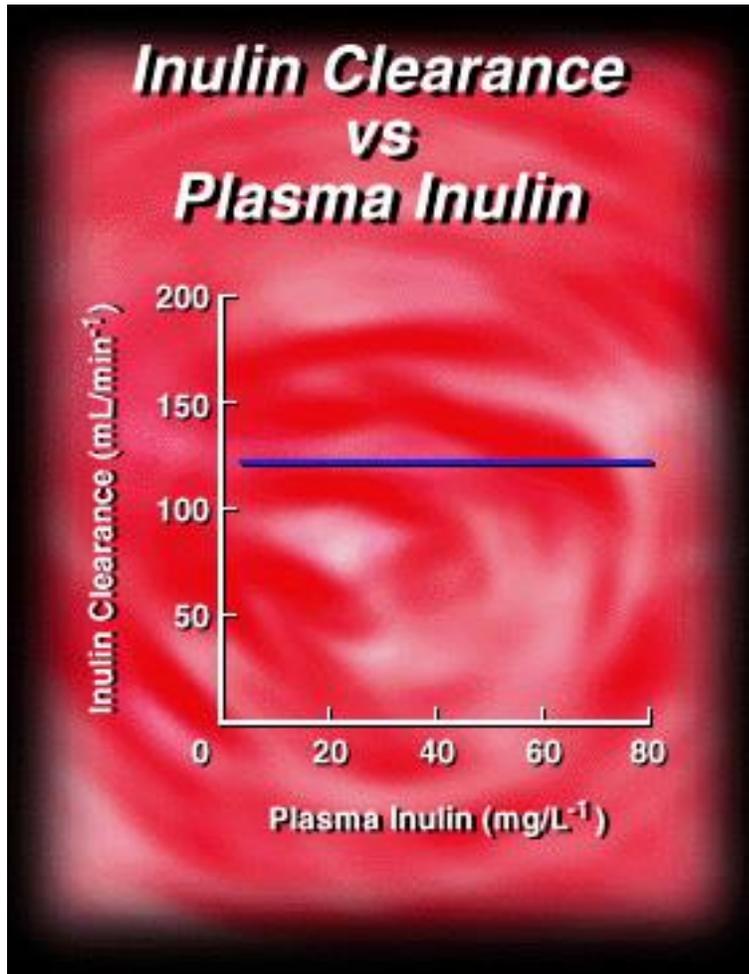
Volume di plasma depurato (clearance)

$$C_x = \frac{U_x \cdot V_u}{P_x}$$

Queste due quantità sono date dal prodotto delle concentrazioni plasmatica e urinaria per i rispettivi volumi

Come si misura la VFG ? Misura della clearance dell'inulina

La sostanza ideale per il calcolo della VFG è l'INULINA perché è una sostanza che viene filtrata ma non riassorbita né secreta. → quindi la VFG è uguale alla clearance di questa sostanza. La clearance dell'inulina è ≈ 125 ml /min



Inulina è un polimero del fruttosio con PM 5200 e si ricava dai tuberi di dalia

METODO DIAGNOSICO

Per via endovenosa → dose di carico poi infusione continua per mantenere costante la concentrazione ematica.

Dopo che l'inulina si è equilibrata con i liquidi del corpo si raccoglie urina in un determinato periodo di tempo (possibilmente con catetere) . A metà di questo periodo si preleva un campione di sangue.

Es. $C_x = U_x * V / P_x$

$U_{IN} = 37$ mg/ml $V = 0.95$ ml/min $P_{IN} = 0.24$ mg/ml

$C_{IN} = 37 * 0.95 / 0.24 = 146$ ml/min