

## ***Fisiologia dell'apparato urinario***

Il rene mantiene l'ambiente interno (**omeostasi**): regola la composizione e il volume dei liquidi e allontana le scorie (urea, creatina, pigmenti biliari, creatinina, ecc.).

Unità funzionale del rene  $\Rightarrow$  **nefrone**  $\Rightarrow$  formato da:

- Corpuscolo
  - Glomerulo
  - Capsula di Bowman
- Tubulo
  - Tubulo contorto prossimale
  - Ansa di Henle
  - Tubulo contorto distale

<b>Rene</b> $\Rightarrow$ 3 funzioni atte a mantenere l'omeostasi:
--

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Filtrazione</b> <math>\Rightarrow</math> nel glomerulo</li><li>• <b>Riassorbimento</b> <math>\Rightarrow</math> nel tubulo</li><li>• <b>Secrezione</b> <math>\Rightarrow</math> nel tubulo</li></ul> |
|---|

Il rene agisce anche come ghiandola endocrina.

Il rene è posto in una loggia, nella regione lombare. È altamente vascolarizzato dall'arteria renale (ramo dell'aorta addominale)  $\Rightarrow$  è breve, quindi la resistenza è bassa. Ha una grande portata (1/4 della Q circolatoria;  $\Rightarrow$  in 1 min viene attraversato da più di 1 l di sangue).

In un'ora, passano nei reni  $>60$  l di sangue; in un giorno  $>1500$  l.

L'urina prodotta in un giorno è 1-1,5 l.

Il sangue che circola nei reni viene in parte filtrato (1/5 del flusso renale)  $\Rightarrow$  in un giorno,  $\sim 180$  l di plasma vengono filtrati dai reni; ma l'urina prodotta è solo 1-1,5 l: il plasma che passa nei reni è al 99% riassorbito.

Se urina giornaliera è  $<0,4$  l  $\Rightarrow$  patologia

Si possono urinare al giorno anche  $>5$  l  $\Rightarrow$  no patologia

Urina giornaliera, normalmente  $\Rightarrow$  1-1,5 l

Se si urina poco  $\Rightarrow$  urina concentrata (iperosmotica)

Se si urina tanto  $\Rightarrow$  urina diluita (ipoosmotica)

Il rene, quindi, varia volume e osmolarità dell'urina.

Nelle diverse parti, l'organismo è in equilibrio osmotico (perché l'acqua si muove liberamente). Ma come mai si può urinare urina iper-/ipo-osmotica? Il rene dei mammiferi può violare la legge della iso-osmoticità: può variare localmente la pressione osmotica, ponendo barriere per l'acqua che altrimenti attraverserebbe il gradiente osmotico, e utilizzando pompe che modificano attivamente l'osmolarità.

Midollare del rene  $\Rightarrow$  si congela a temperature più basse della corticale, perché contiene più sali ( $\Rightarrow >$  osmolarità) (vedi proprietà colligative delle soluzioni).

## Filtrazione

Avviene a livello del glomerulo. La pressione necessaria a questa funzione è impressa al sangue dal cuore.

Arteriola afferente si sfiocca in capillari glomerulari  $\Rightarrow$  capillari particolari: sono fenestrati  $\Rightarrow$  lasciano passare acqua e sali, ma non proteine e cellule  $\Rightarrow$  **il filtrato glomerulare è plasma senza proteine**.

$P_{\text{sangue arteria}} = 90 \text{ mmHg}$

$P_{\text{sangue arteriola afferente}} = 45 \text{ mmHg}$

$P_{\text{proteine arteria}} (P_{\text{oncotica}}) = 20 \text{ mmHg}$

$P_{\text{proteine arteriola afferente}} = 20 \text{ mmHg}$

Nel glomerulo renale avviene la filtrazione:

$$P_{\text{effettiva di filtrazione}} = (P_i - P_e) - \pi_i$$

$P_i \Rightarrow$  pressione idrostatica nell'arteriola afferente

$P_e \Rightarrow$  pressione idrostatica nella capsula di Bowman

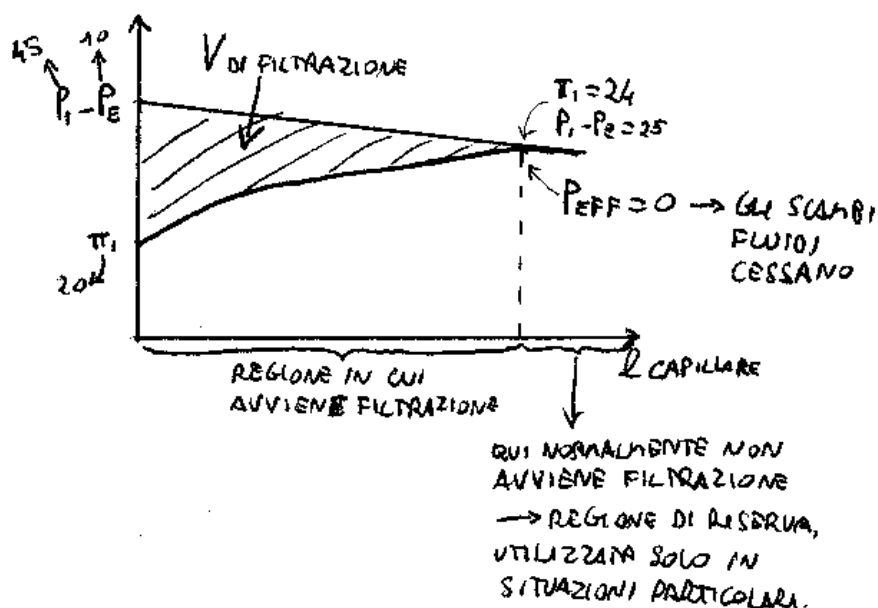
$\pi_i \Rightarrow$  pressione colloidale-osmotica delle proteine nel capillare

$P_i + P_e \Rightarrow P_{\text{idraulica}}$

N.B. =  $\pi_e$  (pressione colloidale-osmotica delle proteine nella capsula di Bowman) non compare nell'equazione, perché è = 0.

Di solito,  $P_{\text{eff}} = 45 - 10 - 20 = 15 \text{ mmHg}$  (o  $60 - 20 - 30 = 10 \text{ mmHg}$ )

Nei capillari rimangono le proteine (che non passano il filtro)  $\Rightarrow$  trattengono acqua, creando una pressione osmotica nel capillare ( $\pi_i$ ).



**Filtrato glomerulare**  $\Rightarrow$  quantità di plasma che passa dal sangue nella capsula di Bowman nell'unità di tempo.

$FG = k(P_i - P_e) - \sigma \pi_i$	normalmente: 125 ml/min
------------------------------------	-------------------------

$k$  = coefficiente di permeabilità del capillare

$\sigma$  = fattore di riflessione (misura l'impermeabilità del capillare alle proteine)

$\sigma = 1 \Rightarrow$  capillare assolutamente impermeabile alle proteine

$\sigma = 0 \Rightarrow$  capillare assolutamente permeabile alle proteine

$FG = 1/5$  plasma del sangue che circola nei reni

Se ci sono proteine del sangue nell'urina (es., albumina)  $\Rightarrow$  patologia: il filtro renale è compromesso (albuminuria).

Lungo il decorso del capillare,  $P_{\text{effettiva di filtrazione}}$  diminuisce fino ad annullarsi. Poi esso funge solo da canale in cui scorre il sangue. In condizioni particolari, può avvenire anche qui filtrazione.

Viene perso 1/5 del fluido, quindi la pressione osmotica delle proteine ( $\pi_i$ ) sale di 1/5 (da 20 a 24 mmHg).

Parametri importanti:

$FG \Rightarrow$  ml/min

$FF \Rightarrow 1/5$  (frazione di filtrazione: plasma filtrato (VFG) / plasma circolante (FPR))

$Q_R \Rightarrow 1,2$  l/min (portata ematica renale  $\Rightarrow$  quantità di sangue che attraversa il rene in 1 min)

$PP$  (o  $FPR$ )  $\Rightarrow 0,66$  l/min (portata plasmatica (o flusso plasmatico renale): plasma passante nel rene  $\Rightarrow$  plasma = 55% sangue)

$FGP (= FG) \Rightarrow 0,13$  l/min ( $1/5 PP \Rightarrow$  plasma filtrato nel rene)

Parametri che possono modificare la filtrazione glomerulare ( $FG = k(P_i - P_e) - \sigma \pi_i$ ) (di solito è mantenuta costante dall'autoregolazione):

- Pressione osmotica del sangue ( $\pi_i$ )  $\Rightarrow$  diminuzione  $Q_R$ , aumento proteine plasma fanno aumentare  $\pi_i$
- Permeabilità dei capillari ( $k$ )  $\Rightarrow$  di solito è costante, ma si altera nella glomerulonefrite, nel diabete e nell'ipertensione (aumenta)
- Fattore di riflessione ( $\sigma$ )  $\Rightarrow$  in casi patologici, il filtro glomerulare lascia passare proteine (albuminuria)
- Differenza di pressione idraulica del sangue ( $P_i - P_e$ )  $\Rightarrow$  varia nelle condizioni di circolo (calcoli  $\Rightarrow$  aumenta  $P_e$ ; diminuzione pressione arteriosa o aumento attività simpatica  $\Rightarrow$  diminuisce  $P_i$ )

Il rene cerca di mantenere costante la filtrazione glomerulare. Fa ciò utilizzando un sistema di resistenze ( $\Rightarrow$  sfinteri: resistenze messe in serie).

C'è un dispositivo anatomico che annulla le variazioni del parametro idraulico ( $P_i - P_e$ ): uno sfintere a monte dell'arteriola afferente e a uno a valle dell'arteriola efferente  $\Rightarrow$  agiscono da regolatori delle resistenze locali, mantenendo così costante la pressione idrostatica.

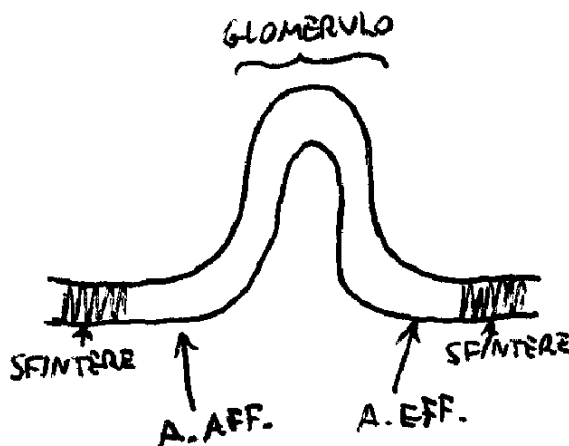
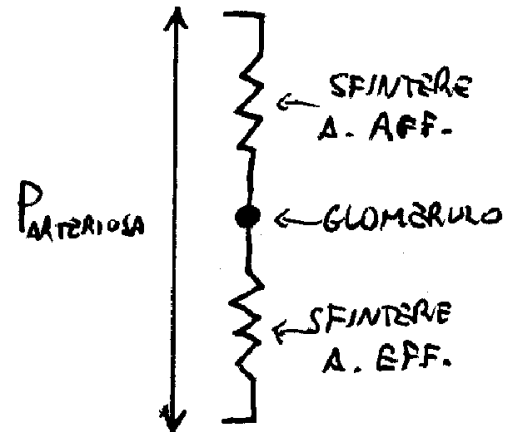
Aumenta la pressione sanguigna in aorta  $\Rightarrow$  si contrae lo sfintere dell'arteriola afferente.

Diminuisce la pressione sanguigna in arteria renale  $\Rightarrow$  si contrae lo sfintere dell'arteriola efferente.

$\uparrow P$  arteriosa  $\quad \uparrow P_i \quad \quad \uparrow FG$

$\uparrow R$  art. afferente  $\quad \downarrow P_i \quad \quad \downarrow FG$

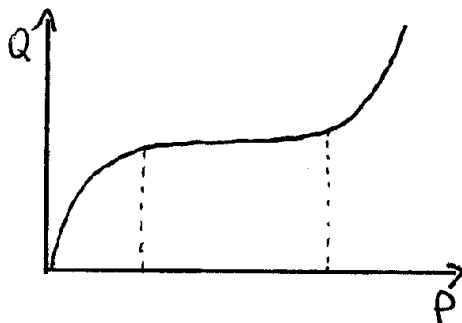
$\uparrow R$  art. efferente  $\quad \uparrow P_i \quad \quad \uparrow FG$   
(se modesto; altrimenti  $\downarrow FG$  perché  $\uparrow \pi_i$  è >)



Se la pressione arteriosa raddoppia, lo stato di contrazione dello sfintere afferente diventa tre volte quello dello sfintere efferente:

$P_{art} \Rightarrow 1$  sfintere afferente, 1 sfintere efferente  $\Rightarrow 1:1 \Rightarrow Q = 100$  ml

$2x P_{art} \Rightarrow 3$  sfintere afferente, 1 sfintere efferente  $\Rightarrow 3:1 \Rightarrow Q = 200$  ml



Nel glomerulo passa sempre la stessa quantità di sangue (e di plasma), anche se la resistenza raddoppia, a causa della autoregolazione del calibro vasale:  $P$  varia, ma  $Q$  (e quindi  $FG$ ) rimane costante.

I vasi si dilatano quando  $P_{art} \uparrow$ ; si contraggono quando  $P_{art} \downarrow$ .

Con questo meccanismo, le resistenze totali variano per controbilanciare le variazioni di pressione.

Costrizione arteriola afferente  $\Rightarrow \downarrow FG$  (es., catecolamine)

Costrizione arteriola efferente  $\Rightarrow \uparrow FG$  (es., angiotensina II)

La costanza del flusso dipende dalla resistenza totale.

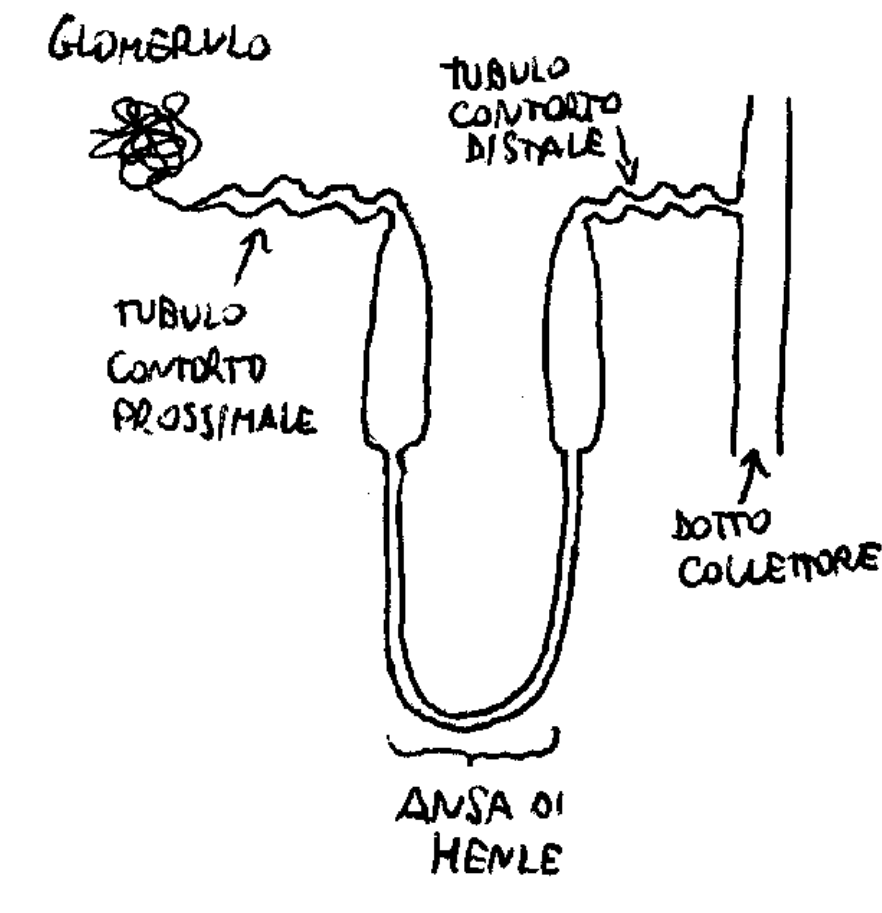
Il rapporto ( $R$  sfintere afferente /  $R$  sfintere efferente) non è costante; è invece costante la somma delle resistenze dei due sfinteri  $\Rightarrow$  altro metodo per regolare FG: può variare il rapporto tra le  $R$ , ma non varia la somma delle  $R$   $\Rightarrow$  così  $Q$  è costante.

Inoltre, FG è mantenuta costante anche per il fatto che l'arteria renale è posta in punto in cui non risente della gravità.

## Riassorbimento

Avviene a livello dei tubuli, talvolta anche a livello del dotto collettore.

Non è uniforme, ma è variabile nei vari segmenti a seconda dell'istologia di questi.



Tubulo contorto prossimale  $\Rightarrow$  molti microvilli  $\Rightarrow$   $>$  riassorbimento

Tubulo contorto distale  $\Rightarrow$  pochi microvilli  $\Rightarrow$   $<$  riassorbimento

### **Riassorbimento:**

- **Obbligato**  $\Rightarrow$  tubulo contorto prossimale
- **Facoltativo**  $\Rightarrow$  tubulo contorto distale + dotto collettore

Nel tubulo contorto prossimale, il riassorbimento è più massiccio e indiscriminato; nel tubulo contorto distale e nel dotto collettore è più finemente regolato.

Tubulo contorto prossimale  $\Rightarrow$  riassorbimento dell'80% dell'acqua

Tubulo contorto distale e dotto collettore  $\Rightarrow$  riassorbimento del 15-20% dell'acqua, ma può essere anche il 5% (la facoltatività riguarda anche l'entità del riassorbimento)

Totale acqua riassorbita  $\Rightarrow$  99%

L'acqua viene riassorbita insieme al trasporto di altre sostanze:

- Sali ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{I}^-$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{HCO}_3^-$ )
- Aminoacidi
- Zuccheri (glucosio)

Le pressione osmotica legata ai soluti è costante  $\Rightarrow$  riassorbimento iso-osmotico

2 tipi di riassorbimento:

- Con limite quantitativo nel tempo ( $\Rightarrow$  tasso max; per meccanismi di trasporto attivo)  $\Rightarrow$  es., glucosio
- Senza limite quantitativo nel tempo (per meccanismi di trasporto passivo)

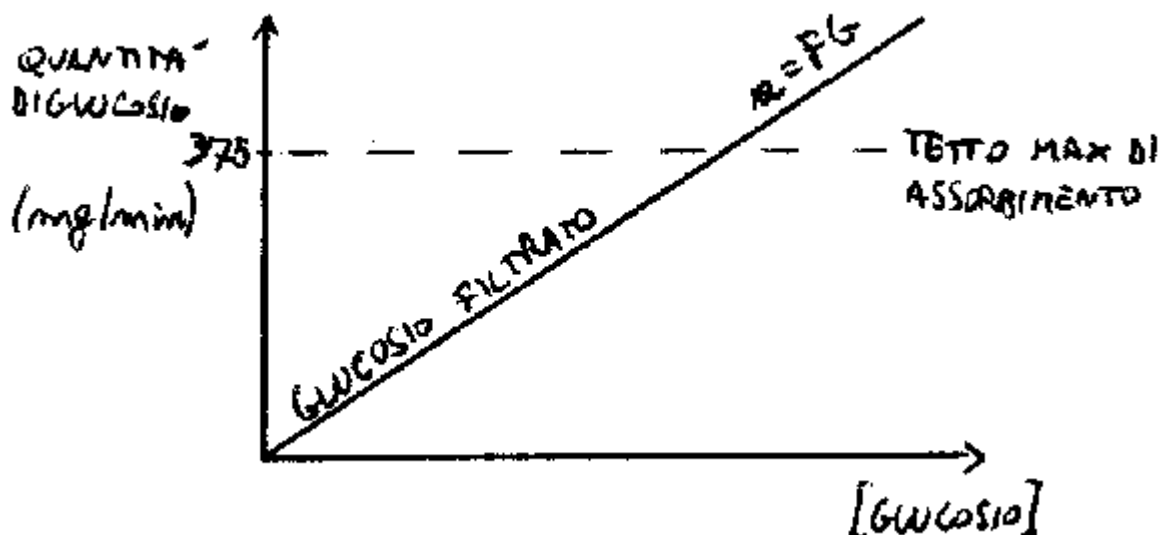
Se c'è un tasso max e lo si raggiunge, la sostanza (es, glucosio) rimane nel rene e viene escreta con le urine.

### Riassorbimento di glucosio

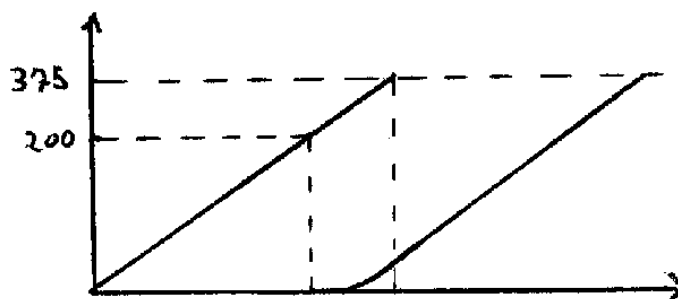
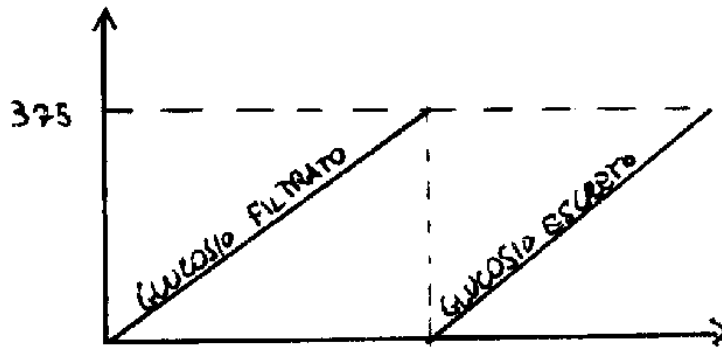
Carico normale di glucosio filtrato = 125 mg/min ( $100 \text{ mg}/100 \text{ ml} * 125 \text{ ml}/\text{min}$ )

Tasso max di riassorbimento di glucosio = 375 mg/min

Se la glicemia triplica  $\Rightarrow$  FG passa da 125 mg/min a 375 mg/min  $\Rightarrow$  il glucosio incomincia a venir perso con le urine  $\Rightarrow$  diabete mellito (urine dolci).



Quantità (carico) di glucosio =  $\text{VFG} * [\text{glucosio}]$



In realtà il glucosio escreto comincia a crescere già prima di come indicato, perché non tutti i glomeruli sono uguali e alcuni hanno un tasso max di assorbimento  $< 375$  mg/min (a partire da 200 mg/min).

Quando incomincia a venir escreto glucosio, aumenta la [glucosio] nelle urine  $\Rightarrow$  richiamo di acqua nelle urine (infatti, i diabetici hanno sempre sete perché urinano molto).

### Riassorbimento di $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ , $\text{HCO}_3^-$ , $\text{PO}_4^{2-}$ , $\text{H}^+$

Per il  $\text{Na}^+$ , non esiste un tasso max di **riassorbimento**  $\Rightarrow$  il riassorbimento cresce sempre col carico filtrato. Non c'è un tasso max di riassorbimento, anche se si tratta di meccanismi di trasporto attivo, perché la pompa  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  della membrana basolaterale è molto più attiva del carico abituale di glucosio riassorbito, e quindi riesce agevolmente a smaltire il  $\text{Na}^+$ .

Riassorbimento di  $\text{Na}^+$ :

- 63%  $\Rightarrow$  tubulo contorto prossimale (riassorbimento obbligato)
- 29%  $\Rightarrow$  tubulo contorto distale (riassorbimento facoltativo)
- 1%  $\Rightarrow$  dotto collettore

Alla fine, il  $\text{Na}^+$  nelle urine è quasi assente.

Il riassorbimento di  $\text{Na}^+$  avviene col simporto di glucosio, con pompe, ecc.

Se viene riassorbito  $\text{Na}^+$  (catione), deve venir riassorbito anche  $\text{Cl}^-$  (anione): ciò avviene grazie al gradiente elettrico creato dal  $\text{Na}^+$ .

Quantità  $\text{Na}^+$  riassorbito  $\Rightarrow$  costante, a prescindere dai nostri gusti alimentari (cibi dolci o salati).

Riassorbimento  $\text{Na}^+ \Rightarrow$  si accompagna con allontanamento di una carica + ( $\text{K}^+$  o  $\text{H}^+$ ). Nelle urine si perde  $\text{K}^+$ , per risparmiare  $\text{Na}^+$ . Se si perde  $\text{H}^+ \Rightarrow$  urine più acide.

Normalmente, il pH delle urine è leggermente acido. Non scende mai sotto 4,5: il meccanismo di escrezione di  $\text{H}^+$  è limitato.

Il  $\text{K}^+$  è riassorbito e secreto contemporaneamente  $\Rightarrow$  meccanismo dinamico. La  $[\text{K}^+]$  nel sangue è 4 mM.

Tubulo contorto prossimale  $\Rightarrow$  riassorbimento obbligato 80%  $\text{K}^+$

Tubulo contorto distale  $\Rightarrow$  riceve  $\sim 10\% \text{K}^+$ ; c'è poi secrezione  $\text{K}^+ \Rightarrow \% \text{K}^+$  arriva a 30%

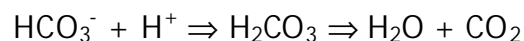
Dotto collettore  $\Rightarrow \% \text{K}^+$  nelle urine arriva a 40%

Urine  $\Rightarrow$  poco  $\text{Na}^+$ , tanto  $\text{K}^+$

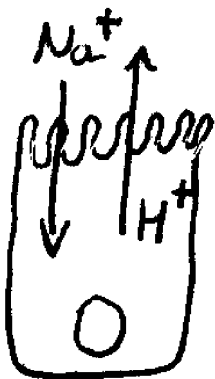
Alcalosi  $\Rightarrow$  si riassorbono  $\text{H}^+$ , si perdono  $\text{K}^+$  nelle urine

Acidosi  $\Rightarrow$  si riassorbono  $\text{K}^+$ , si perdono  $\text{H}^+$  nelle urine

Lo ione  $\text{HCO}_3^-$  (bicarbonato) non viene riassorbito con un trasportatore, ma con un meccanismo particolare:



Le cellule dell'orletto a spazzola possono liberare  $\text{H}^+$  ( $\Rightarrow$  acidificazione)  $\Rightarrow$  spostano la reazione verso destra.



In presenza di anidrasi carbonica (nelle cellule dell'orletto a spazzola), la scissione dell'acido carbonico ad acqua e anidride carbonica è catalizzata.

$\text{CO}_2$  è facilmente diffusibile nelle membrane  $\Rightarrow$  va nei capillari ed è quindi portata via dal sangue. Nel lume resta  $\text{H}_2\text{O}$  ed è scomparso  $\text{HCO}_3^-$ .

Le cellule dell'orletto a spazzola catturano  $\text{Na}^+$ , per neutralizzare l'escrezione di  $\text{H}^+$ .

Per bloccare il riassorbimento di  $\text{HCO}_3^-$ , bisogna bloccare l'anidrasi carbonica (i diuretici – inibitori dell'anidrasi carbonica – sono specifici per i reni, altrimenti ostacolerebbero la respirazione).

Lo ione  $\text{HPO}_4^{2-}$  (fosfato) è riassorbito nel rene.

Il paratormone inibisce il riassorbimento renale di fosfato.

Lo ione  $\text{H}^+$  è secreto nel rene.

Lo ione  $\text{H}^+$  regola il pH dell'organismo. Il pH del sangue arterioso è 7,4; il pH del sangue venoso è leggermente più acido. Il pH normalmente è costante. Se varia anche solo di pochi decimi di unità  $\Rightarrow$  grave.

Il mantenimento di un pH sanguigno costante è dovuto soprattutto ai tamponi emoglobina/emoglobinato, acido carbonico/bicarbonato, acido fosforico/fosfato.

**Sono due gli organi che si occupano di mantenere costante il pH:**

- **Rene**  $\Rightarrow$  secerne  $\text{H}^+$ , facendo così riassorbire  $\text{HCO}_3^-$ , che va nel sangue.



- **Polmone**  $\Rightarrow$  elimina  $\text{CO}_2$ , che deriva da  $\text{H}_2\text{CO}_3$ .

Entrambi questi organi agiscono sulla coppia  $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3^-$ , per mantenere costante il pH.

- ◇ *Tubulo contorto prossimale*  $\Rightarrow$  liquido tubulare mantiene la sua osmolarità
- ◇ *Ansa di Henle*  $\Rightarrow$  liquido tubulare viene diluito (branca ascendente: impermeabile all'acqua)
- ◇ *Tubulo contorto distale*  $\Rightarrow$  liquido tubulare viene ulteriormente diluito (se manca ADH)

### Ansa di Henle

Ha una struttura eterogenea:

- Branca discendente sottile  $\Rightarrow$  permeabile ad acqua (e sali)
- Branca ascendente spessa  $\Rightarrow$  poco permeabile ad acqua e dotata di meccanismi di trasporto per  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$  (e  $\text{K}^+$ )

L'ansa di Henle è importante per la concentrazione e la diluizione dell'urina. L'urina dei mammiferi è ipertonico o ipotonica a seconda dei momenti (il "tono" è quello del plasma).

Il rene è capace di dosare acqua e osmoli (= soluti) a piacimento: a seconda della componente che prevale, si avranno urine diluite o concentrate:

- più osmoli e meno acqua  $\Rightarrow$  urina concentrata
- meno osmoli e più acqua  $\Rightarrow$  urina diluita

La componente presente in minor quantità delle urine dev'essere prevalente altrove (es., nel sangue):

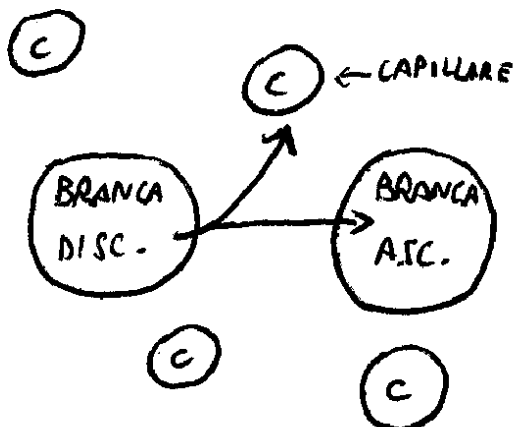
- urina concentrata  $\Rightarrow$  sangue venoso ricco di acqua
- urina diluita  $\Rightarrow$  sangue venoso ricco di osmoli

Tuttavia, il sangue venoso è molto di più delle urine (visto che continua a circolare)  $\Rightarrow$  varia poco la sua [acqua] e la sua [osmoli] (invece, nell'urina, che è poca, variano di molto).

Ci sono, zone nella midollare del rene, ad elevata osmolarità  $\Rightarrow$  ciò spiega in parte perché le urine possono venir concentrate.

Per capire il perché nella midollare del rene ci sono zone iperosmolari, bisogna considerare vari fattori:

1. struttura a forcina dell'ansa di Henle  $\Rightarrow$  gli ioni  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$  si accumulano nella parte di passaggio tra le due branche
2. energia cardiaca  $\Rightarrow$  fornisce l'energia per concentrare l'urina
3. pompe ioniche in grado di generare un accumulo di ioni
4. distribuzione pompe e permeabilità nell'ansa di Henle (sono localizzate nella branca ascendente)



Il meccanismo di trasferimento degli ioni nell'ansa di Henle è conservativo. Anche i capillari hanno un andamento a forcina e diverse velocità di flusso rispetto all'ansa di Henle, quindi il sangue che sale verso la corticale trattiene e porta via una certa quantità di osmoli nelle vene  $\Rightarrow$  dissipazione

del gradiente di concentrazione. La struttura a forcina minimizza questa dissipazione ( $<$  velocità sangue  $\Rightarrow <$  dissipazione osmoli).

Quindi, l'urina che lascia l'ansa di Henle è ipo-osmolare (più ricca di acqua che di NaCl).

[ ] osmolare all'apice della midollare  $\Rightarrow 1200 \text{ m}\Omega/\text{l}$

[ ] osmolare nel plasma  $\Rightarrow 300 \text{ m}\Omega/\text{l}$

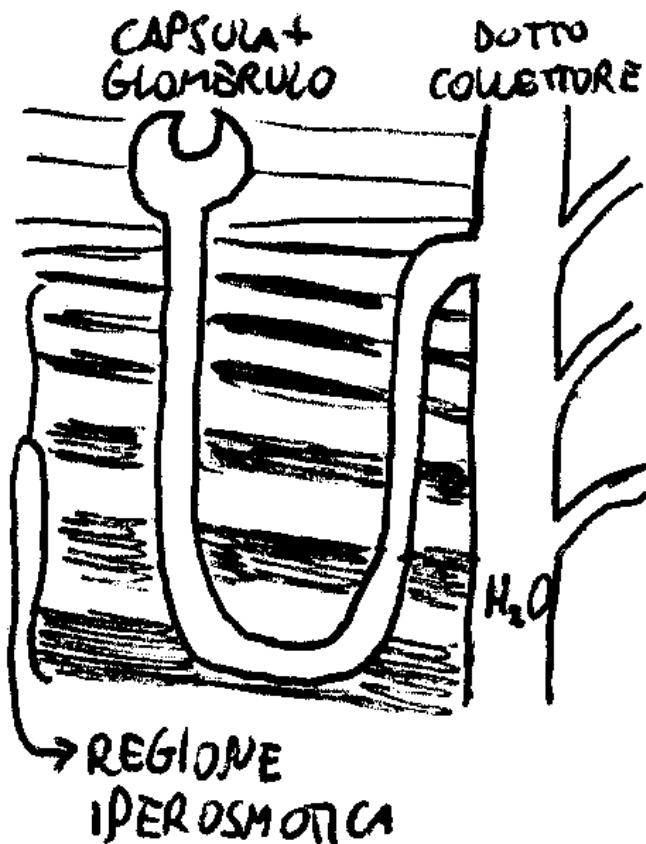
Negli animali del deserto, le anse di Henle sono più lunghe, perché così concentrano di più le urine e, quindi, l'escrezione di acqua è inferiore.

L'ansa di Henle crea una regione iperosmotica nella regione interna della midollare.

Infatti, la branca ascendente spessa è impermeabile all'acqua e riassorbe  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^- \Rightarrow$  crea una regione iperosmotica a livello della parte interna della midollare e fa sì che il liquido tubulare sia ipo-osmotico.

- ADH
- Iperosmoticità della midollare

Fanno sì che l'urina possa venir concentrata, mediante un riassorbimento di acqua (a partire dal tubulo contorto distale il nefrone è permeabile all'acqua, in presenza di ADH)



**ADH**  $\Rightarrow$  ormone antidiuretico. Favorisce il riassorbimento di acqua a livello dei dotti collettori ( $\Rightarrow$  azione su acquaporine)  $\Rightarrow$  aumenta la permeabilità del dotto collettore all'acqua.

Dopo il passaggio nell'ansa, l'urina è un po' ipo-osmotica. Nel dotto collettore, l'ADH stimola il riassorbimento di un'ulteriore quantità di acqua  $\Rightarrow$  urina più concentrata.

Minima quantità di urina normalmente escreta = 0,4 l/giorno (anche se non si beve, perché l'urina asporta sostanze tossiche)

Oliguria  $\Rightarrow < 0,4 \text{ l/giorno}$

Anuria  $\Rightarrow 0 \text{ l/giorno}$

Se c'è poco ADH (in certe condizioni fisiologiche)  $\Rightarrow$  urine diluite (perché non si riassorbe acqua).

Urina diluita  $\Rightarrow 30 \text{ m}\Omega/\text{l}$

Urina concentrata  $\Rightarrow 1200 \text{ m}\Omega/\text{l}$

**Riassorbimento facoltativo**  $\Rightarrow$  riguarda il nefrone distale (ansa + tubulo contorto distale + dotto collettore)

Nel tubulo contorto distale si ha la maggior parte del riassorbimento facoltativo.

### **Meccanismo d'azione della macula densa – Secrezione ormonale del rene**

Ogni volta che la  $[Na^+]$  nel tubulo contorto distale aumenta, la filtrazione glomerulare diminuisce.

Le cellule dell'arteriola afferente sono mioepiteliali ( $\Rightarrow$  si contraggono) e – nella regione della *macula densa* – liberano **renina** ( $\Rightarrow$  stimola indirettamente la contrazione vascolare):

1. L'arteriola afferente si contrae  $\Rightarrow \downarrow P, \downarrow Q, \downarrow FG \Rightarrow$  così il tubulo contorto distale riceverà meno  $Na^+$  da riassorbire  $\Rightarrow$  meccanismo di regolazione locale: riguarda il singolo nefrone.
2. Se è tutto il rene a filtrare troppo  $Na^+$ , il liquido extracellulare ne è privato a livello dell'intero organismo. Il rene secerne quindi **renina**  $\Rightarrow$  **angiotensinogeno** (prodotto dal fegato) viene convertito e attivato in **angiotensina I**  $\Rightarrow$  angiotensina I viene ulteriormente attivata (da *ACE*  $\Rightarrow$  *angiotensin converting enzyme*; è presente soprattutto nel circolo polmonare) in **angiotensina II**:
  - Vasocostrizione  $\Rightarrow \downarrow P_{arteriolare}, \uparrow P_{arteriosa}, \uparrow FG, \uparrow$  riassorbimento  $Na^+$
  - Stimolo alla secrezione di aldosterone da parte delle ghiandole surrenali  $\Rightarrow$  stimola il riassorbimento di  $Na^+$ , soprattutto nel tubulo contorto distale.
  - Stimolazione del senso di sete (sinergia con ADH)  $\Rightarrow$  bere acqua fa  $\uparrow$  volemia e pressione arteriosa e  $\downarrow$  osmoticità

### **Ruolo del rene nel mantenimento del pH**

$pH = pK + \log ([base\ coniugata] / [acido])$
--

Ne deriva che  $pK = pH$  a cui metà dell'acido è dissociato.

**Il rene e i polmoni sfruttano il tampone  $H_2CO_3/HCO_3^-$  per regolare il pH sistemico.**  
Nella regolazione della [base coniugata] agisce il rene ( $HCO_3^-$ ); in quella della [acido] agisce il polmone ( $H_2CO_3$ ).

$pK\ H_2CO_3/HCO_3^- = 6.1 \Rightarrow$  molto lontano dal pH del sangue (7,4)  $\Rightarrow$  tampone poco efficiente; tuttavia, siccome sono presenti in alte [], questo tampone ha comunque un ruolo di primo piano.

Il tampone emoglobina/emoglobinato è più efficiente, ma le [] delle due componenti non possono essere variate.

Al contrario,  $[H_2CO_3]$  e  $[HCO_3^-]$  possono essere variate da polmone e rene.

Possibile secrezione di  $H^+$   $\Rightarrow$  fino a  $pH = 4,5$ ; ma può aumentare, se c'è un tampone che neutralizza gli  $H^+$ .

$pK\ H_2PO_4^-/HPO_4^{2-} = 6.8 \Rightarrow$  più vicino al pH del sangue (7,4)

$$\text{pH} - \text{pK} = 7,4 - 6,8 = 0,6$$

$0,6 = \log 4/1 \Rightarrow$  tampone titolato soprattutto verso la parte basica.

Quando  $\text{H}^+$  è secreto nelle urine, il pH si abbasserebbe, ma interviene efficientemente il tampone fosfato bibasico/monobasico.

$\text{pCO}_2 \Rightarrow$  regola la secrezione di  $\text{H}^+$  (e il riassorbimento di  $\text{HCO}_3^-$ ).

Se  $\text{pCO}_2$  sale, si ha la secrezione di  $\text{H}^+$  e il rilascio di  $\text{HCO}_3^-$  nel sangue.

In caso di acidosi prolungata, si producono corpi chetonici (acidi forti in eccesso), ma  $\text{pCO}_2$  non è elevata. Allora il rene lentamente cerca di espellere  $\text{H}^+$ : libera  $\text{NH}_3$  (formata a partire da glutammina) nel tubulo (siccome è un gas, diffonde lentamente). Qui si trasforma in  $\text{NH}_4^+$  (ione ammonio), legando un  $\text{H}^+$ :  $\text{NH}_3 + \text{H}^+ \Rightarrow \text{NH}_4^+$ .

In caso di acidosi prolungata, infatti, il rene non può tirare in ballo il meccanismo di controllo basato su  $\text{HCO}_3^-$ , perché  $\text{pCO}_2$  non è elevata.

### **Calcolo della quantità di filtrato glomerulare (FG) nell'unità di tempo**

Si può usare un indicatore in grado di essere filtrato, ma non secreto o riassorbito (cioè, bisogna che l'indicatore si conservi). La quantità di indicatore nelle urine è la quantità di indicatore filtrata dal rene.

L'indicatore ideale per questo esperimento è uno zucchero contenuto in un fiore chiamato inula (**inulina**). L'inulina viene filtrata del tutto e poi escreta del tutto.

Quantità di indicatore nel plasma = quantità di indicatore escreta nelle urine  
(principio di conservazione dell'indicatore)

$$\boxed{P \cdot C = U \cdot V}$$

P = [indicatore] nel plasma

C = volume plasma

U = [indicatore] nelle urine

V = flusso urinario

C = volume di plasma che viene filtrato

C = FG (per questo indicatore)

$$C = \text{FG} = U \cdot V / P = 125 \text{ ml/min (per l'inulina)}$$

Se una sostanza viene riassorbita  $\Rightarrow$  **C = clearance** ("ripulitura")

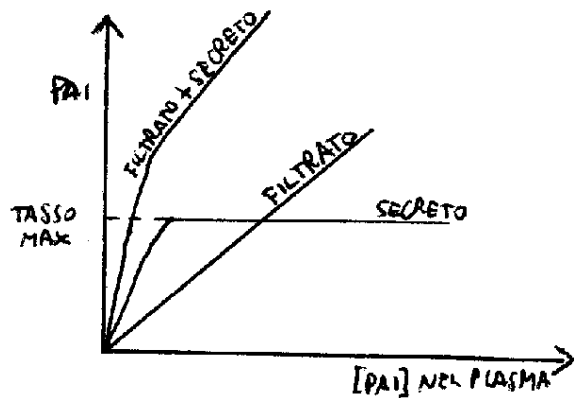
Per l'inulina, C = FG

Per altre sostanze, C  $\neq$  FG

**Clearance**  $\Rightarrow$  volume di plasma depurato da una sostanza nell'unità di tempo. Questa sostanza viene poi trovata nelle urine. La clearance ha le dimensioni di un flusso (V/t).

### **Calcolo della portata sanguigna che arriva al rene**

Alcuni acidi deboli, come ad es. l'*acido para-ammino-ippurico (PAI)*, vengono filtrati o secreti del tutto e poi vengono escreti del tutto (no riassorbimento). Oltre un certo tasso max, però, il PAI compare nel plasma.



La clearance del PAI, misurata per basse concentrazioni plasmatiche, ci dà un'idea della portata plasmatica e quindi della portata sanguigna che arriva al rene.

Sangue arterioso = 100% PAI

Sangue venoso = 0% PAI

Quindi, tutto il PAI è depurato dal plasma  $\Rightarrow$  clearance PAI = FG PAI = portata ematica renale.

Clearance PAI = 5 \* clearance inulina  
(perché il FG è 1/5 del plasma che circola nei reni)

**Glucosio**  $\Rightarrow$  clearance glucosio = 0  $\Rightarrow$  in condizioni normali (cioè quando [glucosio] ha valori medio-bassi), il glucosio non è assolutamente escreto.

**Urea**  $\Rightarrow$  in parte filtrata, in parte riassorbita (escrezione = 40-60%).

Clearance urea (40 ml/min) < clearance inulina (~ 120 ml/min)

L'urea viene riassorbita a livello del dotto collettore e secreta nell'ansa di Henle  $\Rightarrow$  ricircolo dell'urea  $\Rightarrow$  mantenimento iperosmoticità della midollare e concentrazione dell'urea da espellere (così si risparmia acqua)

**Creatinina**  $\Rightarrow$  prodotta in maniera costante dall'organismo. Viene riassorbita pochissimo  $\Rightarrow$  ci dà un'idea di FG. Ha una clearance simile a quella dell'inulina.

Creatininemia (normalmente: 10 mg/l)  $\Rightarrow$  importante per studiare la funzione renale (FG).

La creatinina è sintetizzata in quantità costante e filtrata in quantità variabile.

Se FG si dimezza, [creatinina] nel plasma raddoppia, e viceversa.

$\uparrow$  [creatinina]<sub>sangue</sub>  $\Rightarrow$   $\downarrow$  funzionalità renale

Ricapitolando:

- Inulina  $\Rightarrow$  FG
- PAI  $\Rightarrow$   $Q_R$

### **Clearance osmolare**

Ha a che fare con la capacità del rene di diluire o concentrare le urine.

$$C_{osm} = U_{osm} \cdot V / P_{osm}$$

$C_{osm} \Rightarrow$  clearance osmolare

$U_{osm} \Rightarrow$  [] osmolare delle urine

$P_{osm} \Rightarrow$  [] osmolare del plasma

$V \Rightarrow$  flusso urinario

$C_{osm}$  è direttamente proporzionale a  $U_{osm}$ .

Es.:

$U_{osm} / P_{osm} = 2 \Rightarrow C_{osm} = 2 * 1 / 1 = 2 \text{ l/h}$  (volume di plasma depurato in 1 h = 2 l)  
(urine concentrate)

$U_{osm} / P_{osm} = 0,5 \Rightarrow C_{osm} = 1 * 1 / 2 = 0,5 \text{ l/h}$  (volume di plasma depurato in 1 h = 0,5 l)  
(urine diluite)

$V - C_{osm} \Rightarrow$  rappresenta l'acqua (cioè, impropriamente, la "clearance dell'acqua libera")

## **Minzione**

Le urine passano dai reni ai calici renali, poi alle pelvi renali e quindi agli ureteri. Questi ultimi sono dotati di muscolatura liscia  $\Rightarrow$  movimenti peristaltici che spingono l'urina verso la vescica (originati da cellule pacemaker dei calici renali).

Il parasimpatico stimola le onde peristaltiche, l'ortosimpatico le inibisce.

Siccome gli ureteri sboccano obliquamente nella vescica, ciò impedisce il reflusso di urina negli ureteri  $\Rightarrow$  importante per evitare che batteri possano risalire dalla vescica al rene (al max arrivano all'uretere).

Quando la vescica si riempie, non ce ne si accorge. A 150-200 ml di riempimento, si avverte il bisogno di urinare ( $\Rightarrow$  stimolazione di recettori da stiramento nella parete vescicale). Il bisogno di urinare si può reprimere senza problemi fino a 400 ml  $\Rightarrow$  poi si ha un bisogno troppo impellente, che talvolta non si riesce più a controllare ( $\Rightarrow$  minzione incontrollata).

**Minzione**  $\Rightarrow$  su base riflessa, per controllo da parte di vie nervose:

- afferenti a S2 ed S3  $\Rightarrow$  regolano anche la defecazione
- efferenti (nervi pelvici)  $\Rightarrow$  vanno ai muscoli detrusore della vescica, sfintere interno e sfintere esterno dell'uretra ( $\Rightarrow$  situazione analoga al retto).

Sufficiente quantità di urina nella vescica  $\Rightarrow$  stimolazione recettori da stiramento nella parete della vescica  $\Rightarrow$  afferenze al midollo spinale (S2-S3) tramite nervi pelvici  $\Rightarrow$  efferenze dal midollo spinale tramite i nervi pelvici  $\Rightarrow$  inibizione sfintere interno

A questo punto, se il soggetto lo decide ( $\Rightarrow$  centri superiori), può rilasciare lo sfintere esterno (tramite i nervi pudendi) e urinare (per contrazione dei muscoli dell'addome, che aumentano la pressione nella vescica).

Sfintere interno  $\Rightarrow$  muscolatura liscia  $\Rightarrow$  incontrollabile

Sfintere esterno  $\Rightarrow$  muscolatura striata  $\Rightarrow$  controllabile

(come nel retto)

Ci sono recettori che avvertono l'inizio della minzione e trasmettono quest'informazione al plesso sacrale, che rinforza lo stimolo  $\Rightarrow$  quando si inizia a mingere, è difficile interrompersi (come per la defecazione).

Si produce più urina di giorno, che di notte.  
Le urine mattutine sono più concentrate.

Dopo la minzione  $\Rightarrow$  nel giovane, la vescica si svuota del tutto; nell'anziano, solo parzialmente, a causa dell'ipertrofia prostatica  $\Rightarrow$  in questo modo nella vescica possono rimanere annidati batteri, che altrimenti sarebbero escreti con l'urina  $\Rightarrow$  infiammazione.

### **Parametri importanti dell'urina**

(In *corsivo* le sostanze che normalmente non dovrebbero essere presenti o che possono essere presenti in tracce)

- ✓ **Densità**  $\Rightarrow$   $1016 \div 1040$  g/l (normalmente); minore è, più le urine sono diluite; maggiore è, più le urine sono concentrate.
- ✓ **pH**  $\Rightarrow$   $5,5 \div 8$  (di solito  $6 \div 6,5$ ); nei vegetariani è  $>6,5$ , nei carnivori  $<6,5$ .
- ✓ **Sali precipitati**  $\Rightarrow$  i batteri producono  $\text{NH}_3$   $\Rightarrow$  fa precipitare i sali.
- ✓ **Proteine**  $\Rightarrow$  se sono presenti più che in tracce ( $\Rightarrow$  proteinuria), significa che la filtrazione glomerulare è compromessa.
- ✓ **Glucosio**  $\Rightarrow$  normalmente assente.
- ✓ **Cellule**  $\Rightarrow$  es., epiteliali della vescica o dei tubuli renali; normalmente – se ci sono –, sono presenti in tracce.
- ✓ **Leucociti**  $\Rightarrow$  normalmente – se ci sono – sono presenti in tracce. Se ce ne sono di più  $\Rightarrow$  infiammazione.
- ✓ **Emoglobina**  $\Rightarrow$  di solito non c'è, ma può esserci anche in condizioni fisiologiche (es., dopo una lunga marcia). Normalmente non riesce a passare il filtro glomerulare. Raramente, in caso di danno muscolare, può essere rilevabile la presenza di mioglobina.
- ✓ **Cilindri**  $\Rightarrow$  sono costituiti da proteine che precipitano, prendendo la forma del filtro glomerulare. Ciò avviene in casi patologici.