

# Rene e bilancio idrico-salino

➤ Il controllo dell'osmolalità (~300 mOsm/KgH<sub>2</sub>O) e del volume del LEC dipende dalla capacità del rene di eliminare o trattenere H<sub>2</sub>O indipendentemente dai soluti (principalmente NaCl).

➤ In caso di **ipo-osmolalità del LEC** (eccesso di H<sub>2</sub>O), il rene elimina l'H<sub>2</sub>O in eccesso.

▪ **Riassorbimento soluti > riassorbimento H<sub>2</sub>O → urina diluita (ipo-osmotica, fino a 50 mOsm/KgH<sub>2</sub>O).**

➤ In caso di **iper-osmolalità del LEC** (carenza di H<sub>2</sub>O), il rene elimina meno H<sub>2</sub>O.

▪ **Riassorbimento H<sub>2</sub>O > riassorbimento soluti → urina concentrata (iper-osmotica, fino a 1200 mOsm/KgH<sub>2</sub>O).**

▪ **Tempo di equilibrio all'ingestione di liquidi 30 min**

La massima capacità di concentrazione dell'urina, stabilisce il **volume minimo di urina** che deve essere escreto per poter eliminare dall'organismo i prodotti di scarto del metabolismo.

- Quantità soluti da eliminare è ~ **600 mOsm/die**
- Concentrazione massima dell'urina è ~ **1200 mOsm/KgH<sub>2</sub>O**

Il volume minimo di urina che può essere eliminato giornalmente (**volume obbligatorio**):

$$\frac{600 \text{ mOsm/die}}{1200 \text{ mOsm/KgH}_2\text{O}} = 0.5 \text{ l/die}$$

In un soggetto normale l'osmolalità dell'urina può variare da 50 a 1200 mOsm/KgH<sub>2</sub>O mentre il suo volume può variare da 0.5 a 18 l/die.

Il processo di concentrazione o diluizione dell'urina, richiede l'escrezione indipendente di H<sub>2</sub>O e soluti.

➤ Urina diluita → escrezione H<sub>2</sub>O > soluti.

➤ Urina concentrata → escrezione soluti > H<sub>2</sub>O.

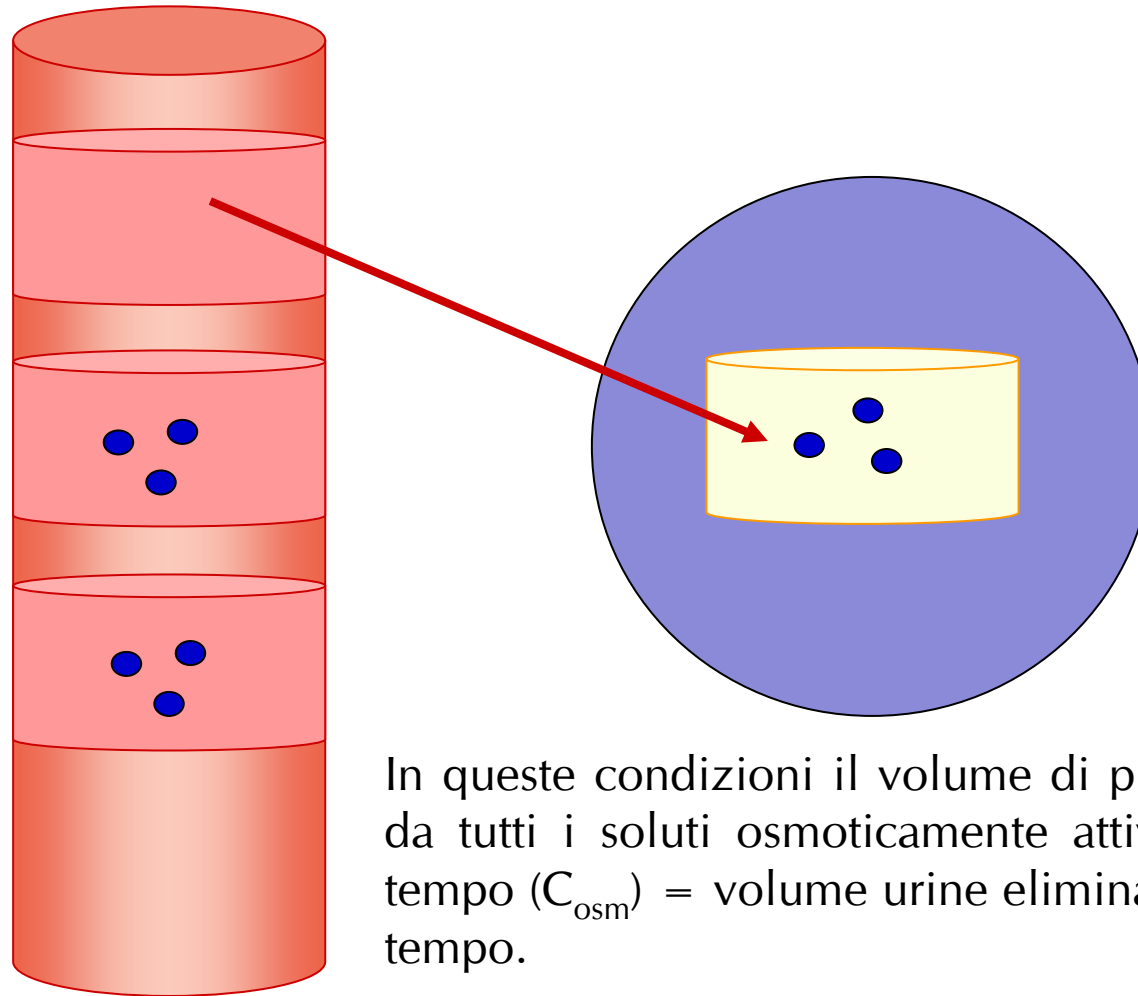
**Clearance di tutti i soluti = Clearance osmolare (C<sub>osm</sub>):** volume di plasma completamente depurato dai soluti osmoticamente attivi, nell'unità di tempo.

$$C_{osm} = \frac{U_{osm} \times V_U}{P_{osm}} = \frac{600 \text{ mOsm/KgH}_2\text{O} \times 1 \text{ l/die}}{300 \text{ mOsm/KgH}_2\text{O}} = 2 \text{ l/die}$$

- Se  $U_{osm} = P_{osm} \rightarrow C_{osm} = V_U$  (1 l/die)
- Se  $U_{osm} > P_{osm} \rightarrow C_{osm} > V_U$  (> 1 l/die)
- Se  $U_{osm} < P_{osm} \rightarrow C_{osm} < V_U$  (< 1 l/die)

$$P_{\text{osm}} = 300 \text{ mOsm/KgH}_2\text{O}$$

$$U_{\text{osm}} = 300 \text{ mOsm/KgH}_2\text{O}$$

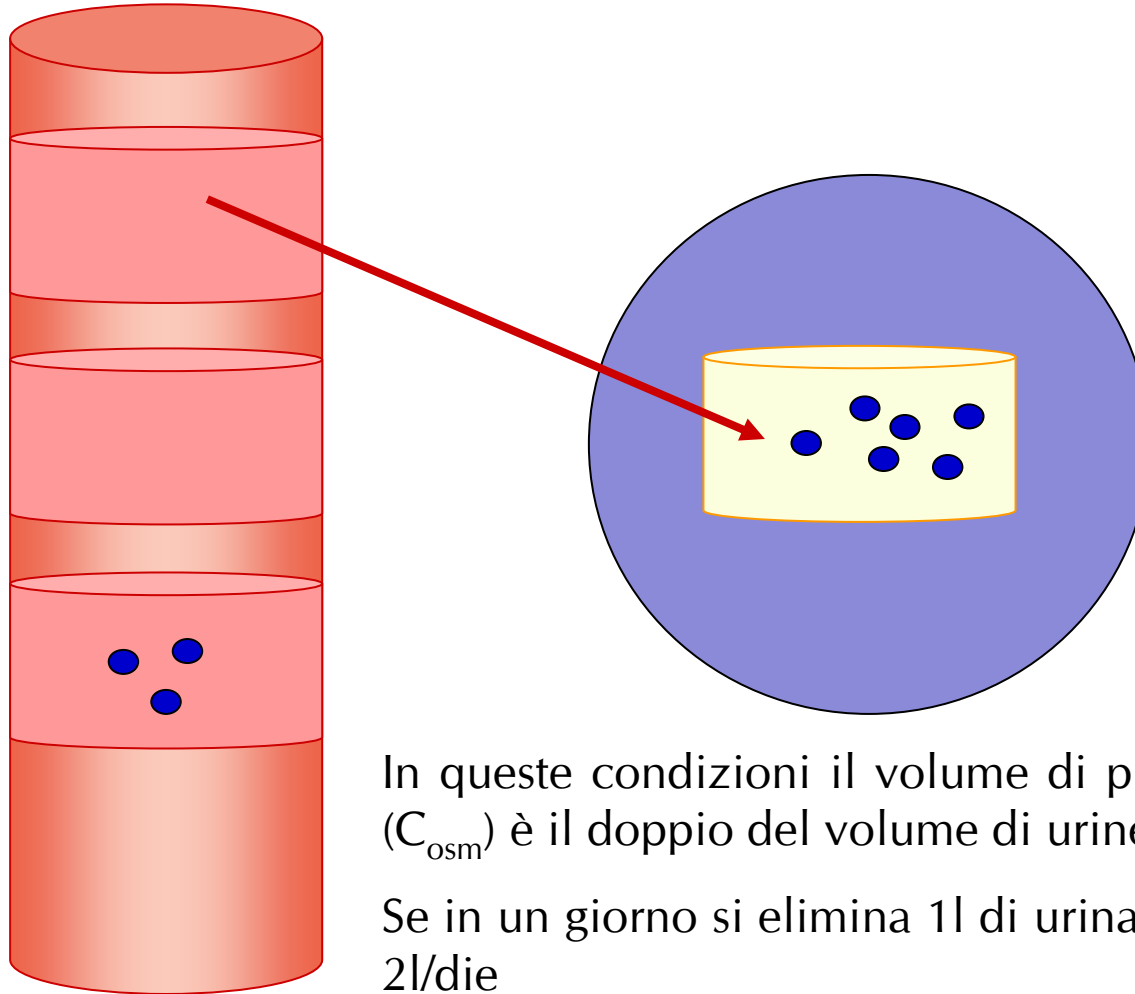


In queste condizioni il volume di plasma depurato da tutti i soluti osmoticamente attivi nell'unità di tempo ( $C_{\text{osm}}$ ) = volume urine eliminate nell'unità di tempo.

Se in un giorno si elimina 1l di urina, la clearance è 1l/die

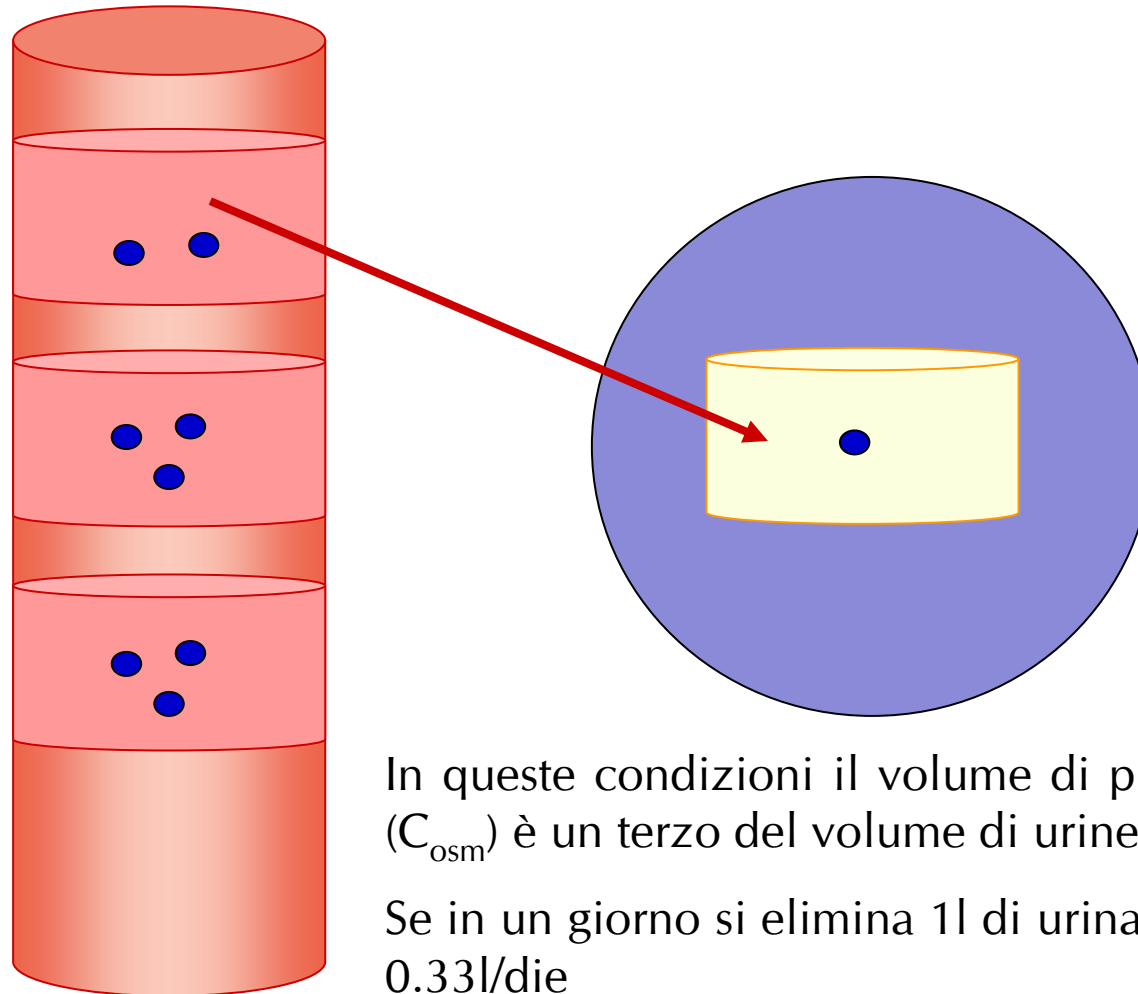
$$P_{\text{osm}} = 300 \text{ mOsm/KgH}_2\text{O}$$

$$U_{\text{osm}} = 600 \text{ mOsm/KgH}_2\text{O}$$



$$P_{\text{osm}} = 300 \text{ mOsm/KgH}_2\text{O}$$

$$U_{\text{osm}} = 100 \text{ mOsm/KgH}_2\text{O}$$



In queste condizioni il volume di plasma depurato ( $C_{\text{osm}}$ ) è un terzo del volume di urine.

Se in un giorno si elimina 1l di urina, la clearance è 0.33l/die

Il processo di concentrazione - diluizione dell'urina significa che il rene trattiene o elimina H<sub>2</sub>O libera (senza soluti)

$$\text{Clearance acqua libera (C}_{\text{H}_2\text{O}}) = V_U - C_{\text{osm}} \text{ (2 l/die)}$$

$$C_{\text{H}_2\text{O}} \text{ positiva} \rightarrow V_u > C_{\text{osm}}$$

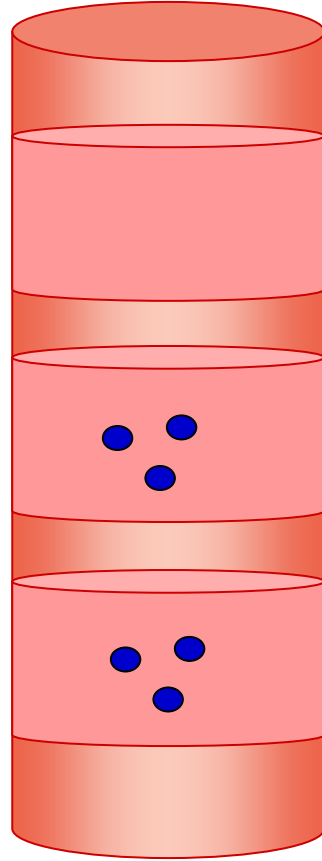
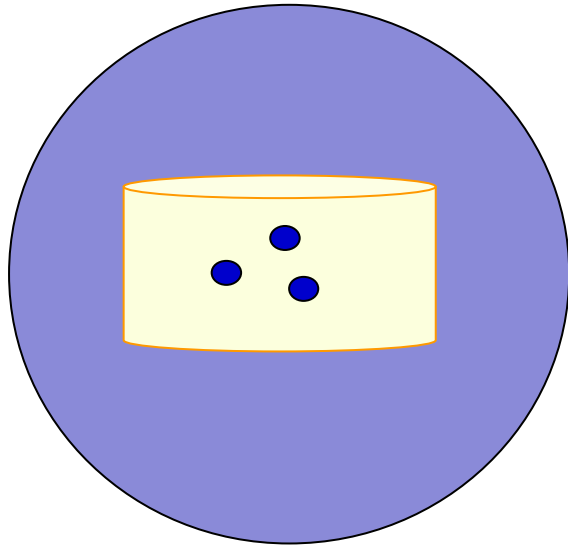
escrezione H<sub>2</sub>O in eccesso = urina diluita

$$C_{\text{H}_2\text{O}} \text{ negativa} \rightarrow V_u < C_{\text{osm}}$$

escrezione soluti in eccesso = urina concentrata

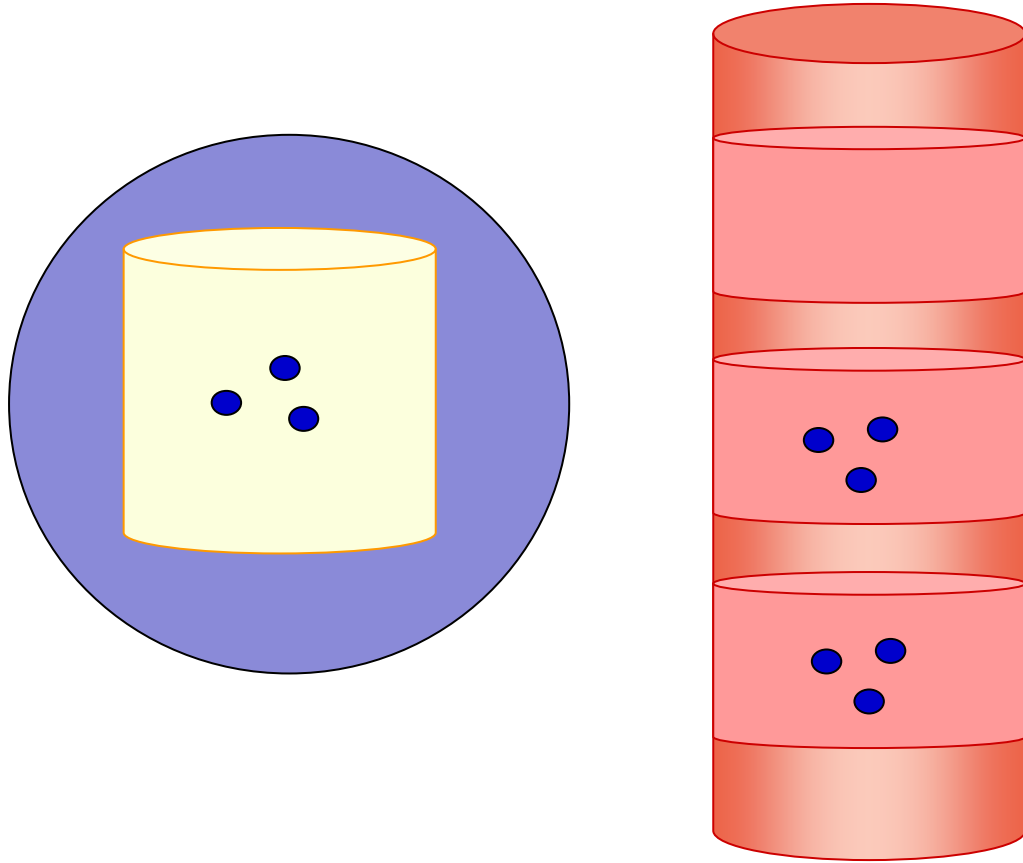


$$V_u = V \text{ plasma depurato } (C_{osm})$$



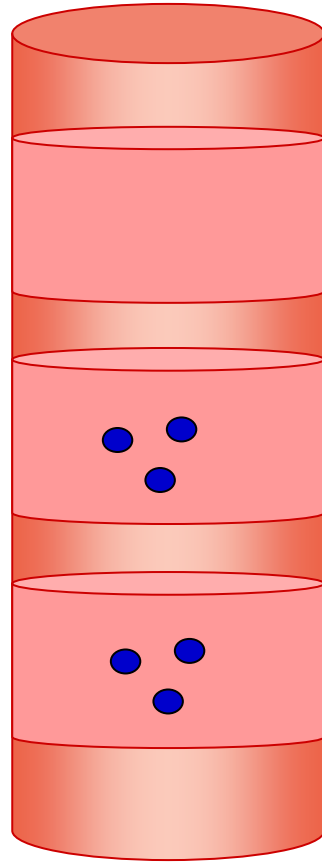
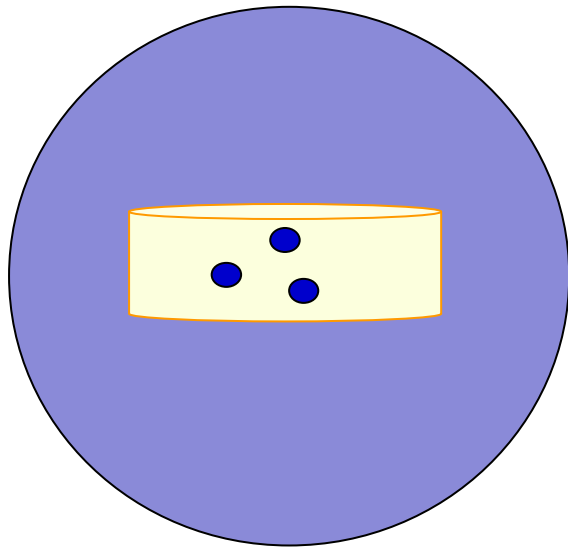
Urine iso-osmotiche  $\rightarrow$   $H_2O$  libera = 0

$V_u > V$  plasma depurato ( $C_{osm}$ )



Urine ipo-osmotiche  $\rightarrow$   $H_2O$  libera = + + +

$V_u < V$  plasma depurato ( $C_{osm}$ )



Urine iper-osmotiche  $\rightarrow$   $H_2O$  libera = - - -

## Condizioni fondamentali per la formazione di urina concentrata:

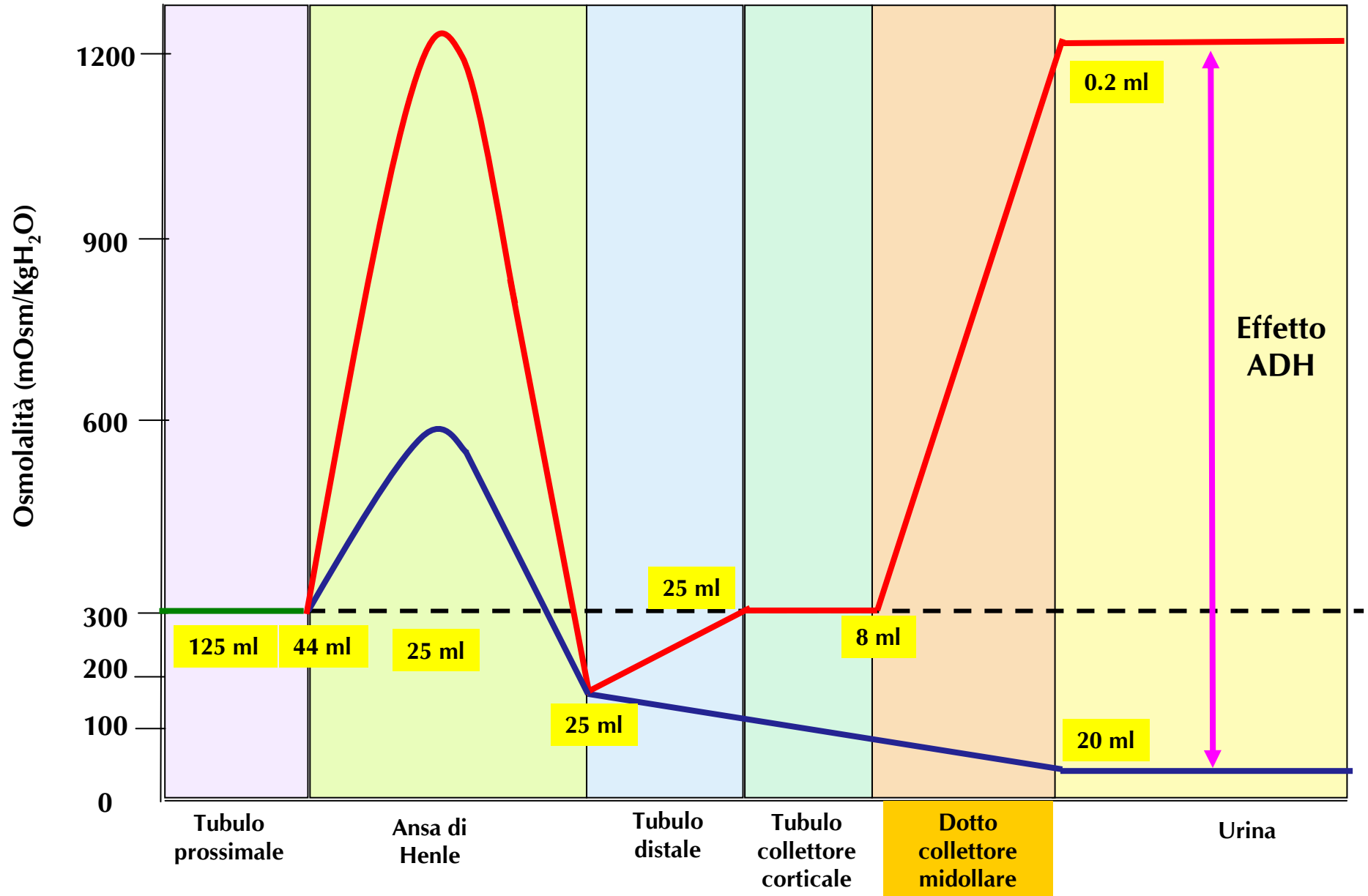
- ❖ Creazione di **iper-osmolalità** nell'interstizio midollare (fornisce il gradiente osmotico per il riassorbimento di  $H_2O$ )
- ❖ Elevati livelli di **ADH** (aumenta permeabilità nefrone distale a  $H_2O$ )

Elemento chiave nella formazione di urina concentrata è il transito, attraverso l'interstizio midollare iper-osmotico, di un tubulo (**dotto collettore**) la cui permeabilità all' $H_2O$  può essere regolata (**ADH**).

Il fluido tubulare si mette in equilibrio con l'interstizio iper-osmotico, portando alla concentrazione dell'urina.

# Modificazioni di osmolalità lungo il nefrone

- Massima concentrazione urina: elevati livelli ADH
- Massima diluizione urina: bassi livelli ADH



L'**iper-osmolalità** della midollare è creata e mantenuta dal **meccanismo di moltiplicazione controcorrente**, dipendente dall'organizzazione anatomica **dell'ansa di Henle** (nefroni iuxta-midollari) e dei **vasa recta** (i capillari peritubulari della midollare renale), che permette la separazione tra soluti e H<sub>2</sub>O.

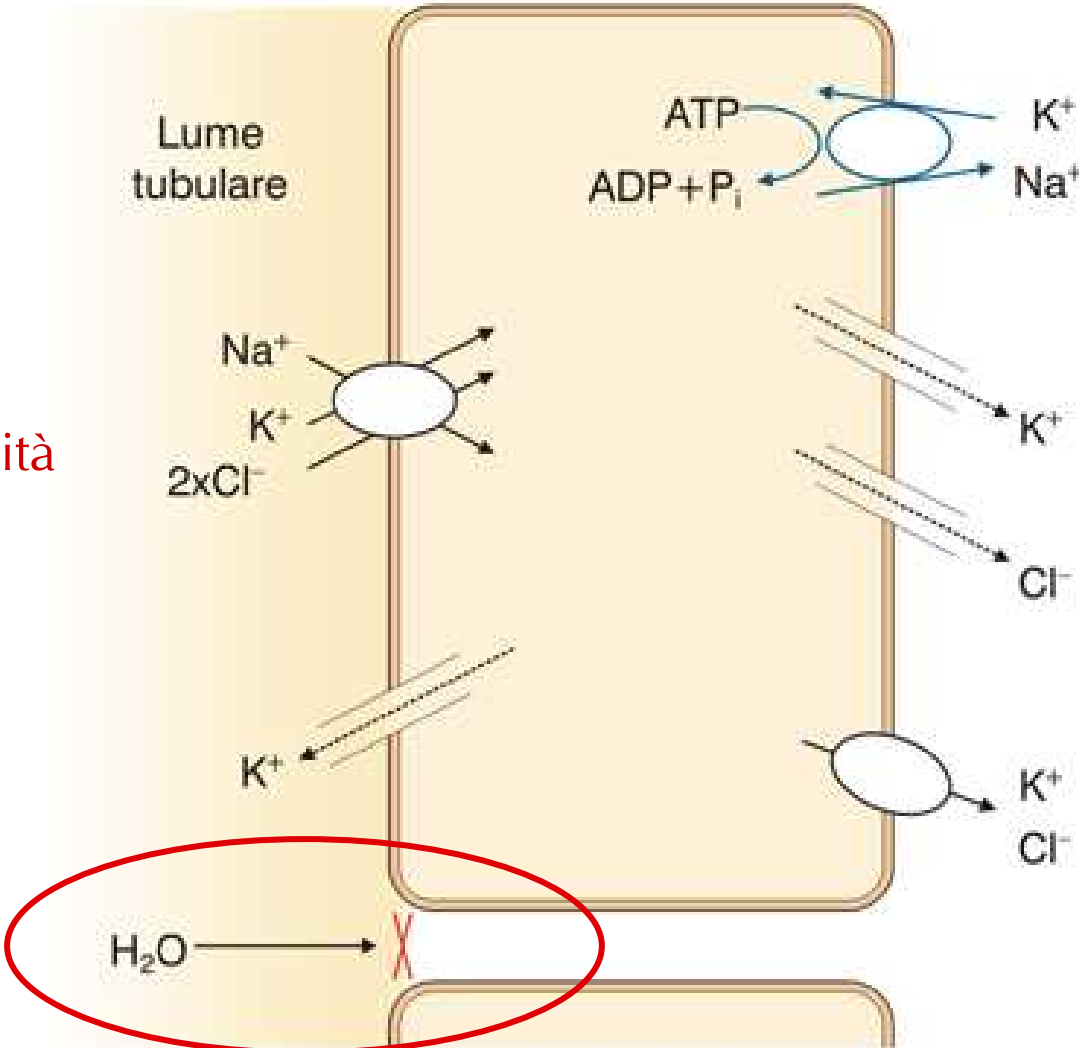
### **Condizioni che permettono l'iper-osmolalità nella midollare:**

- **Branca ascendente ansa di Henle** (impermeabile all'H<sub>2</sub>O): **riassorbimento NaCl**: segmento sottile, passivo; segmento spesso (diluente), attivo per simporto Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup> (NKCC) guidato da gradiente elettrochimico del Na<sup>+</sup>
- **Branca discendente ansa di Henle** (molto permeabile all'H<sub>2</sub>O, poco ad Urea e NaCl): **riassorbimento H<sub>2</sub>O**
- **Tubulo distale + Dotto collettore corticale** (impermeabili all'H<sub>2</sub>O in assenza di ADH): **riassorbimento attivo NaCl**
- **Dotto collettore midollare interna** (poco permeabile a H<sub>2</sub>O e Urea in assenza di ADH): **riassorbimento attivo NaCl**

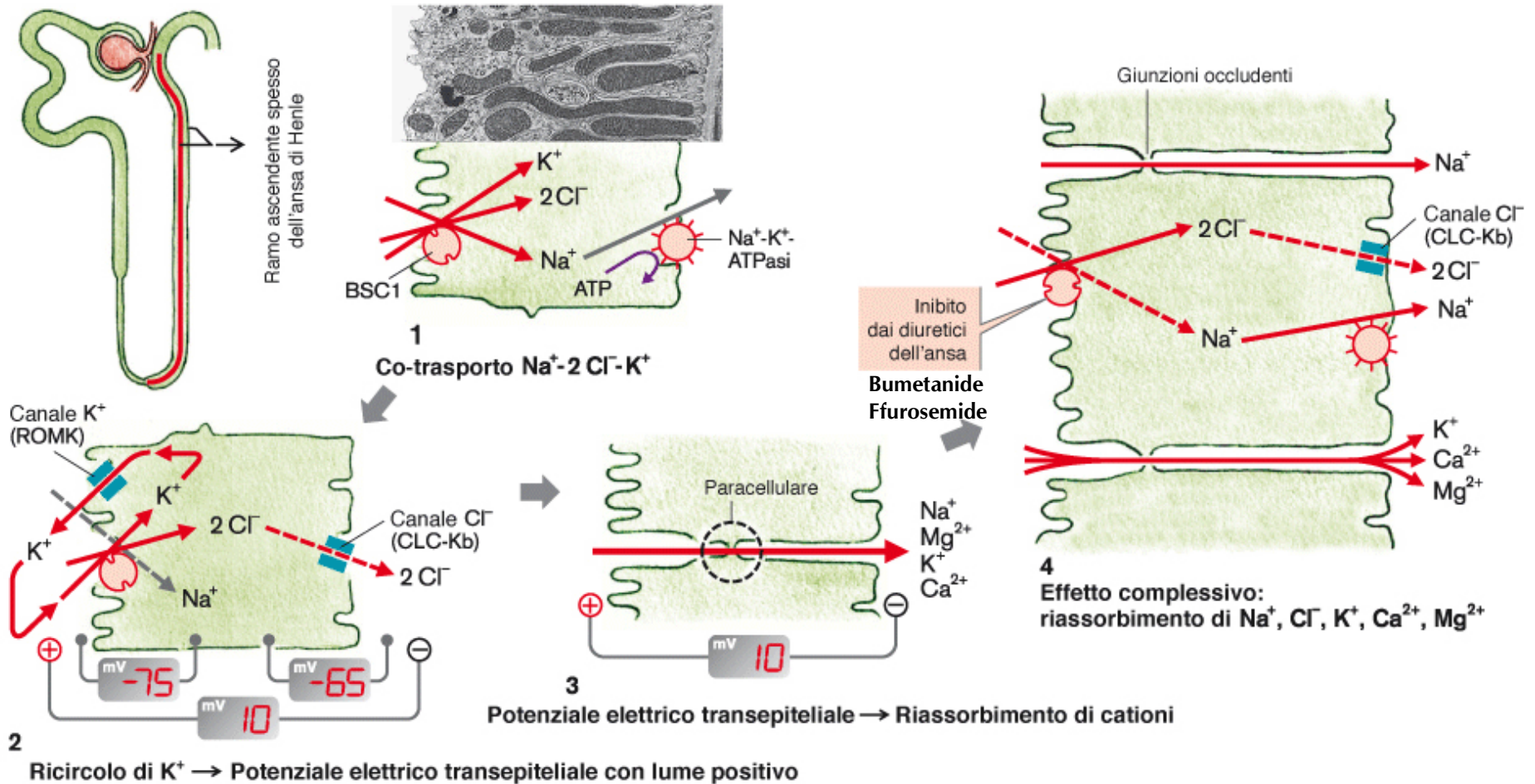
Branca ascendente - Ansa di Henle

Separa acqua e soluti

↓ Osmolalità

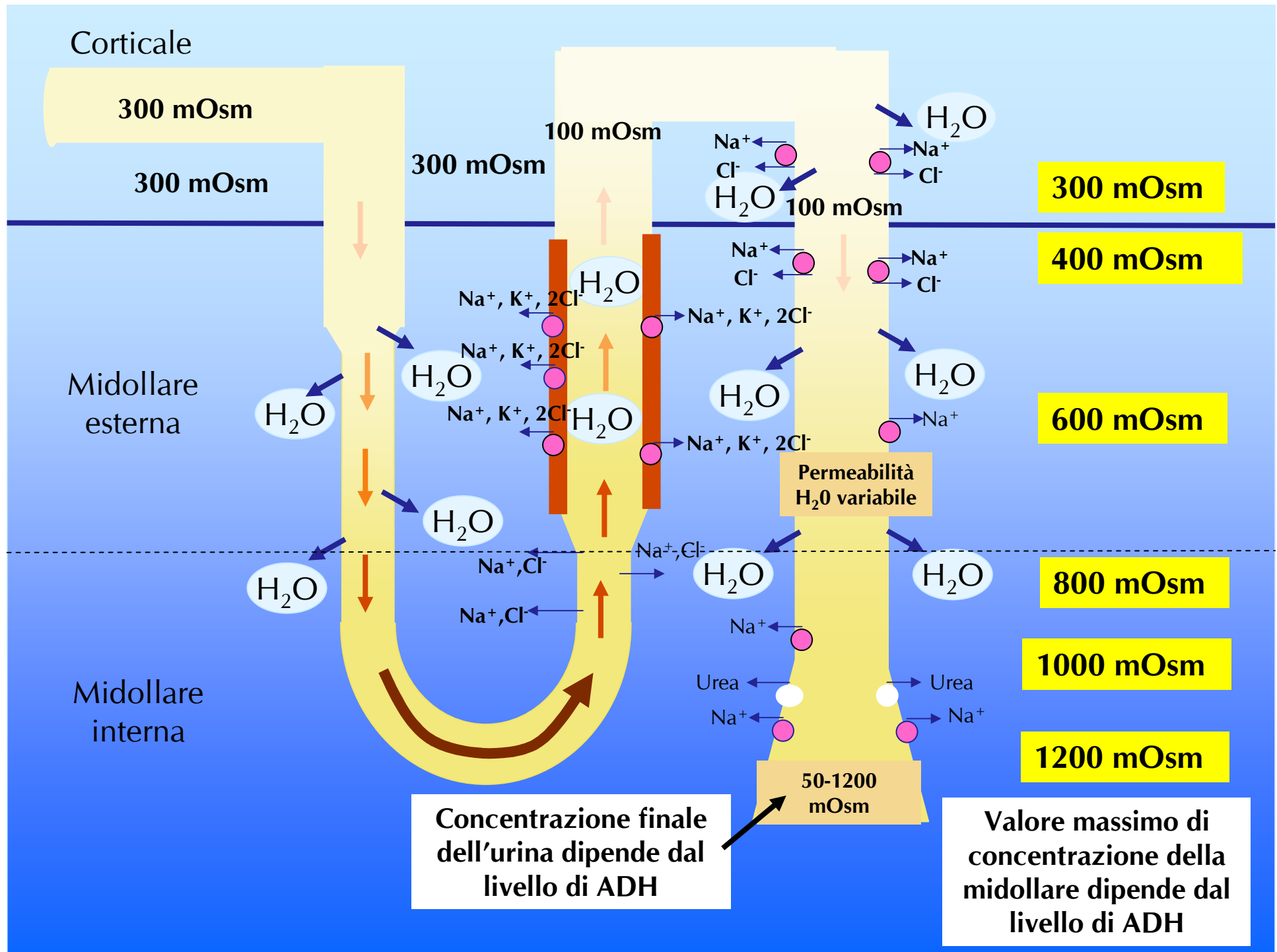


↑ Osmolalità

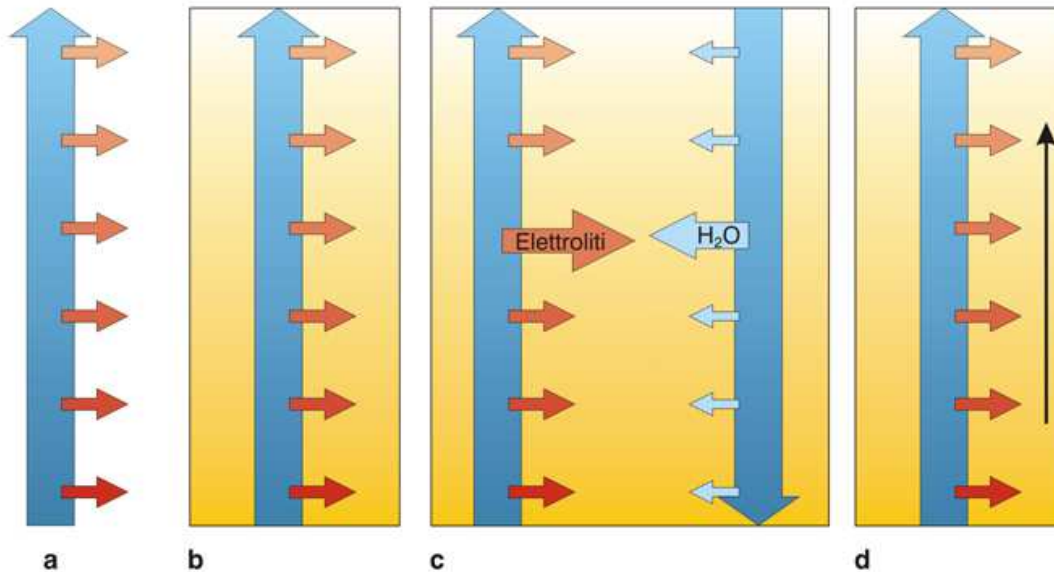


Alterazioni genetiche a carico di NKCC2, CLC-Kb e ROMK sono alla base della Sindrome di Bartter, caratterizzata da minor riassorbimento di  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{Mg}^{2+}$  nell'ansa di Henle (solo parzialmente compensato, escluso il  $\text{Mg}^{2+}$ , dal riassorbimento nei segmenti successivi). Come conseguenza si ha: ipovolemia, perdita di  $\text{Na}^+$  associata ad iperaldosteronismo secondario, ipocalcemia e alcalosi ipocaliemica





## Meccanismo di moltiplicazione controcorrente

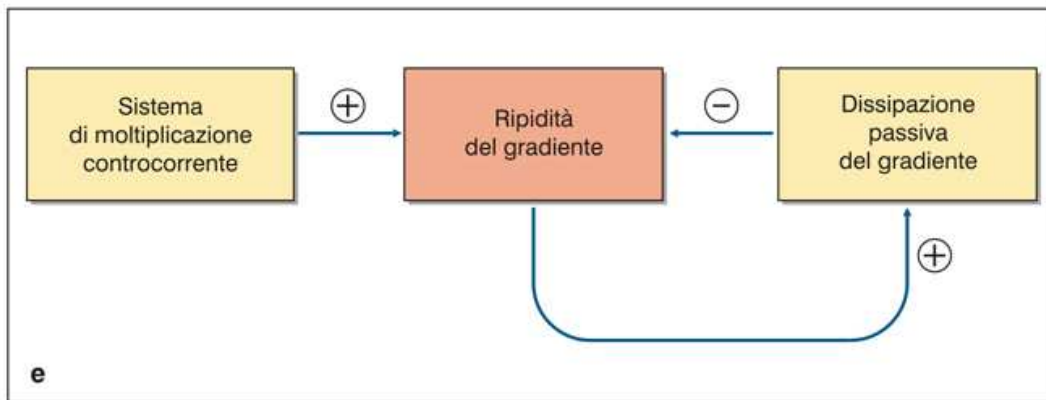


a) Branca ascendente ansa di Henle: riassorbimento soluti non seguiti da H<sub>2</sub>O → **osmolalità decrescente del liquido tubulare (effetto singolo)**.

b) Nell'interstizio si crea un gradiente osmotico verticale.

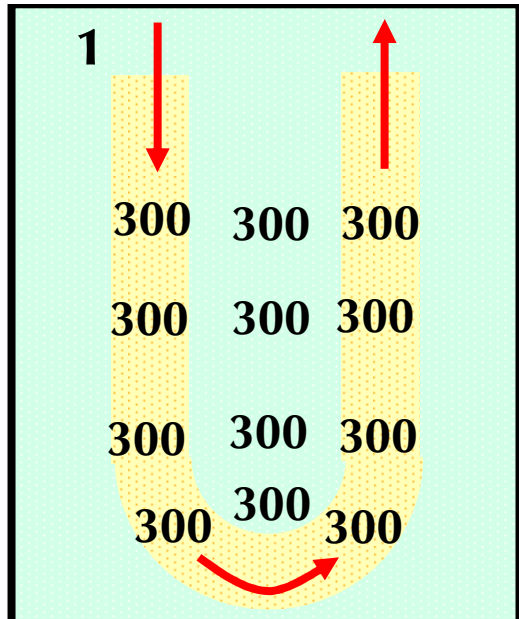
c) H<sub>2</sub>O è riassorbita dalla branca discendente → **osmolalità crescente del liquido tubulare**.

Il ciclo a-b-c si ripete, il flusso controcorrente nei tratti ascendente e discendente moltiplica (**moltiplicazione controcorrente**) il gradiente osmotico tra tratto ascendente e discendente e porta ad un gradiente osmotico crescente nell'interstizio.

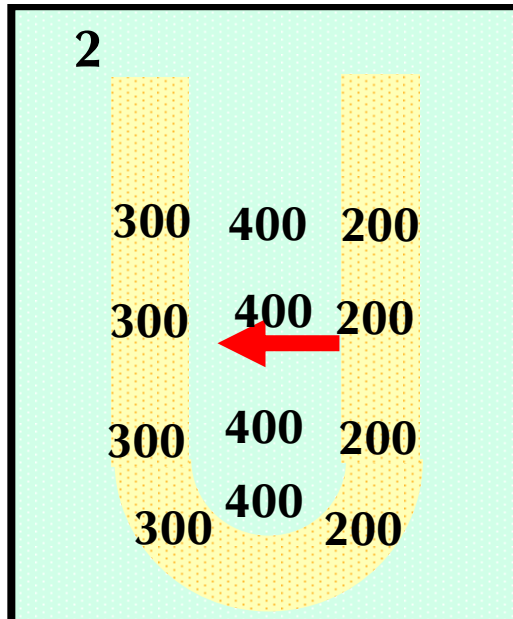


© 2005 edi.ermes milano

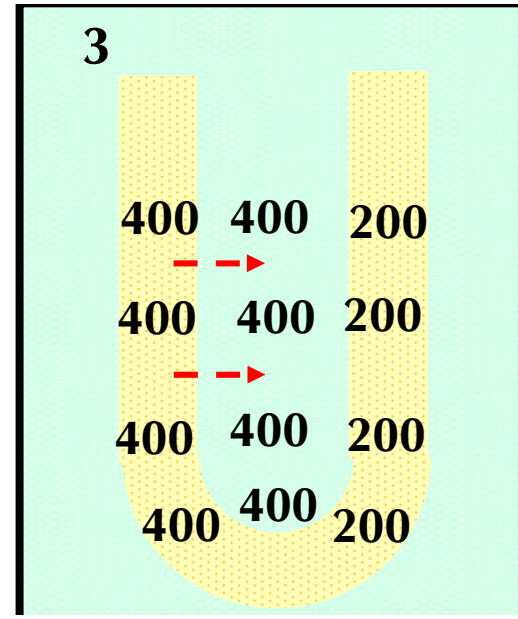
d-e) Il sistema raggiunge l'equilibrio quando la tendenza alla dissipazione passiva del gradiente nell'interstizio (soluti verso la corticale, H<sub>2</sub>O verso la midollare) controbilancia il meccanismo di moltiplicazione controcorrente.



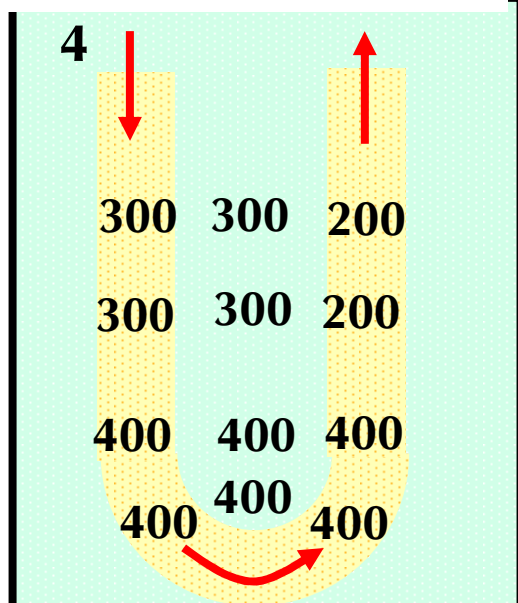
Tubulo pieno di liquido iso-osmotico col plasma



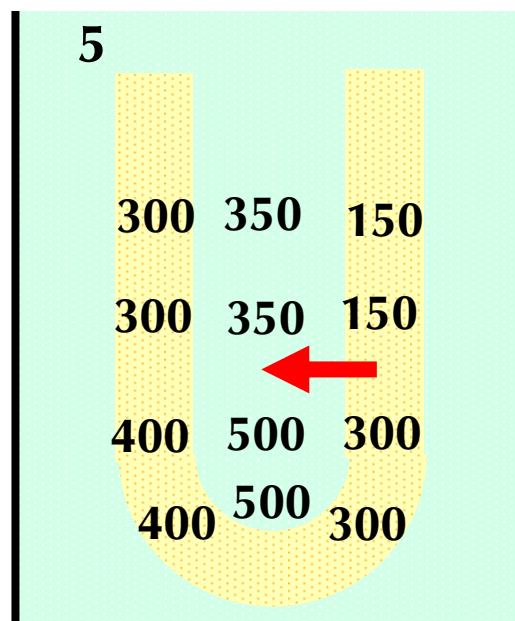
Singolo effetto della pompa crea gradiente di 200 mOsm



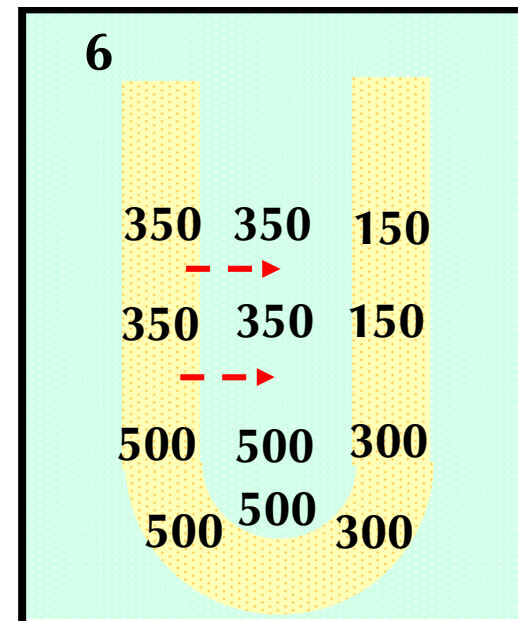
Movimento passivo di H<sub>2</sub>O: equilibrio tubulo - interstizio



Entra nuovo liquido iso-osmotico esce liquido ipo-osmotico

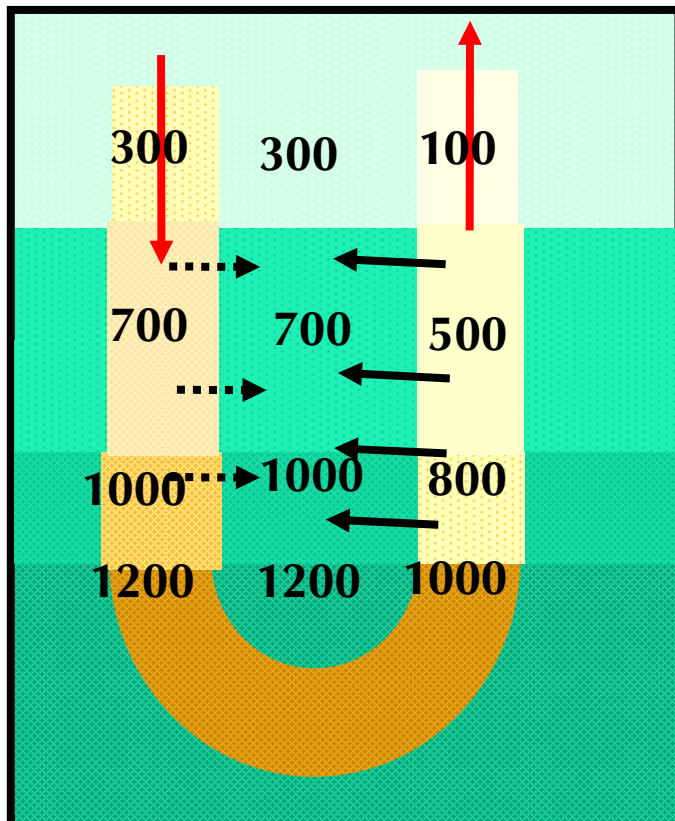


Pompa crea gradiente 200 mOsm

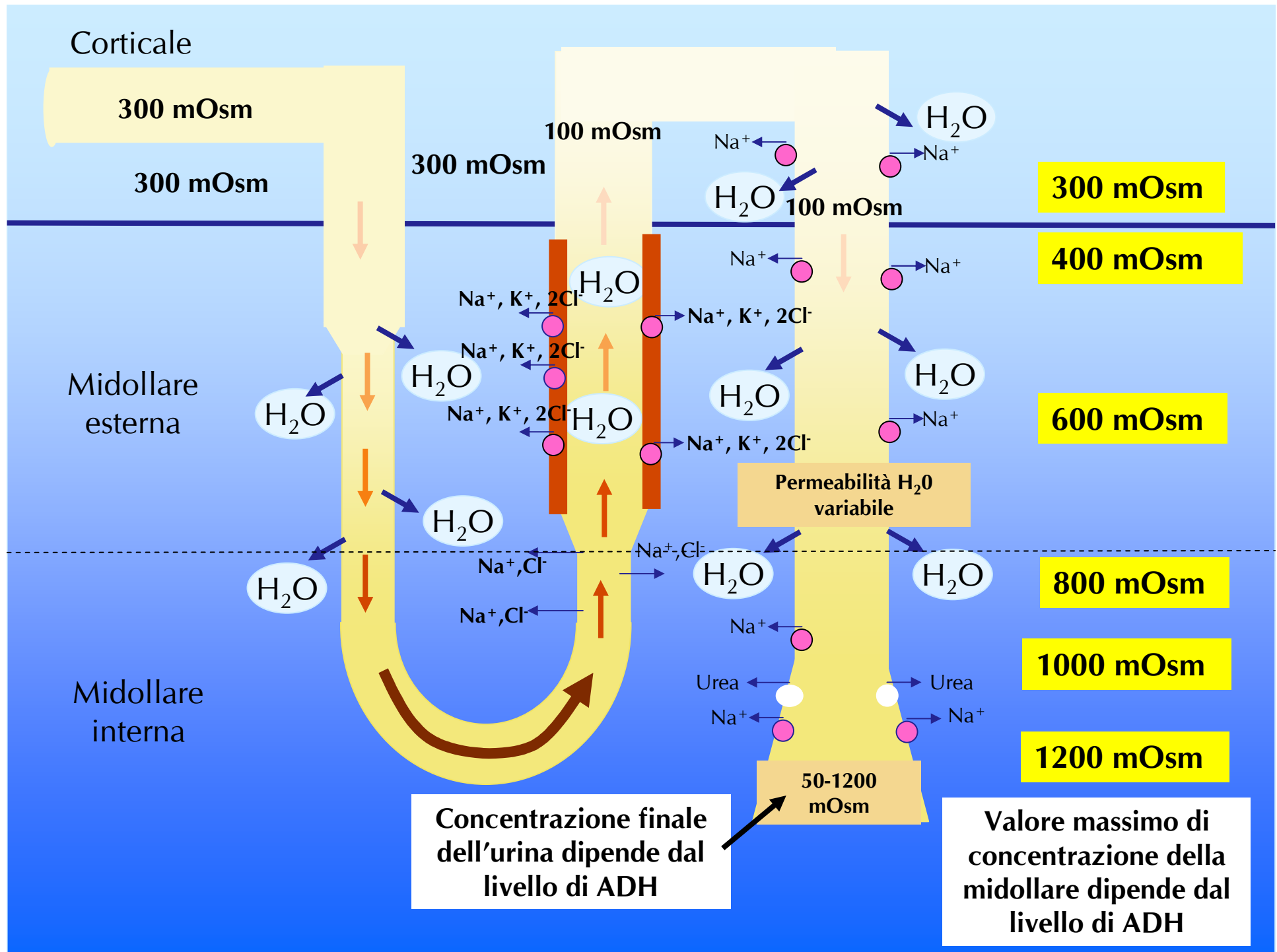


Movimento passivo di H<sub>2</sub>O: equilibrio tubulo - interstizio

- Il gradiente di  $200 \text{ mOsm/KgH}_2\text{O}$  creato dalla pompa ionica ad ogni livello orizzontale tra il ramo ascendente e l'interstizio, viene moltiplicato, in senso verticale, grazie al flusso controcorrente, fino a raggiungere osmolalità di  $1200 \text{ mOsm/KgH}_2\text{O}$ , nella parte più profonda dell'interstizio.



- Il ripetuto riassorbimento di NaCl dalla branca ascendente dell'ansa di Henle e il continuo apporto di NaCl nell'ansa di Henle costituiscono i **moltiplicatori controcorrente** della concentrazione nell'interstizio della midollare. L'NaCl riassorbito si aggiunge continuamente al nuovo NaCl **"moltiplicando"** la concentrazione della midollare
- La massima concentrazione nell'interstizio ( $1200 \text{ mOsm/KgH}_2\text{O}$ ) dipende dall'ADH che influenza il riassorbimento di NaCl ed Urea.



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

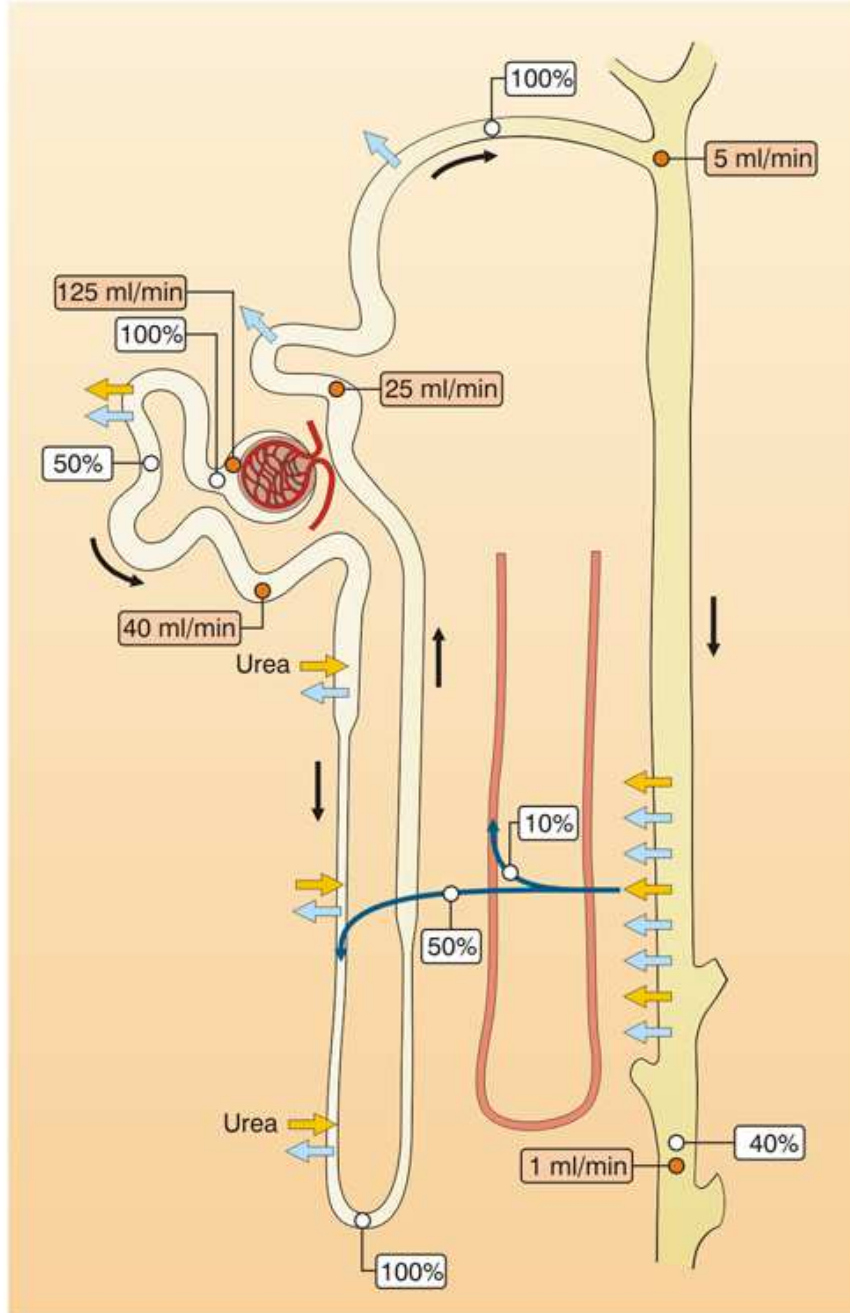
Quando il rene forma urina alla massima concentrazione, circa il 40-50% dell'osmolalità della midollare è fornito dall'**Urea**.

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



© 2005 edi.ermes milano

**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).

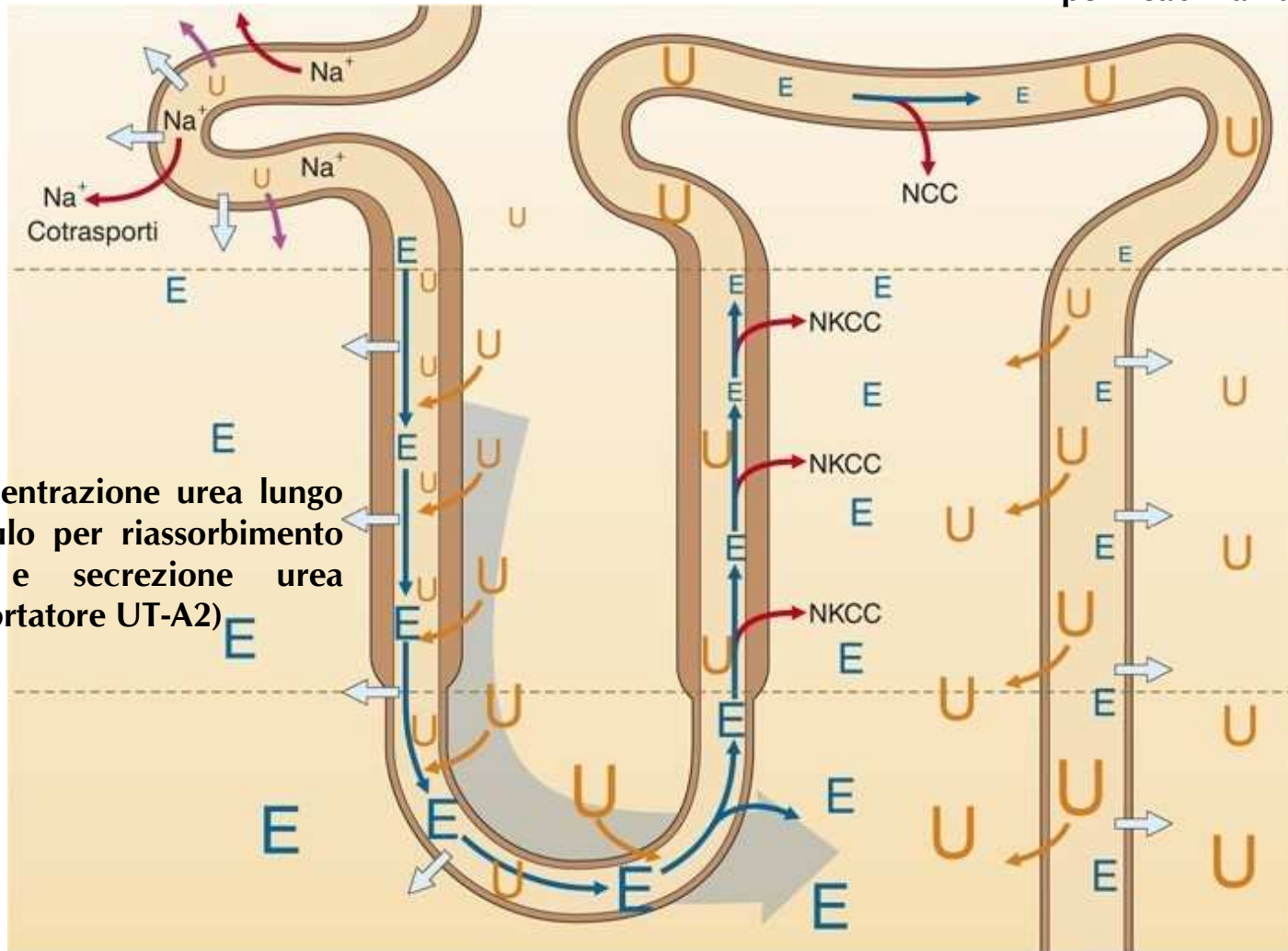
**Dotto collettore midollare interna:** ADH aumenta permeabilità  $H_2O$  + urea. Riassorbimento urea (~60%) contribuisce, per circa la metà (600 mOsm), all'osmolalità finale dell'interstizio.

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

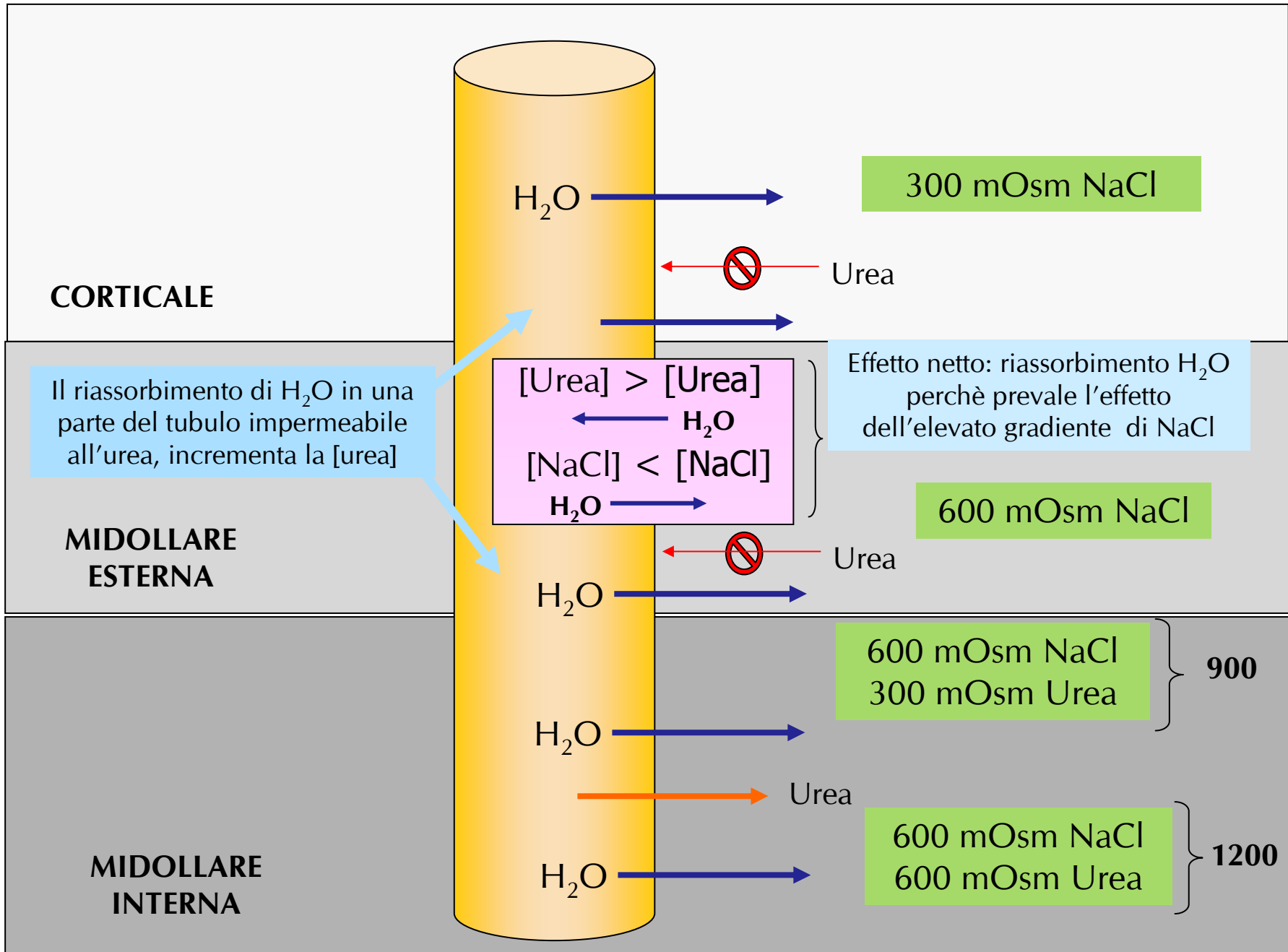


1) ↑concentrazione urea lungo il tubulo per riassorbimento H<sub>2</sub>O e secrezione urea (trasportatore UT-A2)

© 2010 edi.ermes milano

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)



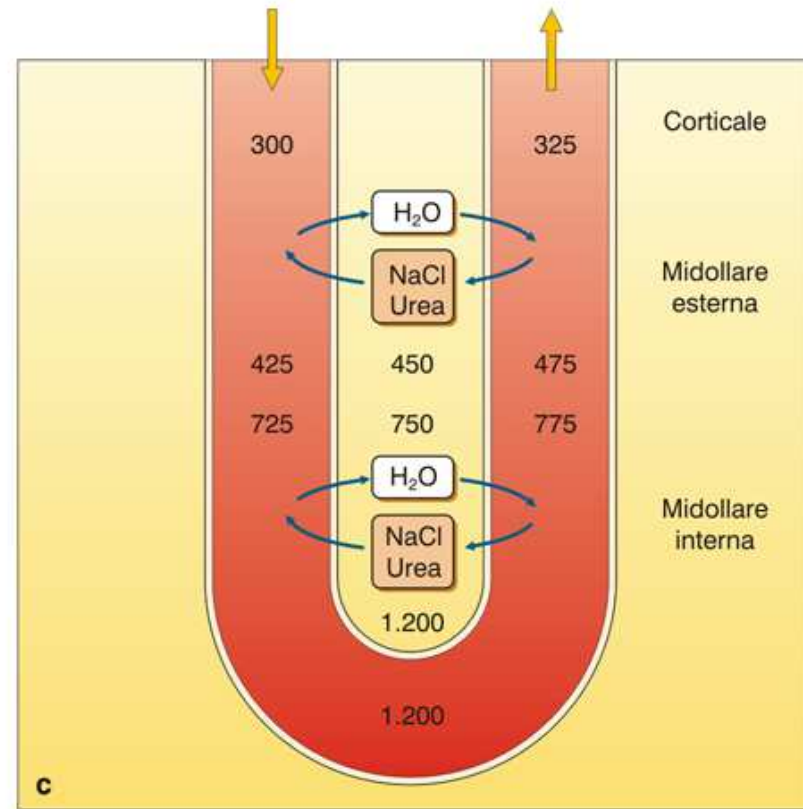
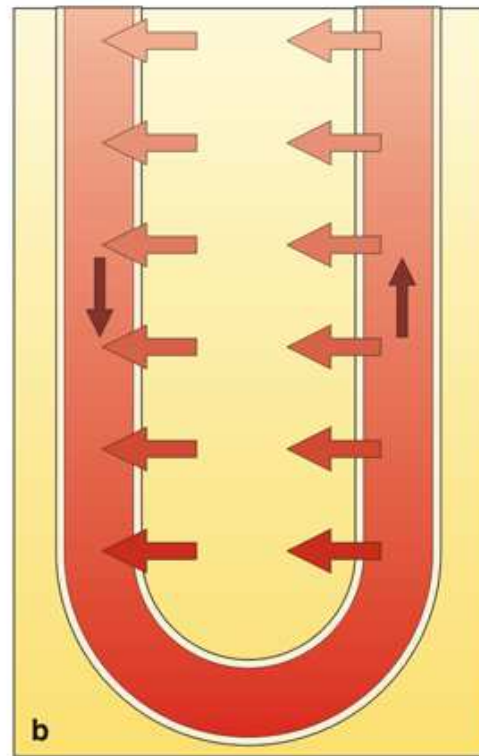
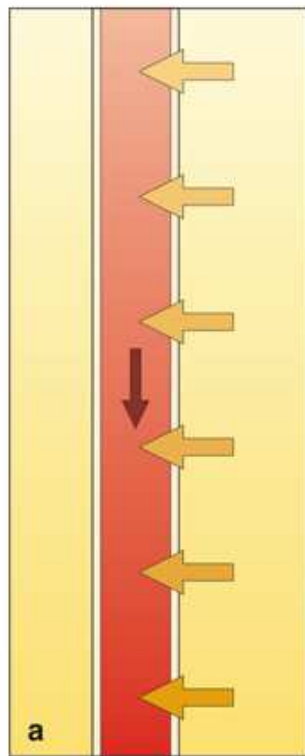


## Mantenimento iper-osmolalità midollare

Il flusso ematico nella midollare (**vasa recta**) contribuisce al mantenimento dell'iper-osmolalità, minimizzando la perdita di soluti dall'interstizio perchè:

- E' solo il 2% del FER (aumenti di flusso dissipano il gradiente osmotico riducendo la massima capacità di concentrazione dell'urina)
- I **vasa recta** funzionano da scambiatori controcorrente
- L'elevata  $\pi_c$  del plasma dei vasa recta conferisce notevole capacità di richiamare acqua dall'interstizio

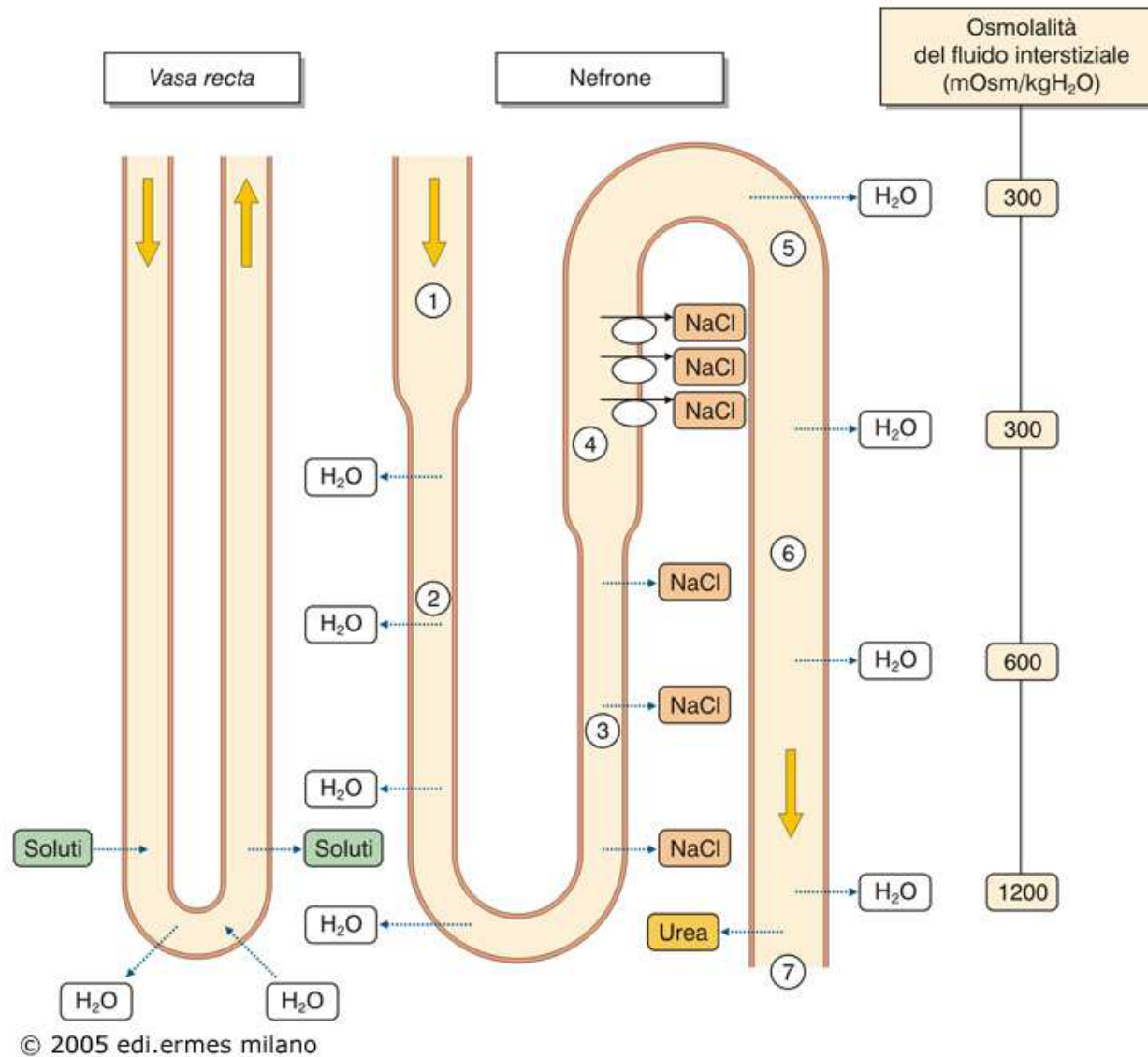
I **vasa recta non creano l'iper-osmolalità midollare, ma contribuiscono a mantenerla impedendo la dispersione dei soluti.**



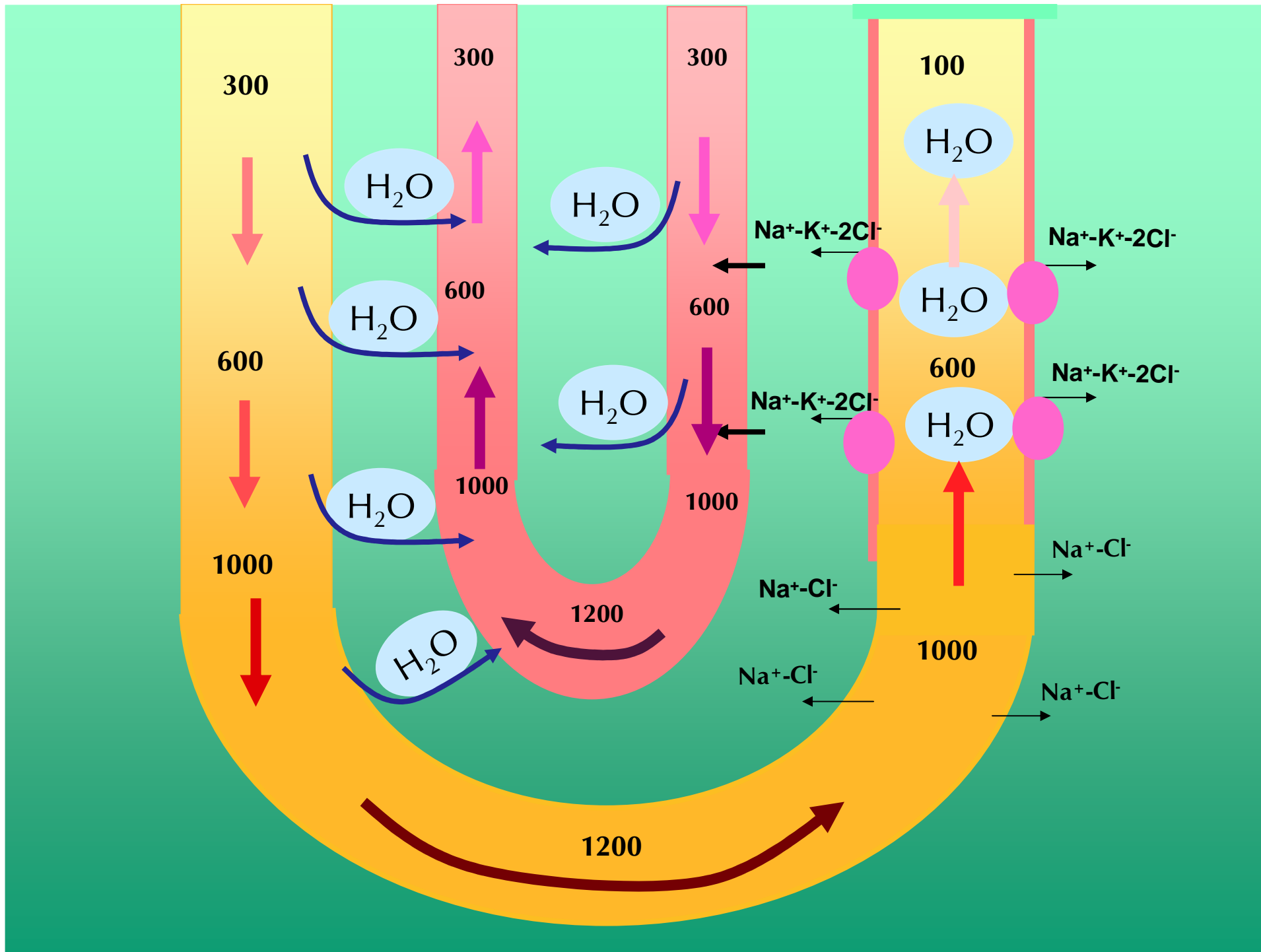
© 2005 edi.ermes milano

a) Il passaggio di un vaso rettilineo lungo la midollare porterebbe alla dissipazione del gradiente osmotico, perché il sangue, a causa del gradiente osmotico, acquisterebbe soluti e rilascierebbe  $H_2O$ .

b) La perfusione della midollare **non modifica il gradiente osmotico** perché i vasa recta hanno andamento ad ansa. I soluti acquisiti dal ramo discendente sono rilasciati nell'interstizio dal ramo ascendente e l' $H_2O$  fa il percorso inverso.

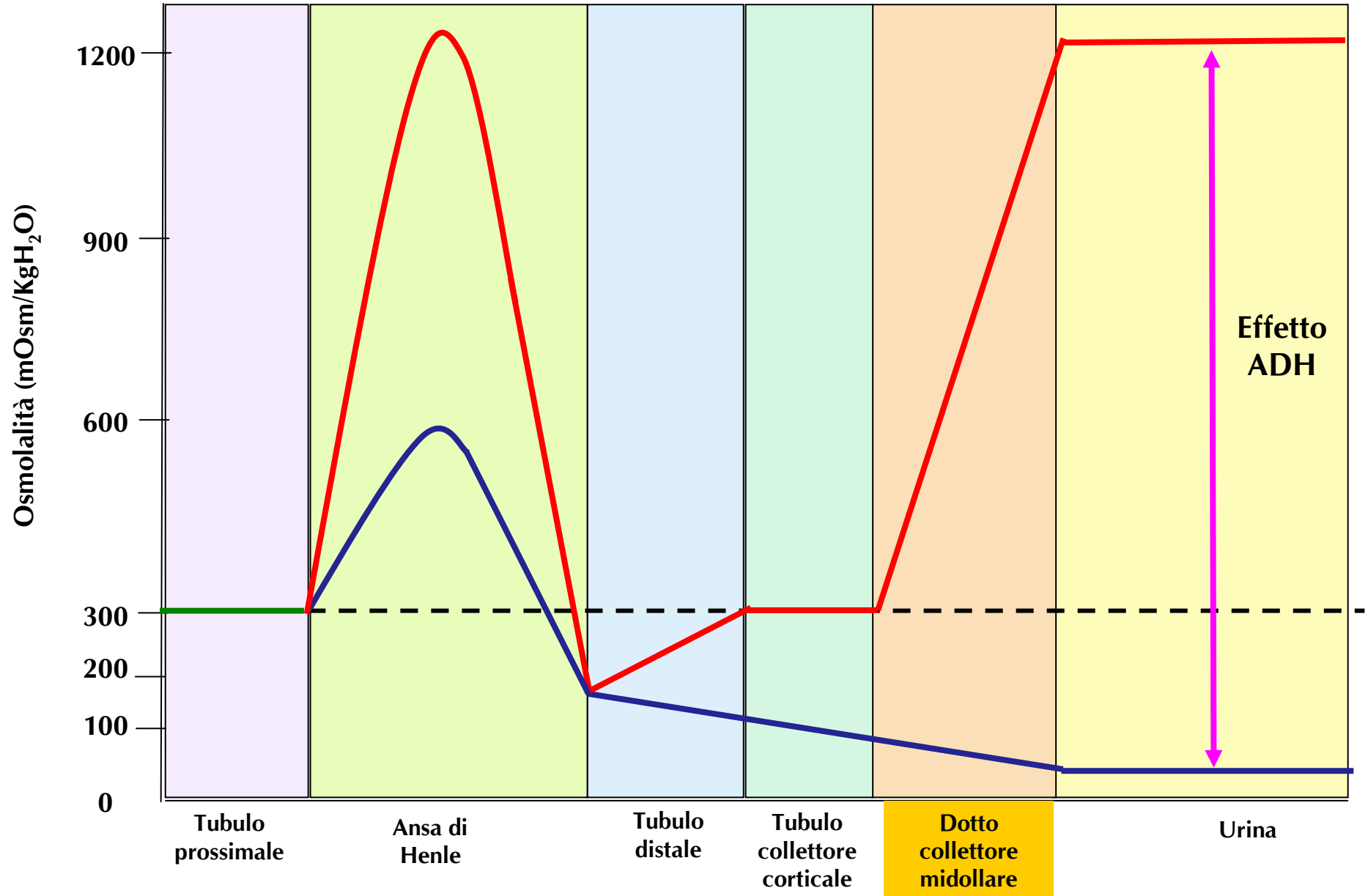


- Il ramo discendente attraversa livelli di osmolalità crescente: ingresso soluti e uscita H<sub>2</sub>O
- $\pi_c$  aumenta ulteriormente favorendo il richiamo di H<sub>2</sub>O nel tratto ascendente

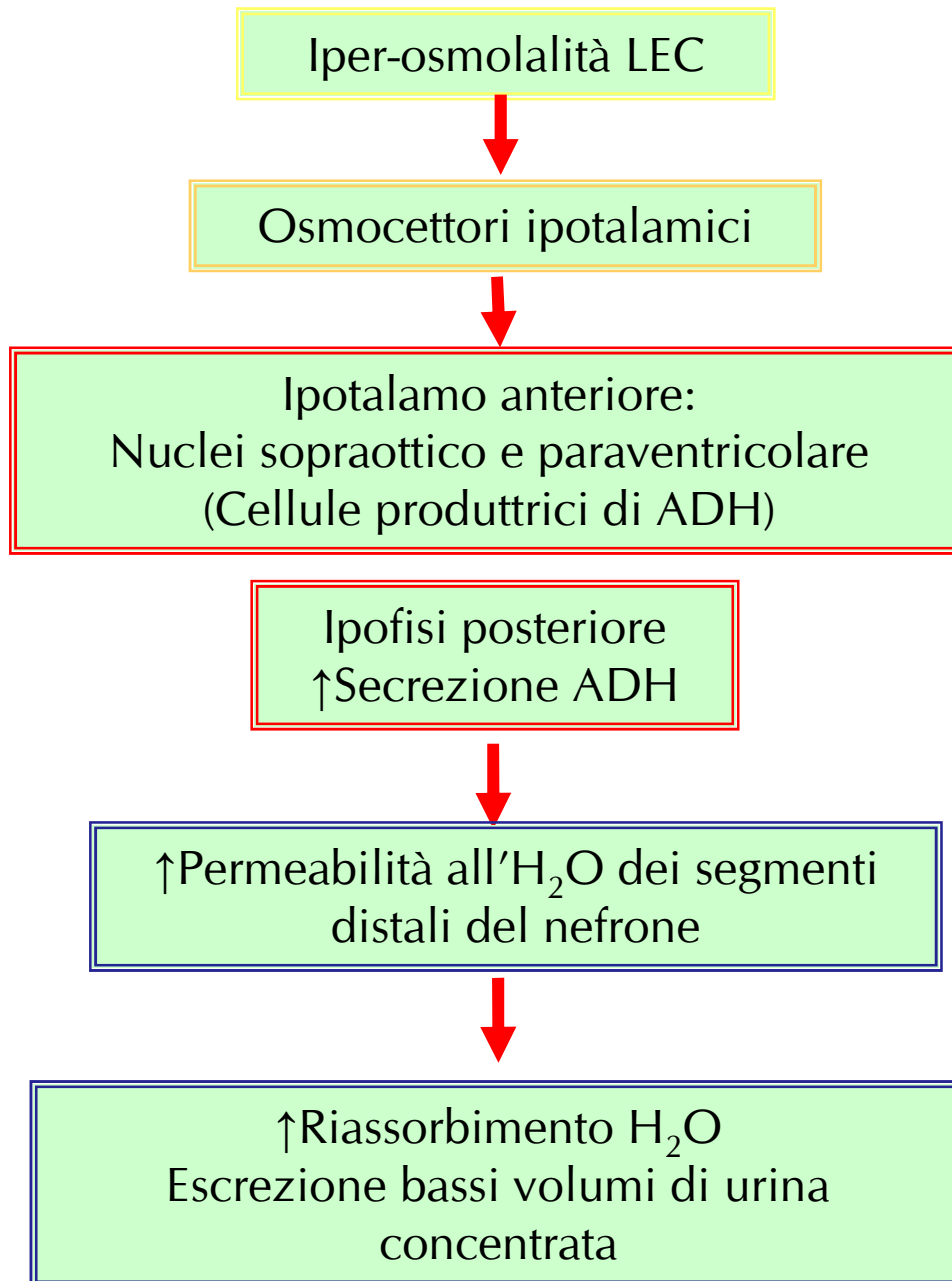


# Modificazioni di osmolalità lungo il nefrone

- Massima concentrazione urina: elevati livelli ADH
- Massima diluizione urina: bassi livelli ADH



## Meccanismo osmocettori-ADH regola l'osmolalità del LEC



Gli osmocettori rispondono solo ai soluti del plasma osmoticamente efficaci.

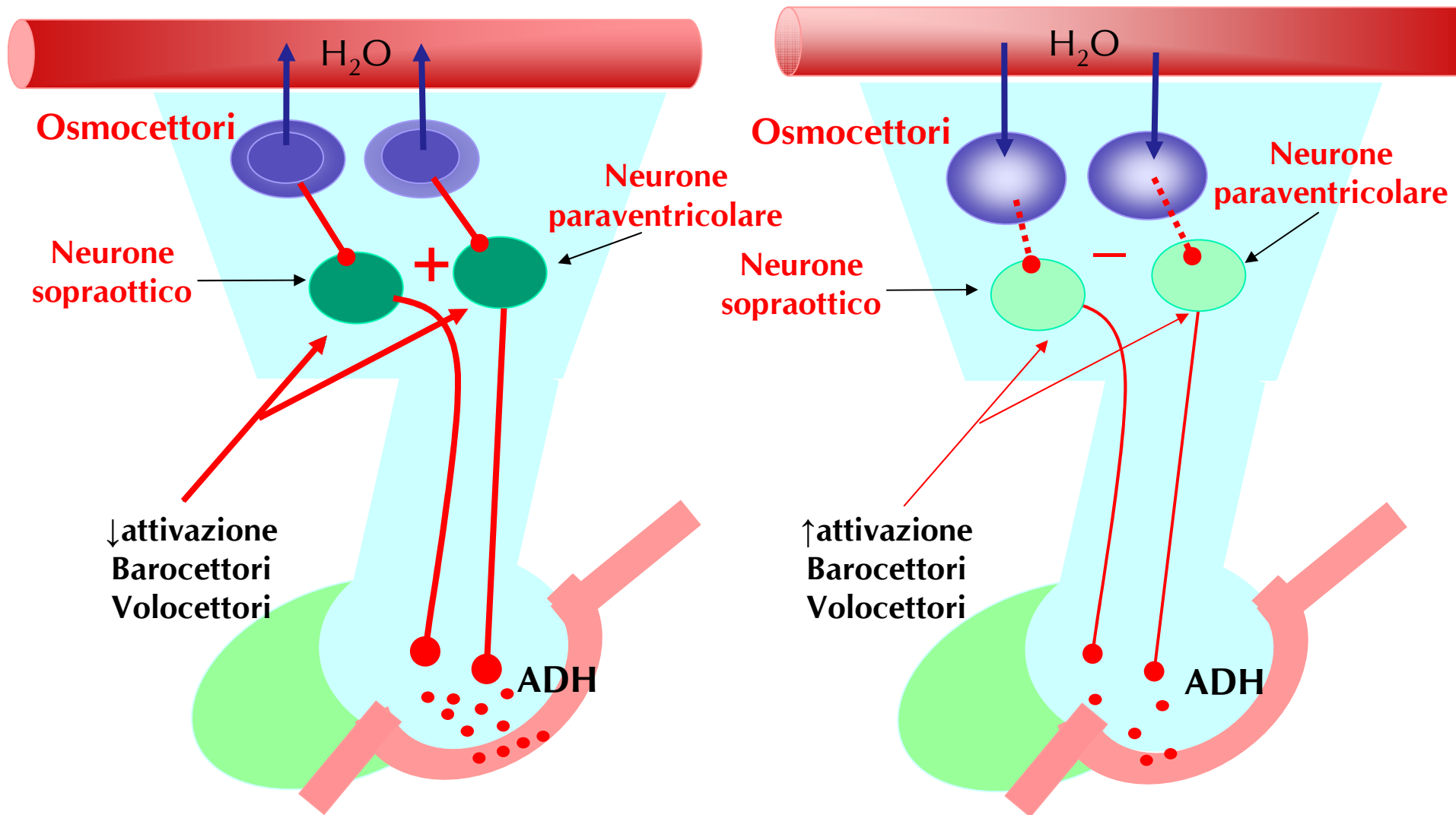
Per esempio un aumento della concentrazione plasmatica di urea (osmoticamente inefficace, perchè attraversa facilmente la membrana cellulare) provoca effetti insignificanti sulla secrezione di ADH

- ↑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

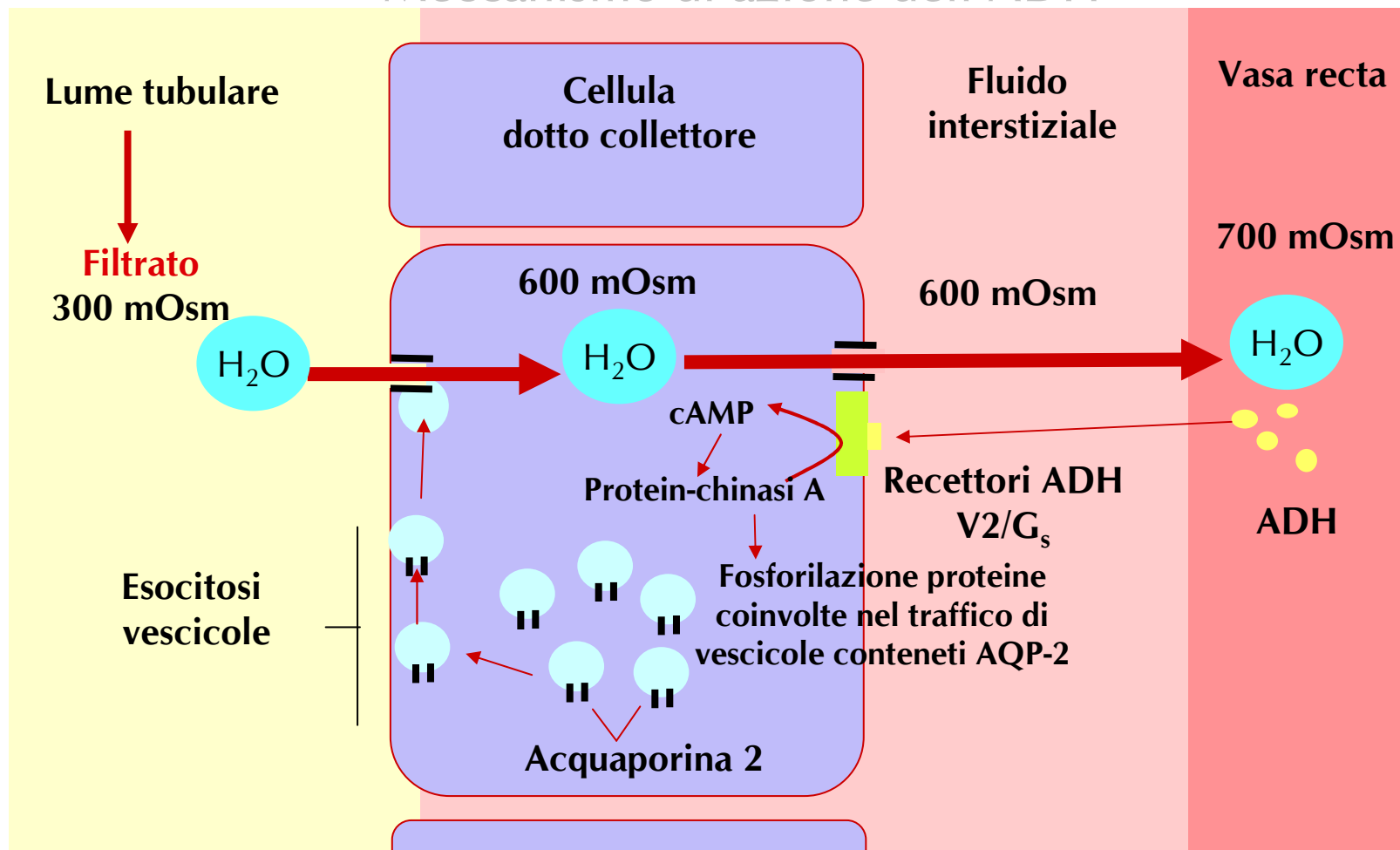
## Ipo-osmolalità





# Aumento permeabilità tubulo distale e dotto collettore all'H<sub>2</sub>O

## Meccanismo di azione dell'ADH



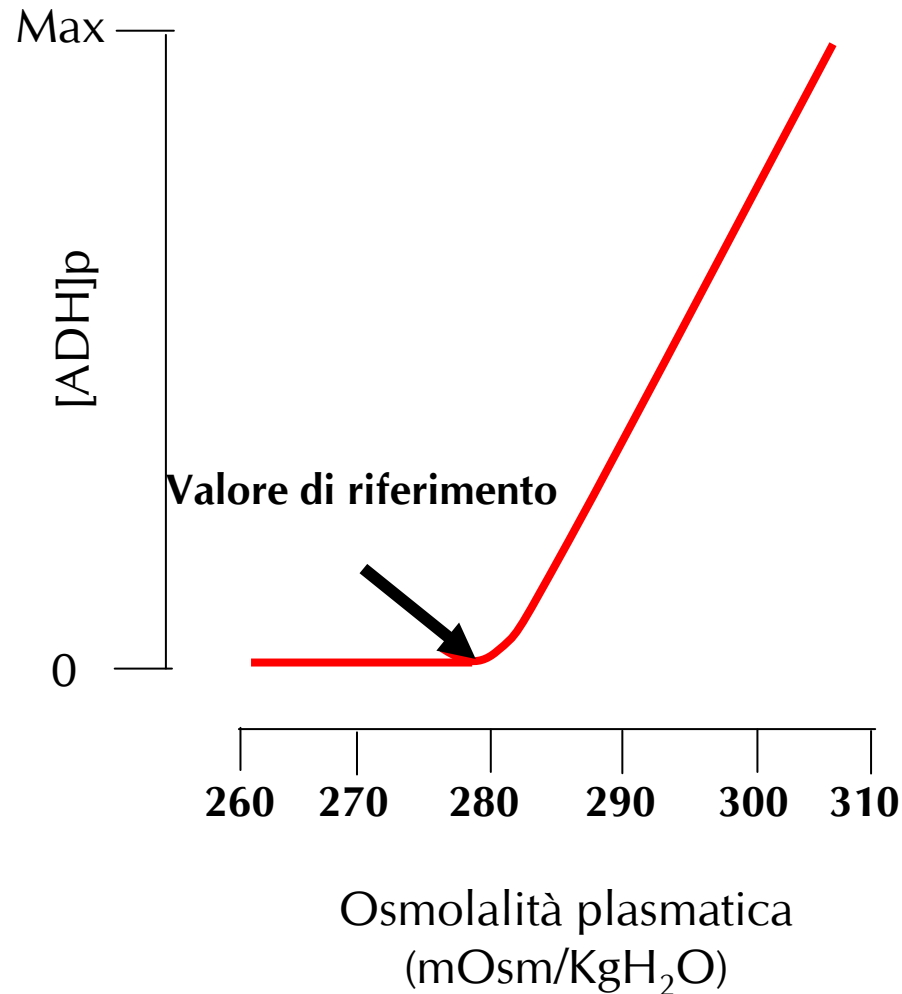
**Regolazione a breve termine:** ADH → AMPc → fusione vescicole contenenti AQP-2 con la membrana apicale → aumento numero canali e permeabilità all'H<sub>2</sub>O.

**Regolazione a lungo-termini:** ADH → ↑trascrizione gene per AQP-2 → ↑AQP-2. In caso di ridotta ingestione di H<sub>2</sub>O per periodi prolungati l'espressione di AQP-2 aumenta favorendo l'escrezione di urine a massima concentrazione.

## Effetti ADH sulla permeabilità all'Urea e al NaCl

- **ADH**, attraverso la cascata  $\text{AMPC} \rightarrow \text{PKA}$ , aumenta la permeabilità all'**Urea** della membrana apicale delle cellule della porzione terminale del dotto collettore della midollare interna, determinando fosforilazione del trasportatore per l'urea UT-A1 e forse UT-A3 (regolazione a breve termine).
- **ADH** determina aumento dei trasportatori UT-A1 in caso di prolungata deprivazione di  $\text{H}_2\text{O}$  e riduzione in caso di carico idrico aumentato (regolazione a lungo termine).
- **ADH** stimola il riassorbimento di **NaCl** nel tratto ascendente spesso dell'ansa di Henle, nel t. distale e dotto collettore, aumentando i trasportatori del sodio: simporto  $1\text{Na}^+-1\text{K}^+-2\text{Cl}^-$  (ansa di Henle), simporto  $\text{Na}^+-\text{Cl}^-$  (t. distale) e canale epiteliale del  $\text{Na}^+$  (ENaC, tubulo distale e dotto collettore).

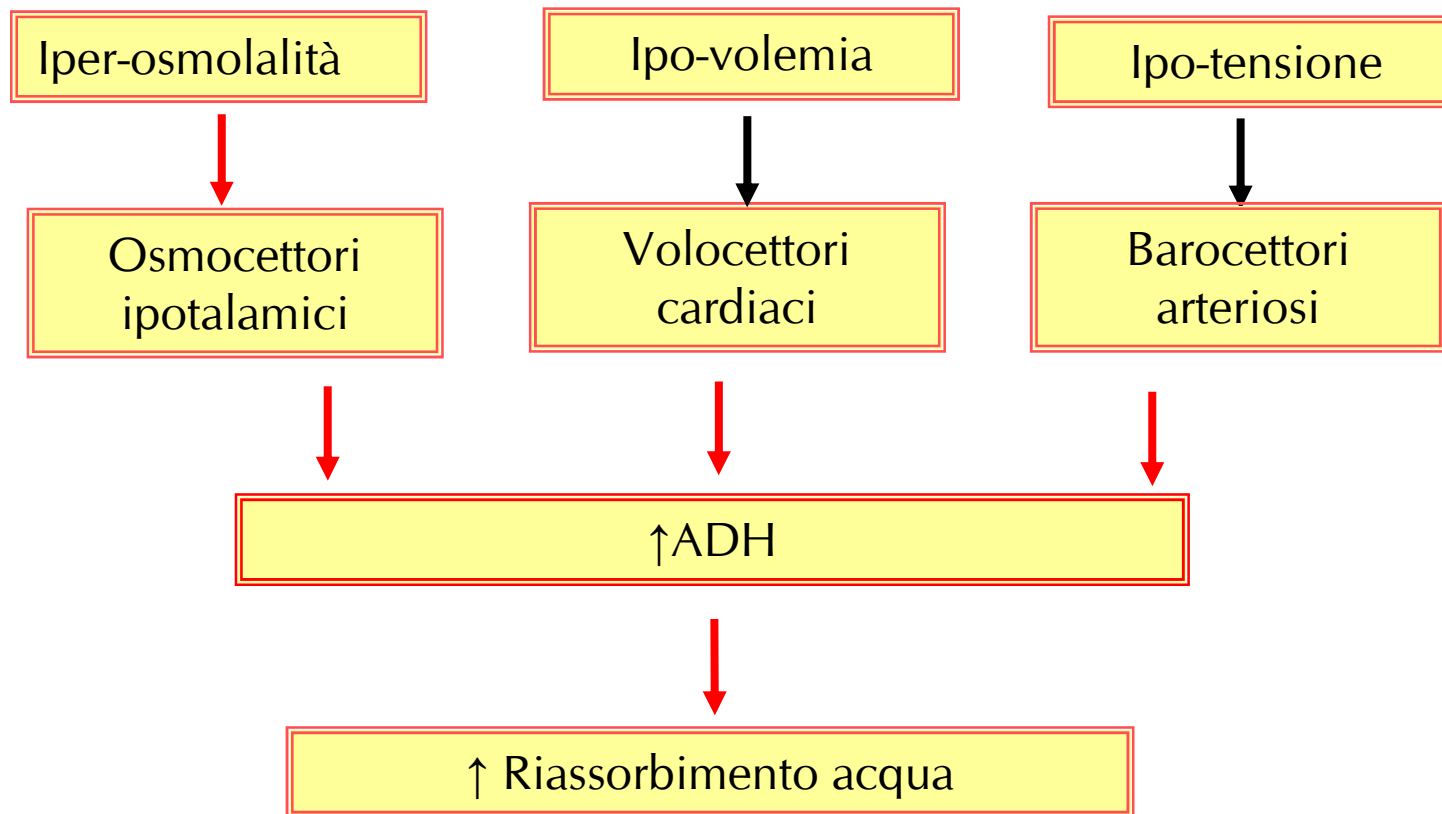
## Controllo osmotico della secrezione di ADH



**Valore di riferimento:** valore di osmolalità plasmatica per il quale inizia ad incrementare la secrezione di ADH.

Varia da individuo ad individuo ed è determinato geneticamente (280-295 mOsm/KgH<sub>2</sub>O).

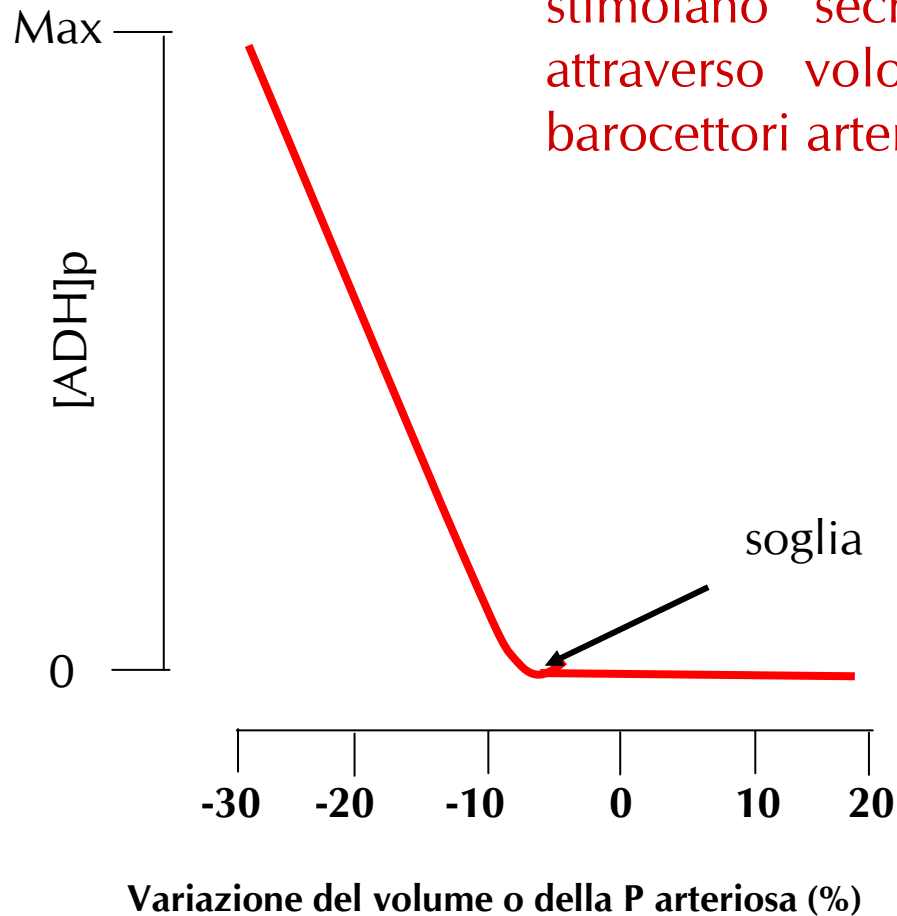
Il valore di riferimento può essere modificato da variazioni del volume ematico e della pressione arteriosa. La gravidanza si associa ad una diminuzione di questo valore.



- La secrezione di ADH è molto più sensibile a variazioni di osmolalità (sufficiente aumento dell'1%), che a variazioni paragonabili di volume ematico (necessaria riduzione del 5-10%). I riflessi cardio-vascolari svolgono un ruolo importante in caso di emorragia imponente, mentre la regolazione quotidiana dei livelli di ADH, dipende da variazioni dell'osmolalità plasmatica.
- La liberazione di ADH è stimolata da droghe come la morfina e la nicotina ed è inibita dall'alcool (aumentata diuresi per ingestione alcolici).

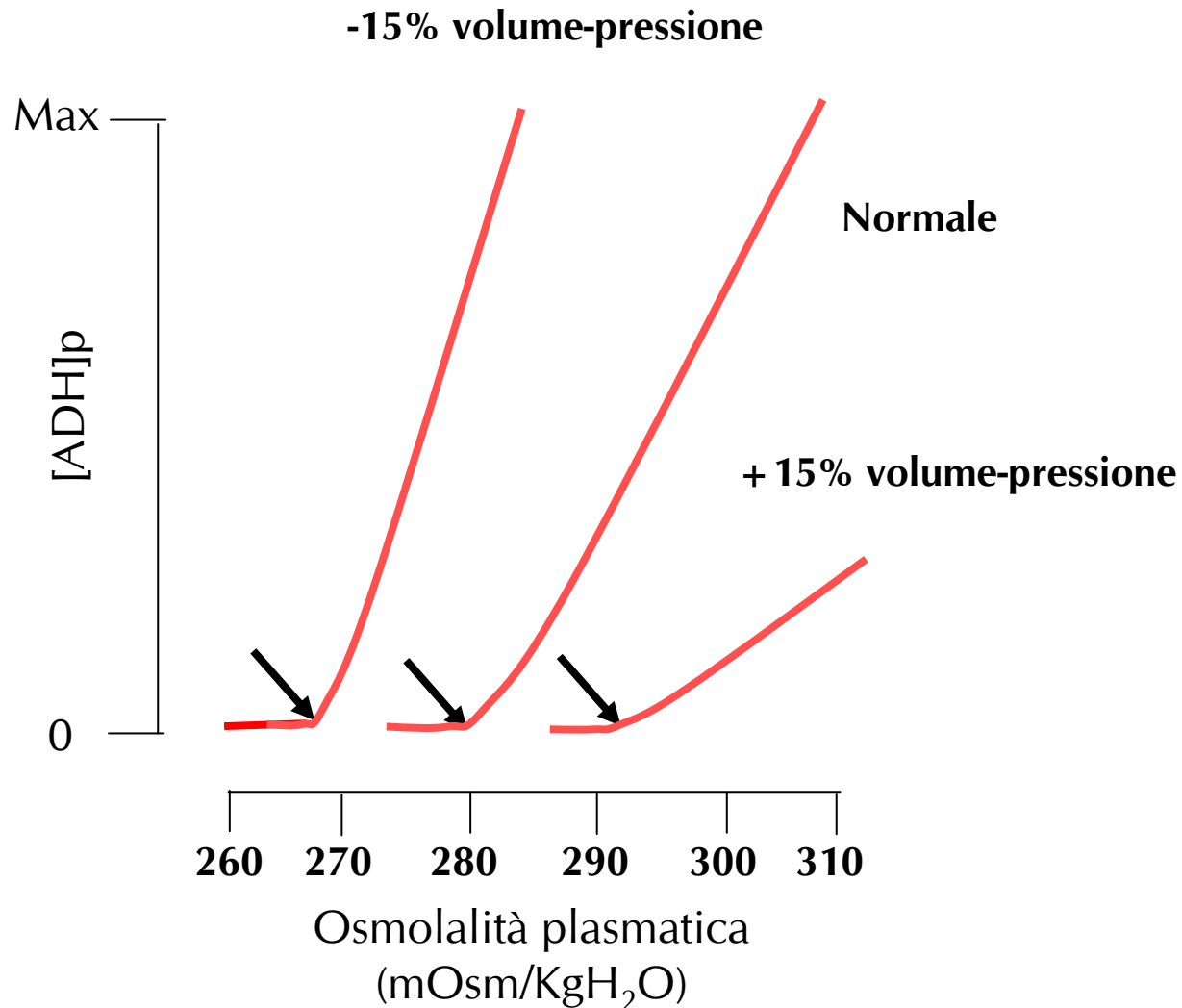
## Controllo della secrezione di ADH da parte di variazioni di volume e pressione ematica

↓volemia o ↓P arteriosa  
stimolano secrezione ADH,  
attraverso volocettori atriali e  
barocettori arteriosi.



Sensibilità inferiore a quella degli osmocettori. E' necessaria una variazione di volume o di P arteriosa del 5 -10% per stimolare la secrezione di ADH mediata da volo- e barocettori.

Le variazioni di volemia e di P arteriosa influenzano la risposta alle variazioni di osmolalità, **spostando il punto di riferimento e la pendenza della curva.**



Questo comportamento spiega perché, in un soggetto con collasso circolatorio, il rene continua a trattenere acqua, anche se la ritenzione di acqua riduce l'osmolalità dei liquidi corporei.

## 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).

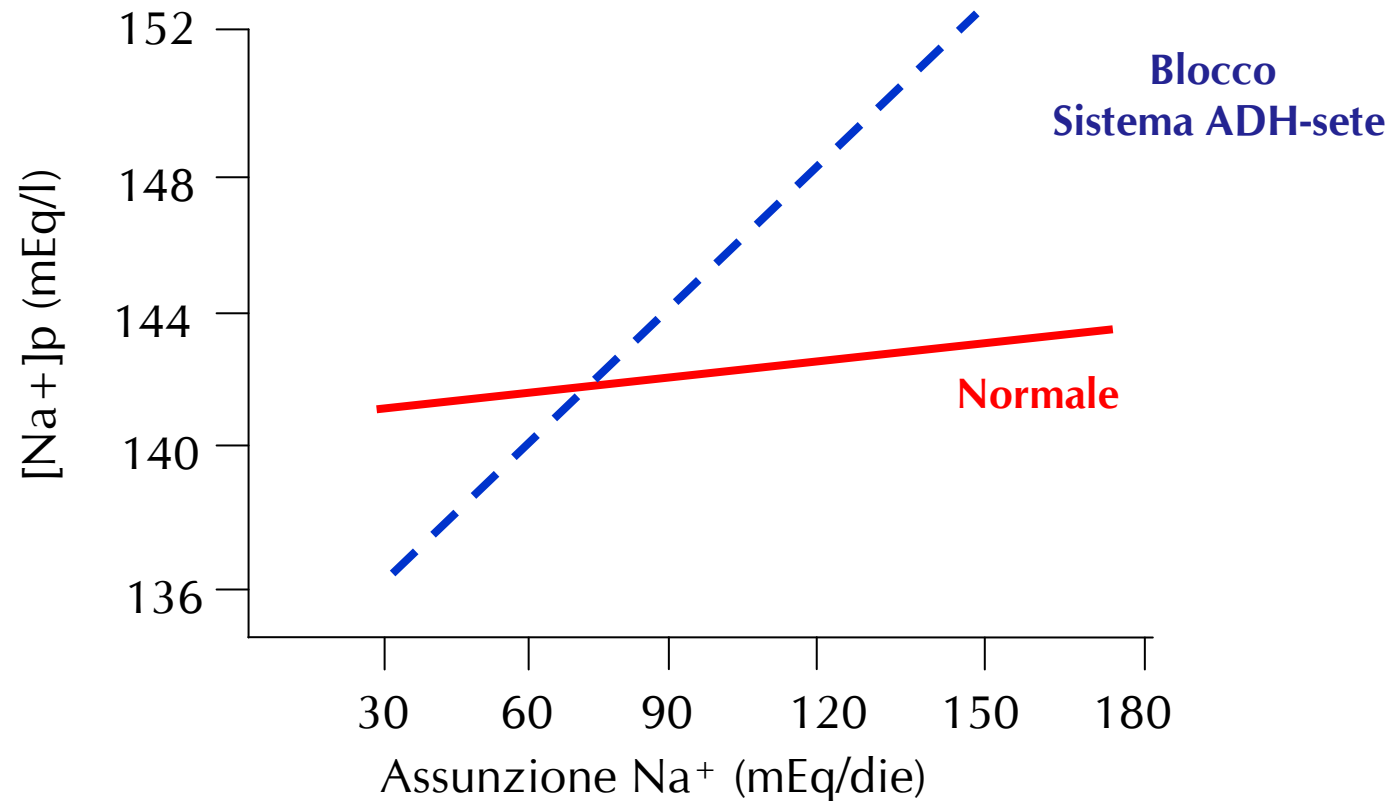
La sete è indotta da:

- 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/KgH<sub>2</sub>O (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'H<sub>2</sub>O 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  $\text{Na}^+$  e l'osmolalità del LEC



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