

Corso integrato: ANATOMIA e FISIOLOGIA

FISIOLOGIA APPLICATA

Fisiologia del sistema urinario

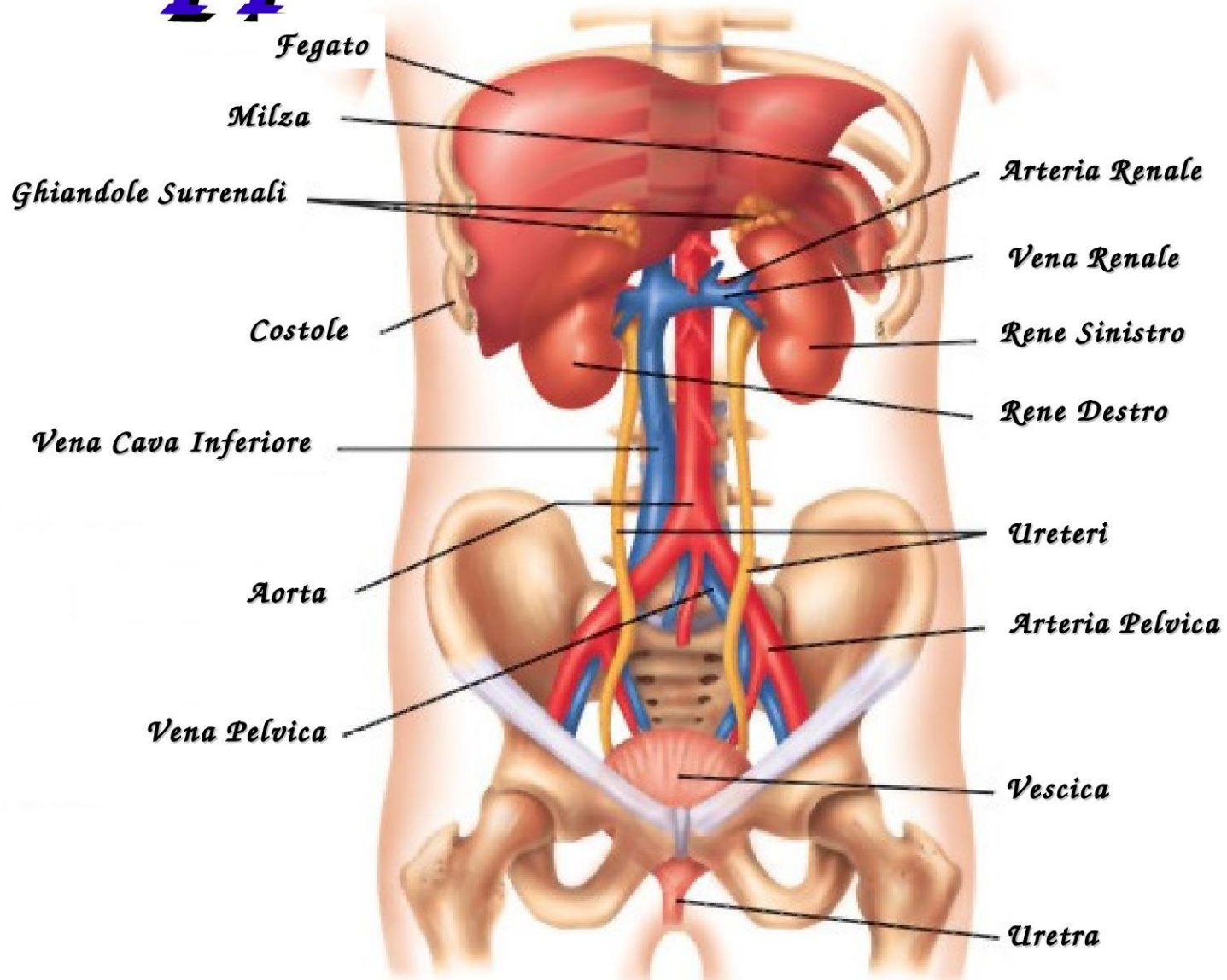
GB Lobreglio

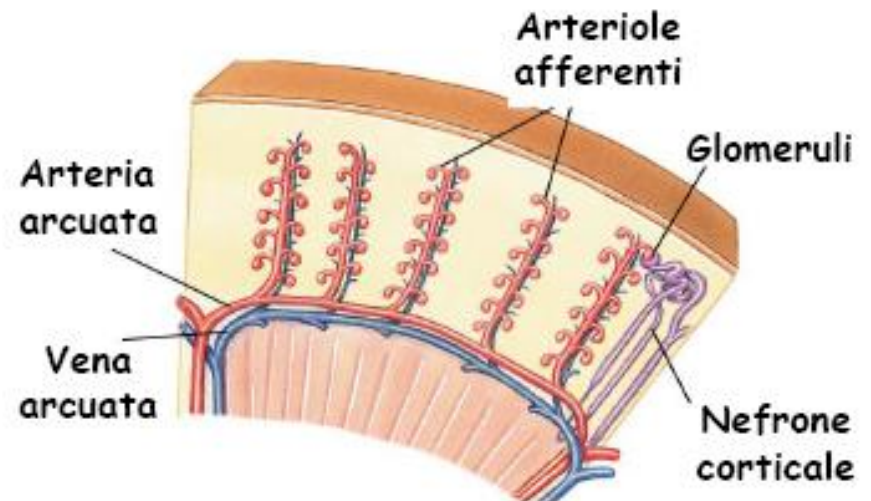
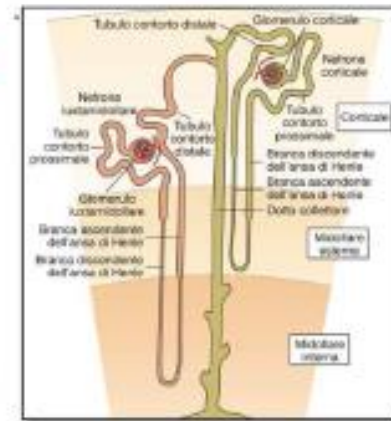
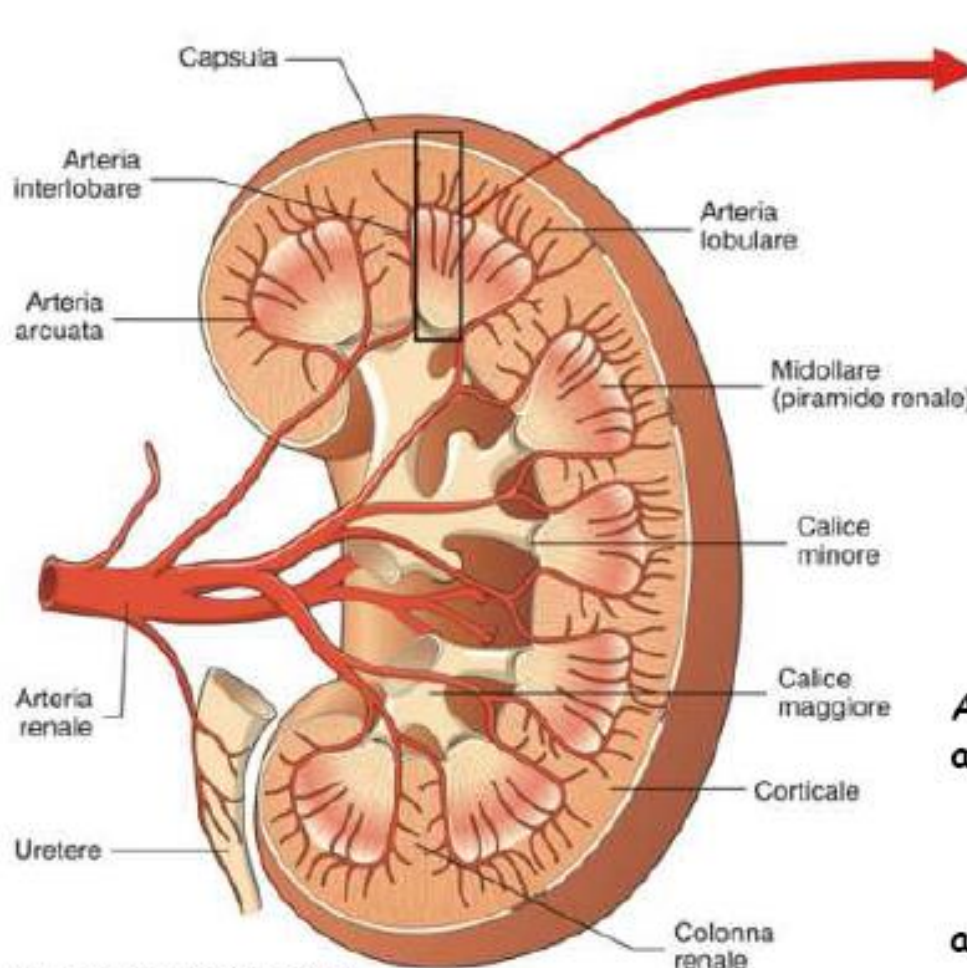
*U.O.C. PATOLOGIA CLINICA
ASL LECCE P.O. "VITO FAZZI"*

Funzioni del rene

- **Escrezione di prodotti finali dei processi metabolici**
 - Creatinina e urea, acido urico, farmaci, composti tossici, antibiotici
- **Regolazione della concentrazione plasmatica di numerosi ioni**
 - Sodio, potassio, cloro, bicarbonato, calcio, fosfato, magnesio, solfato
- **Regolazione della pressione osmotica dei liquidi extracellulari**
- **Regolazione dei volumi dei liquidi corporei e della pressione arteriosa**
- **Regolazione dell'equilibrio acido-base**
- **Sintesi di varie sostanze**
 - Ioni ammonio, glucosio, prostaglandini, trombossano, callicreina
- **Sintesi e degradazione di ormoni**
 - Eritropoietina, 1,25-diidrossi vitamina D, renina; degradazione di insulina, glucagone, ormone paratiroideo

Apparato Urinario

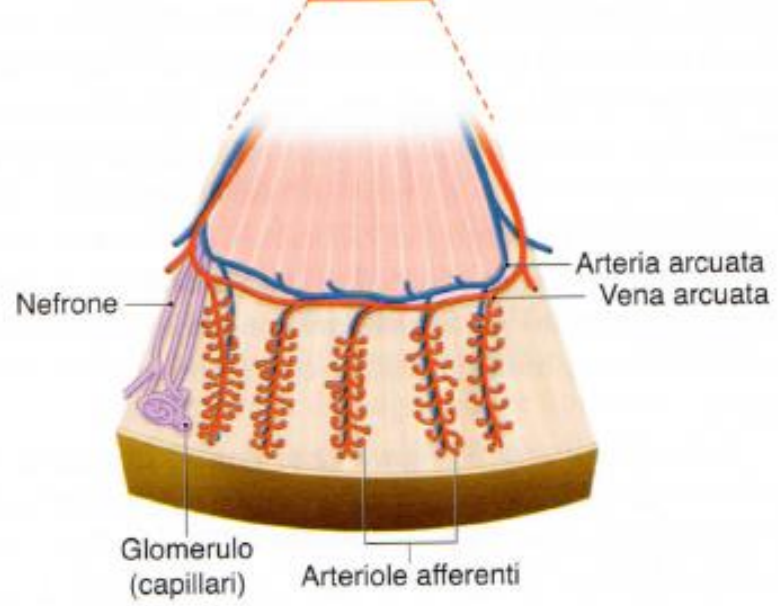
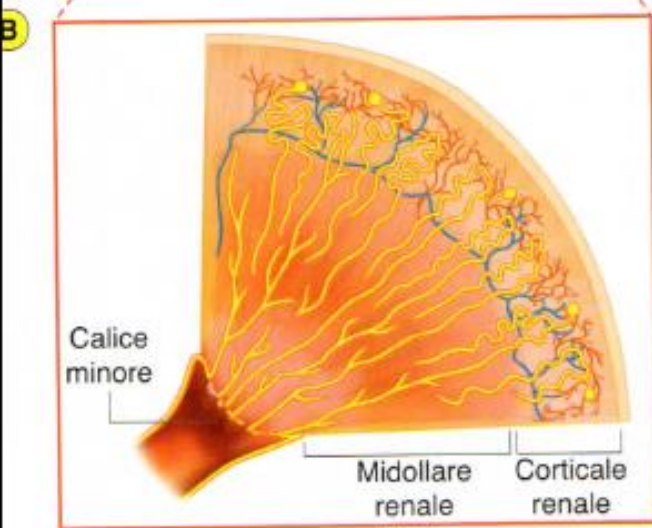
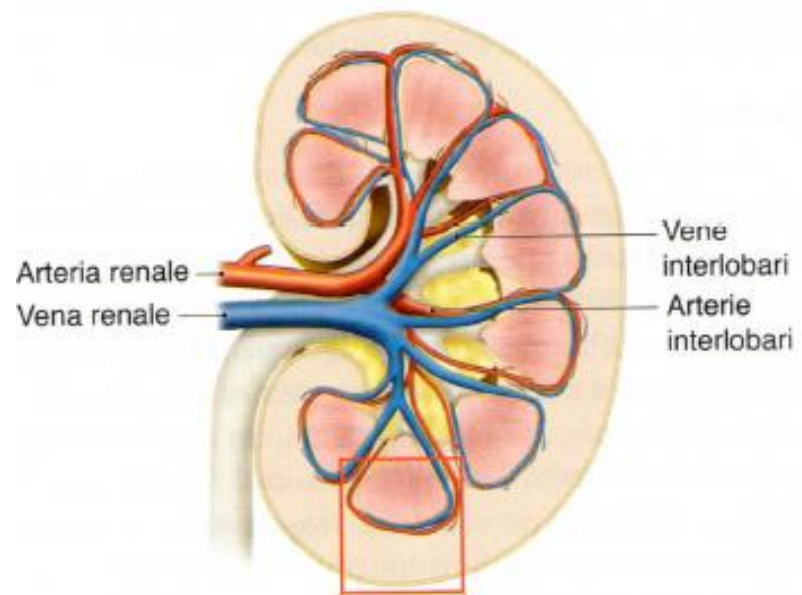
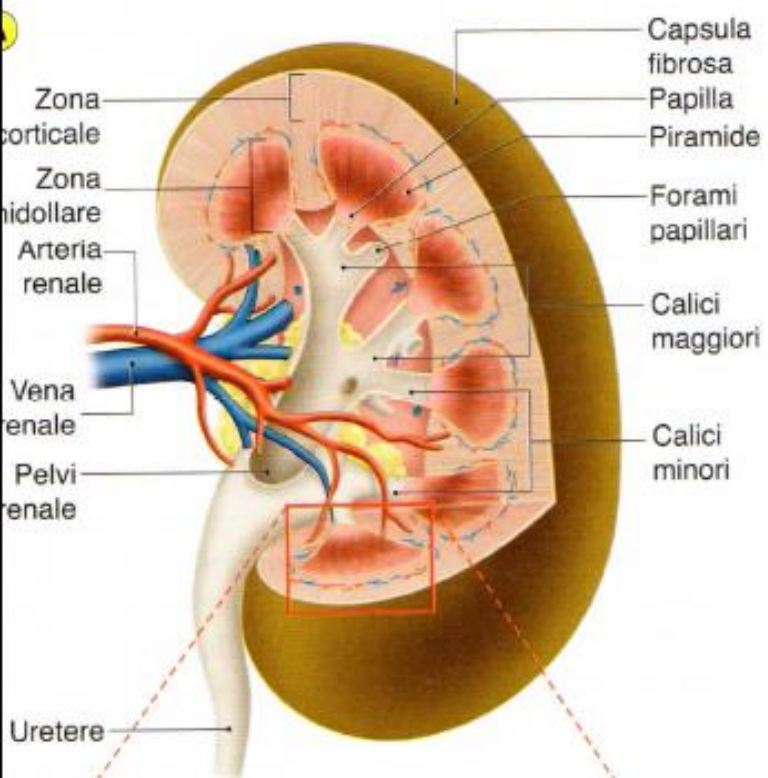




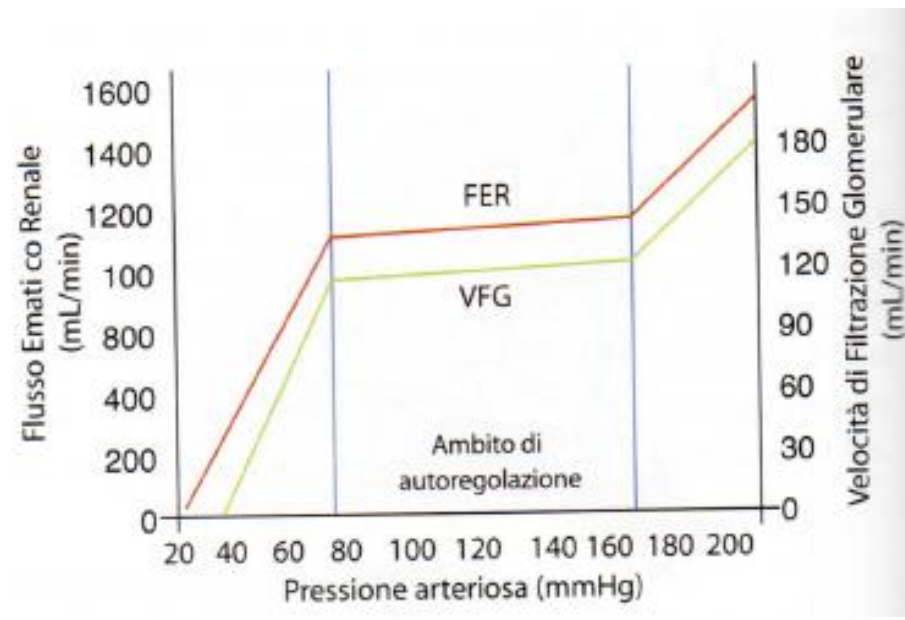
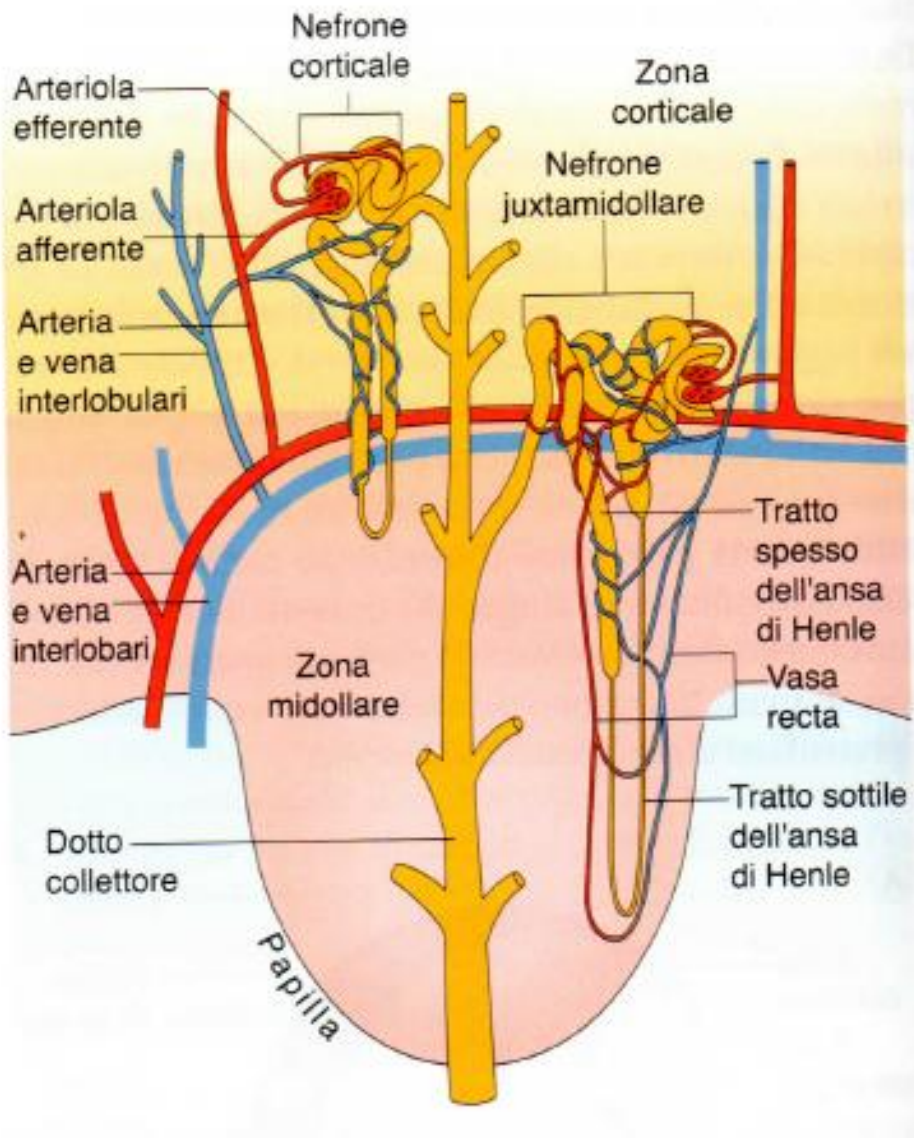
© 2005 edi.ermes milano

Flusso ematico renale (**FER**) = 1200 ml/min (~21% gittata cardiaca).

- 90% corticale
- 10% midollare



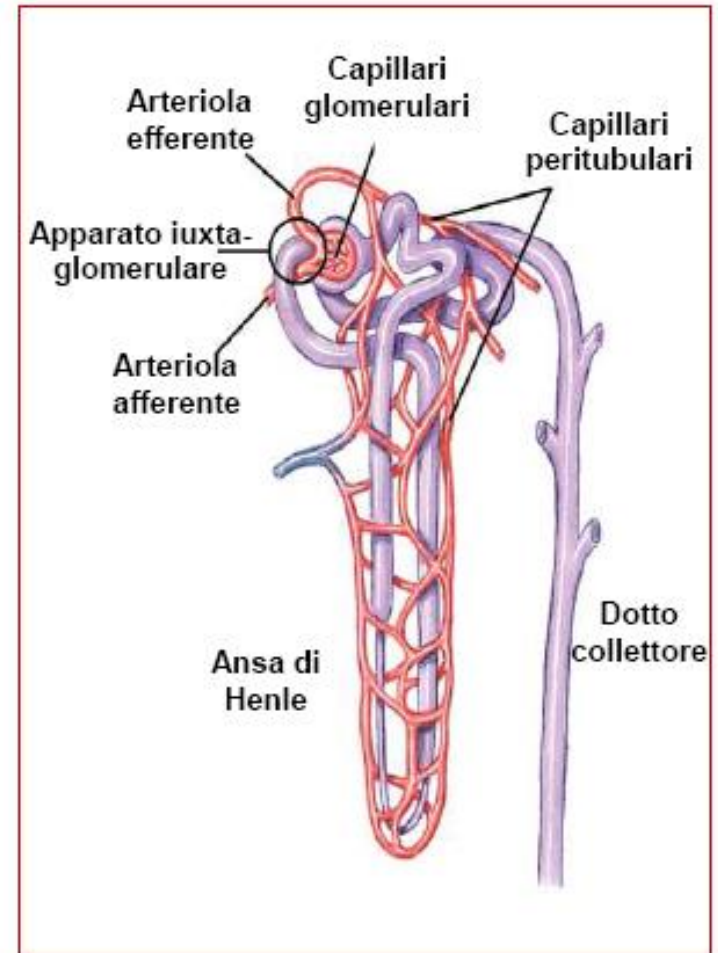
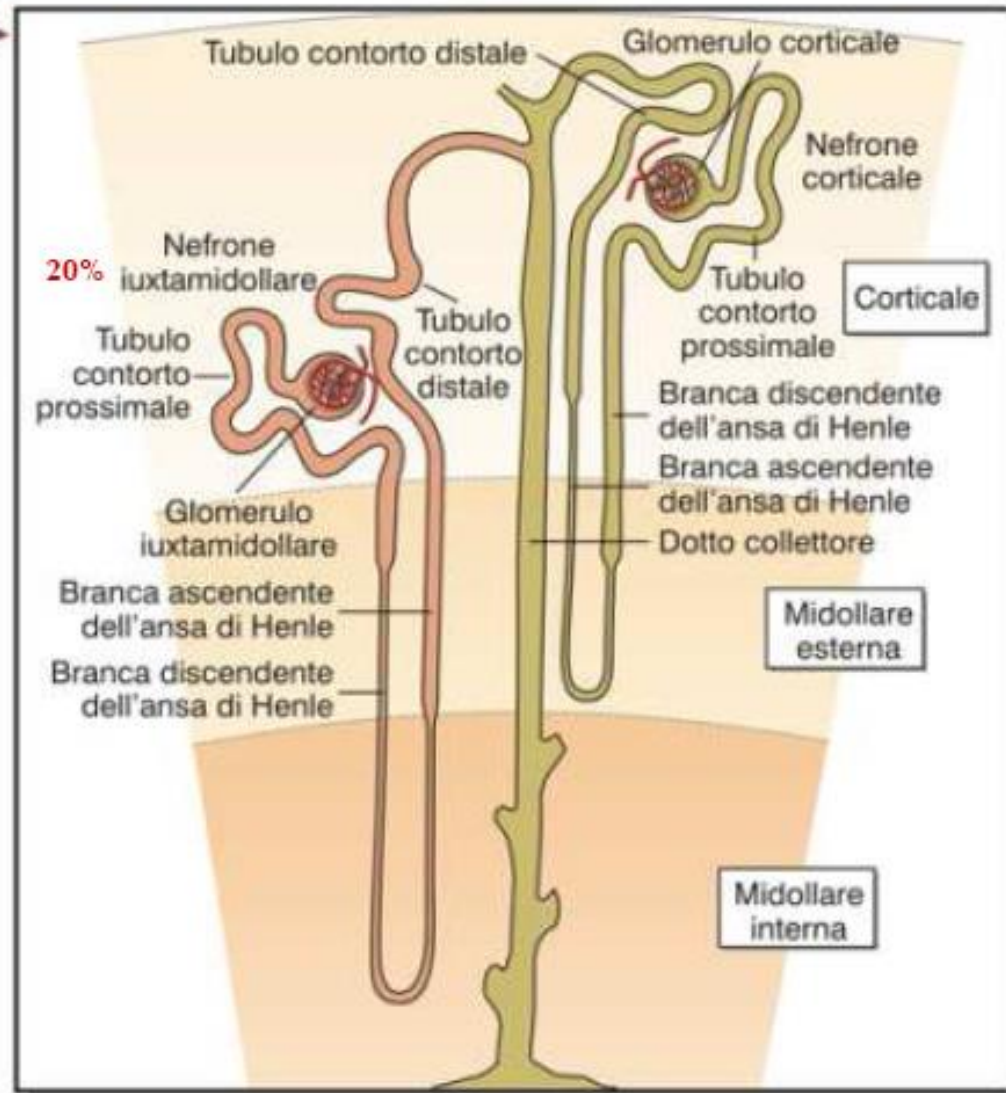
Struttura anatomica del rene e della circolazione sanguigna



Autoregolazione del flusso ematico renale (FER). FER rimane costante nonostante la variazione della pressione arteriosa; di conseguenza viene mantenuta costante anche la velocità di filtrazione glomerulare (VFG)

Relazioni tra i vasi sanguigni e i nefroni corticali e iuxtamidollari, i cui vasa recta decorrono parallelamente all'ansa di Henle

Le funzioni del rene si esplicano a livello del nefrone

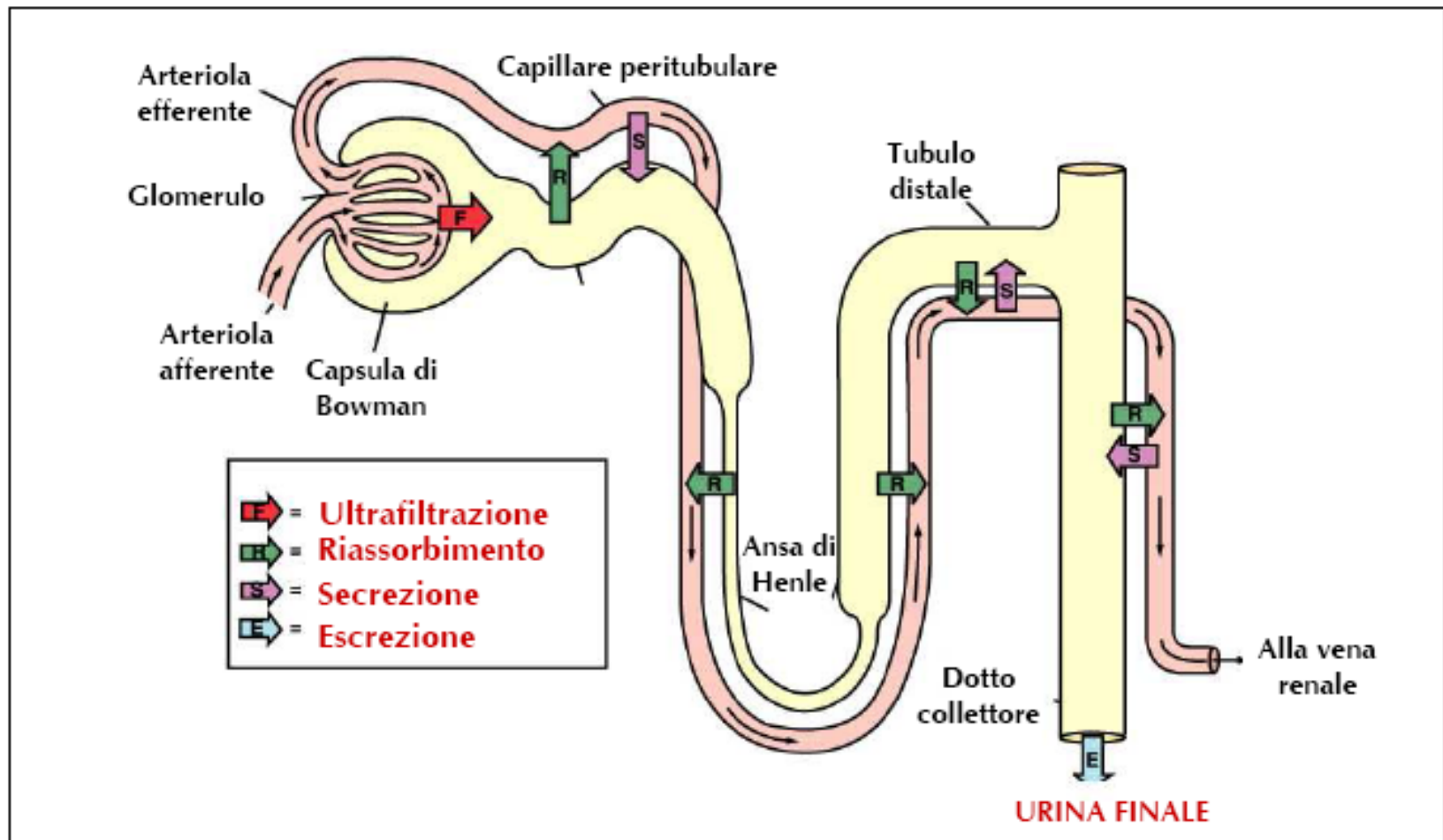


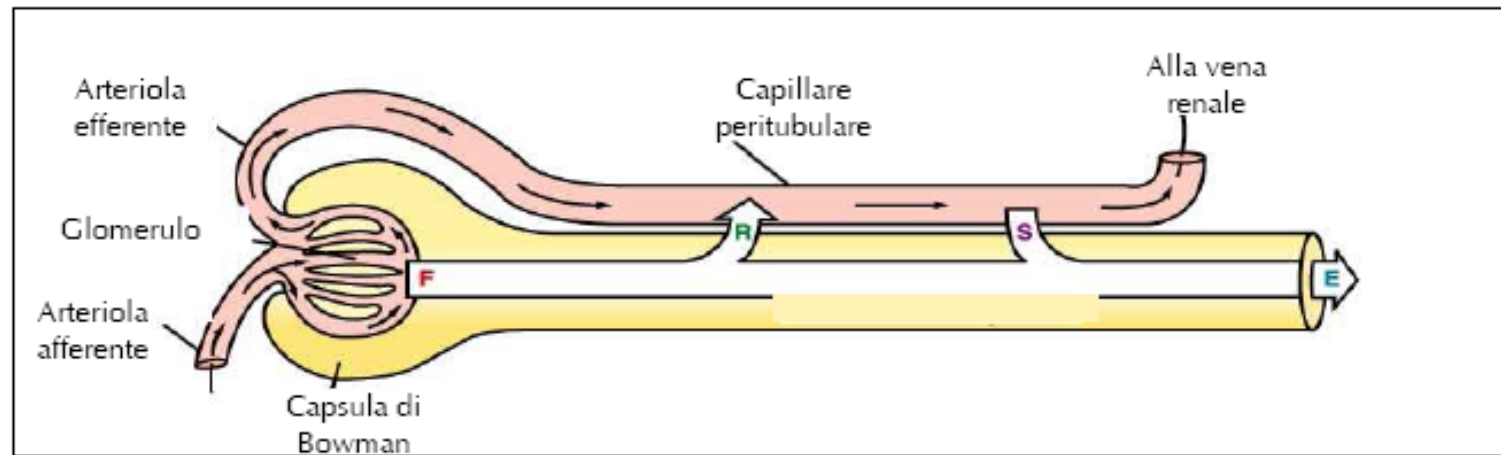
**Doppia capillarizzazione:
capillari glomerulari +
capillari peritubulari**

Ogni rene umano è formato da circa 1 milione di nefroni; la diuresi può risultare ancora normale quando il 40-50% dei nefroni è inefficiente

Nel nefrone si realizzano 3 processi, che portano alla formazione dell'urina:

- **Ultrafiltrazione (glomerulo)**
- **Riassorbimento (tubuli)**
- **Secrezione (tubuli)**





La quantità di qualsiasi sostanza presente nell'urina (**carico escreto**) è il risultato della seguente espressione:

Carico Escreto (E) =

Carico Filtrato (F) – Carico Riassorbito (R) + Carico Secretato (S)

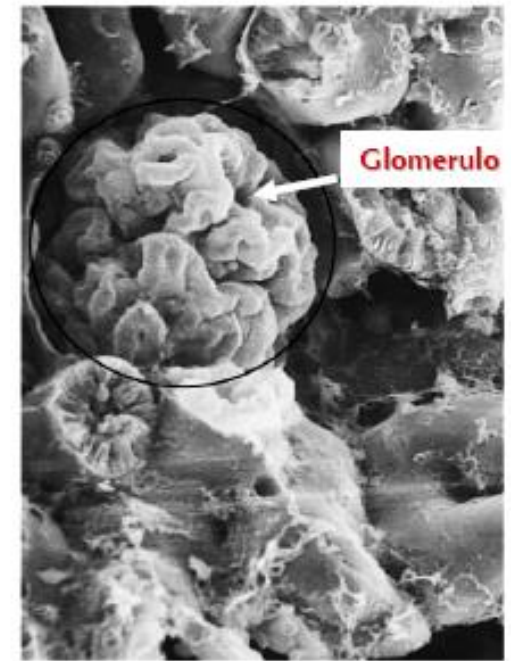
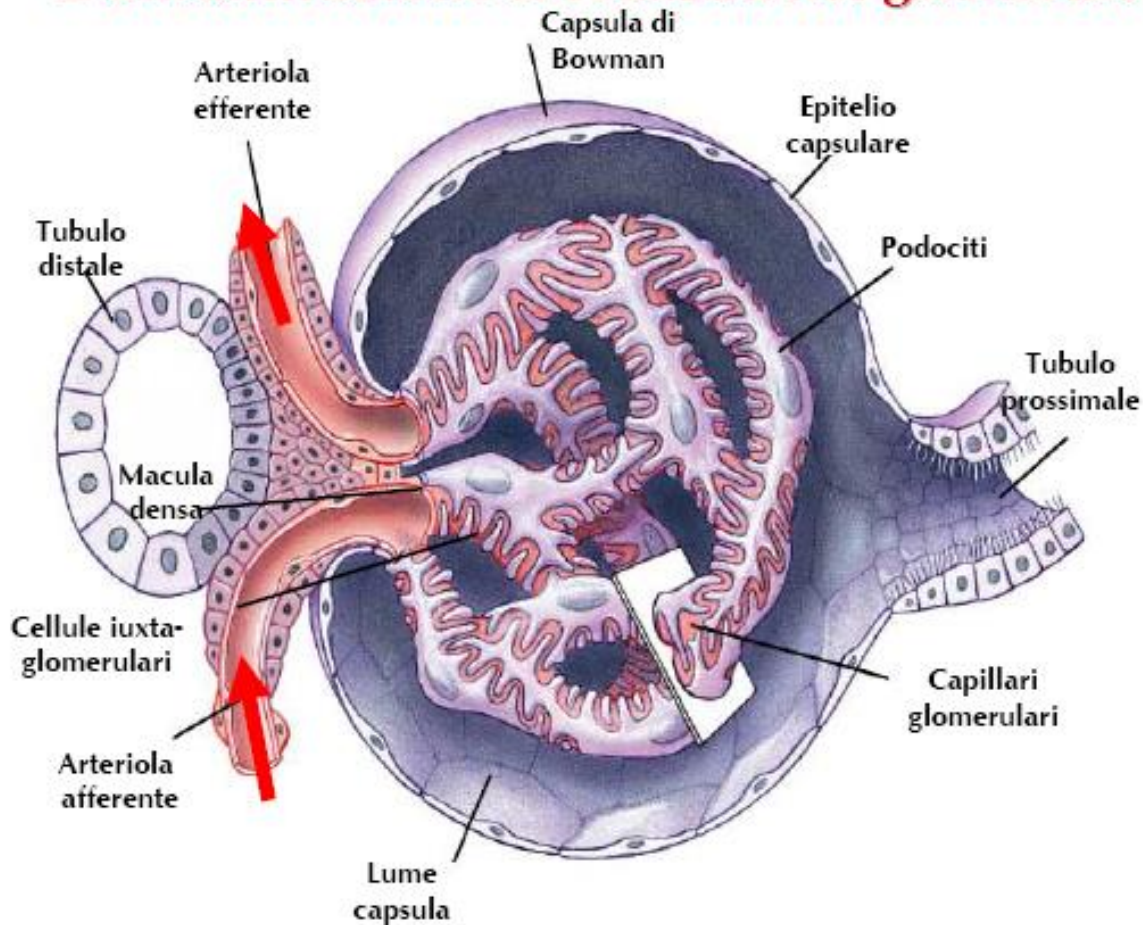
Perché per eliminare dal circolo le sostanze in eccesso, o tossiche è richiesta ultrafiltrazione e non è sufficiente la sola secrezione?

Perché l'ultrafiltrazione permette:

- Uscita più rapida delle sostanze dal circolo.
- Risparmio energetico, perché utilizza un processo fisico che sfrutta l'energia pressoria creata dal cuore.

L'ultrafiltrazione impone però riassorbimento per recuperare le sostanze utili all'organismo e quindi un lavoro metabolico per le cellule tubulari.

L'ultrafiltrazione si realizza nel glomerulo



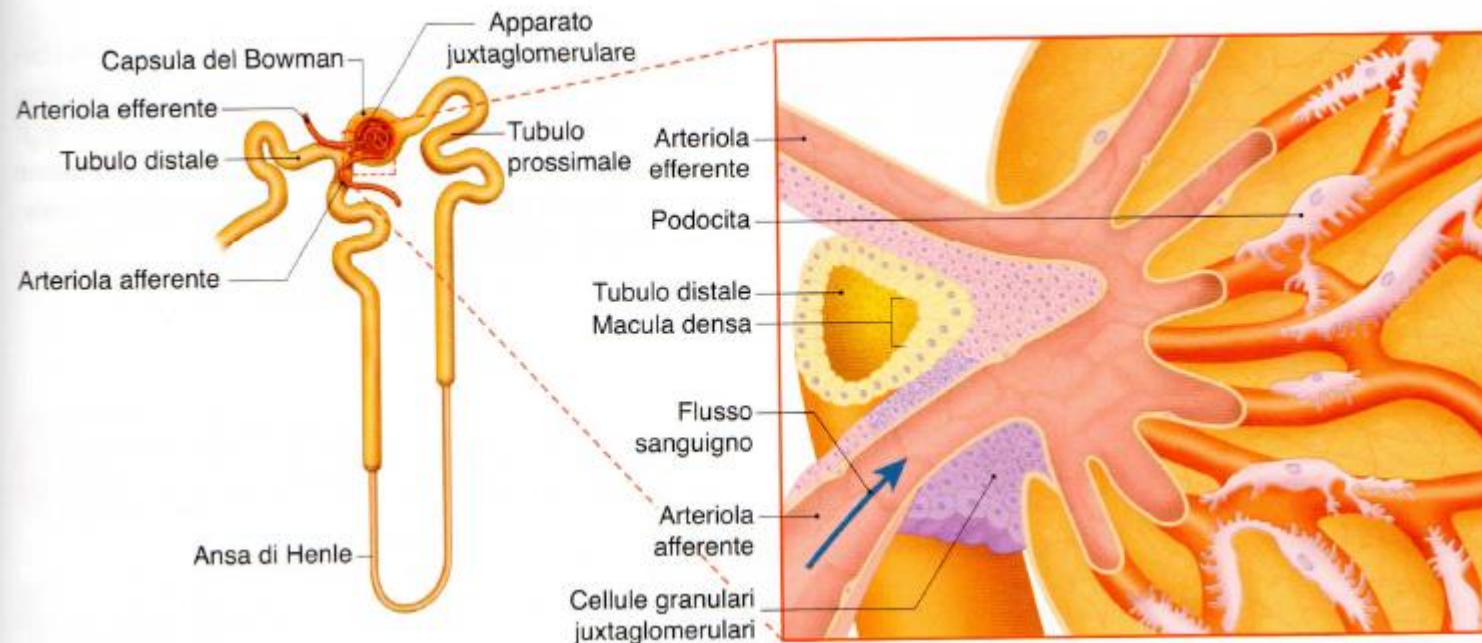
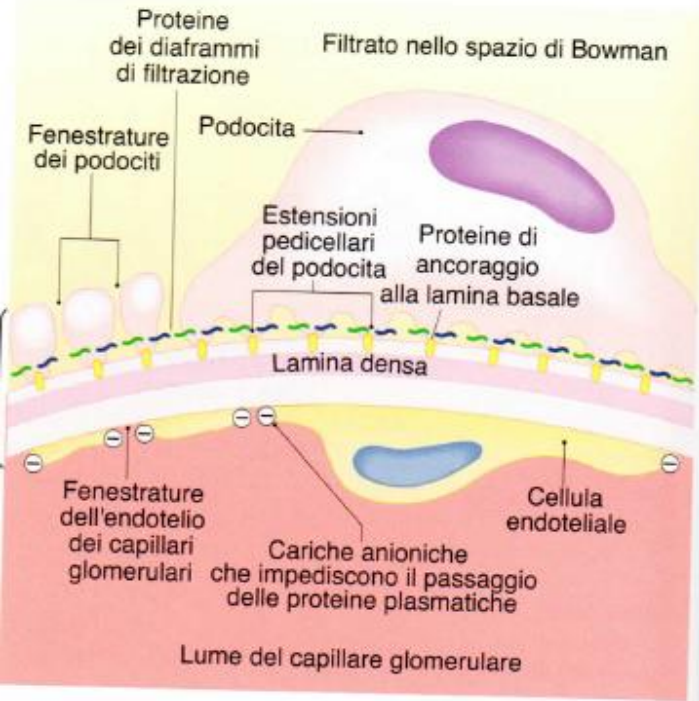
Ultrafiltrazione: passaggio di un elevato volume di plasma privo di proteine (VFG) dai capillari glomerulari → capsula di Bowman. La frazione del flusso plasmatico renale (FPR) che viene filtrata è detta:

$$\text{Frazione di filtrazione (FF)} = \text{VFG/FPR}$$

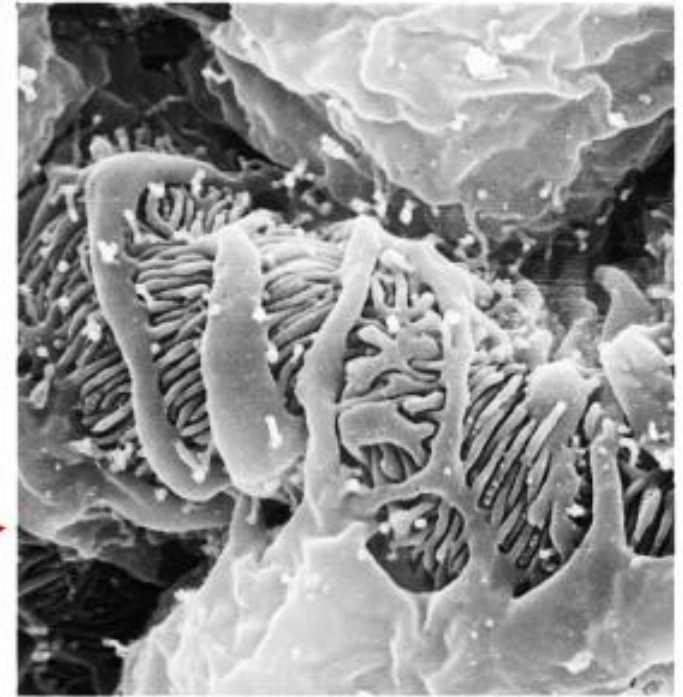
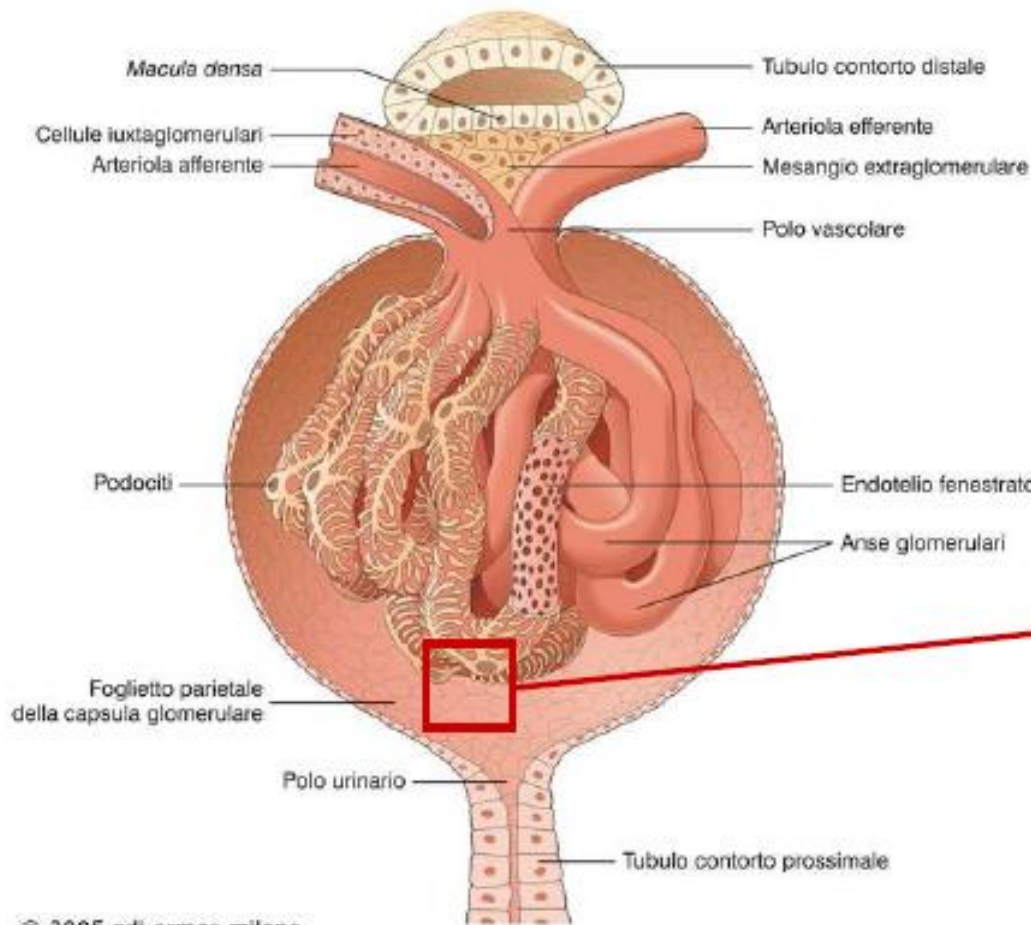
Normalmente viene filtrato ~20% del plasma che fluisce attraverso il rene

Barriera di filtrazione del corpuscolo renale:

- Endotelio capillare fenestrato con cariche anioniche
- Lamina basale glicoproteica a tre strati
- Processi digitiformi dei podociti con proteine dei diaframmi di filtrazione e proteine di ancoraggio alla lamina basale



Apparato juxtaglomerulare e rapporti tra glomerulo e tubulo distale



© 2005 edi.ermes milano

L'**ultrafiltrazione** è garantita dalle seguenti condizioni:

- Presenza di una struttura capace di trattenere le proteine e far passare solvente e cristalloidi (**Barriera di ultrafiltrazione**).
- Presenza di una pressione glomerulare (**Pressione di filtrazione**) risultante da una pressione ematica capace di superare la pressione colloidale-osmotica del plasma e la pressione della capsula di Bowman.

Barriera di Ultrafiltrazione

Permeabile a H_2O + soluti con PM < 70KDa (albumina 69 KDa).

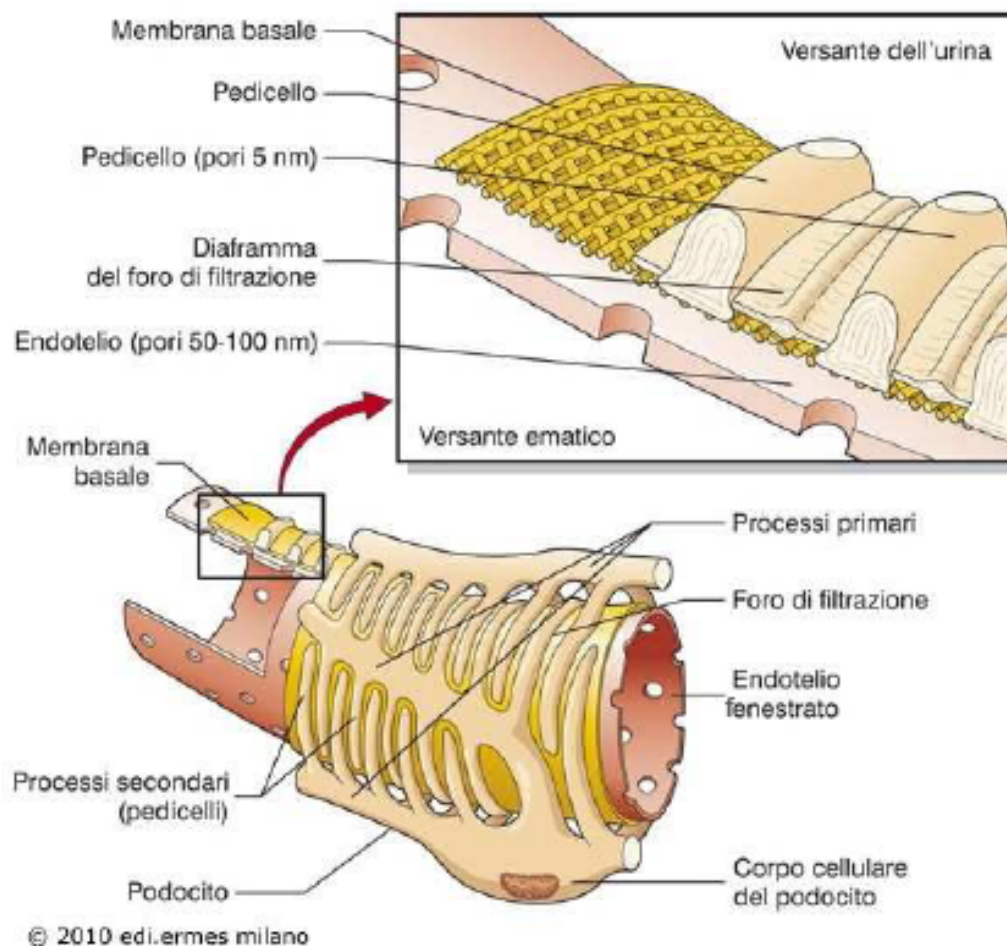
Esercita azione selettiva in funzione di: **dimensione** (raggio molecolare) e **carica elettrica** (respinge cariche negative: le proteine a pH fisiologico si comportano come anioni).

Filtrazione:

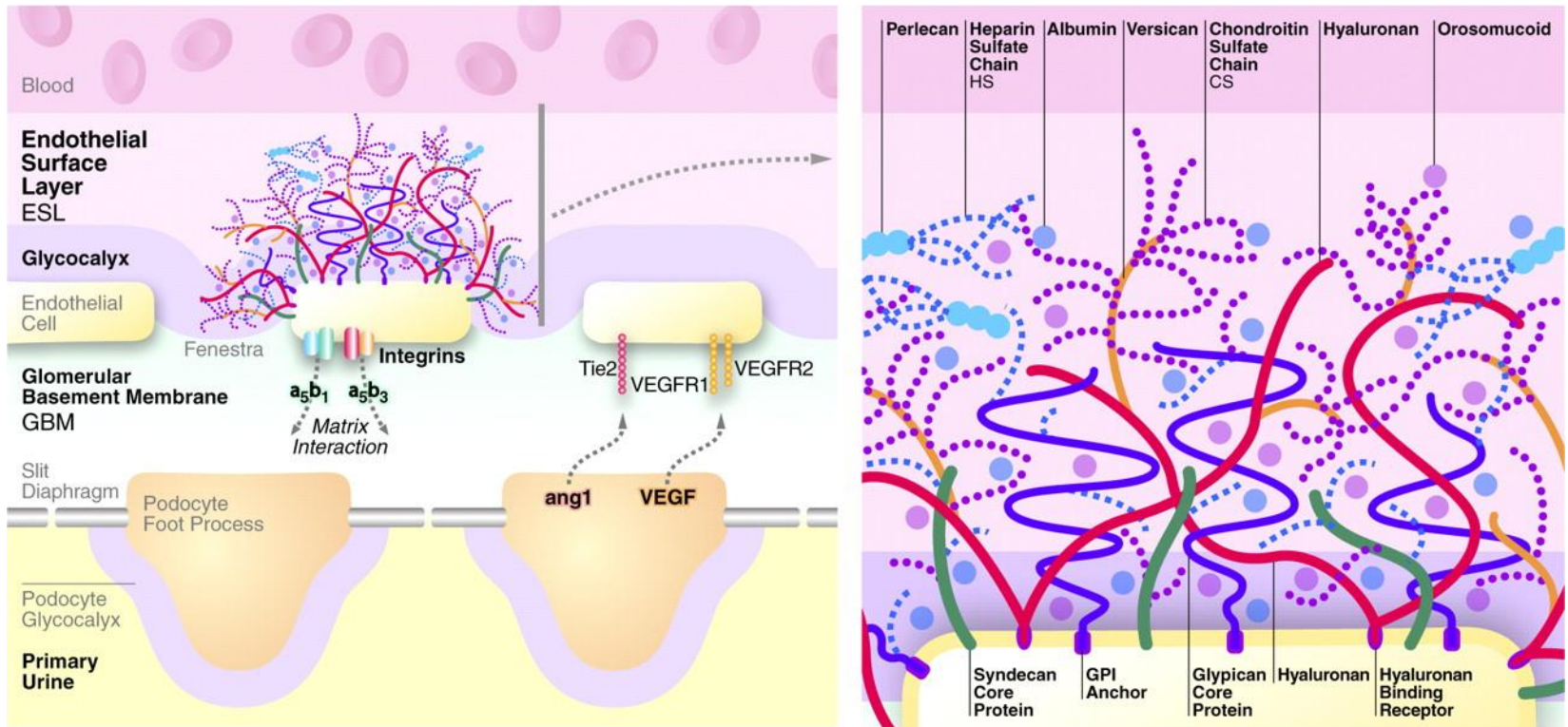
- **libera:** raggio < 20Å (< 5 KDa)
- **parziale:** raggio 20-42Å (5 -70 KDa)
- **nulla:** raggio > 42Å (> 70 KDa).

Formata da:

- **Endotelio fenestrato:** (pori 50-100 nm) caricato negativamente
- **Membrana basale:** collagene + proteoglicani polianionici e mucopolisaccaridi acidi (cariche negative fisse)
- **Strato viscerale capsula di Bowman:** podociti i cui prolungamenti (pedicelli) aderiscono alla membrana basale grazie a ponti molecolari (**integrine**) e formano fessure (~5 nm) chiuse da diaframma (con pori di 4-14 nm) formato da nefrina e podocina ancorate all'actina del citoscheletro tramite caderina (CD2AP).



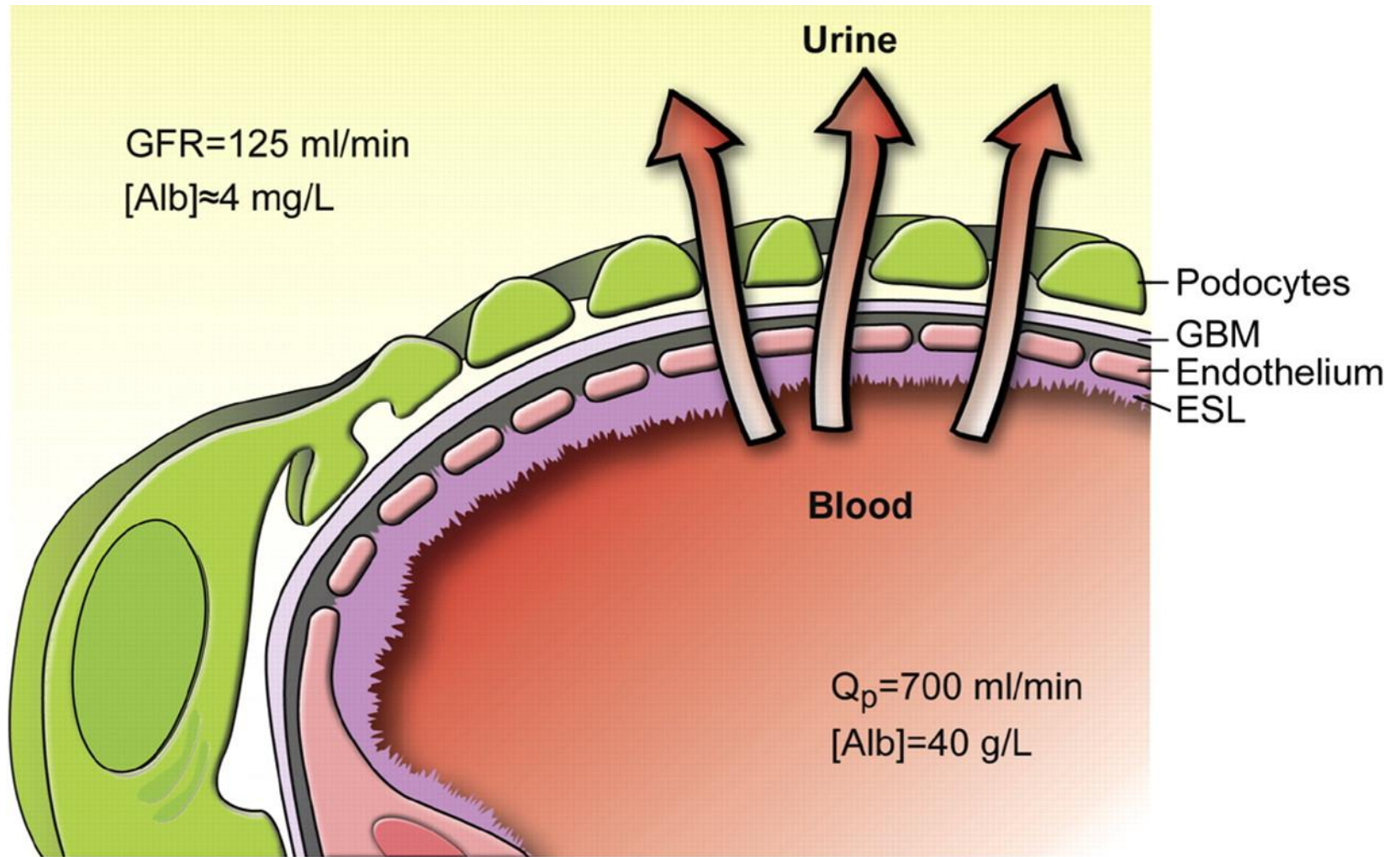
Schematic drawing of the glomerular barrier with components of the glomerular endothelium [e.g., the integrins, Tie2, VEGF receptor 1 (VEGFR1), VEGFR2] and the endothelial cell surface coat (ESL).



Haraldsson B et al. *Physiol Rev* 2008;88:451-487

Physiological Reviews

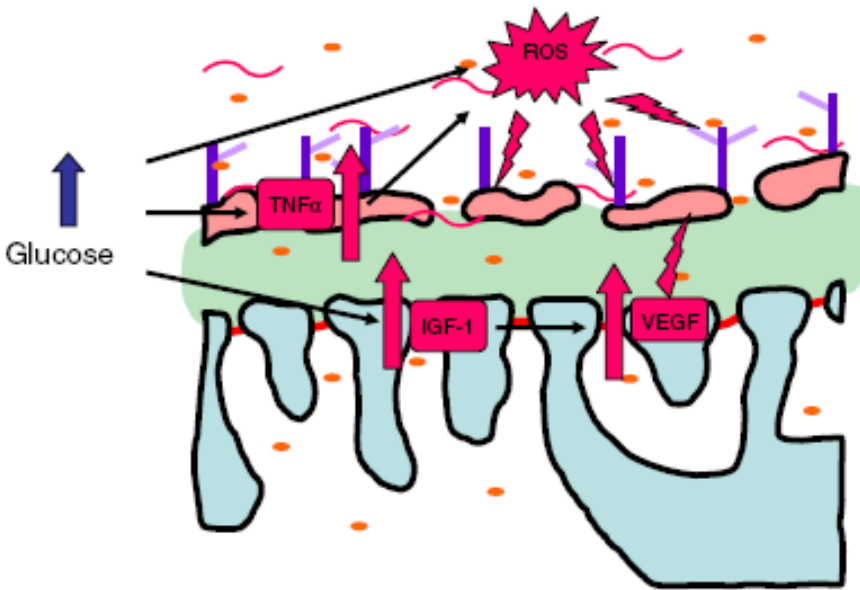
Schematic drawing of the glomerular barrier.



Haraldsson B et al. *Physiol Rev* 2008;88:451-487

Physiological Reviews

Meccanismi di danno di GFB che inducono albuminuria nel diabete

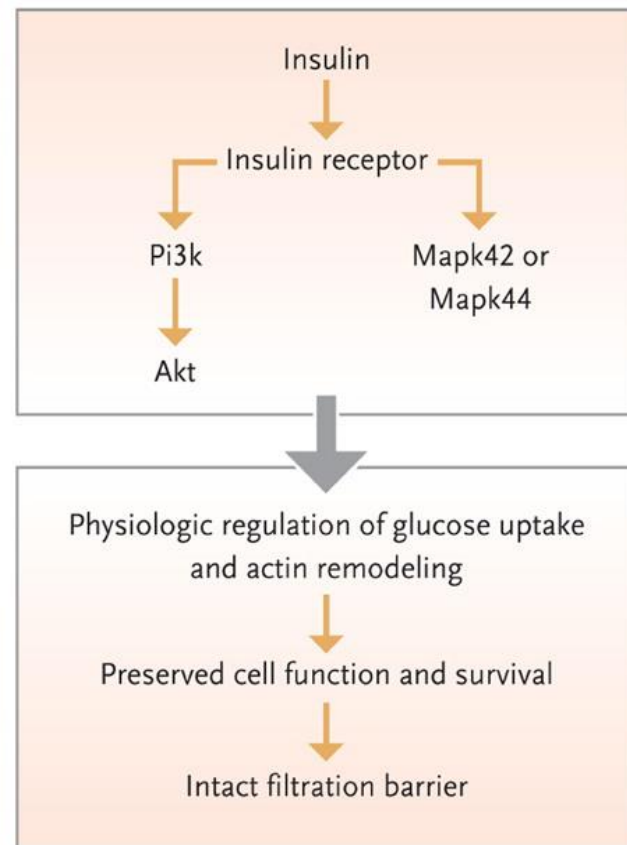
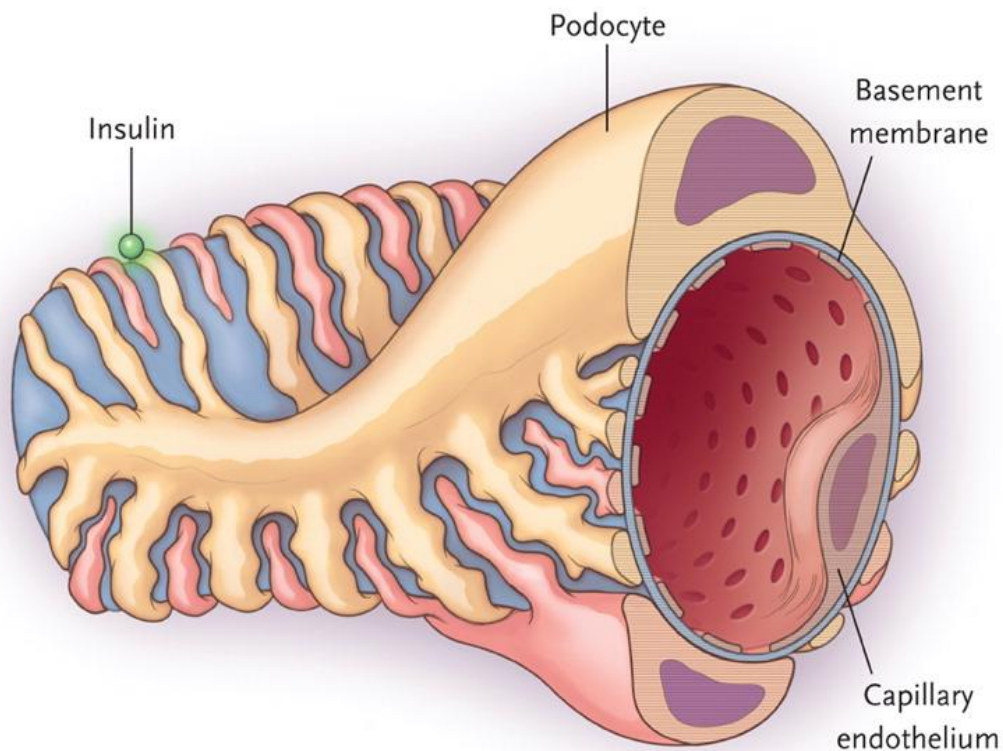


Elevati livelli di glucosio causano disregolazione di TNF α ed aumento della produzione di ROS, che danneggiano il glicocalice e determinano albuminuria ed inducono, insieme a IGF-1 VEGF aumento della permeabilità delle cellule endoteliali

Alterazioni strutturali di GFB associati ad albuminuria nel diabete

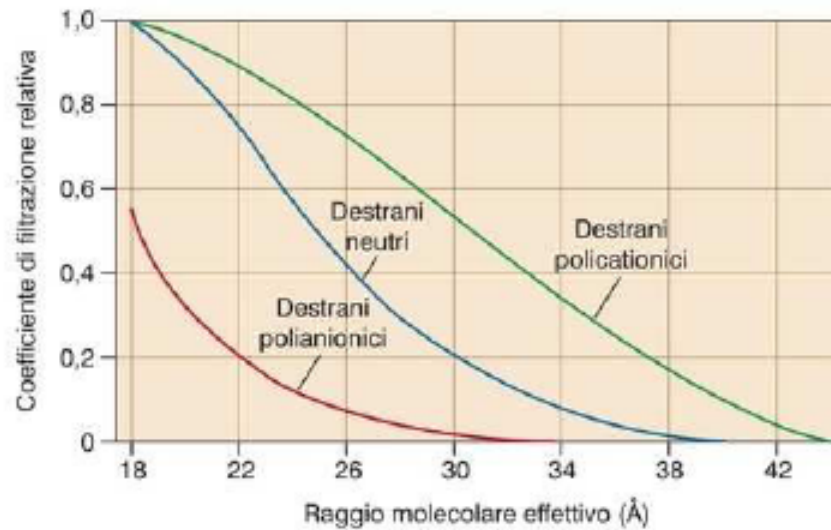
- Aumento del volume dei glomeruli
- Ispessimento della membrana basale glomerulare
- Espansione mesangiale
- Ampiamento dei foot processes dei podociti
- Perdita (non ammessa da tutti) di podociti
- Riduzione del volume del glicocalice (associato a perdita della selettività di carica dei soluti)

The Insulin-Sensing Podocyte.



Dimensioni e carica elettrica influenzano la filtrabilità

La relazione tra dimensioni molecolari, carica e coefficiente di filtrazione (**filtrabilità**) è stata studiata utilizzando polimeri di destrano: **la filtrabilità di macromolecole con raggio 20-42Å dipende dalla carica ed è maggiore per le forme cationiche.**

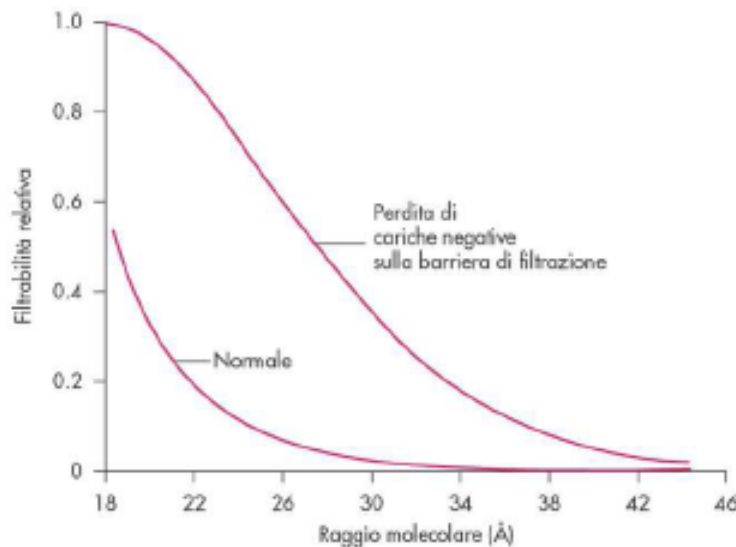


© 2010 edi.ermes milano



La filtrazione delle proteine è limitata perchè caricate negativamente. Se l'albumina (raggio 35Å) fosse neutra filtrerebbe significativamente con conseguente ipoalbuminemia.

Perdita della carica negativa sulla barriera di filtrazione (glomerulonefriti) provoca aumento di filtrazione delle proteine polianioniche con raggio fino a 42Å e comparsa nelle urine (proteinuria).



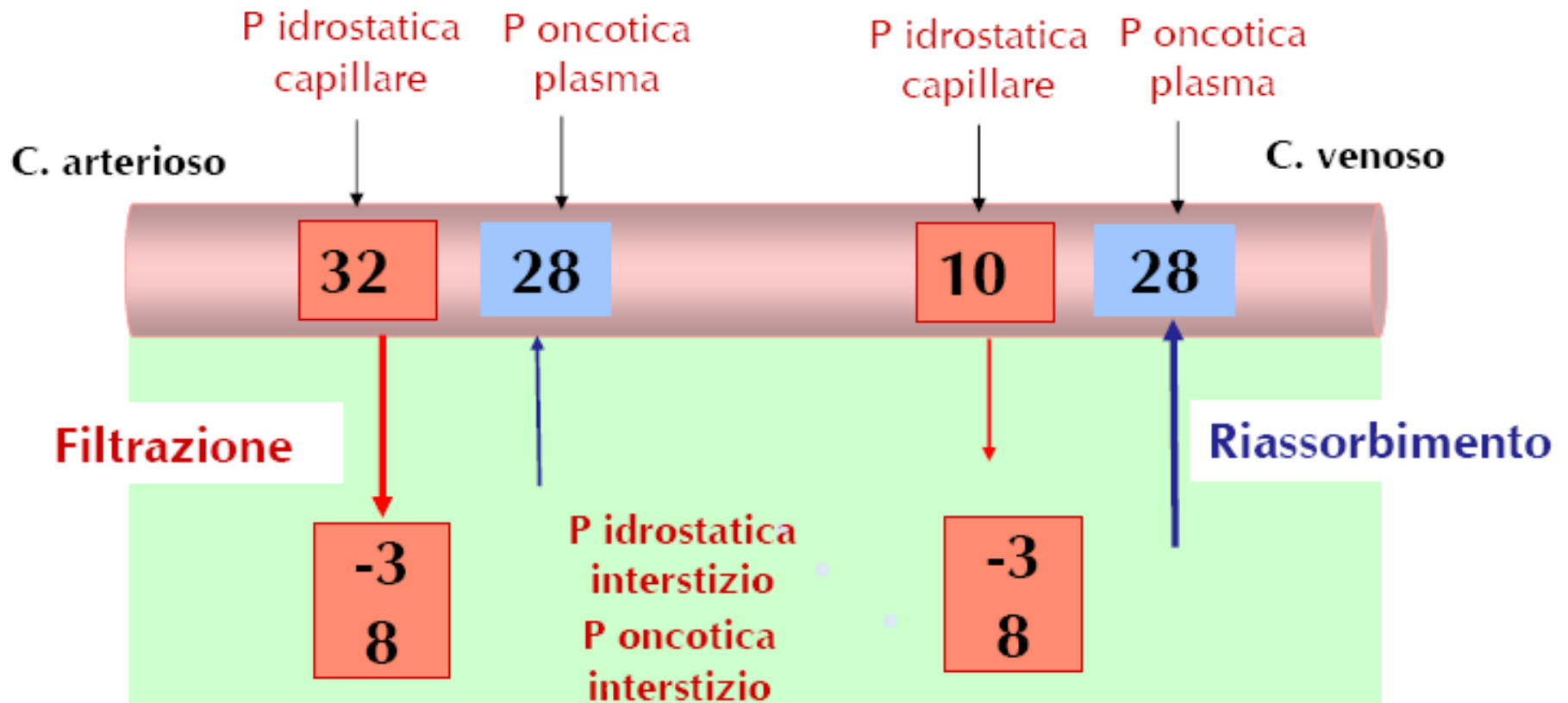
Velocità di filtrazione glomerulare (VFG)

VFG è il volume di filtrato che si forma nell'unità di tempo:
125 ml/min, 180 l/giorno (3 l plasma sono filtrati 60 volte
in un giorno).

Dipende da:

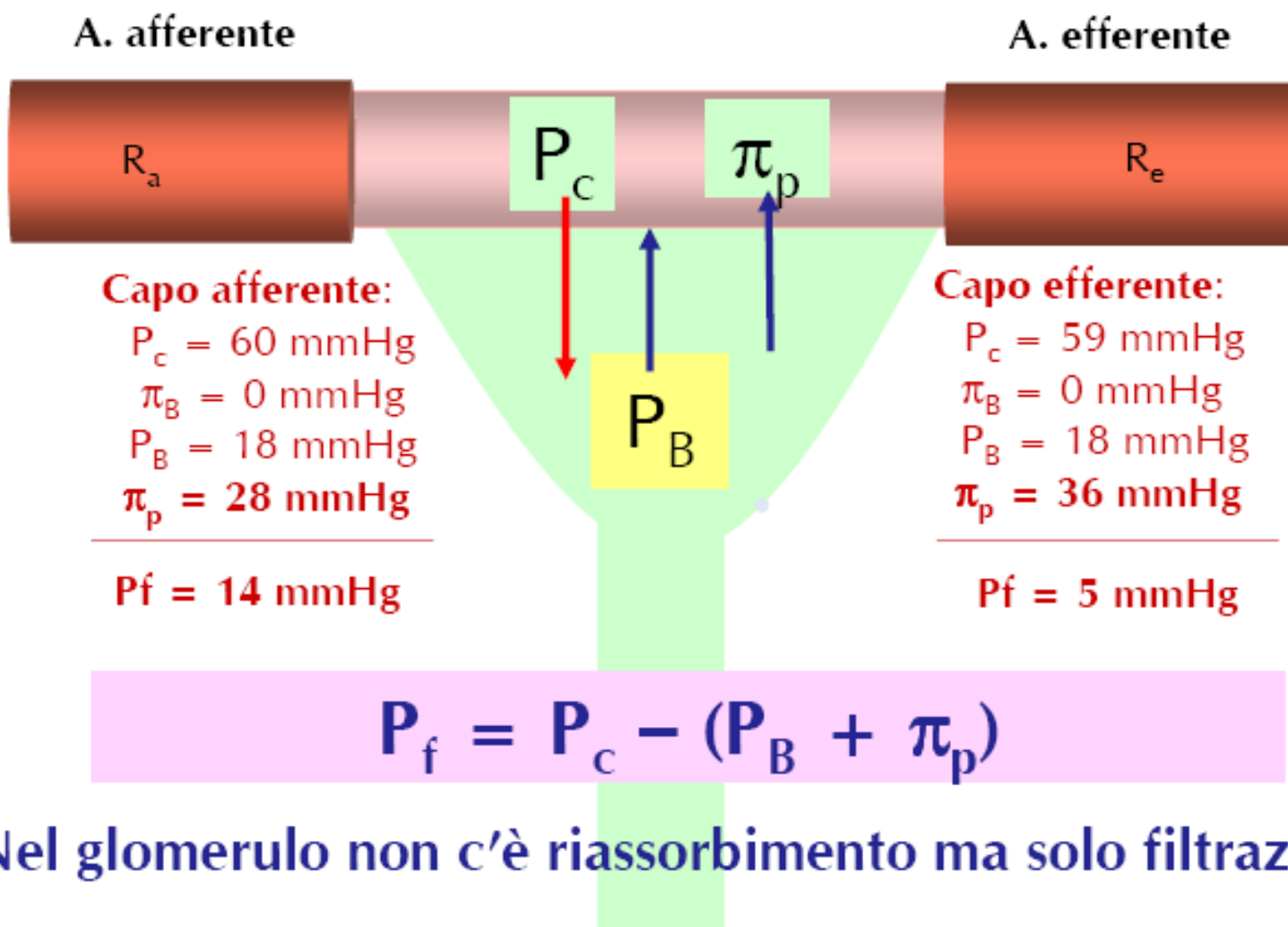
- **Pressione netta di ultrafiltrazione (Pf)** risultante delle forze di Starling (idrostatiche e colloidale-osmotiche).
- **Coefficiente di ultrafiltrazione (K_f)** = permeabilità x superficie filtrante), che nel rene è 400 volte superiore a quello degli altri distretti vascolari.

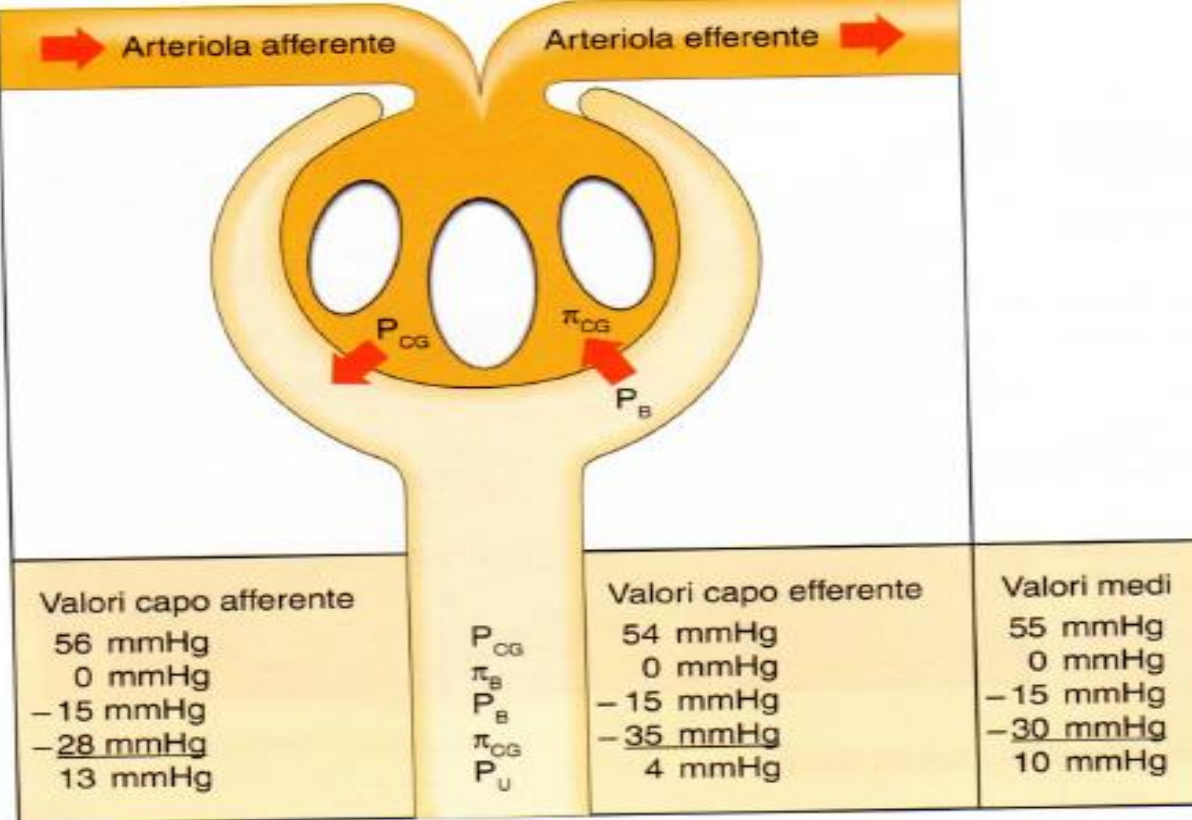
Pressioni nei capillari sistemici



Pressioni e filtrazione nel glomerulo renale

VFG = 125 ml/min (180 l/giorno)





Schema di glomerulo e forze di Sterling attraverso la membrana glomerulare

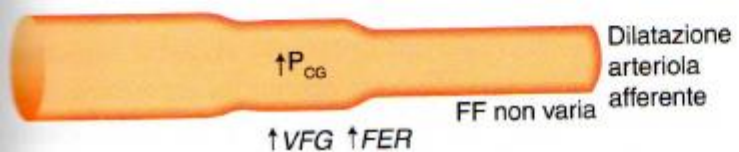
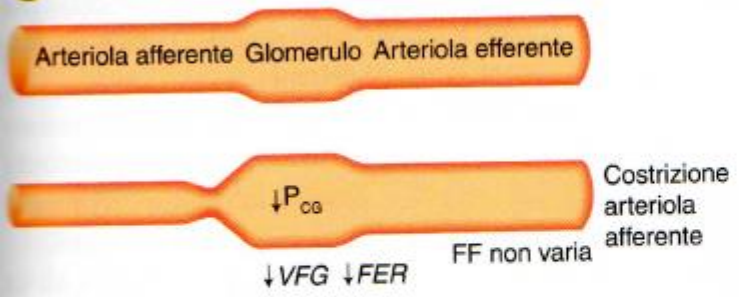
P_{CG} = Pressione idrostatica glomerulare

P_b = Pressione idrostatica capillare

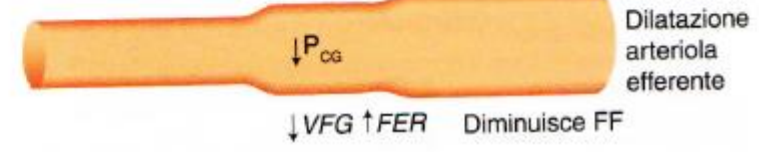
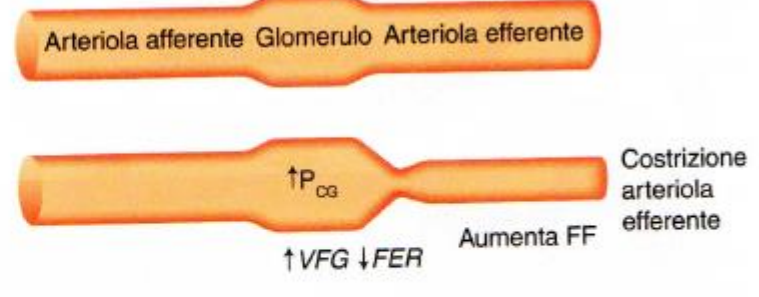
Π_{cg} = Pressione oncotica glomerulare

Π_b = Pressione oncotica capsulare

A Costrizione/dilatazione arteriola afferente

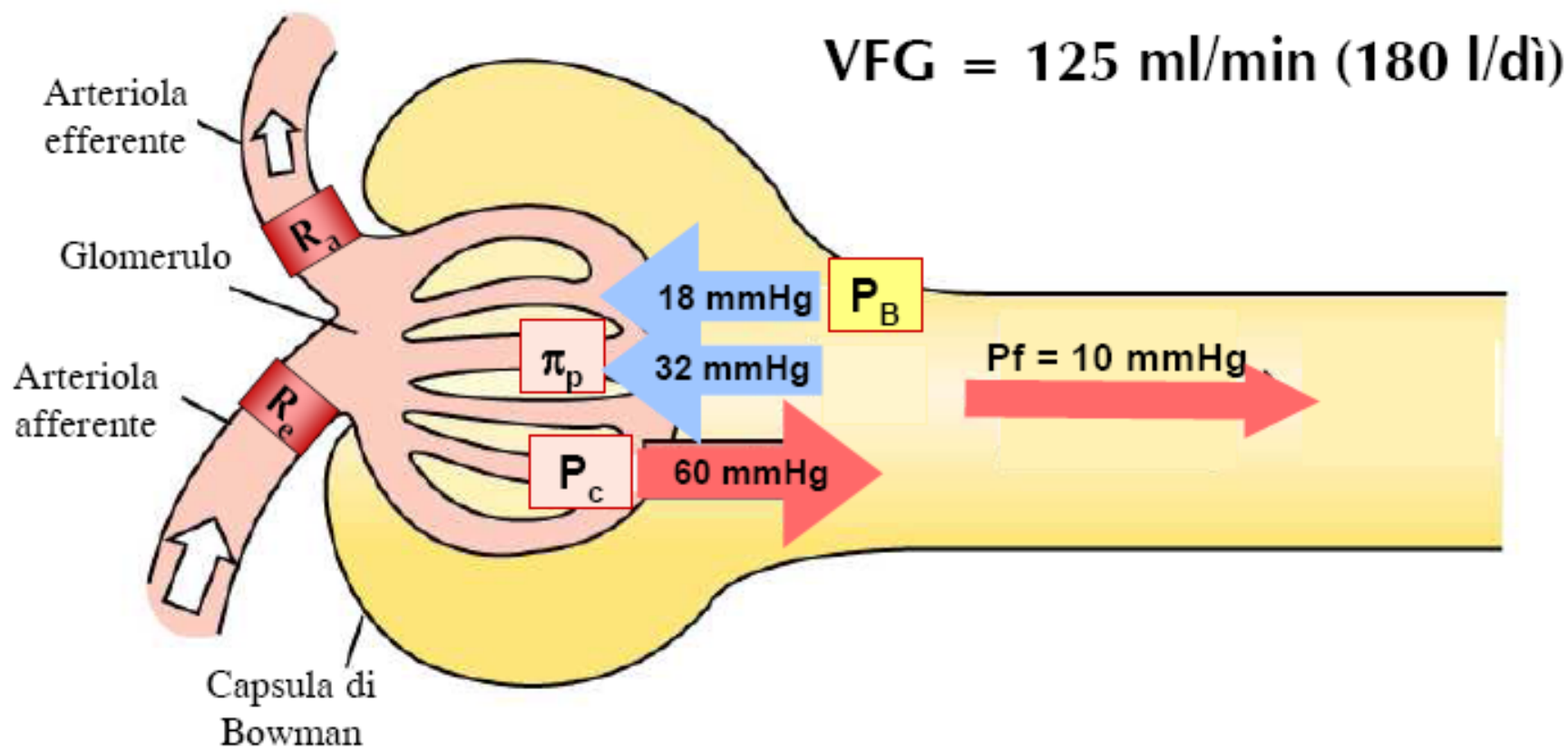


B Costrizione/dilatazione arteriola efferente



Effetti sul flusso ematico renale e sulla velocità di filtrazione glomerulare della costrizione e dilatazione delle arteriole afferente ed efferente

Pressioni e filtrazione



$$P_f \text{ mediamente} = 60 - (18 + 32) = 10 \text{ mmHg}$$

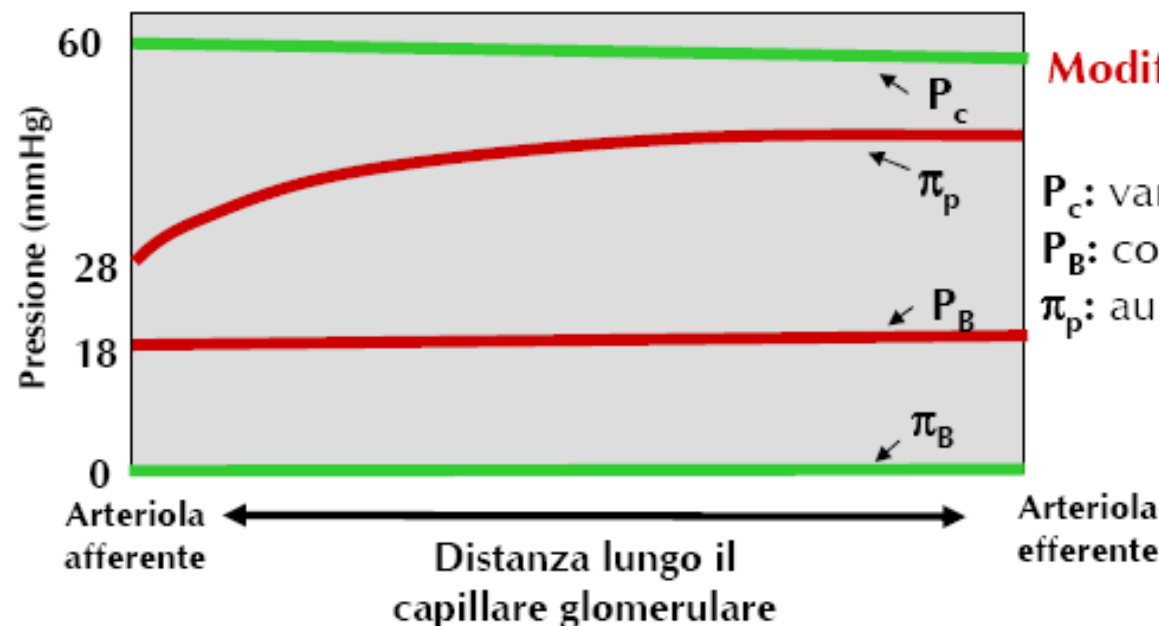
Per una **VFG** adeguata, il cuore deve assicurare una **P ematica** in grado di superare la **P colloidale-osmotica** del glomerulo, che, per le caratteristiche del filtro glomerulare, dipende solo dalle proteine.

➤ Se il filtro fosse meno permeabile e trattenesse nel sangue molecole come glucosio ed aminoacidi, la **P osmotica glomerulare** da vincere aumenterebbe in proporzione alla concentrazione dei soluti che non ultrafiltrano (il solo glucosio 100 mg/100 ml eserciterebbe una pressione osmotica di 104.5 mmHg).

➤ Questo ridurrebbe il lavoro metabolico del rene per riassorbire questi composti, ma aumenterebbe il lavoro cardiaco per assicurare una **P ematica** che consenta la filtrazione.

Il bilancio tra **lavoro del rene** (per il riassorbimento) e **lavoro del cuore** (per produrre la **P** necessaria alla filtrazione) è ottenuto con una soluzione di compromesso:

- Un filtro così permeabile che la **P osmotica** da superare non imponga un lavoro eccessivo al cuore.
- Un filtro non troppo permeabile in modo che il lavoro del rene per il riassorbimento dei soluti di elevato valore biologico non sia eccessivo.

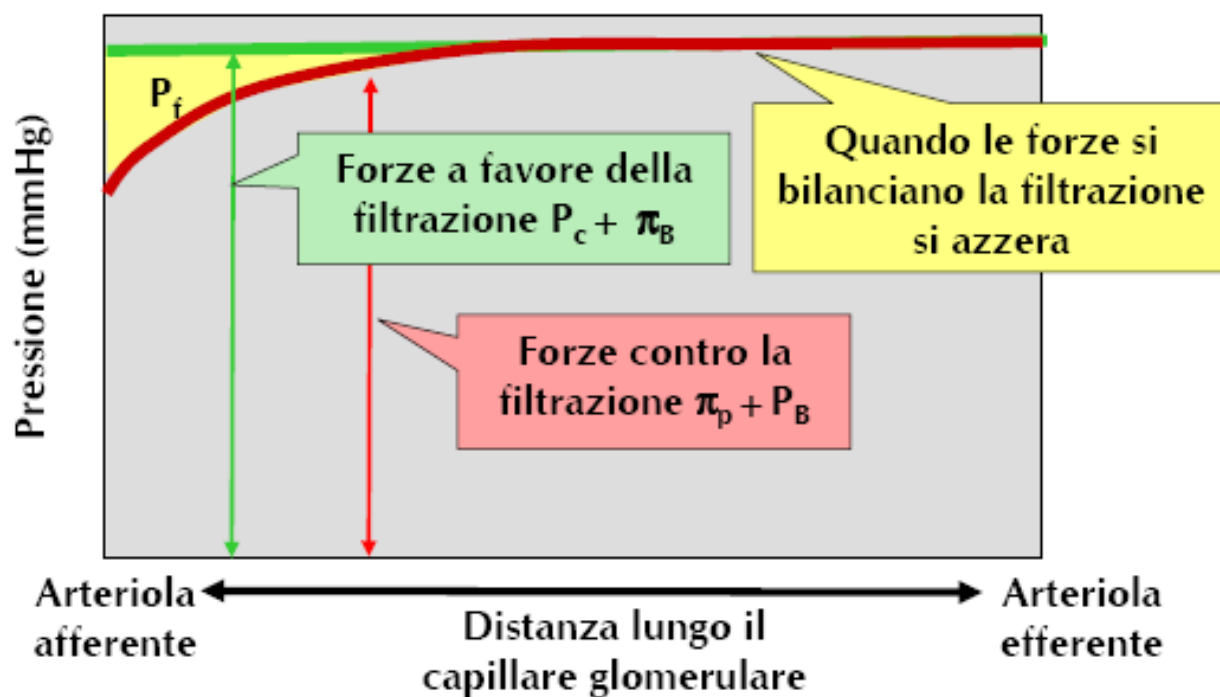


Modificazioni forze di Starling lungo i capillari glomerulari:

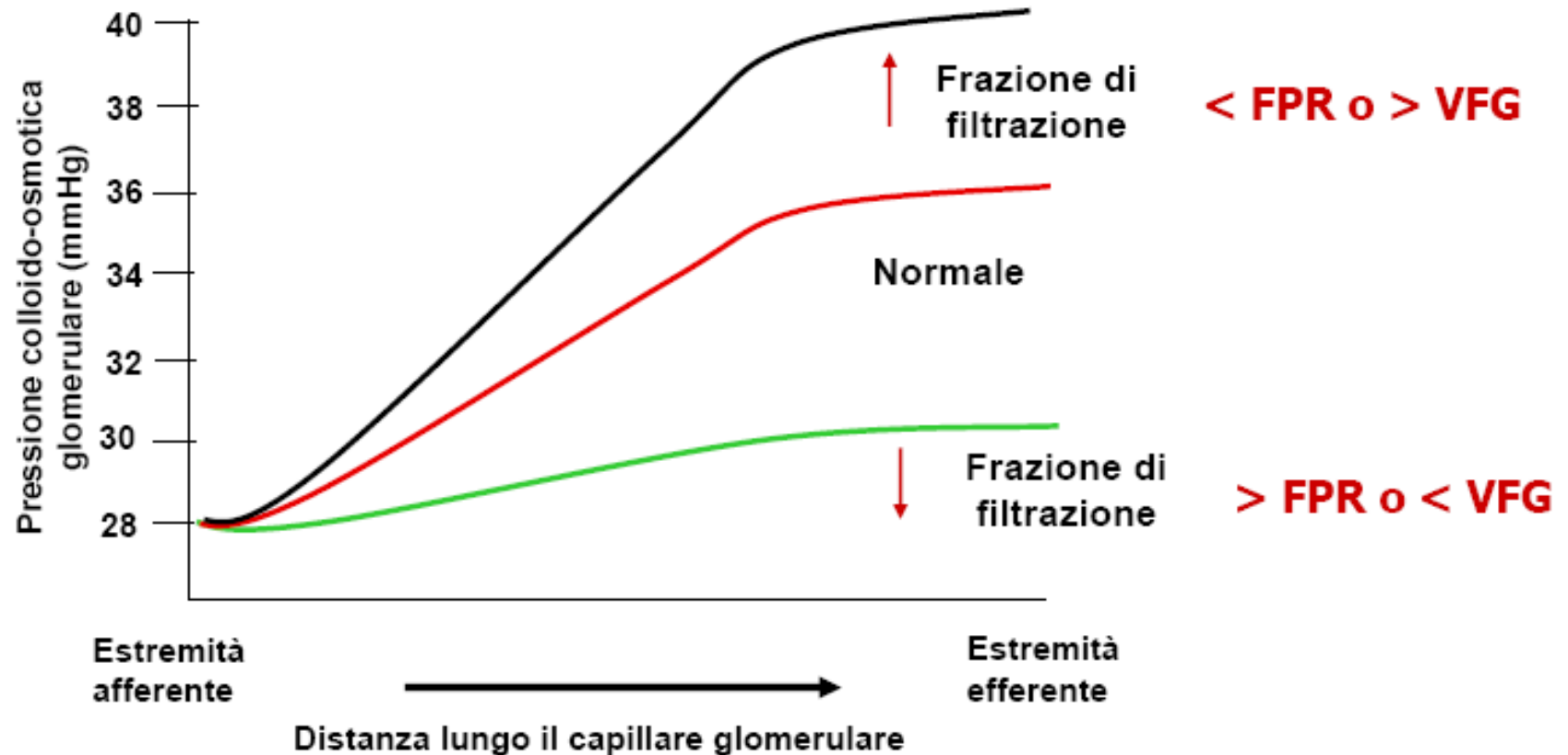
P_c : variazione modesta (1-2 mmHg)

P_B : costante

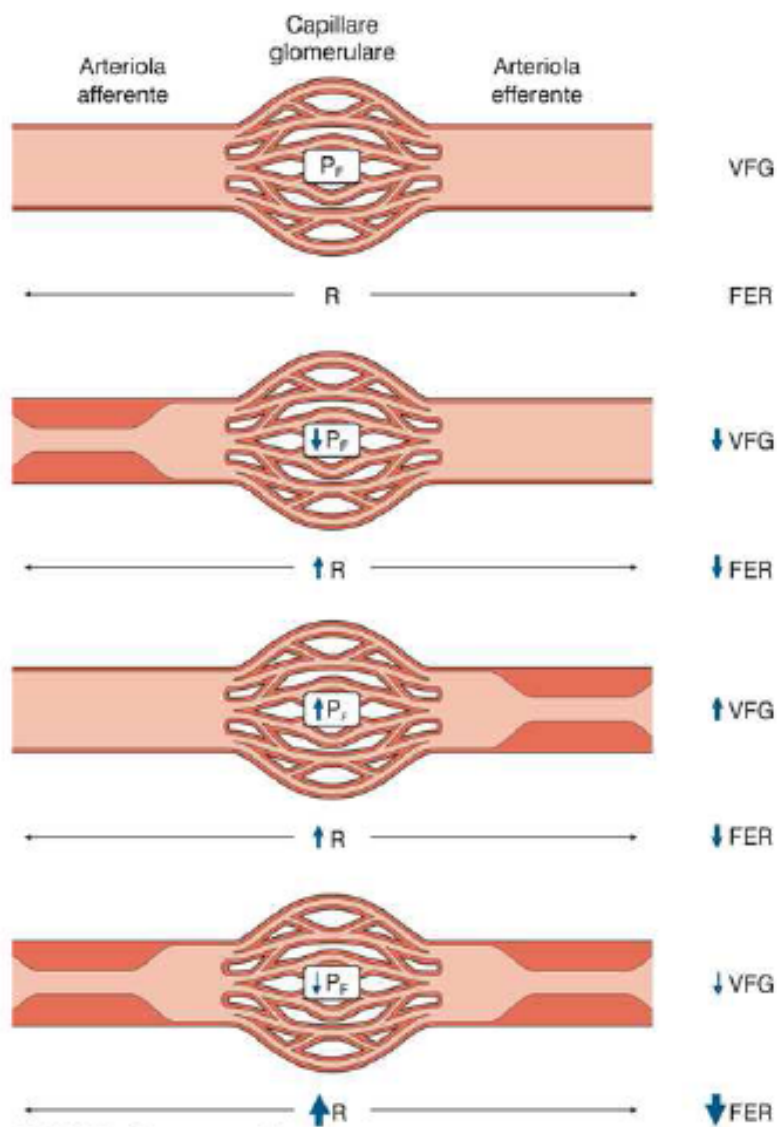
π_p : aumenta (28 mmHg → 36 mmHg)



La velocità di incremento della pressione colloidale-glomerulare dipende dalla frazione di filtrazione ($FF = VFG/FPR$)



La P_c dipende da tre variabili regolate in condizioni fisiologiche:



- **Pressione arteriosa**

$\uparrow P_A \rightarrow \uparrow P_c$ e $\uparrow VFG$ ($\uparrow FER$)

$\downarrow P_A \rightarrow \downarrow P_c$ e $\downarrow VFG$ ($\downarrow FER$)

Effetto controllato da autoregolazione renale

- **Resistenza arteriole afferenti**

$\downarrow R_a \rightarrow \uparrow P_c$ e $\uparrow VFG$ ($\uparrow FER$)

$\uparrow R_a \rightarrow \downarrow P_c$ e $\downarrow VFG$ ($\downarrow FER$)

- **Resistenza arteriole efferenti**

$\uparrow R_e \rightarrow \uparrow P_c$ e $\uparrow VFG$ ($\downarrow FER$)

$\downarrow R_e \rightarrow \downarrow P_c$ e $\downarrow VFG$ ($\uparrow FER$)

Per $\uparrow R_e$, VFG varia con andamento bifasico:

$\uparrow R_e$ modesti $\rightarrow \uparrow VFG$

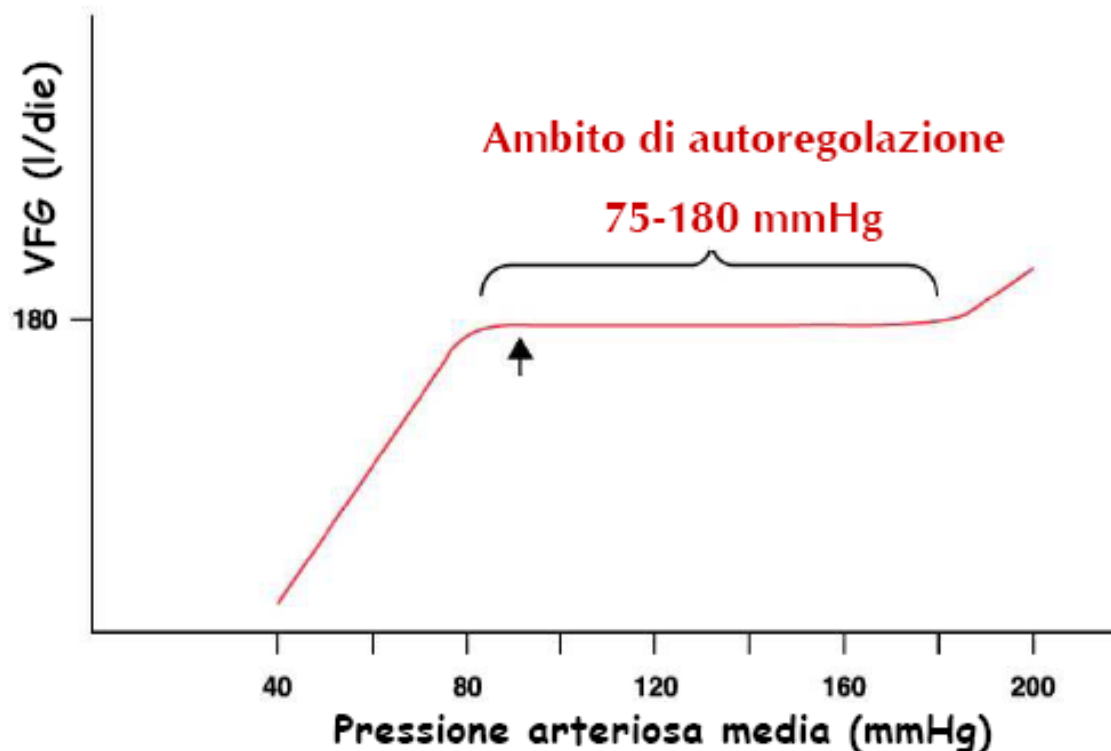
$\uparrow R_e$ consistenti $\rightarrow \uparrow \pi_p \rightarrow \downarrow VFG$

Sostanze che modificano la Resistenza delle arteriole afferenti ed efferenti influenzando FER e VFG

- **SNS + Adrenalina (α_1):** vasocostrizione (soprattutto a. afferente) \rightarrow \downarrow FER + \downarrow VFG. Effetto minimo in condizioni normali, consistente in caso di emorragia imponente, ischemia cerebrale, paura, dolore.
- **Angiotensina II (AT_1):** prodotta a livello sistemico e renale vasocostrizione a. afferente ed efferente (più sensibile) \rightarrow \downarrow FER + \uparrow e \downarrow VFG.
- **Adenosina (A_{1A}):** prodotta da macula densa vasocostrizione a. afferente \rightarrow \downarrow FER + \downarrow VFG. Coinvolta nel feedback tubulo-glomerulare.
- **NO:** vasodilatazione a. afferente ed efferente. Agisce in condizioni normali e contrasta l'effetto vasocostrittore di Ang II e catecolamine.
- **Endotelina:** prodotta da endotelio vasi renali e c. mesangio vasocostrizione a. afferente ed efferente \rightarrow \downarrow FER + \downarrow VFG. Produzione elevata in diverse patologie del glomerulo (alterazioni associate a diabete mellito).
- **PGE₁, PGE₂, PGI₂:** vasodilatazione (soprattutto a. afferente) \rightarrow \uparrow FER + \uparrow VFG. Non hanno effetto in condizioni normali ma in condizioni patologiche (emorragia) attenuano gli effetti vasocostrittori di simpatico e Ang II prevenendo vasocostrizioni che possono portare a ischemia renale.
- **Bradichinina:** Stimola rilascio NO e PG vasodilatazione \rightarrow \uparrow FER + \uparrow VFG

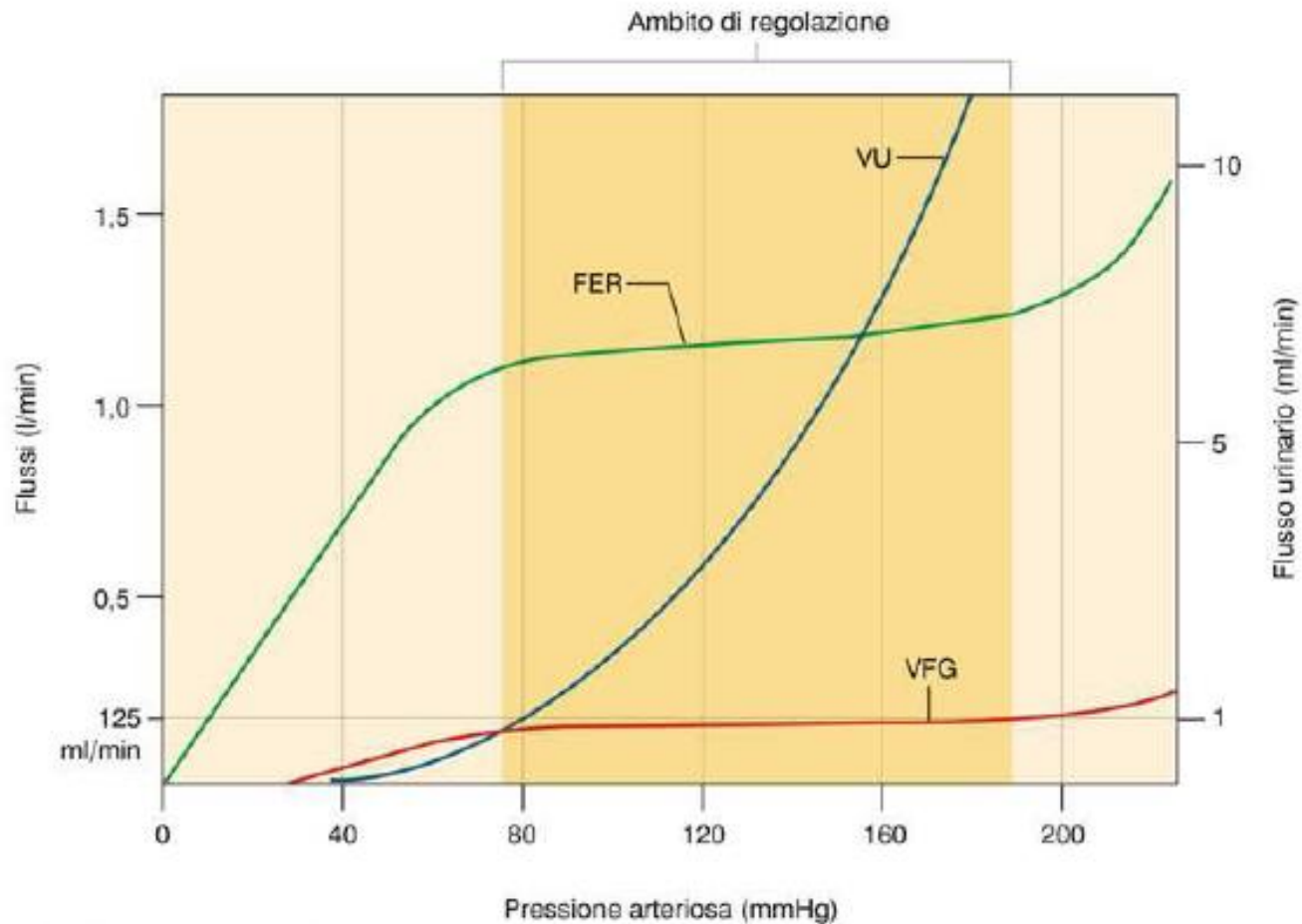
Autoregolazione renale

Funzione principale: stabilizzare la **VFG** per mantenere un controllo fine dell'escrezione di H₂O e soluti.



Senza autoregolazione, aumenti anche piccoli di P_A (100 → 120 mmHg), produrrebbero aumenti di VFG da 180 l/die (7.5 l/h) → 216 l/die (9 l/h).

Con riassorbimento tubulare invariato (178.5 l/die, 7.4 l/h) l'escrezione urinaria aumenterebbe da 1.5 l/die (62.5 ml/h) → 36 l/die (1.5 l/h) → **completa deplezione volume ematico in 2 ore.**



© 2005 edi.ermes milano

Nell'ambito di autoregolazione (75-180 mmHg) le variazioni di **FER** sono minime e **VFG** rimane costante, mentre il flusso urinario (**VU**) aumenta in maniera significativa, incrementando l'escrezione di acqua e sodio (**diuresi e natriuresi pressoria**: controllo renale della P_A) grazie a modificazioni del riassorbimento. $\uparrow P_A \rightarrow \downarrow$ riassorbimento H_2O e $Na^+ \rightarrow \uparrow$ diuresi e natriuresi

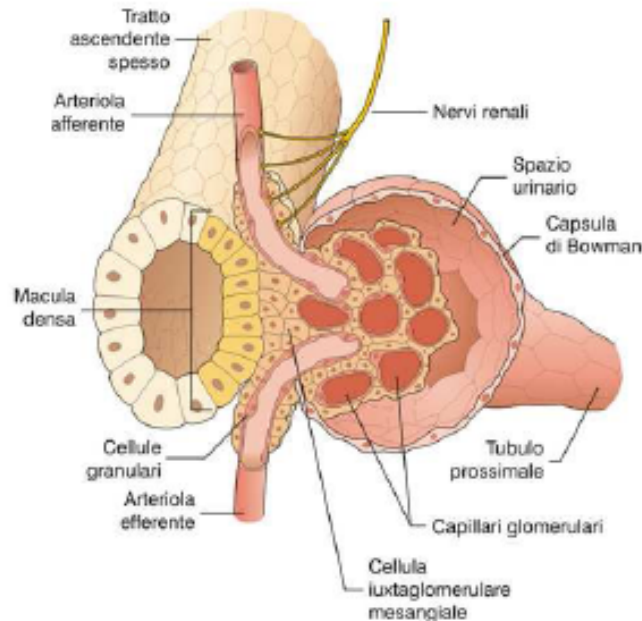
Meccanismi dell'autoregolazione renale:

- Feedback tubulo-glomerulare
- Meccanismo miogeno o di Bayliss (scarso)

Meccanismi di regolazione aggiuntivi permettono la regolazione del riassorbimento tubulare in rapporto a variazioni della VFG.

- Bilancio glomerulo-tubulare

Feedback tubulo-glomerulare

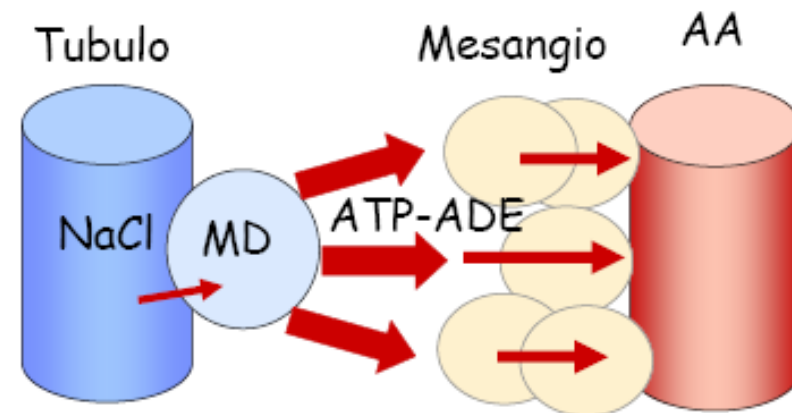


© 2005 edi.ermes milano

Macula densa sensibile a $[NaCl]$ tubulare

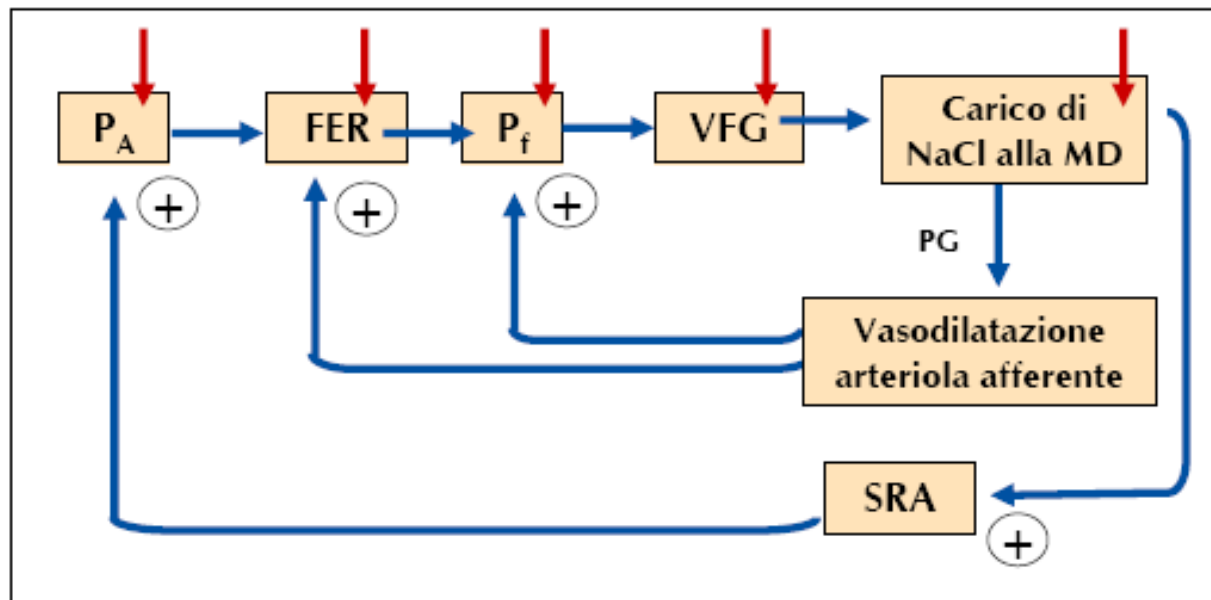
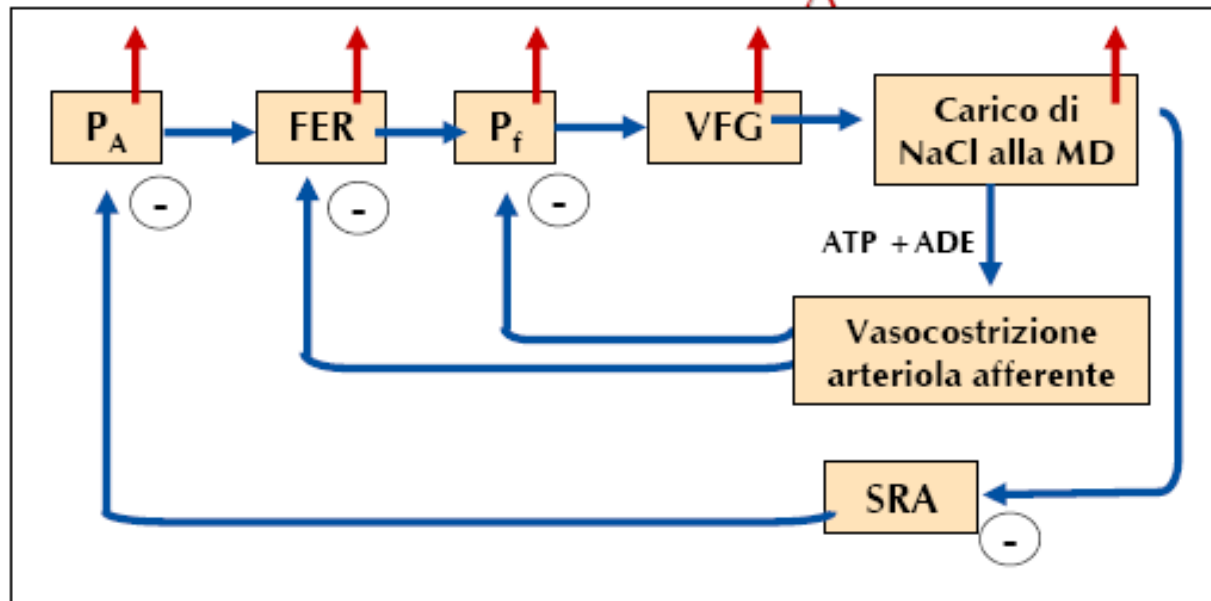
$\uparrow P_A \rightarrow \uparrow VGF \rightarrow \uparrow NaCl$ alla MD

$\downarrow P_A \rightarrow \downarrow VFG \rightarrow \downarrow NaCl$ alla MD

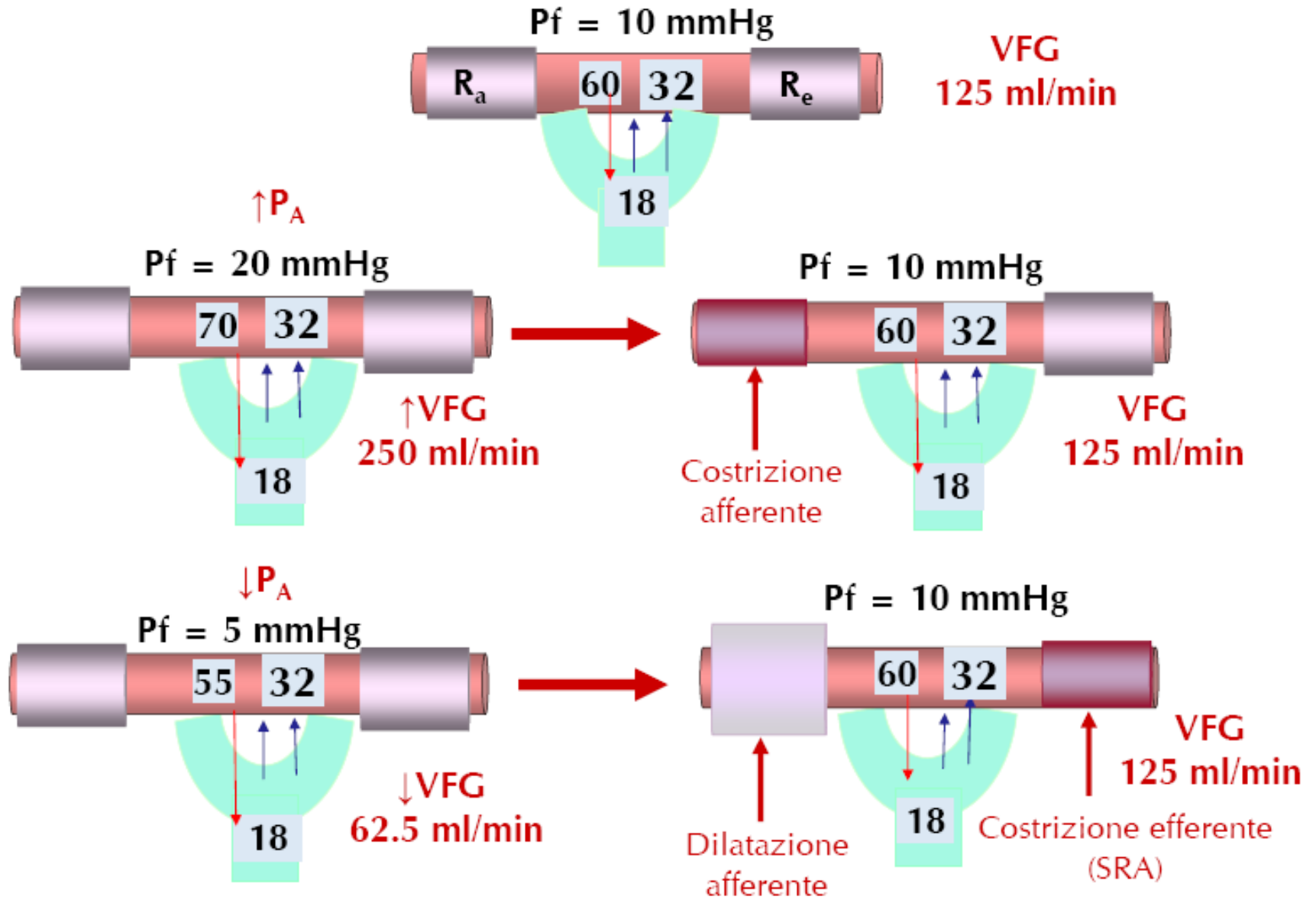


- $\uparrow NaCl \rightarrow$ liberazione sostanze paracrine da MD: $ATP (P_2) + Adenosina (A_{1A}) \rightarrow$ vasocostrizione a. afferente + \downarrow **produzione Renina (cellule iuxtaglomerulari)**
- $\downarrow NaCl \rightarrow$ liberazione sostanze paracrine: $PGE_2 \rightarrow$ vasodilatazione a. afferente + \uparrow produzione Renina (cellule iuxtaglomerulari) \rightarrow Angiotensina II \rightarrow vasocostrizione a. efferente

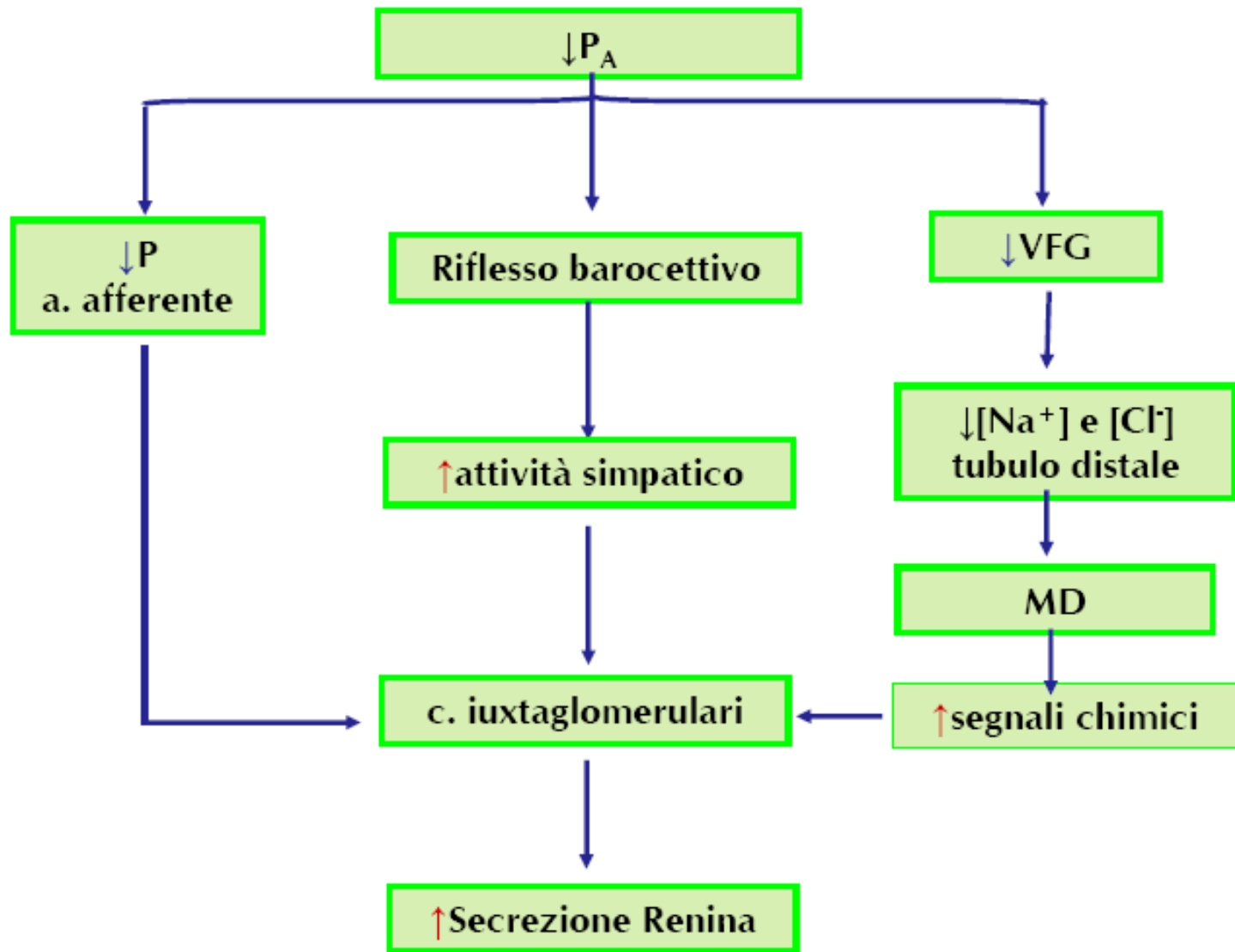
Variazioni di P_A

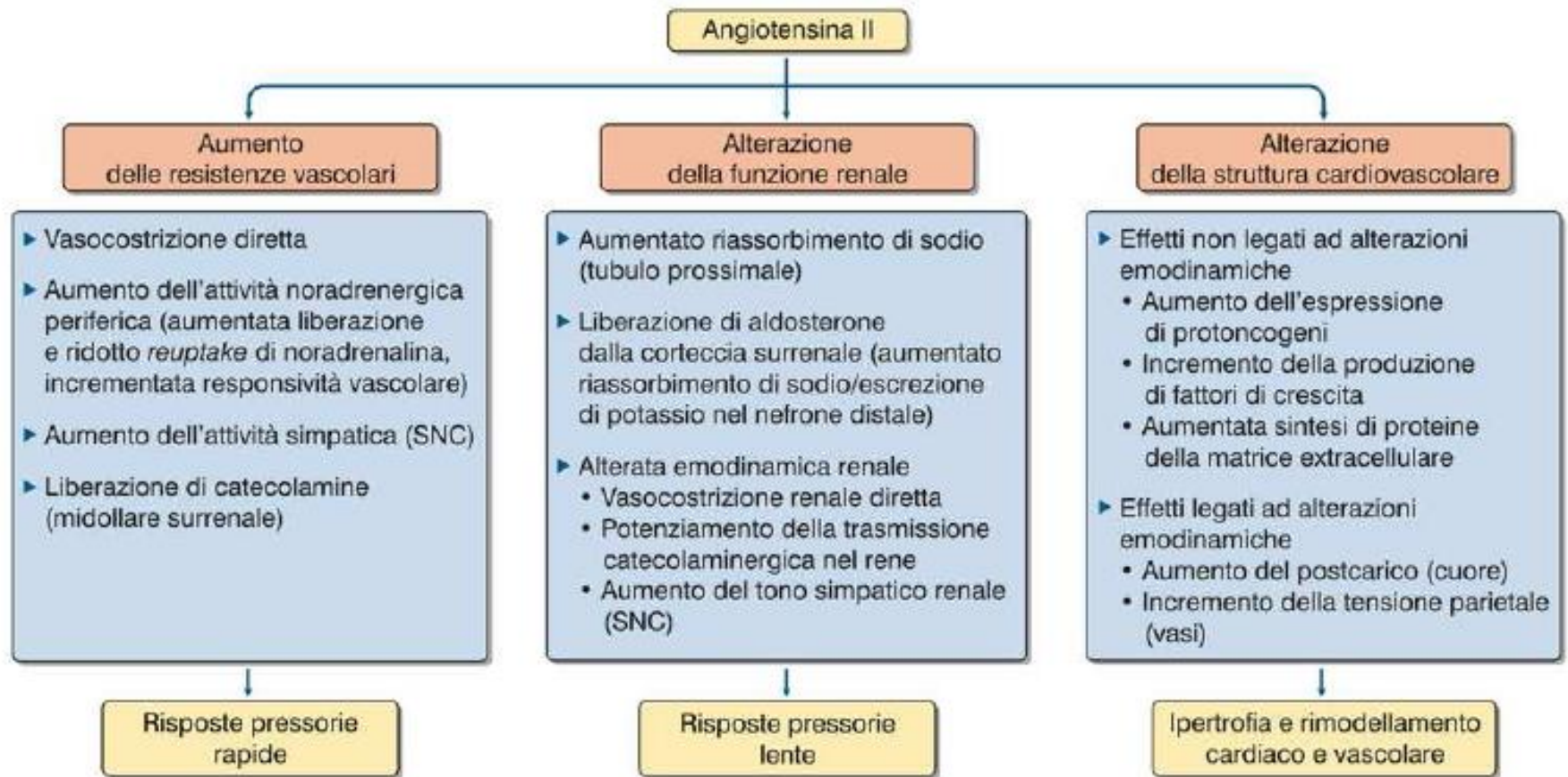


Feedback tubulo-glomerulare

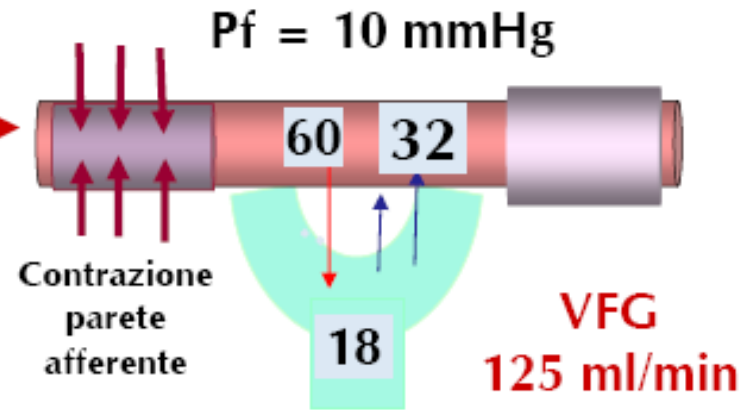
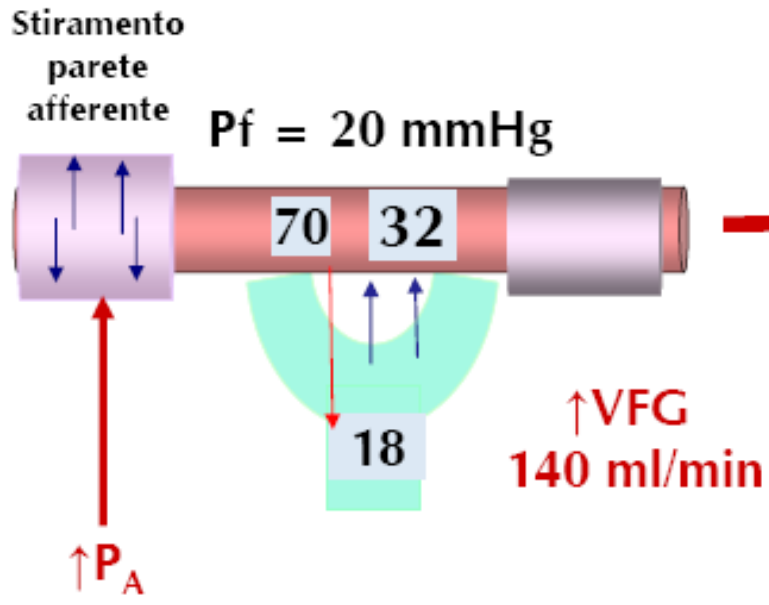
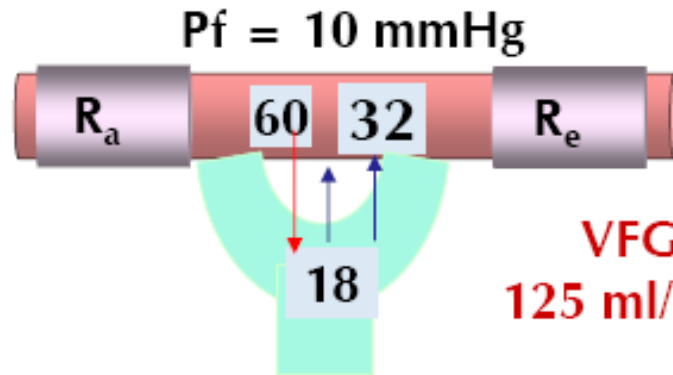


Meccanismi di rilascio della Renina in risposta a riduzione della pressione arteriosa

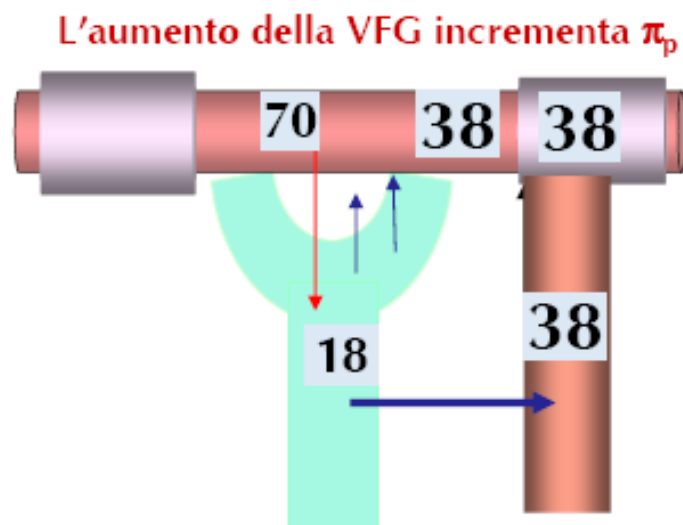
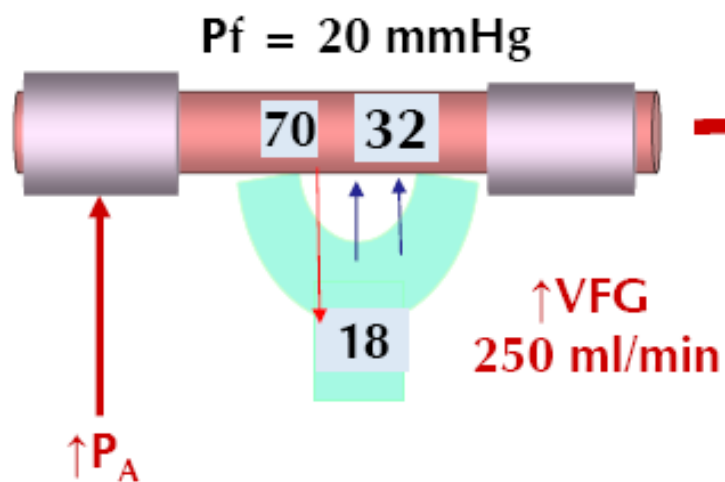
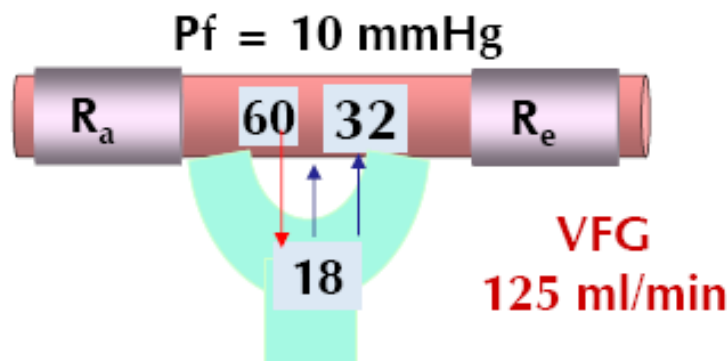




Effetto miogeno (Byliss)



Bilancio glomerulo-tubulare (effetto della P oncotica)



In seguito ad aumenti della VFG
il flusso tubulare a valle è
riportato alla norma per
aumento del riassorbimento

Le urine si formano mediante tre processi:

- Ultrafiltrazione (glomerulo)
- Riassorbimento (tubuli) di acqua e soluti dall'ultrafiltrato
- Secrezione (tubuli) selettiva di alcune sostanze, che vengono trasferite dai capillari peritubulari al liquido tubulare

I tubuli renali modificano **composizione** e **volume** dell'ultrafiltrato

Riassorbimento



$$Q_r = Q_f - Q_e$$
$$Q_r = (VFG \times P_s) - (U_s \times V_u)$$

Secrezione



$$Q_s = Q_e - Q_f$$
$$Q_s = (U_s \times V_u) - (VFG \times P_s)$$

Lungo i tubuli renali viene riassorbita la maggior parte dei soluti ed il 99% dell'acqua filtrata (178.5 l/die).

VFG = 125 ml/min (180 l/die)

Riassorbimento = 124 ml/min (178.5 l/die)

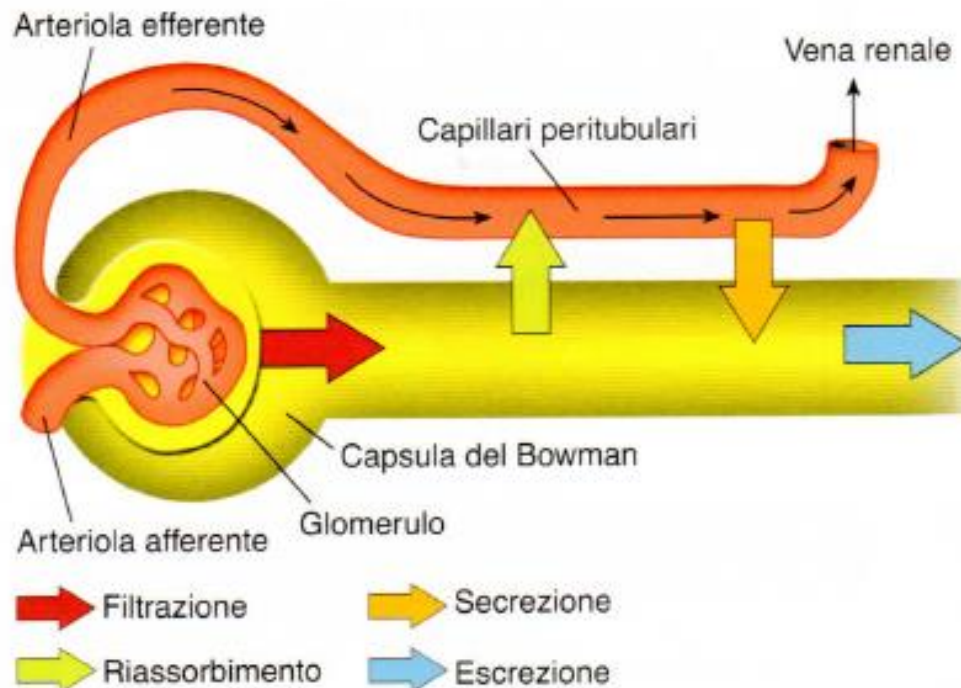
Escrezione = 1 ml/min (1.44 l/die)

Il **65%** del carico filtrato di acqua e sodio viene riassorbito nel tubulo prossimale.

In condizioni fisiologiche, in caso di variazioni di VFG, il riassorbimento può essere modificato per impedire variazioni significative dell'escrezione urinaria (**Bilancio glomerulo-tubulare**).

Il riassorbimento tubulare dei soluti avviene grazie a:

- Meccanismi passivi (diffusione)
- Meccanismi attivi



Schema dei processi che concorrono alla formazione delle urine e alla formazione escretoria del rene

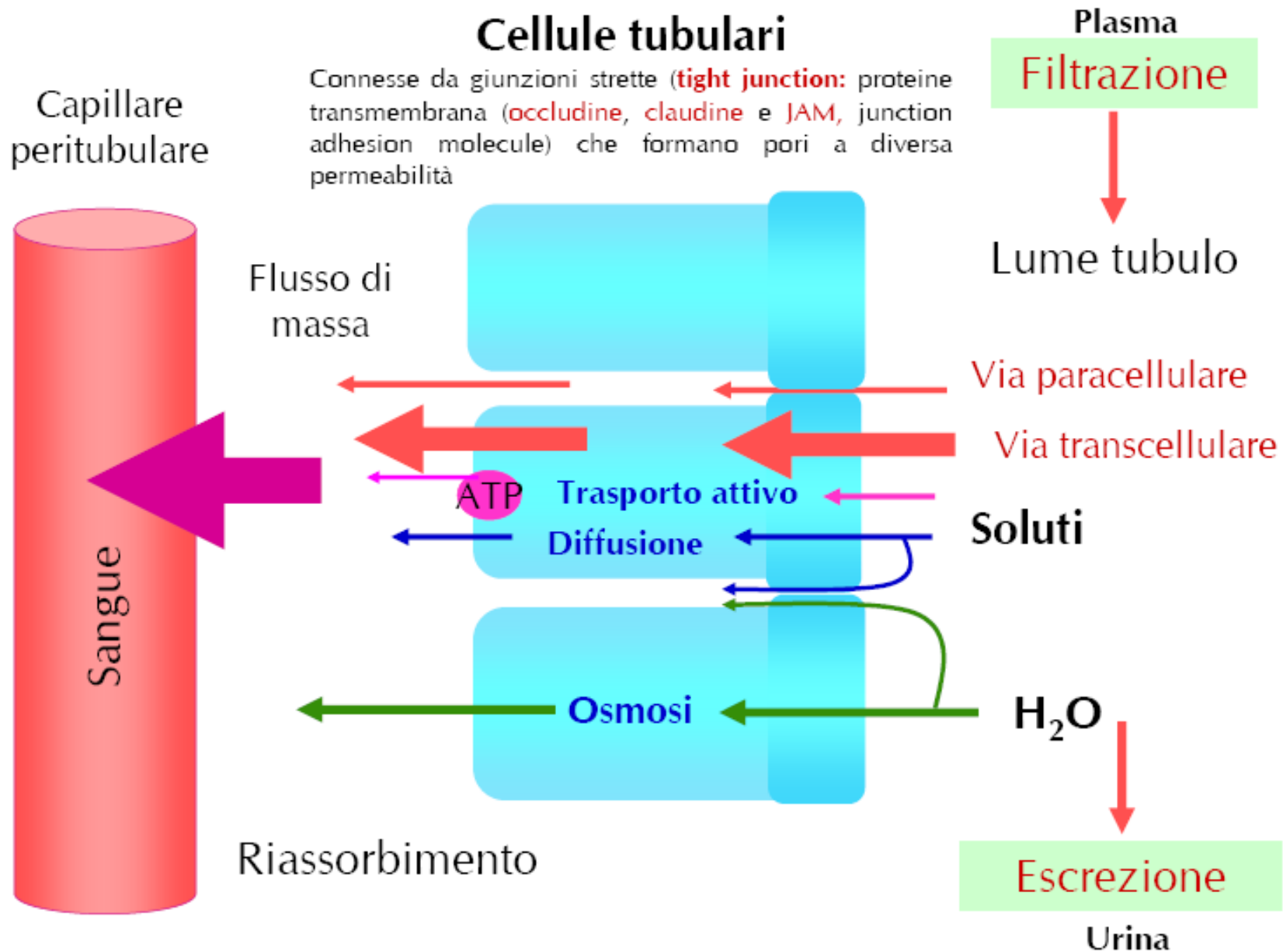
Trasporto passivo

- Riassorbimento per **diffusione** dipende dal gradiente di concentrazione ed elettrico (per gli ioni) tra lume - c. tubulare - interstizio.
- Riassorbimento H_2O per **osmosi** dipende dal gradiente osmotico. L' H_2O trasporta soluti (**drenaggio del solvente**).

Trasporto attivo

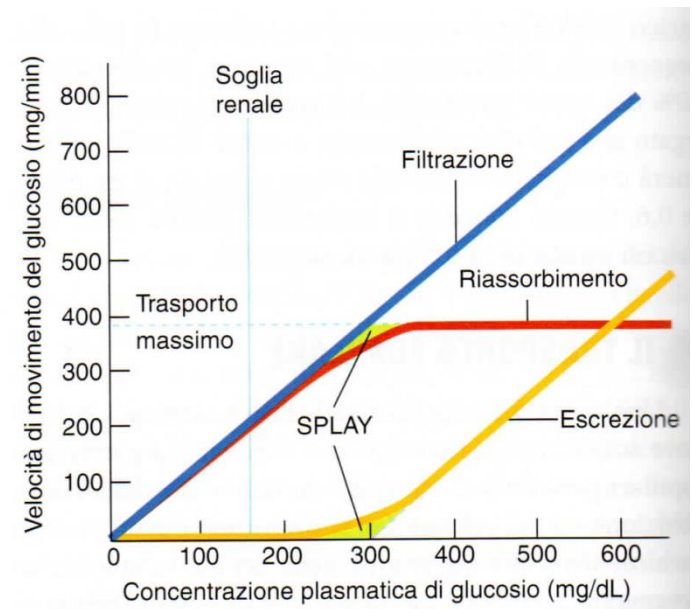
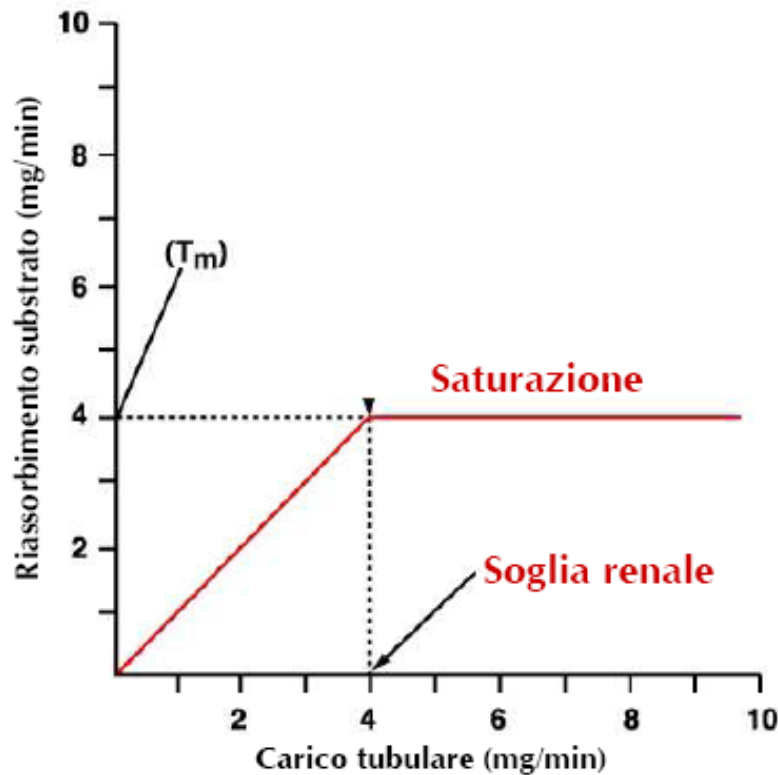
- **Primario:** accoppiato direttamente ad una fonte di energia (idrolisi di ATP). Pompa ATPasi Na^+/K^+ attiva in quasi tutto il tubulo renale.
- **Secondario:** l'energia deriva dal movimento di un altro soluto, accoppiato direttamente ad una fonte di energia (**Meccanismi di co-trasporto e contro-trasporto**).

Il riassorbimento di peptidi, piccole proteine e macromolecole avviene per **pinocitosi**. La membrana tubulare esprime anche carrier per peptidi a catena breve (PEPT1-T2)



Trasporto massimo

- Per le sostanze riassorbite con meccanismo attivo, esiste un limite alla velocità di riassorbimento (**trasporto massimo, T_m**) dovuto alla saturazione dei sistemi di trasporto.
- Si ha saturazione quando il **carico tubulare** ($P_s \times VFG$) supera la disponibilità del trasportatore. Il valore di **carico tubulare** al quale si ha saturazione è detto **soglia renale**.



Bilancio del trasporto del glucosio nel nefrone

Trasporto tempo-gradiente dipendente

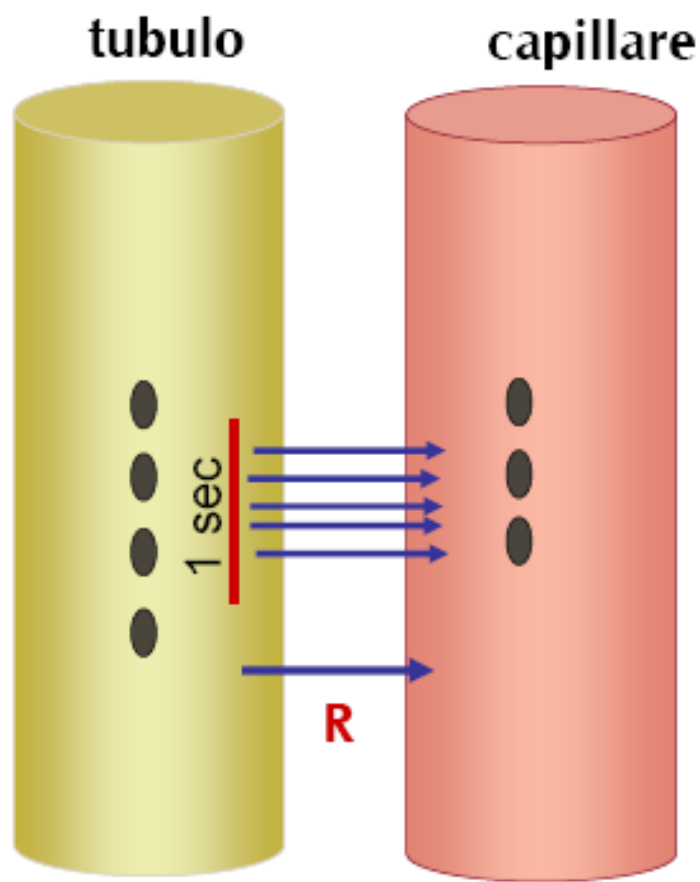
Le sostanze riassorbite passivamente (**diffusione**) non hanno T_m e la velocità di trasporto dipende da:

- Gradiente elettro-chimico
- Permeabilità selettiva della membrana cellulare
- Tempo di permanenza nel tubulo del liquido contenente il soluto (dipendente dalla velocità di flusso tubulare e quindi dalla VFG):

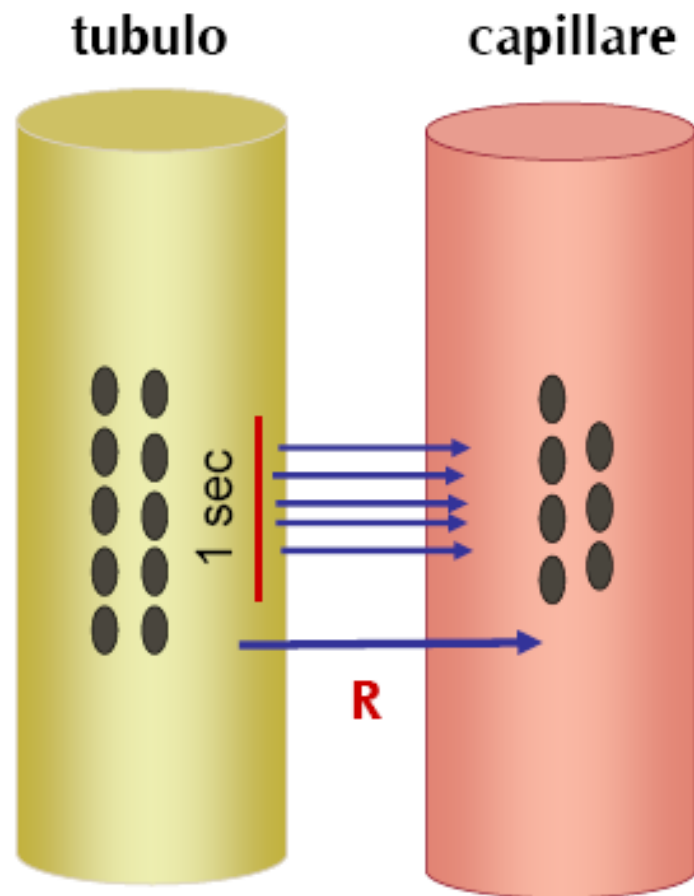
↑velocità → ↓riassorbimento

↓velocità → ↑riassorbimento

Effetto concentrazione sulla quantità di sostanza riassorbita

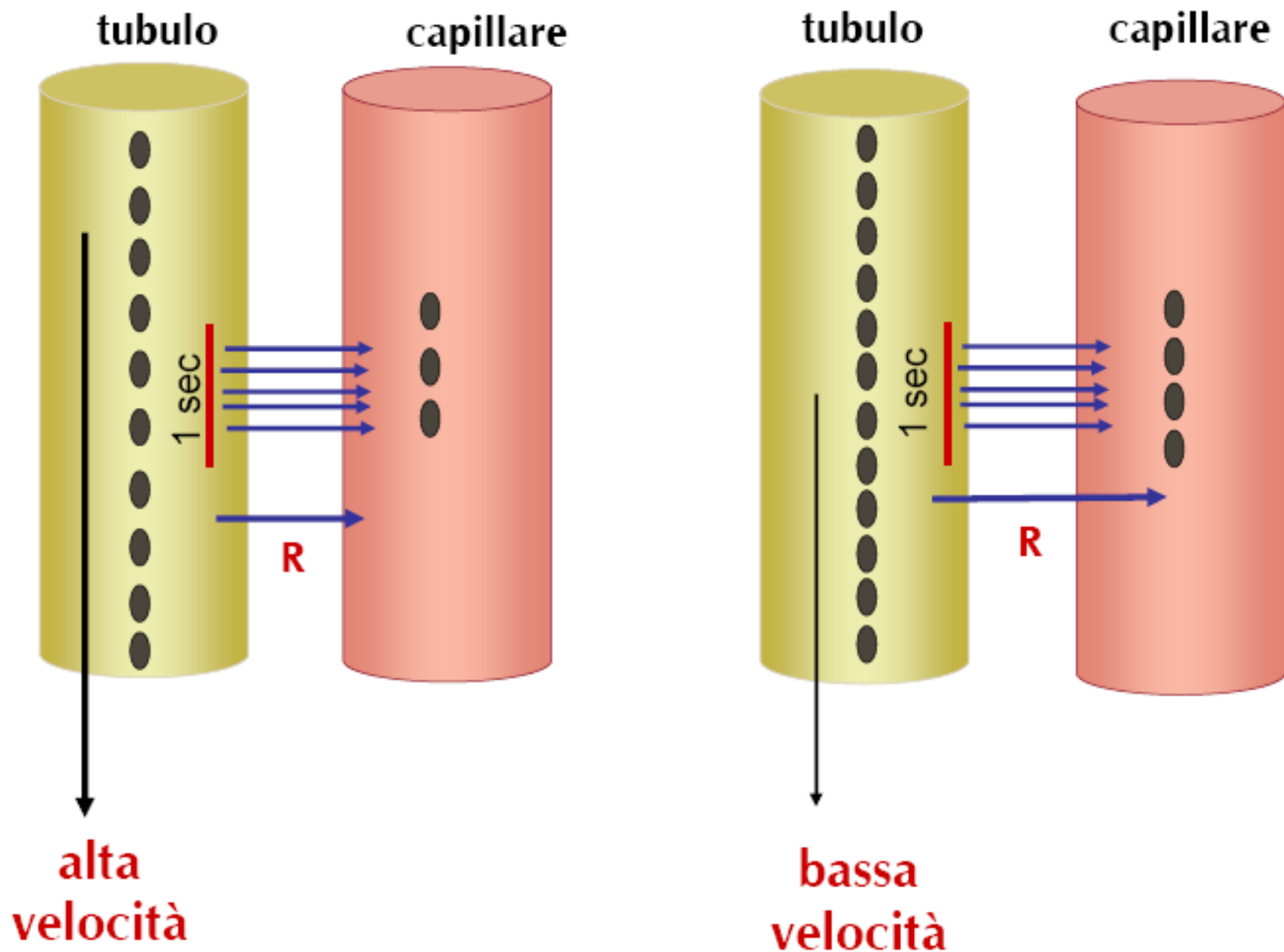


**Bassa
concentrazione**

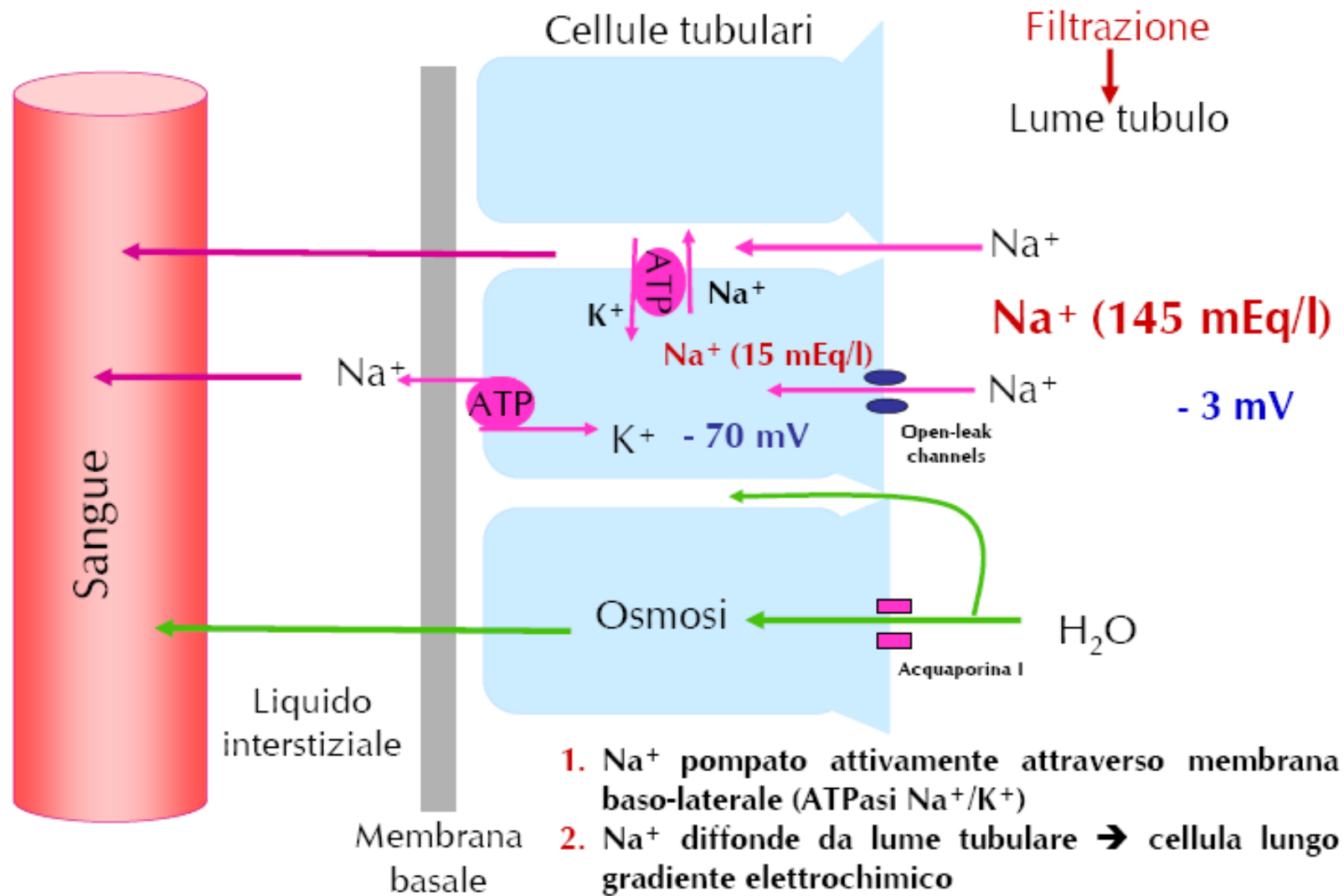


**Alta
concentrazione**

Effetto velocità di flusso (VFG) sulla quantità di sostanza riassorbita



Riassorbimento Na^+ (trasporto attivo primario)



1. Na^+ pompato attivamente attraverso membrana baso-laterale (ATPasi Na^+/K^+)
2. Na^+ diffonde da lume tubulare \rightarrow cellula lungo gradiente elettrochimico
3. Riassorbimento Na^+ \rightarrow gradiente osmotico \rightarrow riassorbimento H_2O \rightarrow riassorbimento passivo soluti (Cl^- , Urea).

Il **riassorbimento attivo di Na^+** è assicurato dalla ATPasi Na^+/K^+ lungo la maggior parte del nefrone.

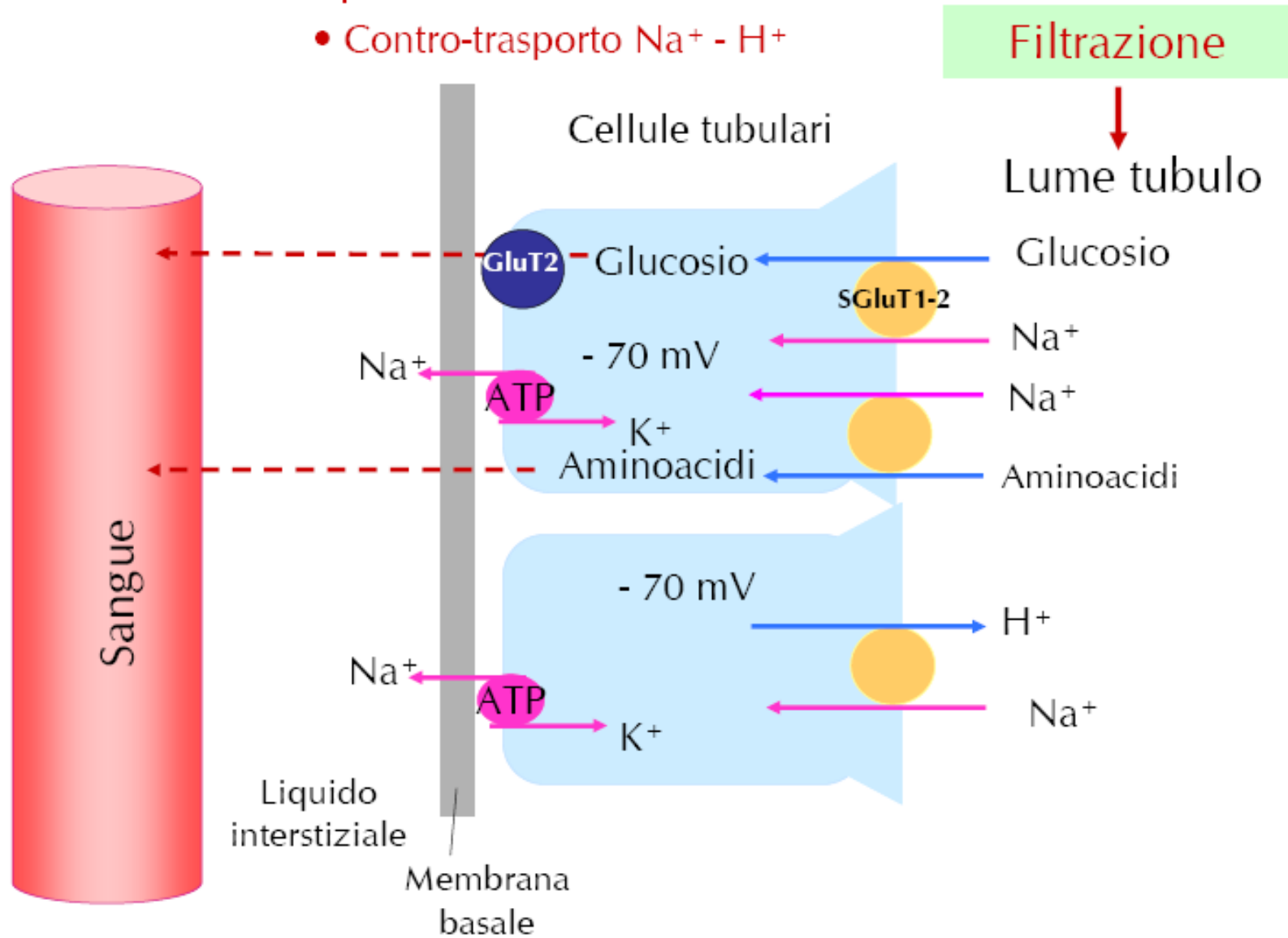
Nel tubulo prossimale il riassorbimento di elevate quantità di Na^+ dipende anche da:

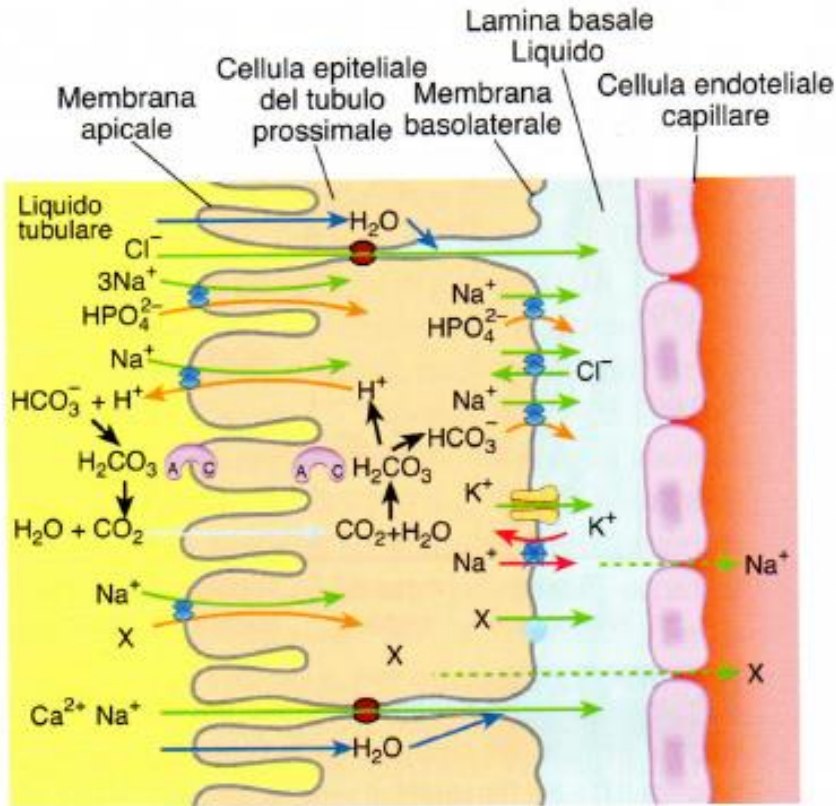
➤ elevata superficie della membrana luminale (aumentata dalla presenza di orletto a spazzola)

➤ presenza di **carrier per il Na^+** che assicurano la diffusione facilitata. Il potenziale elettrochimico generato dalla ATPasi Na^+/K^+ è utilizzato per guidare diversi sistemi di **co-trasporto**: riassorbimento accoppiato **Na^+ -Glucosio** (**SGLUT2**, primo segmento t. prossimale, **SGLUT1**, secondo segmento t. prossimale), **Na^+ -Aminoacidi**, **Na^+ -Fosfato**, **Na^+ -Lattato** e di **contro-trasporto**: riassorbimento **Na^+** accoppiato a secrezione **H^+**

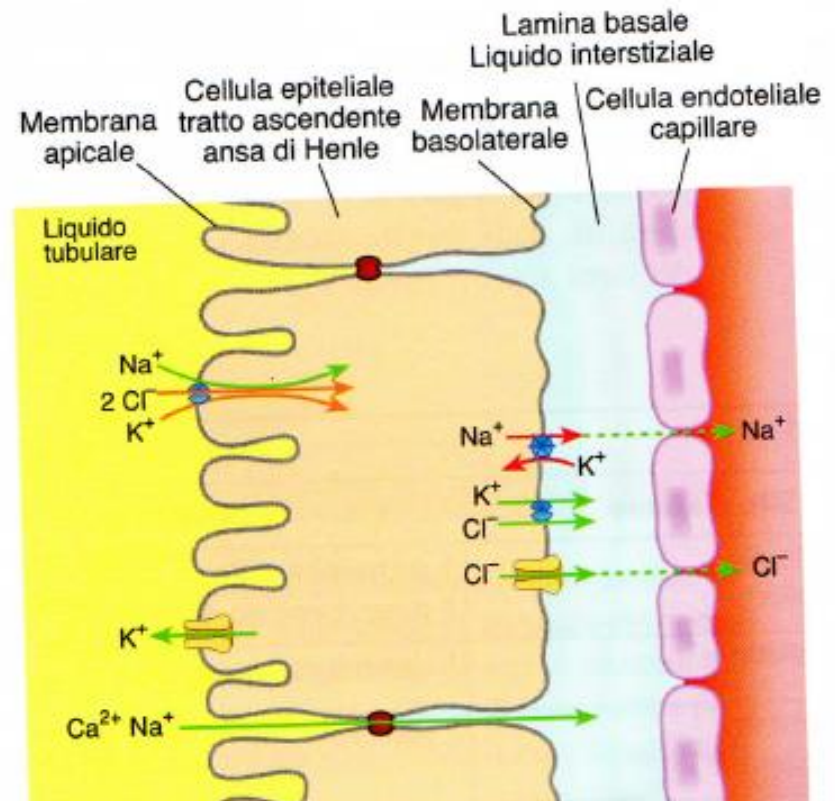
Trasporto attivo secondario

- Co-trasporto Na^+ - Glucosio/Aminoacidi
- Contro-trasporto Na^+ - H^+

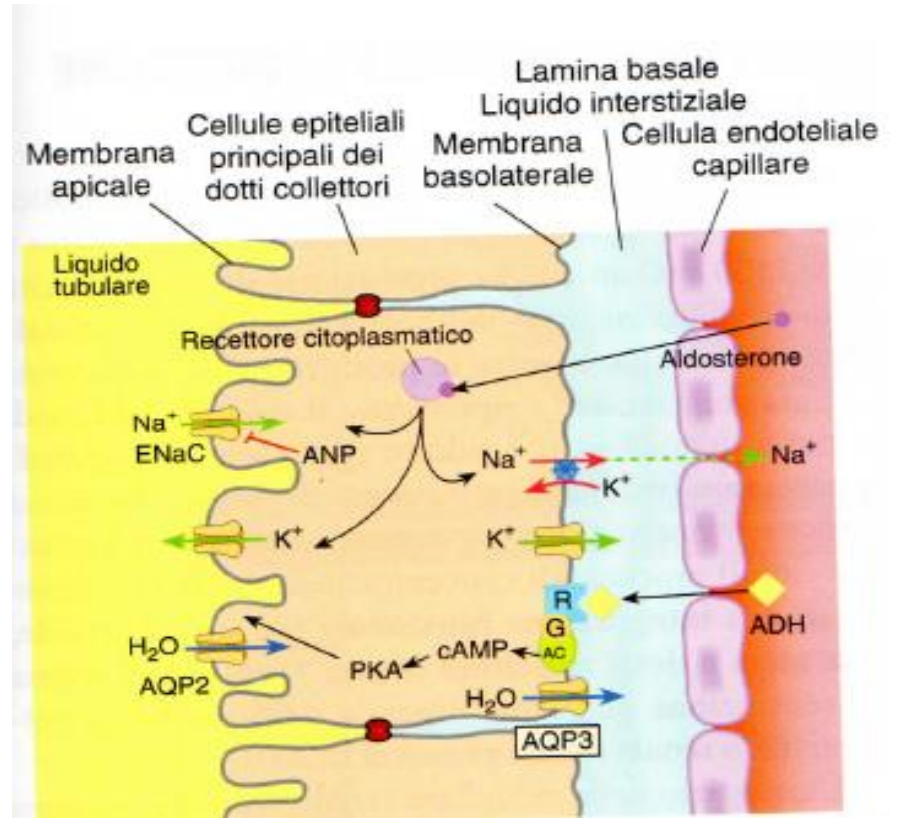
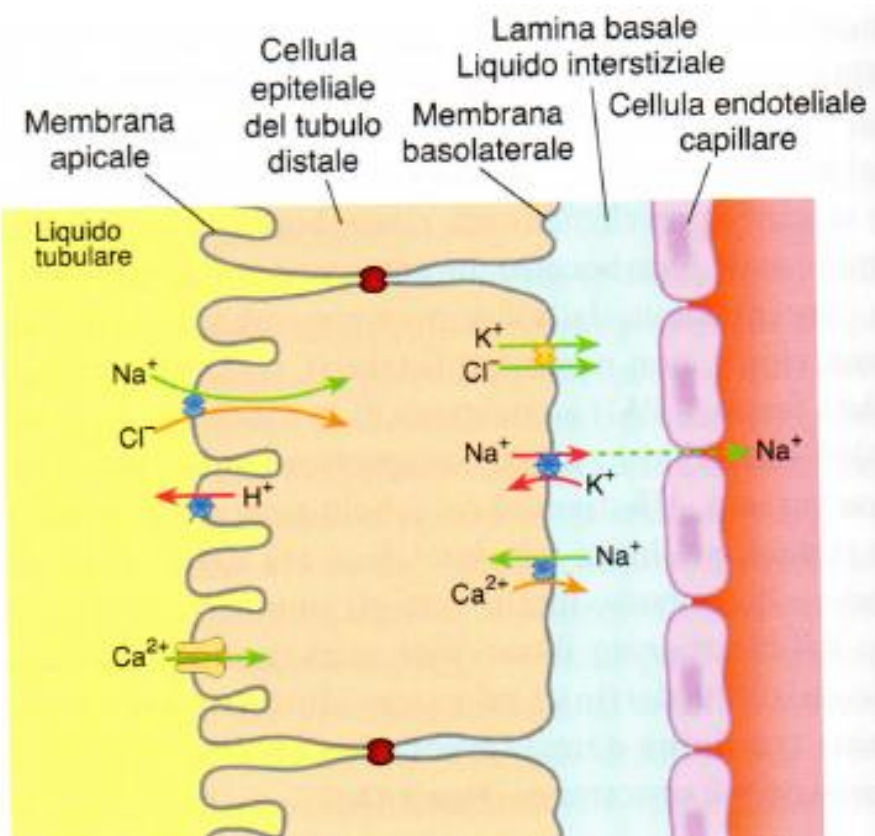




Schema dei principali meccanismi di trasporto che mediano il riassorbimento nelle cellule del tubulo prossimale



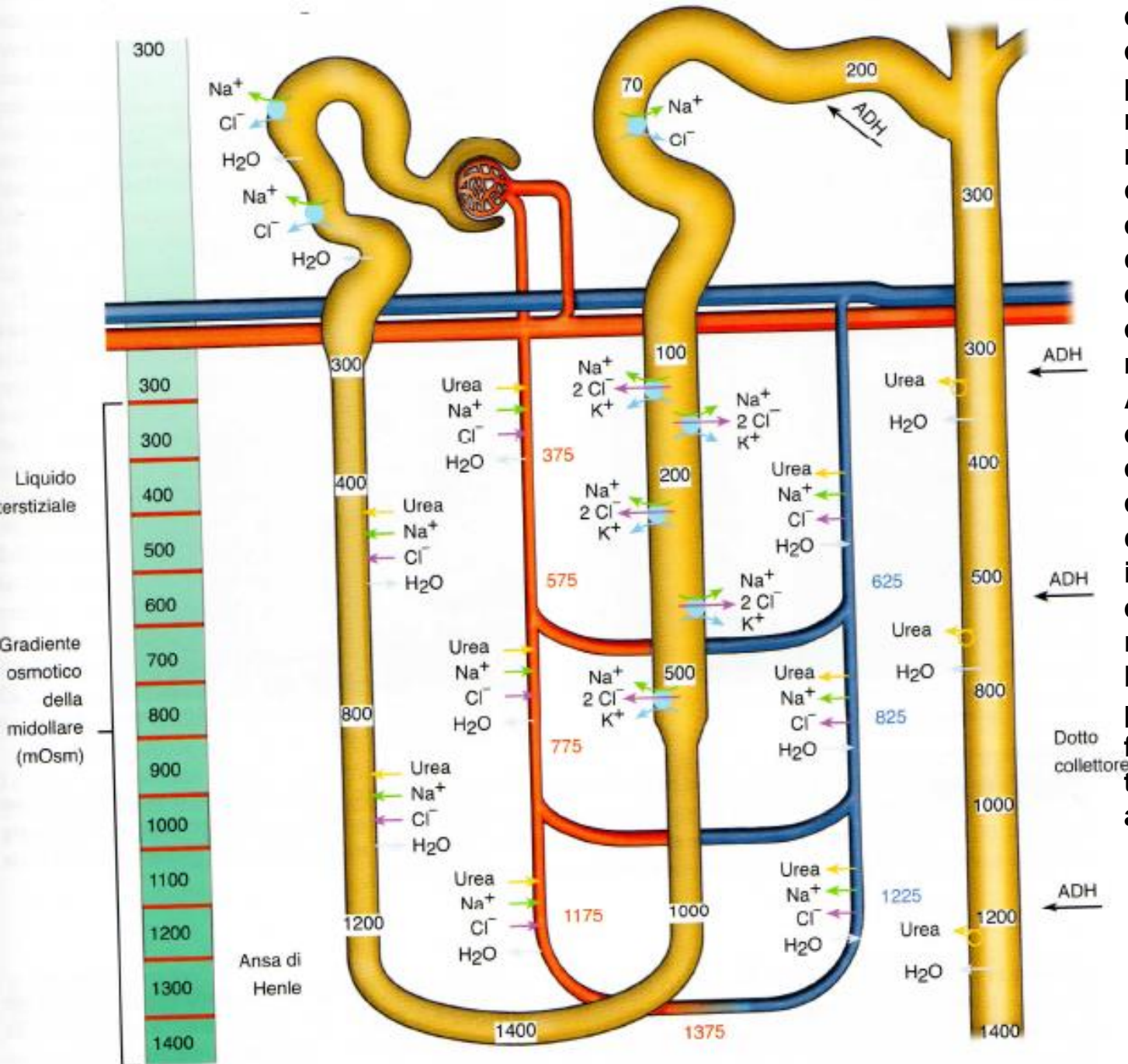
Schema dei meccanismi di trasporto ionico transcellulare e paracellulare nelle cellule del tratto spesso ascendente delle anse di Henle



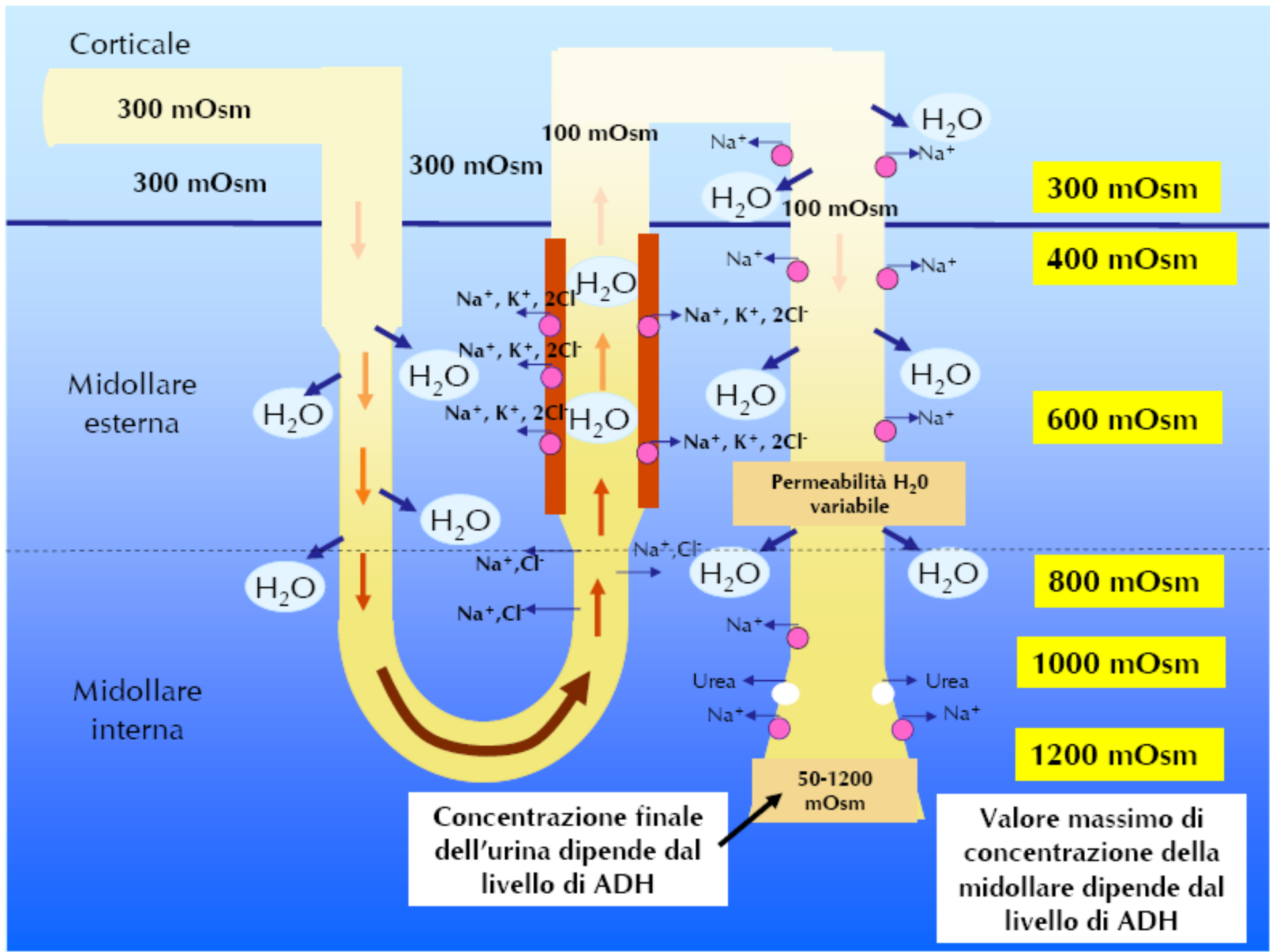
Schema dei principali meccanismi di trasporto ionico nelle cellule del tubulo distale

Schema dei meccanismi di trasporto nelle cellule dei dotti collettori

Ormone	Provenienza	Sito d'azione	Effetti
Aldosterone	Corteccia surrenale	- tubulo distale - dotto collettore	↑ secrezione di K^+ ↑ riassorbimento di Na^+
Ormone antidiuretico	Ipotalamo - ipofisi	- dotto collettore	↑ riassorbimento di H_2O
Peptide natriuretico atriale	Cuore	- tubulo distale - dotto collettore	↓ riassorbimento di NaCl e H_2O



Schema della formazione del gradiente osmotico cortico-midollare prodotto mediante il meccanismo di moltiplicazione in controcorrente nell'ansa di Henle e dal ricircolo dell'urea e mantenuto dal drenaggio in controcorrente dei vasa recta. In presenza di ADH, il gradiente osmotico è utilizzato dal dotto collettore per la concentrazione dell'urina. I valori indicano l'osmolarità a diverse altezze nell'interstizio e nel liquido tubulare in presenza di ADH. Le frecce indicano i trasporti di ioni, urea ed acqua



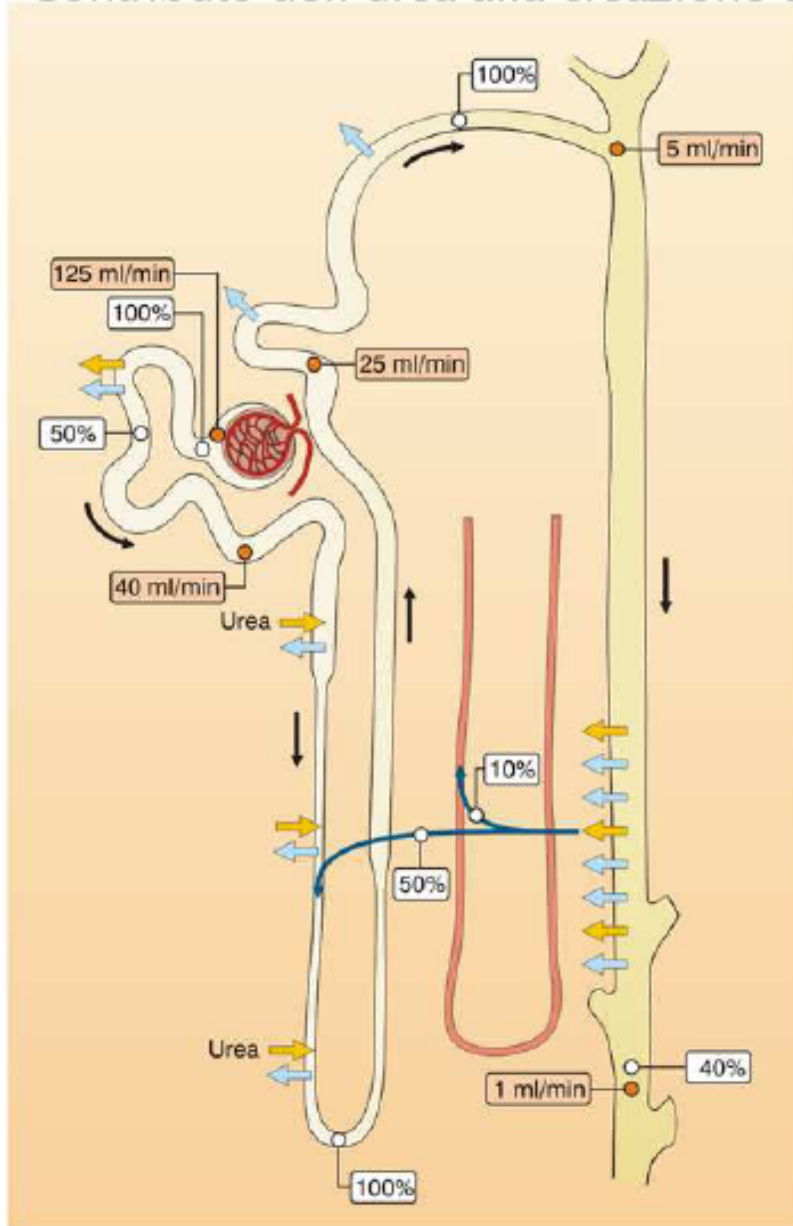
Contributo dell'urea alla creazione dell'iper-osmolalità dell'interstizio midollare

Quando il rene forma urina alla massima concentrazione, circa il 40-50% dell'osmolalità della midollare è fornito dall'**Urea**.

A differenza dell'**NaCl**, l'**Urea** è riassorbita passivamente e in condizioni di carenza di H_2O con alti valori di ADH si ha un riassorbimento di grandi quantità di **Urea** dai dotti collettori della midollare interna.

Il ruolo fondamentale dell'**Urea** nella concentrazione dell'urina è segnalato dal fatto che persone in dieta iperproteica (elevata produzione di urea come catabolita metabolico azotato) formano urina concentrata più facilmente dei soggetti in dieta ipoproteica (bassa produzione di urea).

Contributo dell'urea alla creazione dell'iperosmolalità dell'interstizio midollare



Tubulo prossimale: riassorbimento passivo 50% urea filtrata.

Ansa di Henle: secrezione urea (riduce riassorbimento H_2O , impedisce eccessiva diluizione gradiente osmotico).

Tubulo distale + dotto collettore midollare esterna: impermeabili all'urea. L'urea si concentra in seguito a riassorbimento H_2O (controllato da ADH).

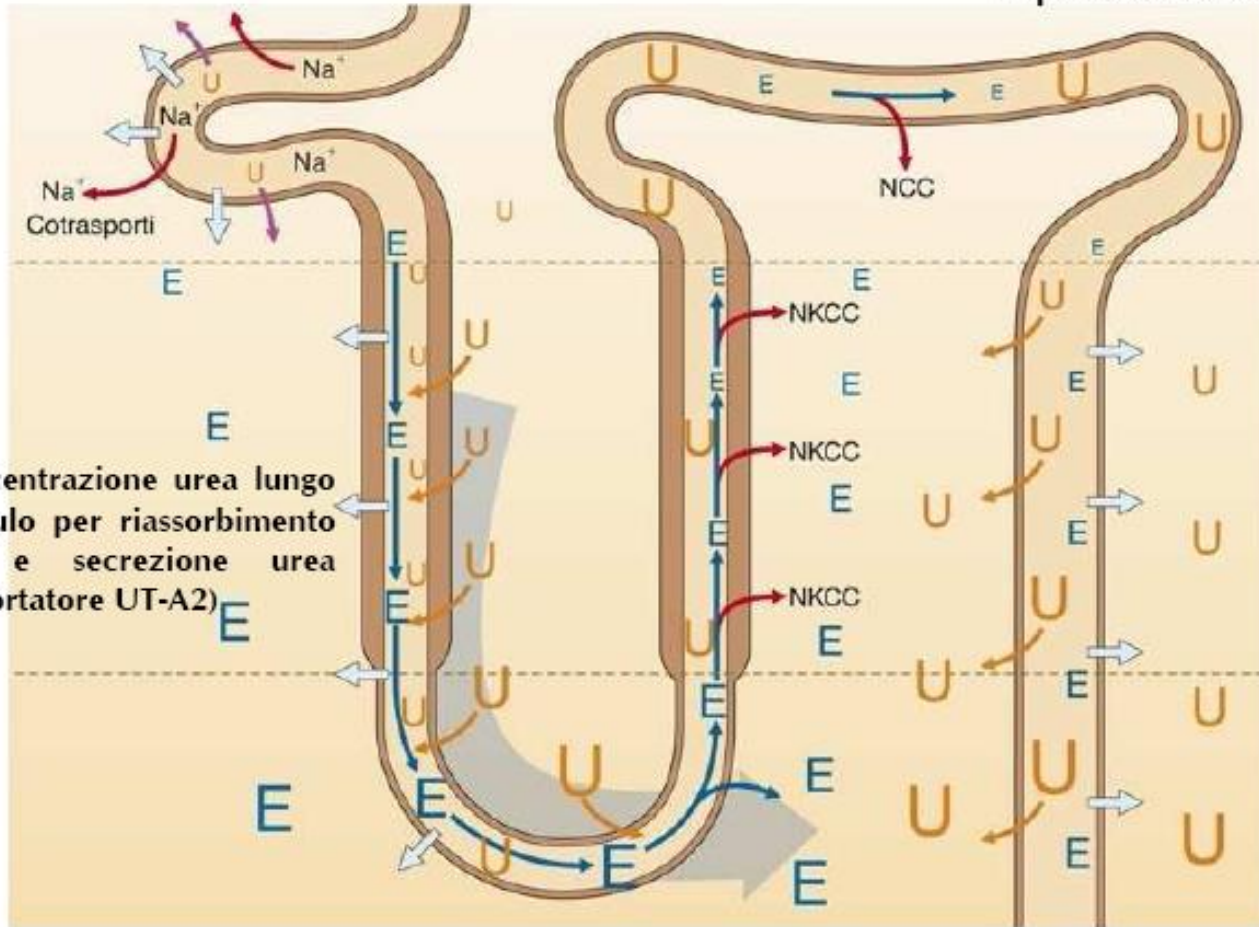
Dotto collettore midollare interna: ADH aumenta permeabilità H_2O + urea. Riassorbimento urea (~60%) contribuisce, per circa la metà (600 mOsm), all'osmolalità finale dell'interstizio.

10% drenato dai vasa recta

50% riassorbito nel tratto sottile discendente dell'ansa di Henle.

Il ricircolo di urea, nei tratti terminali del nefrone, contribuisce ad aumentare la sua concentrazione nell'urina (~50 volte superiore a quelle del filtrato: 250 mM, 500 mM con livelli elevati di ADH).

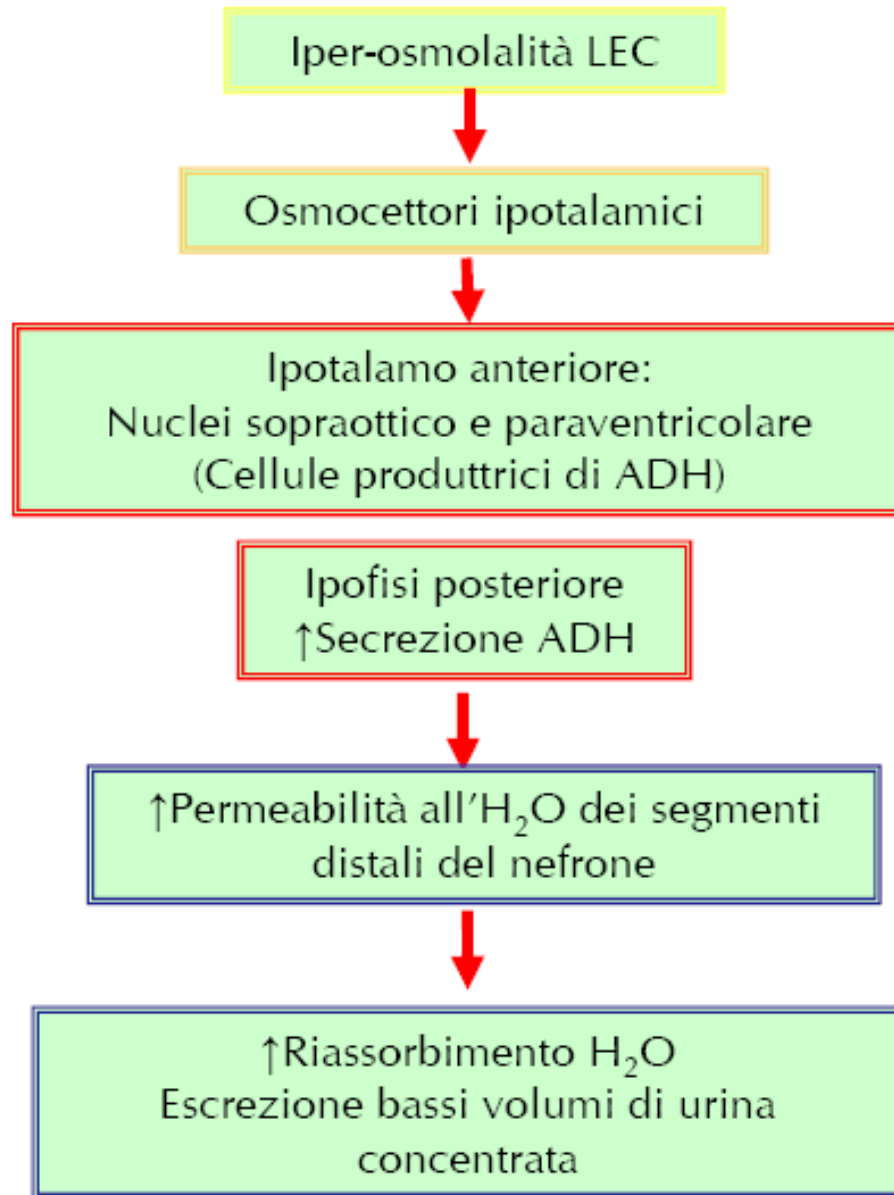
2) ↑↑concentrazione urea nel tubulo distale e collettore impermeabili all'urea



1) ↑concentrazione urea lungo il tubulo per riassorbimento H₂O e secrezione urea (trasportatore UT-A2)

3) urea diffonde passivamente nell'interstizio a livello del dotto collettore della midollare interna (permeabilità controllata da ADH) e rientra nell'ansa di Henle (UT-A2)

Meccanismo osmocettori-ADH regola l'osmolalità del LEC



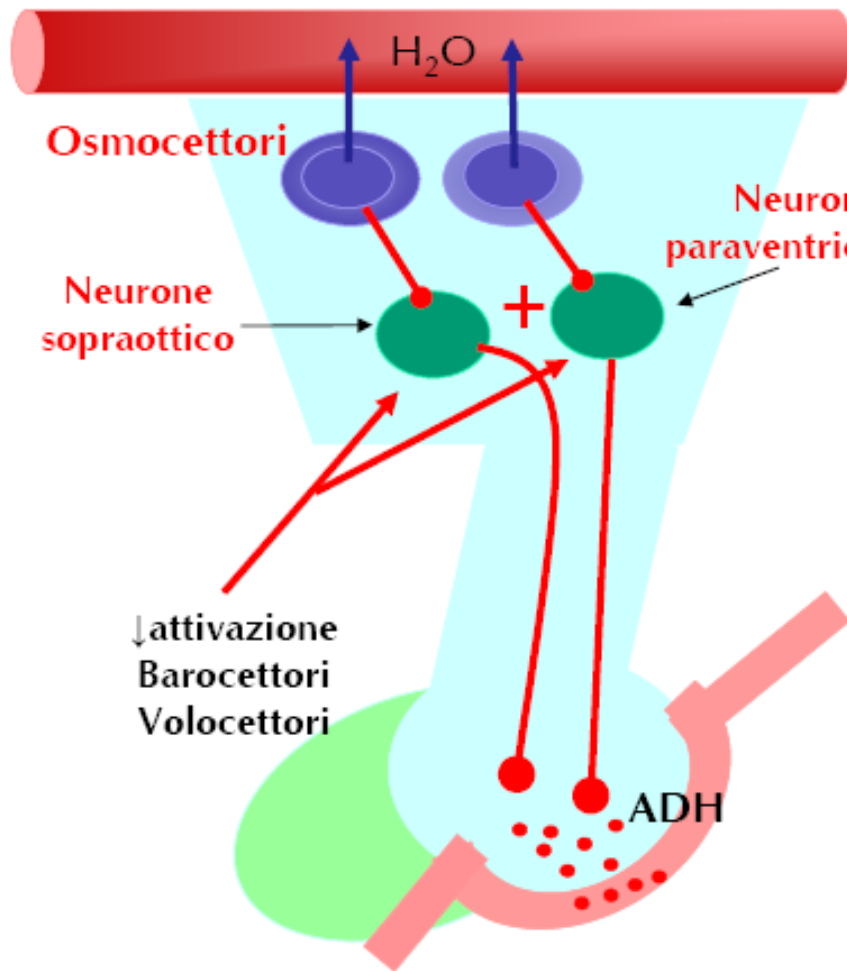
Gli osmocettori rispondono solo ai soluti del plasma osmoticamente efficaci.

Per esempio un aumento della concentrazione plasmatica di urea (osmoticamente inefficace, perché attraversa facilmente la membrana cellulare) provoca effetti insignificanti sulla secrezione di ADH

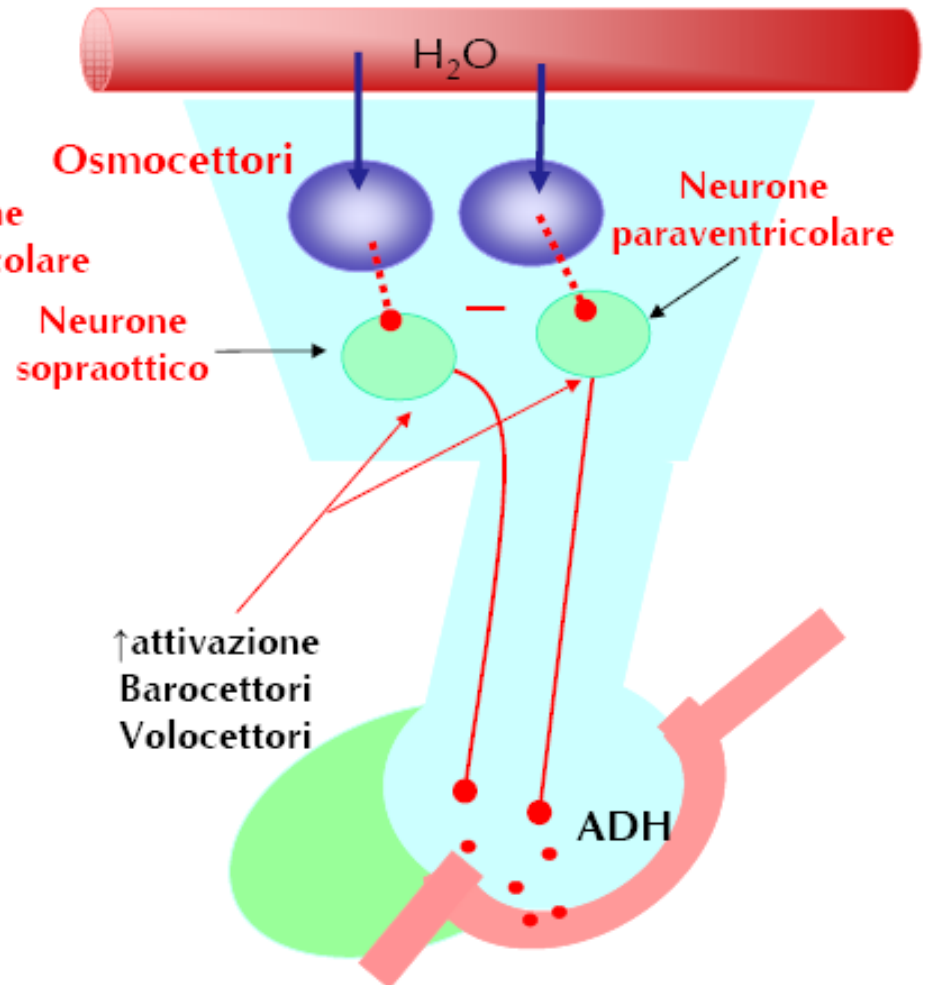
- ↑permeabilità dotto collettore midollare all'urea
- stimola riassorbimento NaCl nel tratto ascendente spesso dell'ansa di Henle, nel t. distale e dotto collettore.

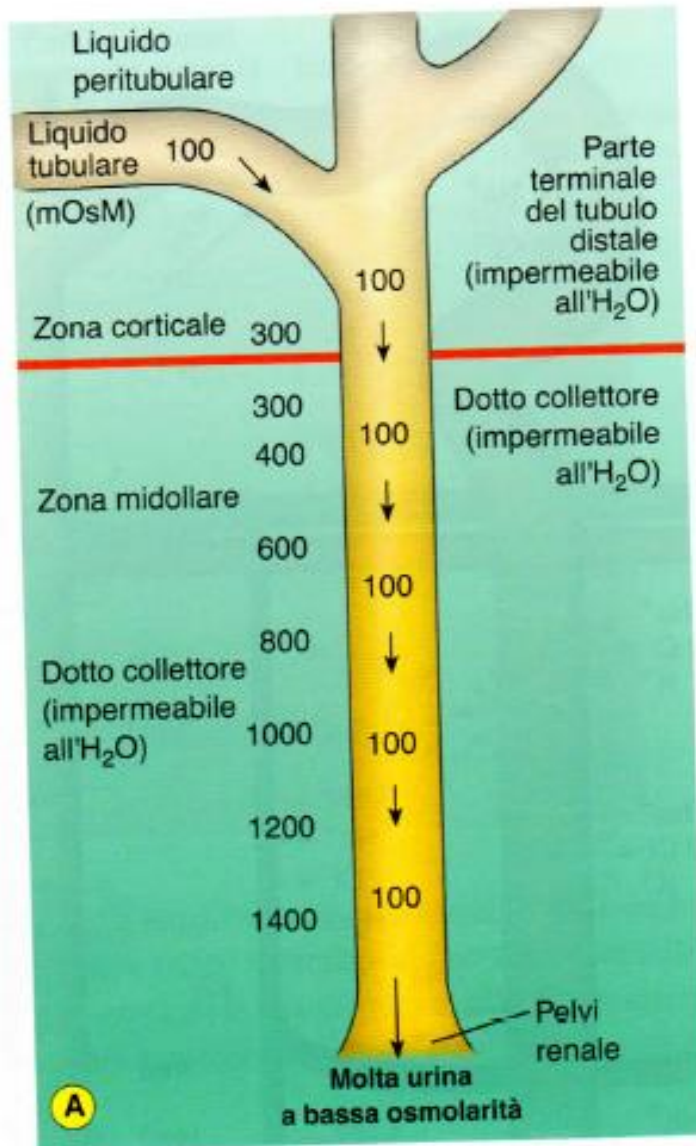
Osmocettori ipotalamici

Iper-osmolalità

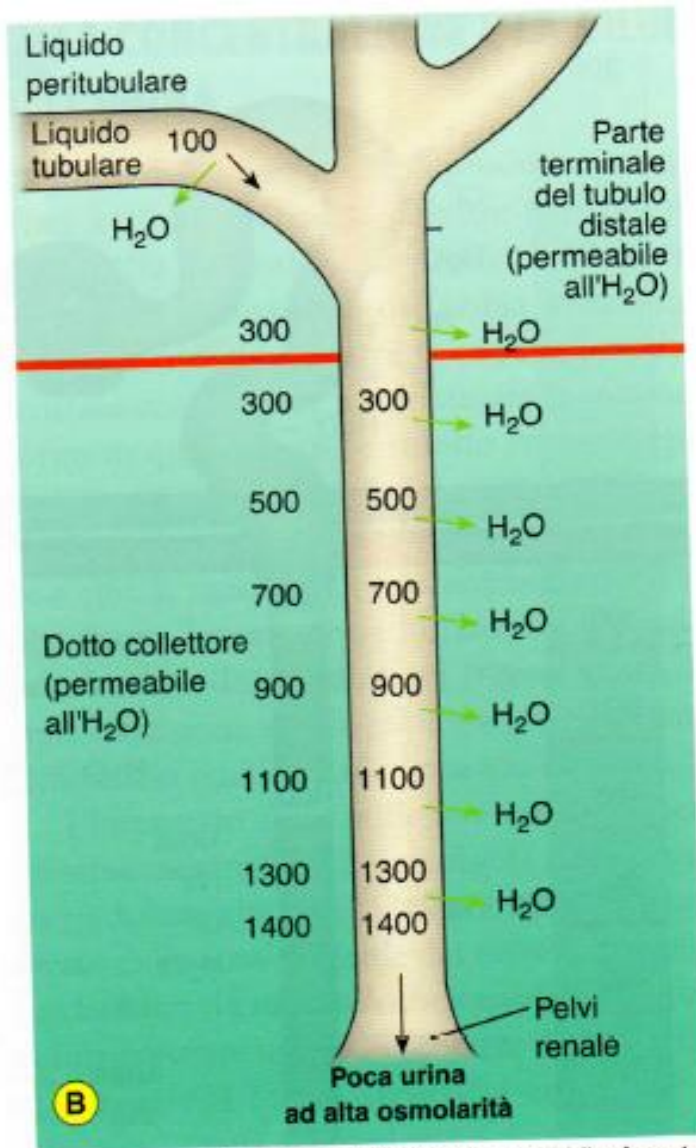


Ipo-osmolalità





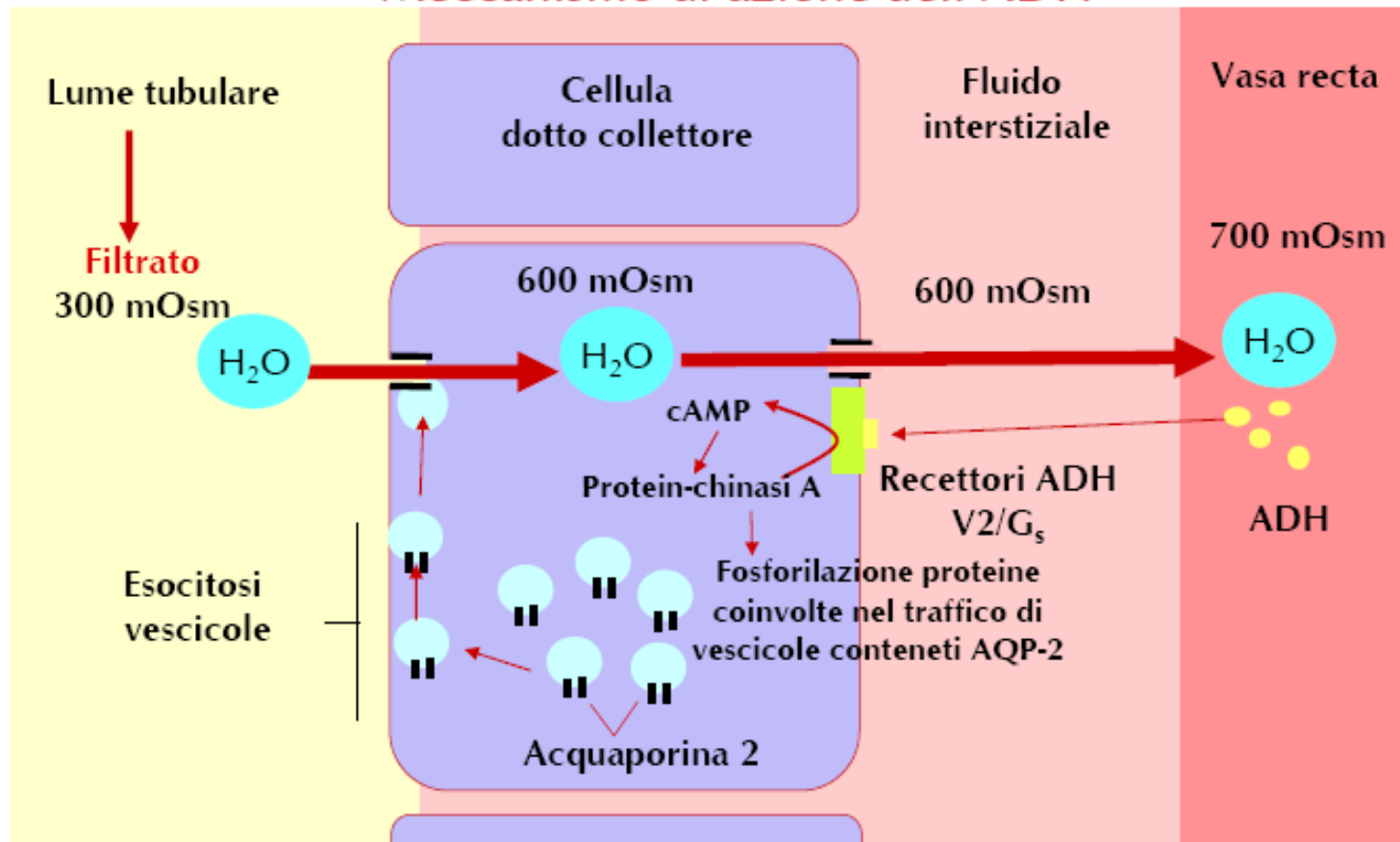
In assenza di ormone antidiuretico (ADH) **ridotta permeabilità all'acqua**



In presenza di ormone antidiuretico (ADH) **elevata permeabilità all'acqua**

Concentrazione delle urine nel dotto collettore e ruolo del riassorbimento facoltativo di acqua controllato dall'ormone antidiuretico (ADH)

Aumento permeabilità tubulo distale e dotto collettore all'H₂O Meccanismo di azione dell'ADH



Regolazione a breve termine: ADH → AMPc → fusione vescicole contenenti AQP-2 con la membrana apicale → aumento numero canali e permeabilità all'H₂O.

Regolazione a lungo-termini: ADH → ↑trascrizione gene per AQP-2 → ↑AQP-2. In caso di ridotta ingestione di H₂O per periodi prolungati l'espressione di AQP-2 aumenta favorendo l'escrezione di urine a massima concentrazione.

Sete

La maggior parte degli stimoli che provocano secrezione di ADH stimolano anche la **sete** attivando il **centro della sete** (parete antero-ventrale del terzo ventricolo, area AV3V).

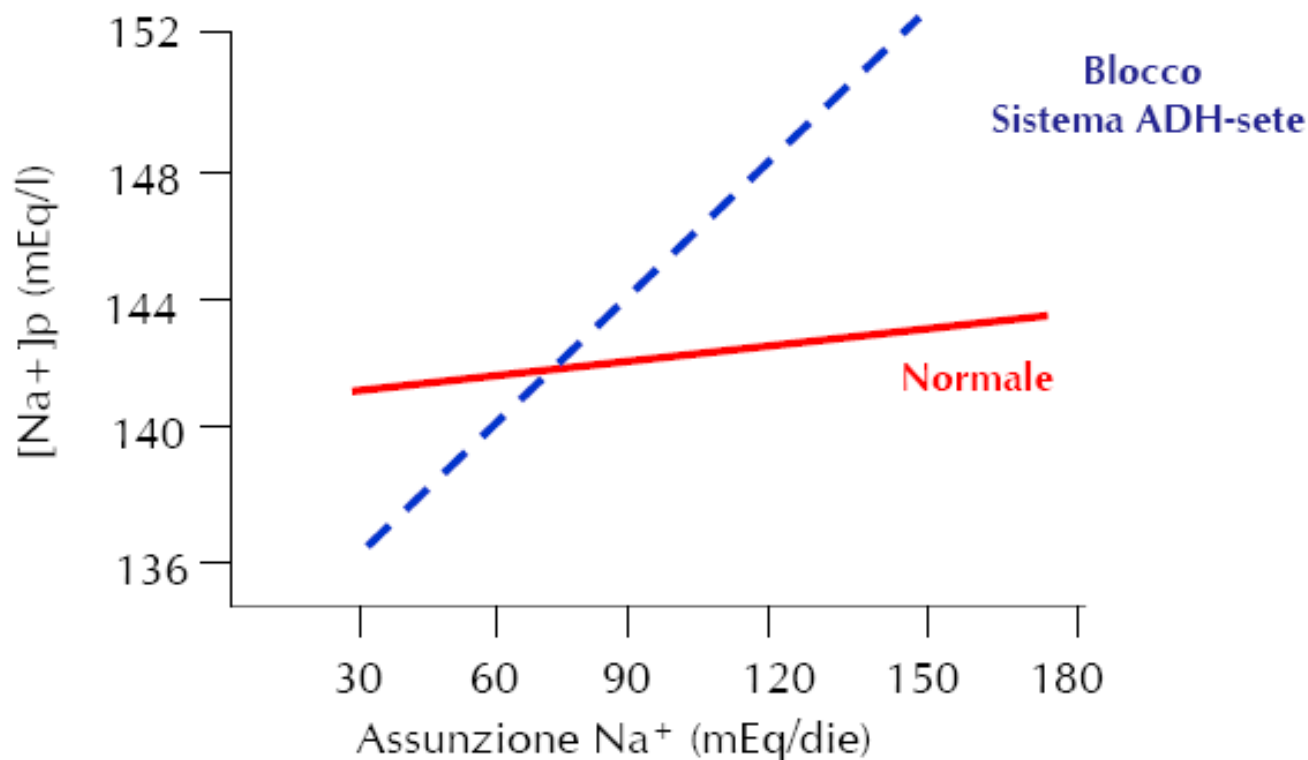
La sete è indotta da:

- Iper-osmolalità del LEC (stimolazione neuroni centro sete)
- $\downarrow P_A$ e \downarrow volemia (segnali nervosi da volo- e barocettori)
- Angiotensina II (agisce sul centro della sete)
- Secchezza del cavo orale e delle mucose esofagee

Soglia della sete: 295 mOsm/KgH₂O (aumenti $[Na^+]_p$ di 2 mEq/l rispetto valore normale). La sete è stimolata ad osmolalità del LEC per la quale la secrezione di ADH è già vicino al massimo.

La capacità di parametrare l'ingestione di liquido è importante per evitare iper-idratazione. Dopo aver bevuto occorrono 30-60 min perché l'H₂O si ridistribuisca nel corpo. Se la sensazione di sete non fosse temporaneamente ridotta dall'ingestione, l'individuo continuerebbe a bere con eccessiva diluizione dei liquidi corporei.

Il meccanismo **osmocettori-ADH-sete** controlla finemente la concentrazione plasmatica di Na^+ e l'osmolalità del LEC



In assenza del sistema a feedback **ADH-sete** non c'è controllo della concentrazione del Na^+ extracellulare e quindi dell'osmolalità del LEC.

CLEARANCE RENALE

La **clearance renale** esprime l'efficacia con cui i reni rimuovono varie sostanze dal plasma.

La **clearance renale** di una sostanza (**Cs**) è definita come il volume ipotetico di plasma completamente depurato di quella sostanza nell'unità di tempo e rappresenta, quindi, il volume virtuale di plasma necessario per fornire la quantità di sostanza che è escreta con l'urina nell'unità di tempo.

Il calcolo della **Cs** permette di comparare la velocità alla quale il glomerulo filtra quella sostanza (acqua o soluti), con la velocità alla quale la sostanza viene eliminata nell'urina.

Es: Se il plasma che fluisce attraverso il rene contiene 1 mg/ml di sostanza, e 1 mg/min della stessa sostanza viene escreto nell'urina, il volume di plasma depurato di quella sostanza in 1 min (Cs) è 1 ml.

Concetto di Clearance

Q_s eliminata dal plasma = Q_s nelle urine

$V_{\text{plasma depurato}} (C_s) \times P_s = V_{\text{urine escrete}} \times U_s$

C_s = Clearance sostanza (ml/min)

P_s = Concentrazione plasmatica sostanza (mg/ml)

U_s = Concentrazione urinaria sostanza (mg/ml)

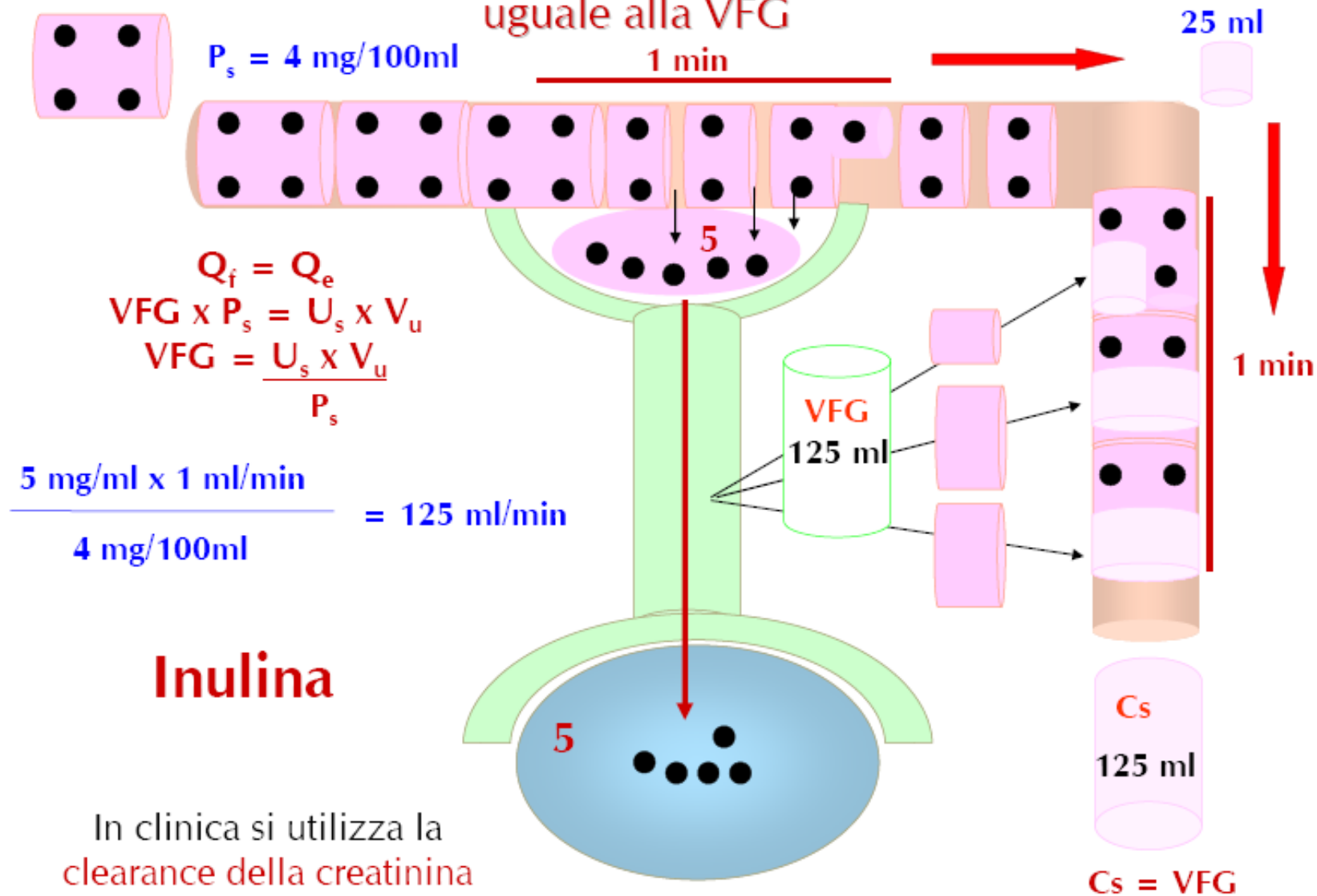
V_u = Flusso urinario (ml/min)

Nell'unità di tempo:

$$C_s \times P_s = V_u \times U_s$$

$$C_s = \frac{U_s \times V_u}{P_s}$$

La Clearance di una sostanza non riassorbita e non secreta è uguale alla VFG



$$Q_f = Q_e$$

$$VFG \times P_s = U_s \times V_u$$

$$VFG = \frac{U_s \times V_u}{P_s}$$

$$\frac{5 \text{ mg/ml} \times 1 \text{ ml/min}}{4 \text{ mg/100ml}} = 125 \text{ ml/min}$$

Inulina

In clinica si utilizza la clearance della creatinina

$$C_s = VFG$$

Criteri per l'uso di una sostanza nel calcolo della VFG:

- 1) Deve essere liberamente filtrabile.
- 2) Non deve essere riassorbita o secreta a livello tubulare.
- 3) Non deve essere metabolizzata o prodotta dal rene.
- 4) Deve essere inerte (non tossica e senza effetti sulla funzione renale).

Inulina, polimero del fruttosio (PM 5 KDa) soddisfa tutti questi criteri. La clearance dell'inulina è quindi un indice di **VFG**

$$\text{VFG} = 125 \text{ ml/min} \quad \text{VFG} = \frac{U_i \times V_u}{P_i}$$

In Clinica per il calcolo della VFG viene utilizzata la **Creatinina**, che deriva dal metabolismo muscolare del creatinfosfato.

Creatinina nel calcolo della VFG:

- 1) La **Creatinina** è in parte secreta a livello tubulare. Questo può causare una sovrastima della VFG del 20%.
- 2) I metodi calorimetrici usati per misurare la concentrazione plasmatica di creatinina sovrastimano questo valore.

L'effetto netto dei due errori riporta il valore della clearance della creatinina vicino a quello della clearance dell'inulina.

In clinica, come indice della VFG, si usa frequentemente la concentrazione plasmatica di creatinina (normalmente 1 mg/100 ml), sulla base della relazione inversa fra concentrazione plasmatica creatinina (P_{cr}) e clearance della creatinina (C_{cr}).

Cock-Croft- Gault

$$\text{Ccr} = [(140 - \text{età}) \times \text{peso}] / (72 \times \text{Creatinina}) \times 0.85 \text{ (se femmina)}$$

MDRD

$$\text{GFR} = 186 \times \text{creatinina}^{-1.154} \times \text{Età}^{-0.203} \times (0.72 \text{ se femmina}) \times (1.210 \text{ se Afroamericano})$$

New Formula (Ann Intern Med 2009; 150:604-612)

$$\text{GFR} = a \times (\text{creatinina}/b)^c \times 0.993^{\text{età}}$$

a = **Neri**: 166 donna, 163 uomo; **bianchi o altri**: 144 e 141

B = 0.7 donna, 0.9 uomo

C = donna: - 0.329 se creat < 0.7; - 1.209 se creat > 0.7

uomo: - 0.411 se creat < 0.7; - 1.209 se creat > 0.7

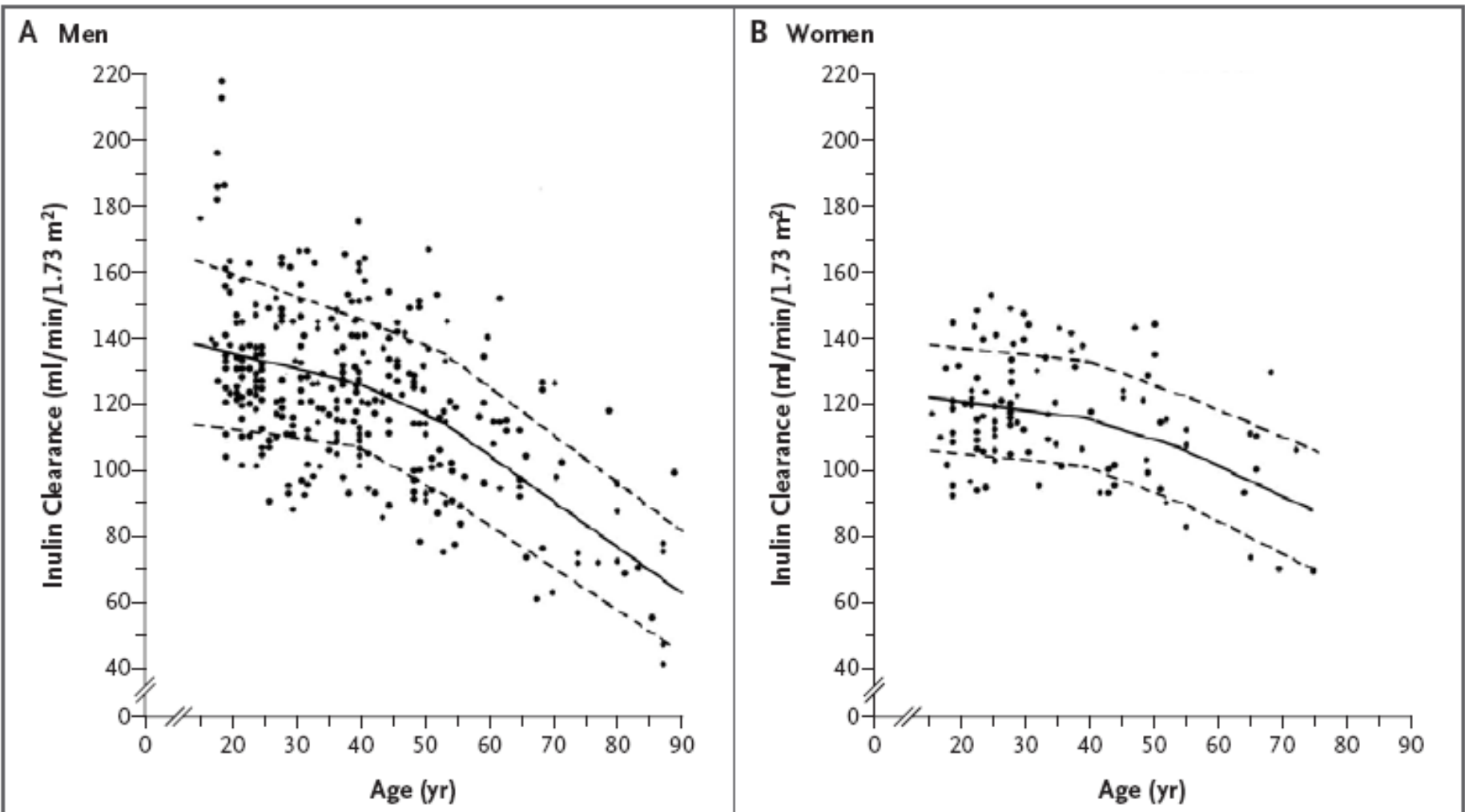


Figure 1. Normal Values for GFR in Men and Women.

Normal values for inulin clearance are shown for men (Panel A) and women (Panel B) of various ages, with the GFR measured as the urinary clearance of inulin. A GFR value of 60 ml per minute per 1.73 m² is the threshold for the definition of chronic kidney disease. Solid lines represent the mean value of GFR per decade of age, and dashed lines represent the value 1 SD from the mean value of GFR per decade of age. Adapted from Wesson.¹⁵

Relazione tra eGFR e mortalità per tutte le cause (a) e per CVD (c), e tra ACR e mortalità per tutte le cause (b) e per CVD (d): HRs e 95% CI (area ombreggiata); i cerchi rappresentano valori statisticamente significativi

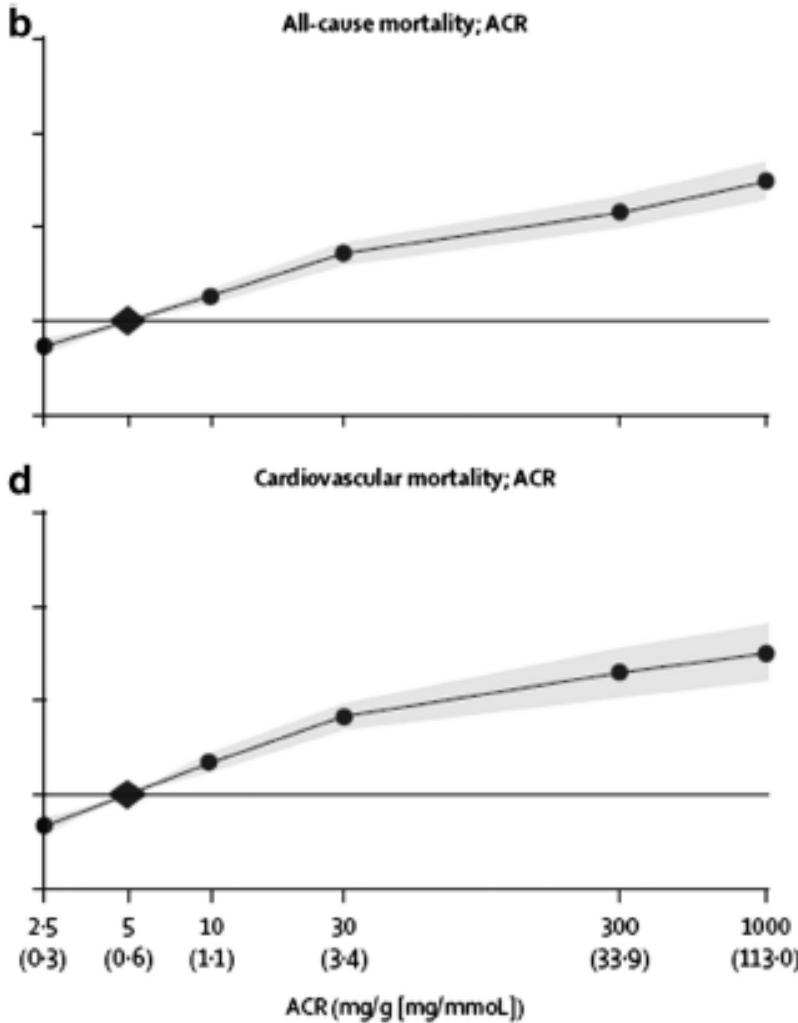
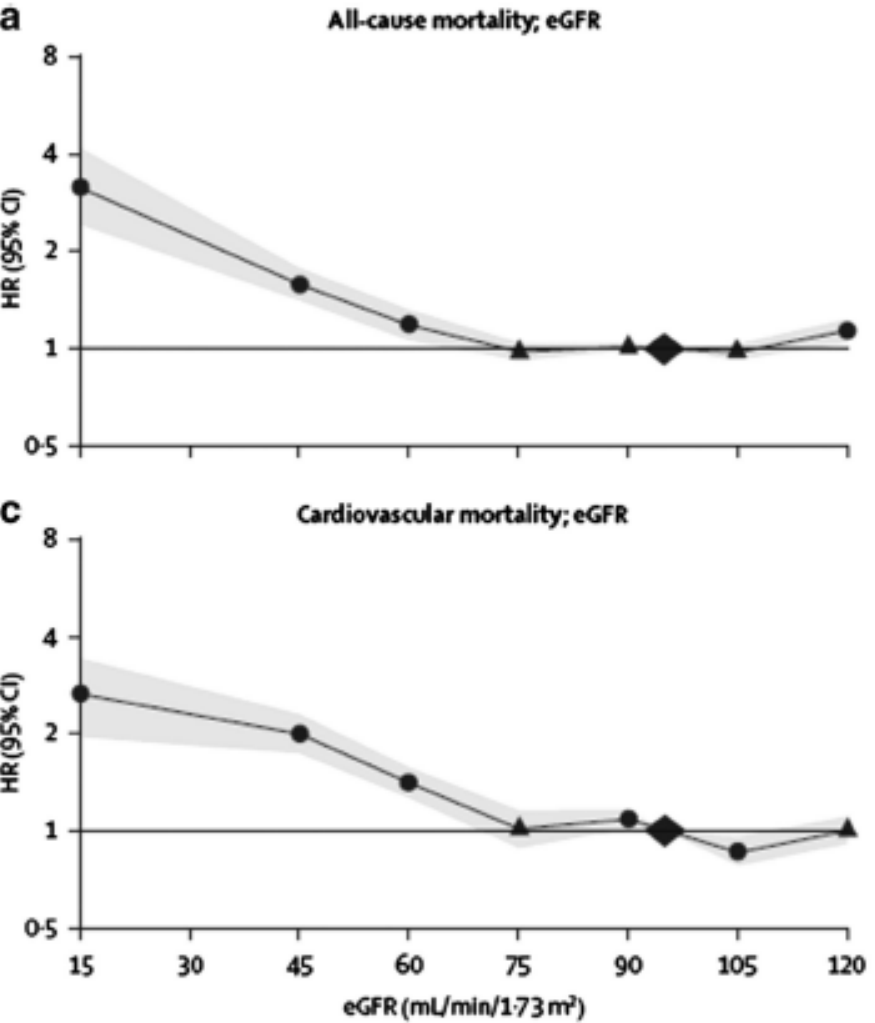
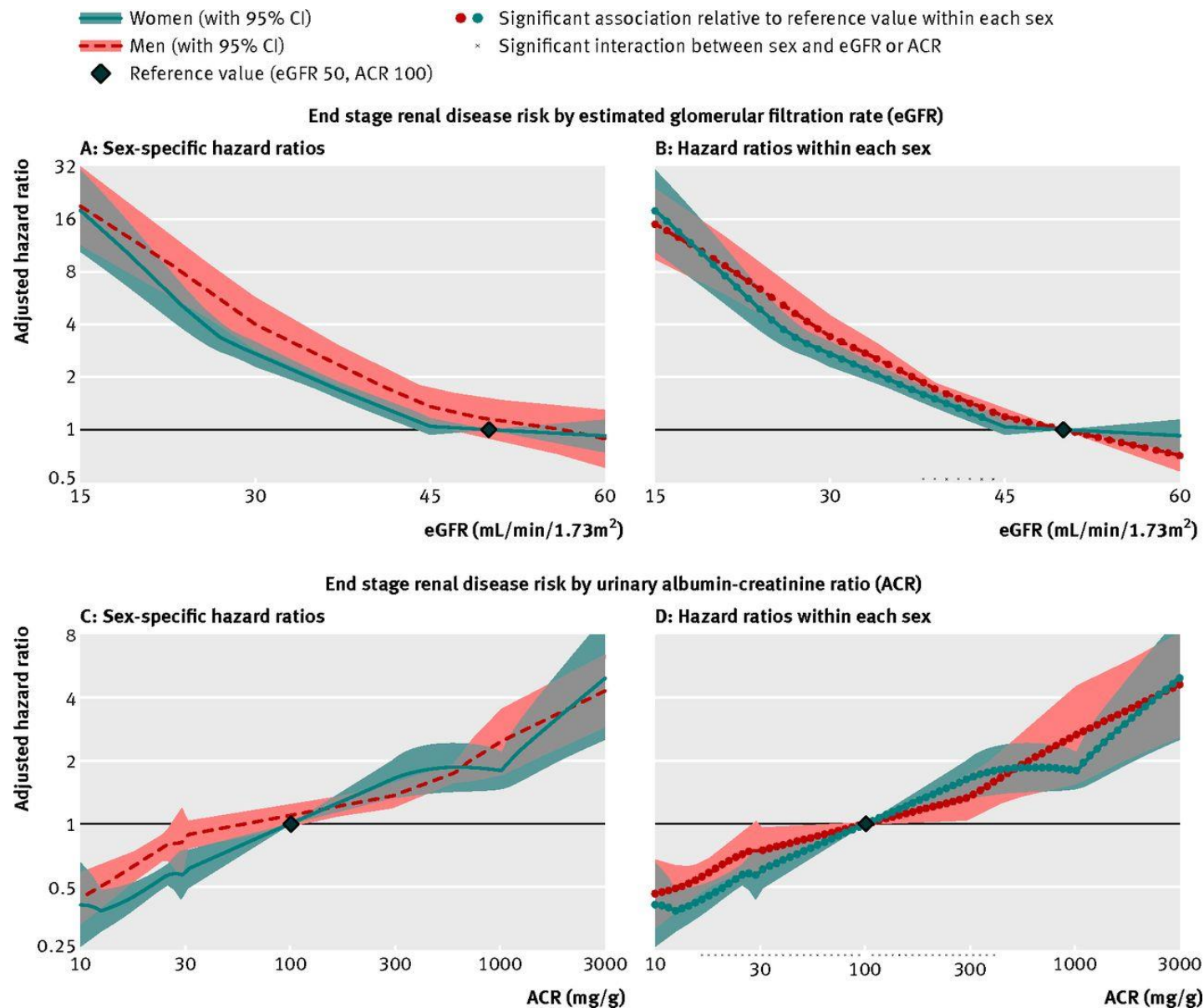
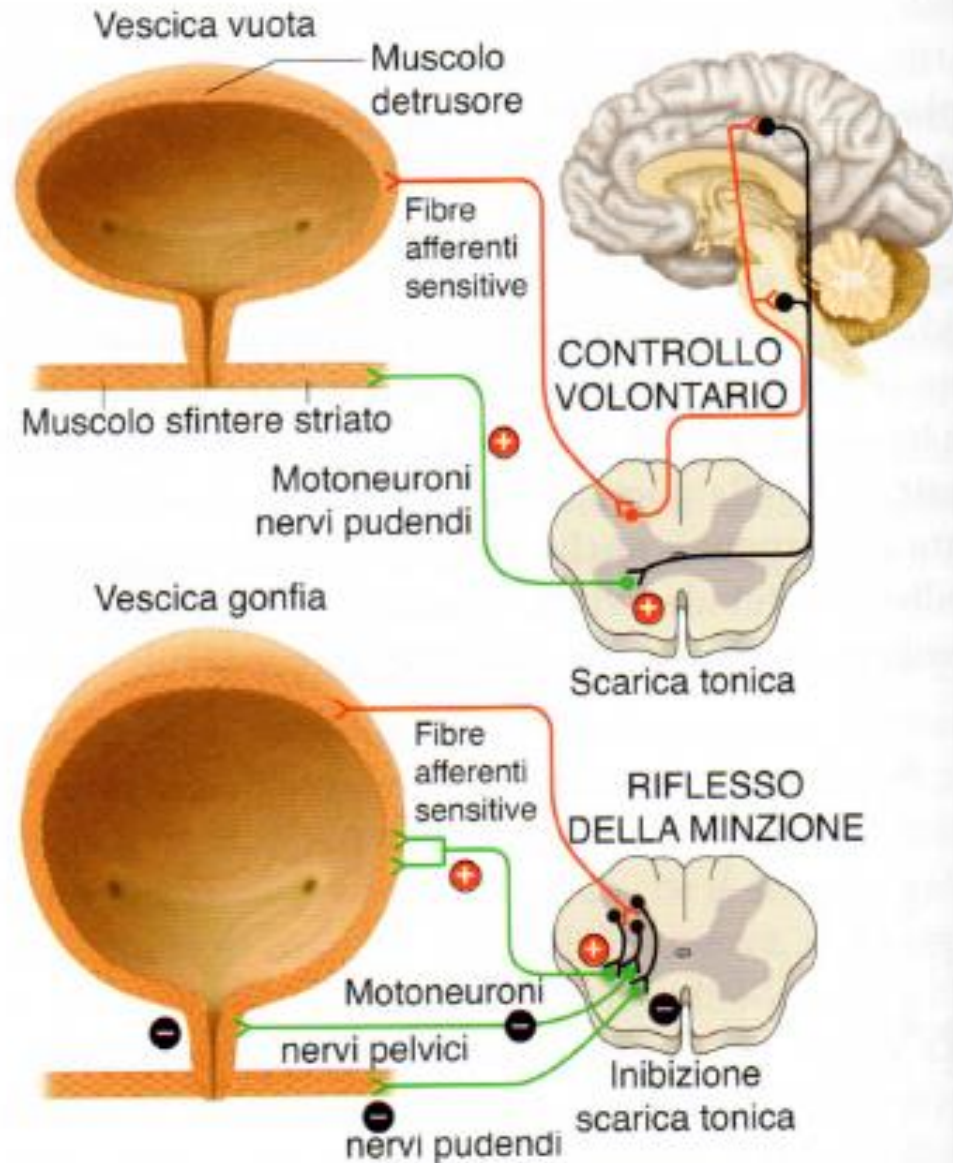


Fig 4 Hazard ratios of end stage renal disease according to estimated glomerular filtration rate (A and B) and urinary albumin-creatinine ratio (C and D) in men versus women in chronic kidney disease cohorts.





Controllo della minzione

A volumi vescicali bassi, il sistema nervoso autonomo ortosimpatico inibisce tonicamente il muscolo detrusore e mantiene contratto lo sfintere interno. Le fibre afferenti sensitive, stimulate dallo stiramento, inibiscono la scarica tonica ortosimpatica ed aumentano quella parasimpatica sullo sfintere interno e su quello esterno ed attivano il muscolo detrusore della vescica. La minzione può essere inibita o stimolata volontariamente dai centri pontini tronco-encefalici e da fibre efferenti corticali che agiscono principalmente sul controllo dello sfintere esterno.