

# Bilancio Sodio e Potassio

# Sodio

E' l'elemento fondamentale per:

- Controllo osmolalità
- Mantenimento volume del LEC
- Mantenimento Pressione arteriosa

L'introduzione giornaliera di sodio con la dieta (200 mEq/die) è maggiore del nostro fabbisogno (20 mEq/die):

- E' necessaria escrezione urinaria

## Desiderio di sale

Meccanismo che spinge al consumo di sale per compensare carenze di sodio dell'organismo:

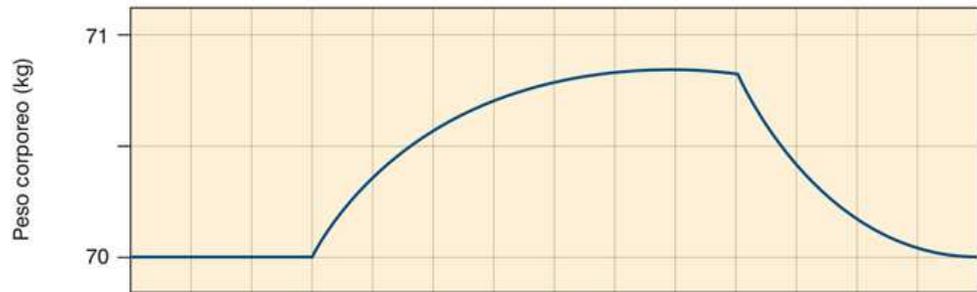
Importante per gli erbivori lontani dal mare e in individui fortemente carenti di sodio come nel morbo di Addison (mancanza di Aldosterone, eccessiva perdita di sodio con l'urina)

L'appetito per il sale (regione AV3V).

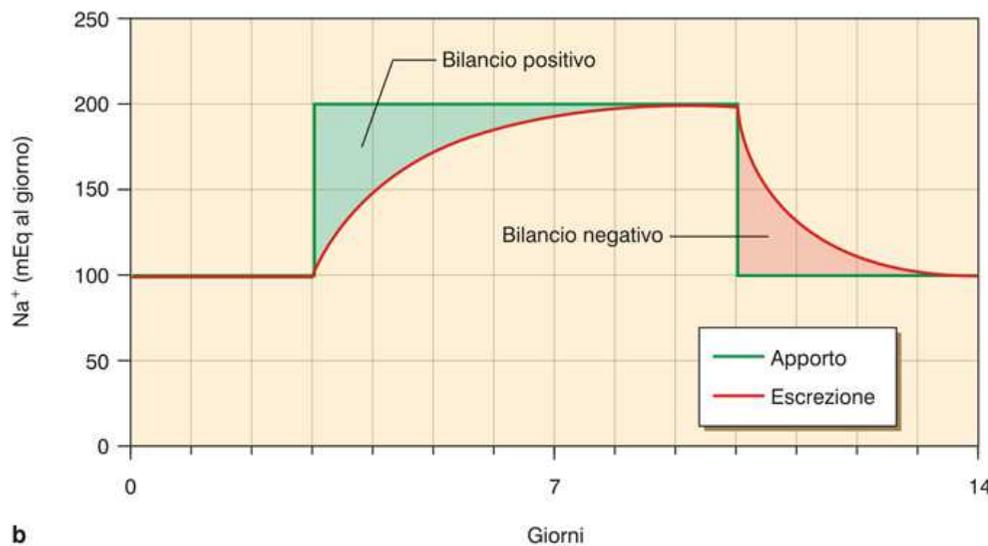
Stimolato da:

- **Ipo-osmolalità del LEC (ridotta concentrazione di NaCl)**
- **↓volemia e ↓P<sub>A</sub>**

## Risposta dell'organismo a brusche variazioni dell'apporto di Na<sup>+</sup>



a



b

© 2005 edi.ermes milano

In seguito ad aumenti o riduzioni dell'apporto di Na<sup>+</sup> l'escrezione renale non riesce a bilanciare immediatamente l'assunzione.

Si genera un transitorio bilancio sodico positivo (assunzione > escrezione) o negativo (assunzione < escrezione), con conseguenti variazioni di volume del LEC (variazioni di peso corporeo: +1l LEC  $\cong$  +1Kg).

La stimolazione dei volocettori conseguente a variazioni della volemia determina aggiustamenti dell'escrezione renale di Na<sup>+</sup>.

- $\uparrow$ Volume LEC  $\rightarrow$   $\uparrow$ Volume urinario.
- $\uparrow$ Volume urinario, per non alterare osmolalità plasmatica, deve essere accompagnato da  $\uparrow$ escrezione di  $\text{Na}^+$
- Il rene controllando l'escrezione di  $\text{NaCl}$ , controlla il volume dei liquidi corporei.

- $\uparrow$  Volemia (dieta iper-sodica)  $\rightarrow$   $\uparrow$  escrezione  $\text{Na}^+$
- $\downarrow$  Volemia (emorragia, dieta iposodica)  $\rightarrow$   
 $\uparrow$  riassorbimento  $\text{Na}^+$

Controllo a feedback negativo determinato da:

- Volocettori
- Barocettori

**Carico escreto  $\text{Na}^+$  =**  
**Carico filtrato ( $\text{VFG} \times \text{P}_{\text{Na}^+}$ ) - Carico riassorbito**

- Il **riassorbimento** di  $\text{Na}^+$  nel tubulo prossimale è gradiente-tempo dipendente associato a co-trasporti (glucosio, aminoacidi) e contro-trasporti ( $\text{H}^+$ ). E' controllato dal bilancio glomerulo-tubulare in presenza di variazioni della VFG.
  - Il **riassorbimento** di  $\text{Na}^+$  nel nefrone distale avviene in scambio con il  $\text{K}^+$  ed è regolato da:
    - **Aldosterone** (zona glomerulare corticale surrene) → ↑riassorbimento  $\text{Na}^+$  e secrezione  $\text{K}^+$ .
    - **Peptide natriuretico atriale (PNA)** → ↓riassorbimento  $\text{Na}^+$  e secrezione  $\text{K}^+$ .
- ↑riassorbimento  $\text{Na}^+$  → ↑riassorbimento  $\text{H}_2\text{O}$

## Fattori che influenzano il riassorbimento di $\text{Na}^+$

- **Simpatico**: vasocostrizione → ↓VFG, ↑riassorbimento, ↑renina-angiotensina-aldosterone = ↑riassorbimento  $\text{Na}^+$  (emorragia).
- **Angiotensina II**: determina vasocostrizione dell'arteriola efferente e stimola il riassorbimento di  $\text{Na}^+$  agendo sulle pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  e  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ .
- **Aldosterone**:  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  (in caso di iperaldosteronismo con +15% di riassorbimento di  $\text{Na}^+$  e  $\text{H}_2\text{O}$ , la P arteriosa aumenta e di conseguenza si perde liquido e  $\text{Na}^+$ . In questo caso l'eliminazione renale di  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  aumenta.
- **ADH**: controlla la diuresi per effetti osmotici. Il volume di liquido trattenuto non aumenta molto per gli effetti sulla P arteriosa, che stimolando la diuresi, determina deplezione di  $\text{Na}^+$ .
- **PNA**: inibisce il riassorbimento di  $\text{Na}^+$  a livello del dotto collettore.

## Regolazione escrezione renale di $\text{Na}^+$

Uno dei fattori più importanti per il controllo dell'escrezione di  $\text{Na}^+$  è l'**Angiotensina II**

### Effetti Angiotensina:

- Stimola secrezione di Aldosterone
- Provoca vasocostrizione delle arteriole efferenti, con conseguente aumento del riassorbimento tubulare
- Stimola il riassorbimento di  $\text{Na}^+$  agendo direttamente sulle cellule del tubulo prossimale dove è localizzato il recettore AT-1 che induce l'inserimento delle pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  nella membrana baso-laterale, e l'attivazione dello scambiatore  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  della membrana luminale.

## Effetti Aldosterone

- Nel tubulo contorto distale stimola il co-trasportatore  $\text{Na}^+$ - $\text{Cl}^-$  (TSC, thiazid-sensitive cotransporter, le cui mutazioni genetiche sono causa della sindrome di Gitelman).
- Nelle cellule principali del tubulo e dotto collettore regola il canale  $\text{Na}^+$  della membrana luminale (aumentata incorporazione ed aumentata permeabilità), stimola il canale  $\text{K}^+$  e la ATPasi -  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  della membrana baso laterale.

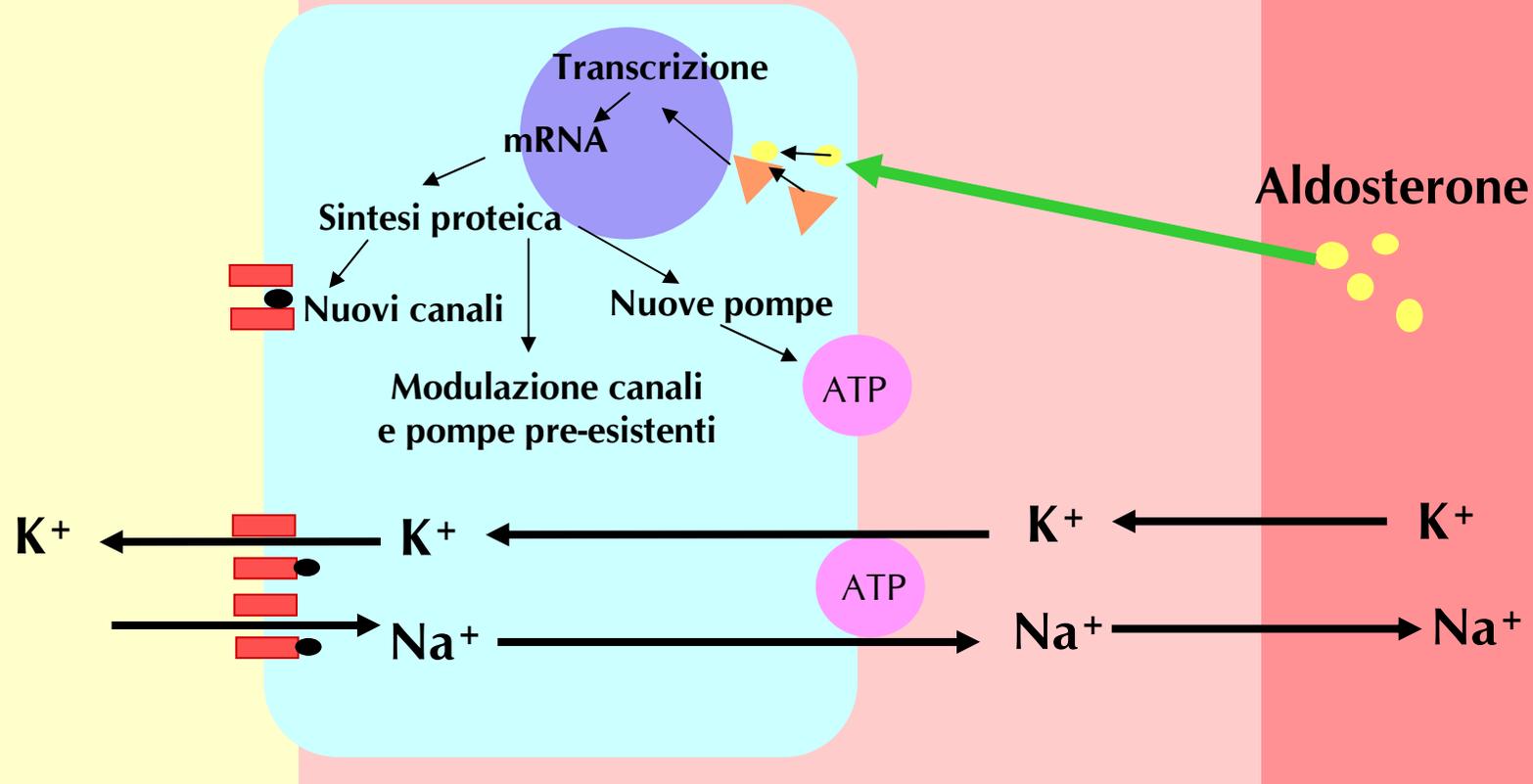
(Una mutazione della subunità  $\beta$  del canale al  $\text{Na}^+$  fa sì che il canale sia aperto anche per basse concentrazioni di aldosterone ed è causa della sindrome di Liddle (ritenzione di  $\text{Na}^+$  con ipervolemia ed ipertensione arteriosa, e perdita di  $\text{K}^+$  con ipocaliemia).

Lume tubulare

Cellula Principale  
nefrone distale

Fluido interstiziale

Sangue



Riassorbimento di  $\text{Na}^+$  regolato dall'espressione ed attività della pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  e del canale per il  $\text{Na}^+$ .

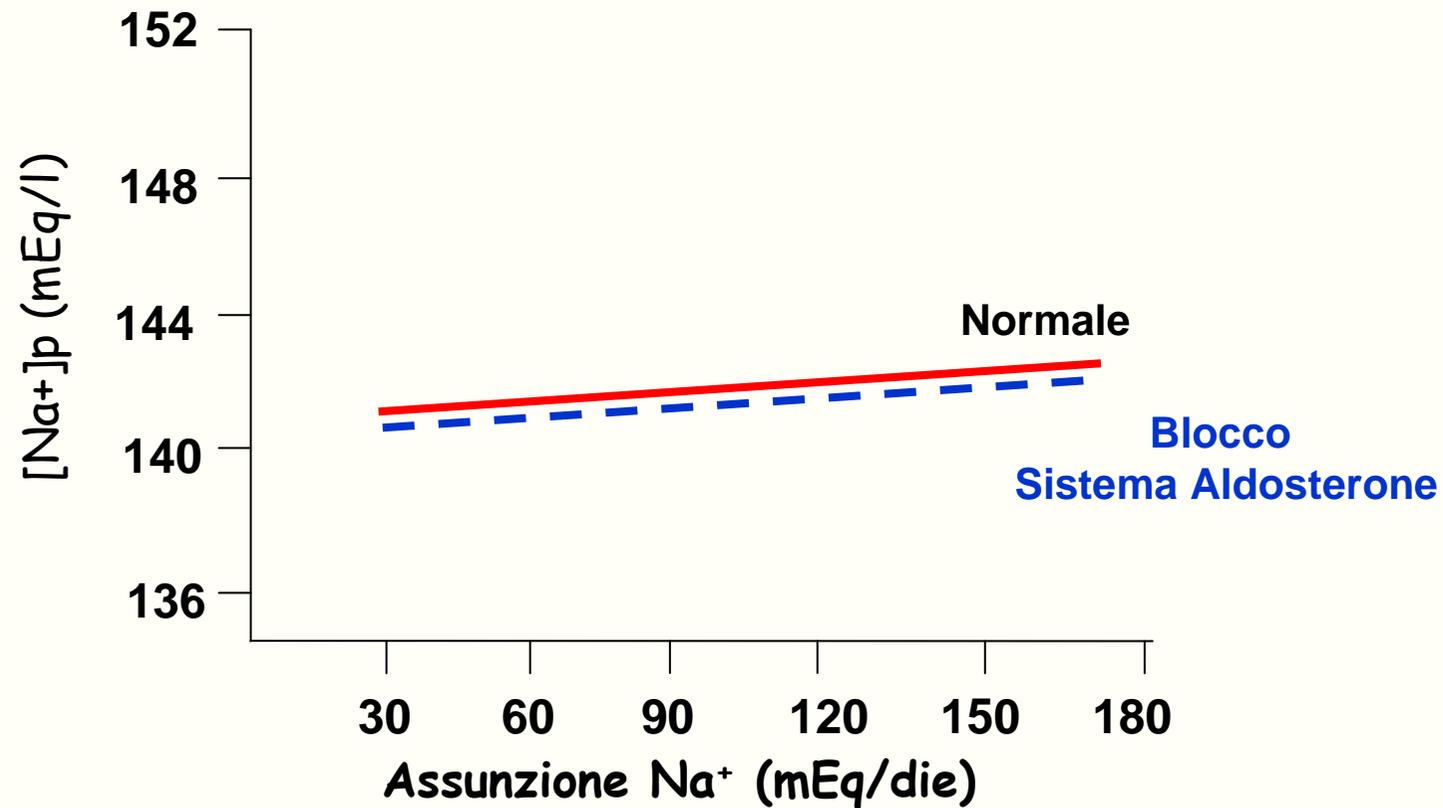
Queste dipendono dai livelli di Aldosterone, che ne aumenta la trascrizione, la sintesi e la funzionalità, e di PNA, che attraverso il  $\text{GMPc}$ , inibisce l'attività dei canali per il  $\text{Na}^+$

## Peptide natriuretico atriale (PNA)

Prodotto dai miociti atriali in seguito ad aumenti della volemia, incrementa l'escrezione di NaCl ed H<sub>2</sub>O

### Effetti PNA:

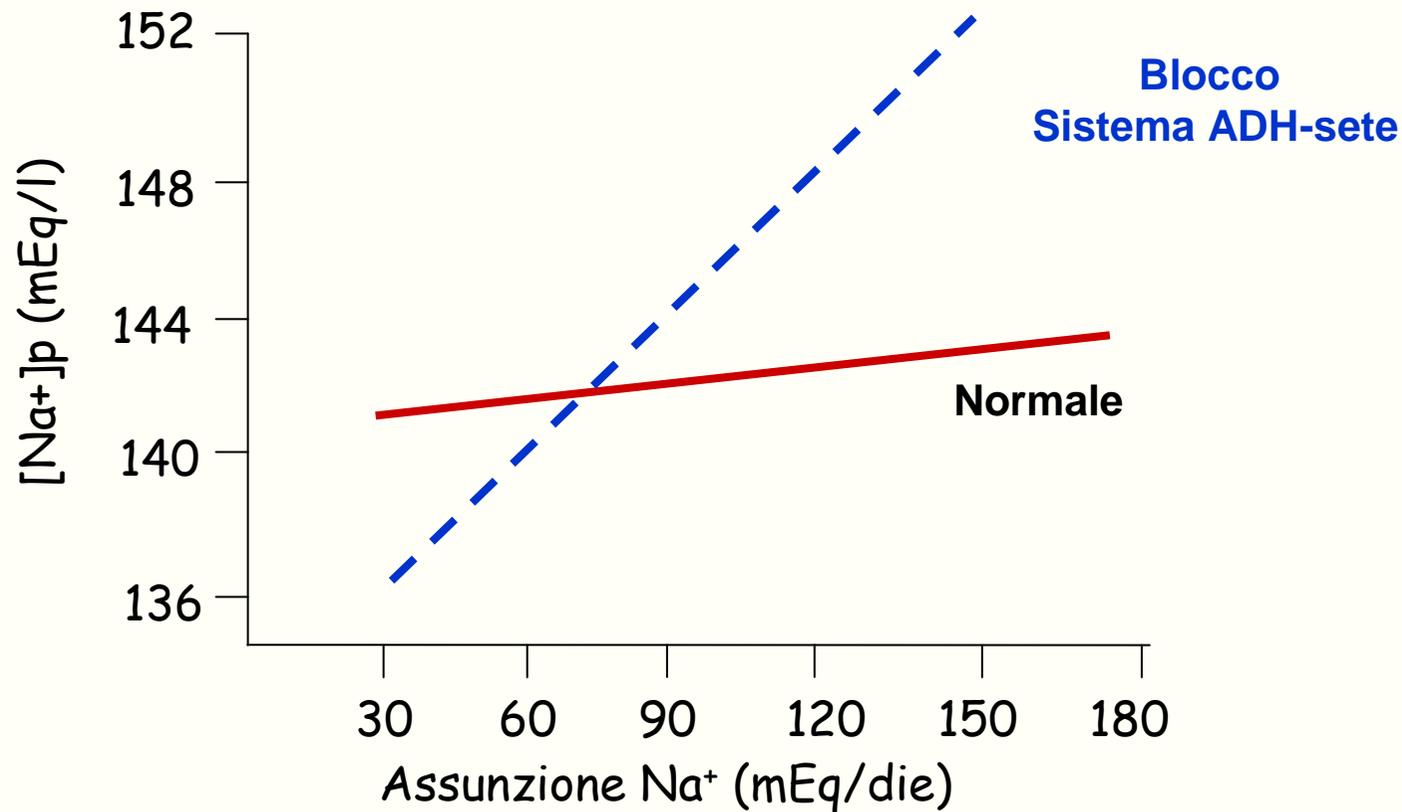
- Incrementa la VFG (dilatazione arteriola afferente e costrizione arteriola efferente)
- Inibisce la secrezione di Renina
- Inibisce la produzione di Aldosterone (sia direttamente che indirettamente, attraverso la ridotta produzione di Angiotensina)
- Inibisce il riassorbimento di Na<sup>+</sup> nel nefrone distale
- Inibisce la secrezione di ADH e la sua azione a livello del dotto collettore

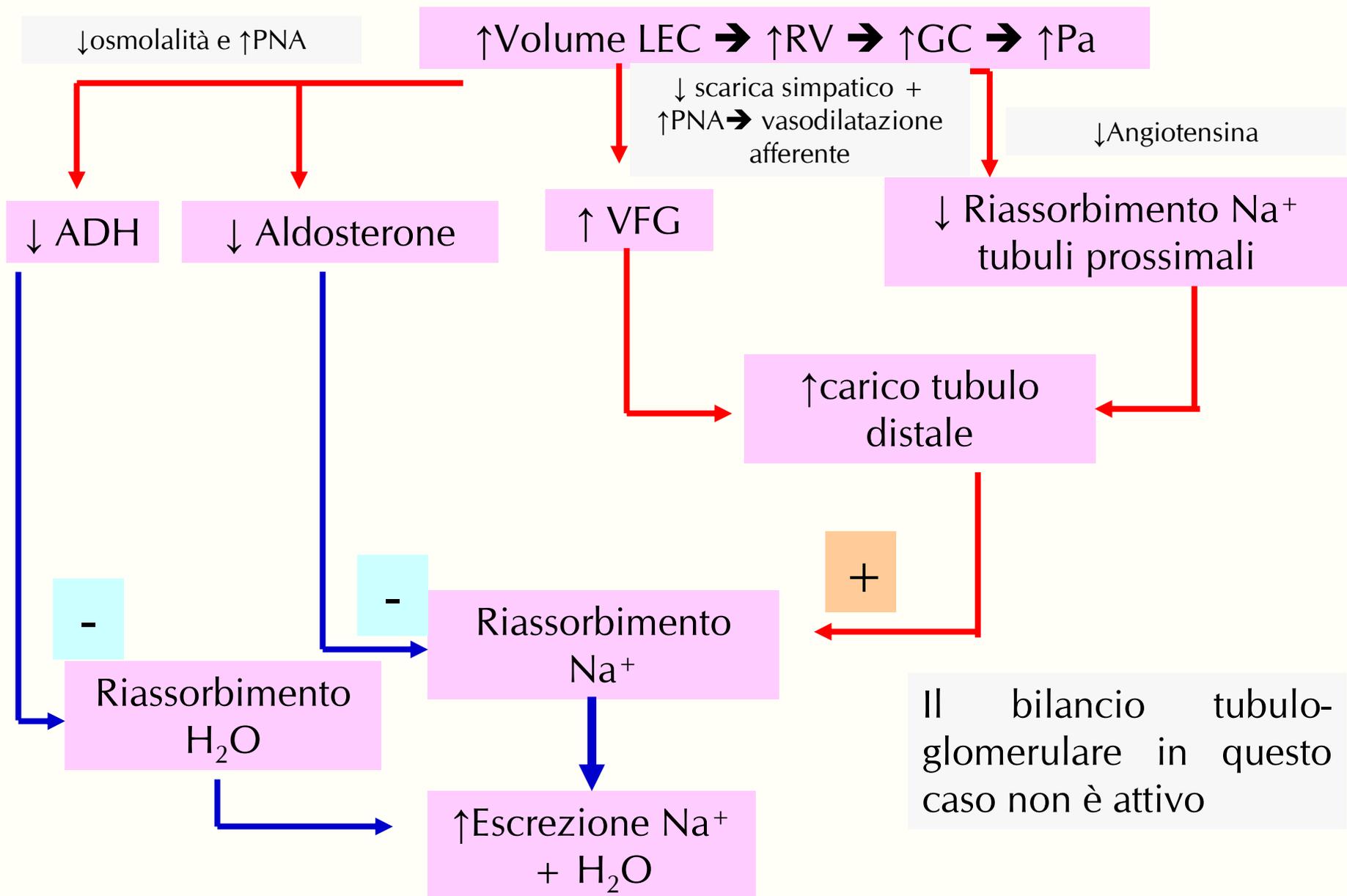


L'augmentato riassorbimento di  $Na^+$  indotto dall'Aldosterone non ha effetti sulla concentrazione di  $Na^+$  nel LEC, perché contemporaneamente viene stimolato il riassorbimento di  $H_2O$ .

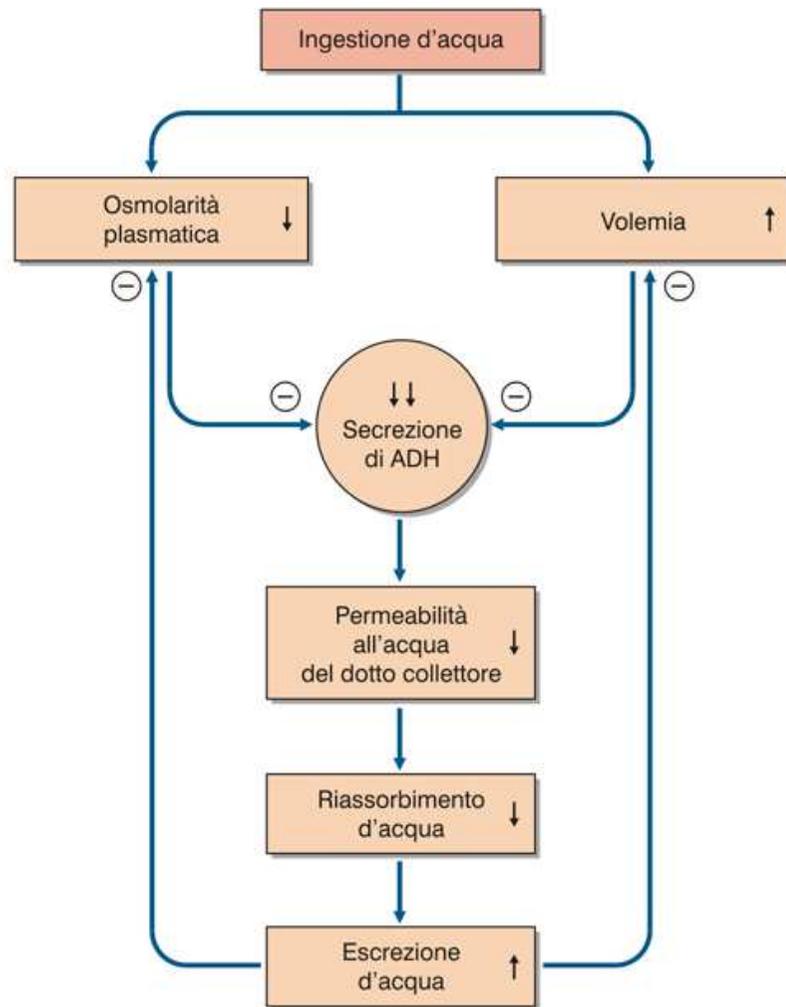
Se il meccanismo **ADH - sete** è funzionante, la tendenza all'aumento della concentrazione plasmatica di  $Na^+$  è compensata dall'augmentato riassorbimento ed ingestione di  $H_2O$ .

La concentrazione del  $\text{Na}^+$  extracellulare e quindi l'osmolalità del LEC sono principalmente controllati dal sistema a feedback **ADH - sete**.



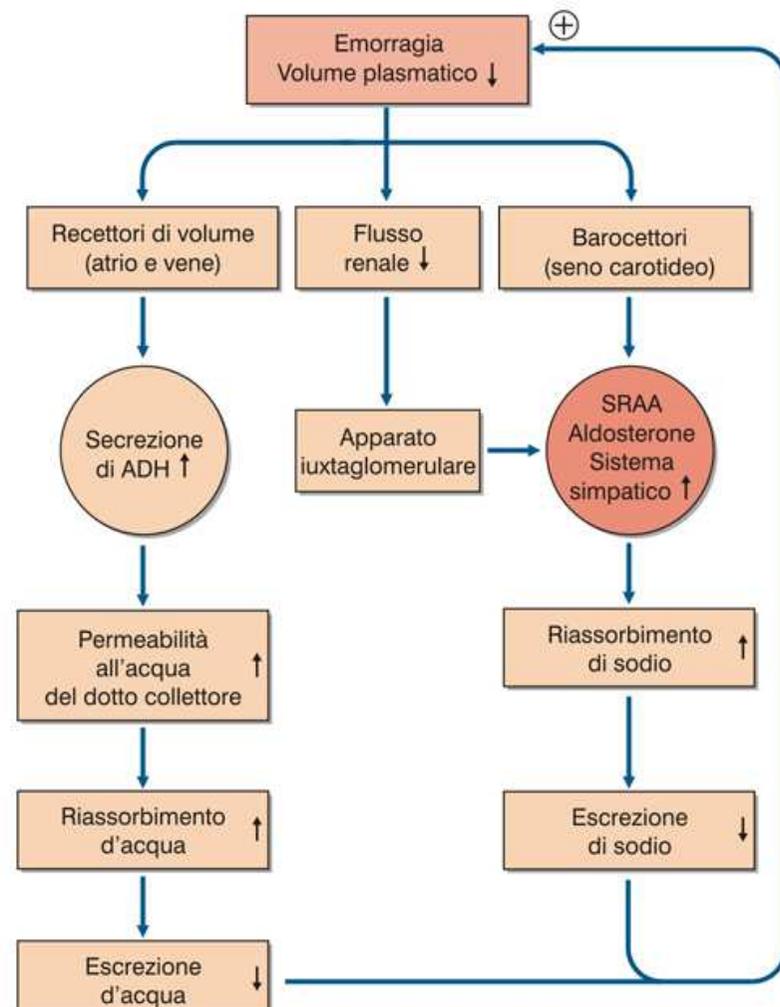


Volume LEC torna a valori normali senza variazioni dell'osmolalità (risposta lenta, giorni)



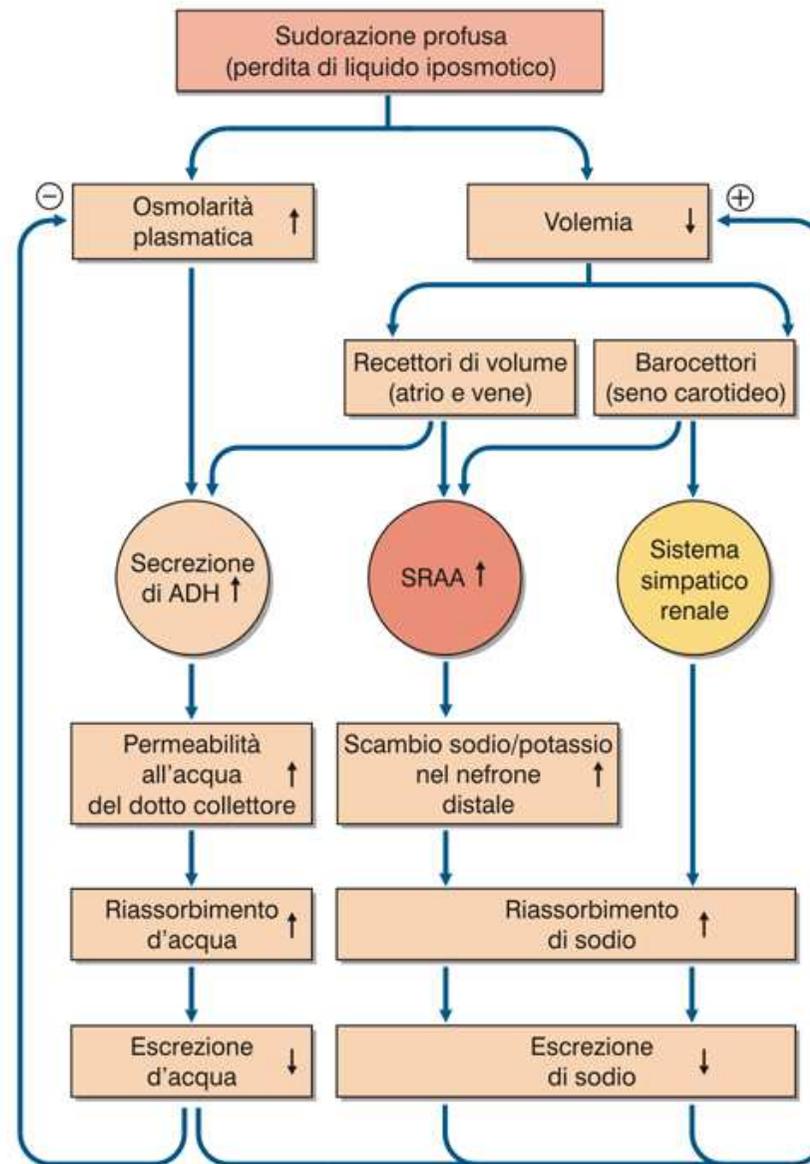
© 2005 edi.ermes milano

**Eliminazione di H<sub>2</sub>O senza interferenza con i soluti**



© 2005 edi.ermes milano

**Controllo eliminazione di H<sub>2</sub>O e soluti per ricostituire la volemia con la corretta osmolalità**



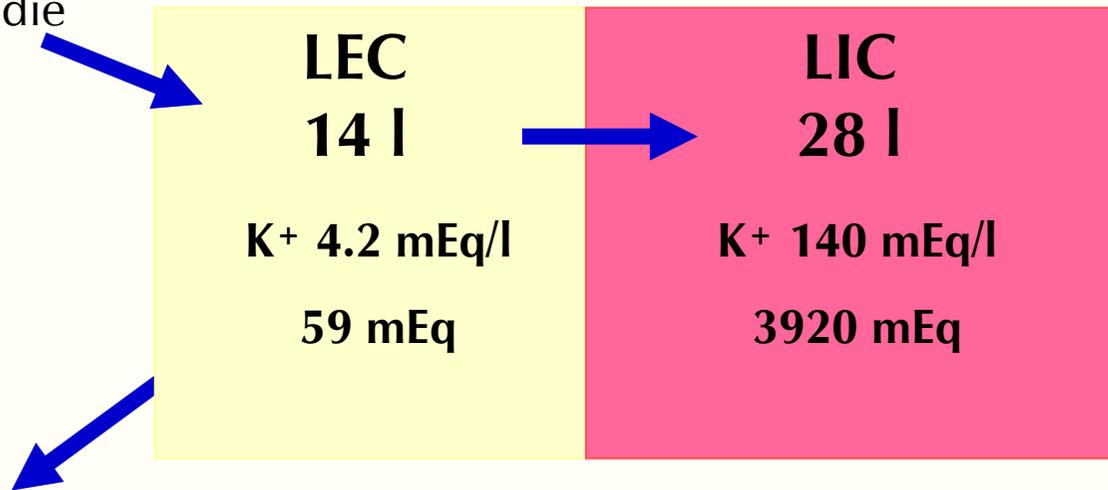
© 2005 edi.ermes milano

**Controllo eliminazione di H<sub>2</sub>O e soluti per ricostituire la volemia con la corretta osmolalità**

# Escrezione renale di $K^+$ e sua Regolazione

$K^+$  è elemento importante per l'eccitabilità di nervo,  
muscolo e cuore

Assunzione  $K^+$   
100 mEq/die



Escrezione  $K^+$

Urine: 92 mEq/die

Feci: 8 mEq/die

---

100 mEq/die

La concentrazione del  $K^+$  nel LEC è regolata a circa **4.2 mEq/l**

$[K^+] > 5 \text{ mEq/l} = \text{iperkaliemia}$

$[K^+] < 3.5 \text{ mEq/l} = \text{ipokaliemia}$

Variazioni possono determinare aritmie cardiache, fibrillazione ed arresto cardiaco.

	Potassio nel siero mEq/L	P	QRS	T	U	
Iperkaliemia	10					Fibrillazione ventricolare
	9					Blocco atriale, blocco intraventricolare
	8					Intervallo PR prolungato, segmento ST depresso, onda T elevata
	7					Onda T elevata
Normale	4-5					Normale
Ipokaliemia	3.5					Onda T bassa
	3					Onda T bassa, onda U elevata
	2.5					Onda T bassa, onda U elevata, segmento ST basso

ECG di soggetti con diverse  $[K^+]_p$

- Se il  $K^+$  ingerito con la dieta rimanesse nel LEC si verificherebbero aumenti letali della sua concentrazione.
- Poiché l'escrezione renale del  $K^+$  è relativamente lenta ( $\sim 6$  ore), l'iperkaliemia è impedita dal **tamponamento cellulare**.

Fattori stimolanti l'ingresso di  $K^+$  nelle cellule  $\rightarrow$   $\downarrow [K^+]_{LEC}$ .  
Stimolano la  $Na^+/K^+$  - ATPasi cellulare

**Fisiologici: stimolati da  $\uparrow [K^+]_p$  mantengono costante la  $[K^+]_p$**

- Insulina
- Aldosterone
- Adrenalina (recettori  $\beta_2$ )

**Fisiopatologici: alterano la normale  $[K^+]_p$**

- Alcalosi
- Ipo-osmolarità del LEC ( $\uparrow$ volume cellulare)

**Fattori stimolanti l'uscita di  $K^+$  dalle cellule  $\rightarrow \uparrow [K^+]_{LEC}$ :**

### **Riduzione o mancanza dei fattori Fisiologici:**

- Insulina
- Aldosterone
- Blocco recettori  $\beta$  adrenergici

### **Fattori Fisiologici che provocano iperkaliemia:**

- Adrenalina (recettori  $\alpha$ ) (attivazione dopo esercizio fisico importante per prevenire ipokaliemia)

### **Fattori fisiopatologici:**

- Acidosi
- Iper-osmolarità del LEC ( $\downarrow$  volume cellulare)
- Lisi cellulare
- Esercizio muscolare (rilascio  $K^+$  durante la fase di ripolarizzazione del p.d.a.)

### **Farmaci che provocano iperkaliemia:**

- ACE inibitori
- Diuretici (risparmiatori di  $K^+$ )
- Eparina

Il rene gioca un ruolo fondamentale nell'omeostasi del  $K^+$

Il mantenimento di una kaliemia normale dipende principalmente dall'escrezione renale di  $K^+$

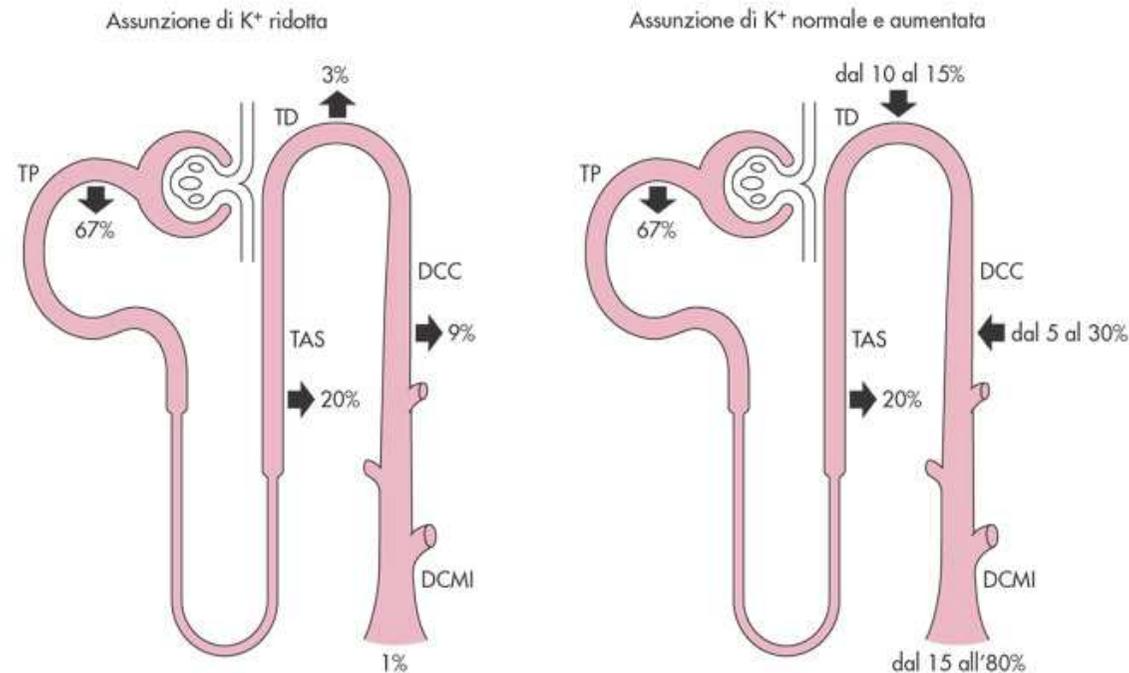
L'escrezione renale di  $K^+$  risulta da tre processi:

1) Carico filtrato ( $VFG \times [K^+]_p$ ) = (180l/die x 4.2 mEq/l = 756 mEq/die.

2) Carico riassorbito (65% tubulo prossimale, 25-30% porzione spessa branca ascendente ansa di Henle in co-trasporto con  $Na^+$  e  $Cl^-$ ).

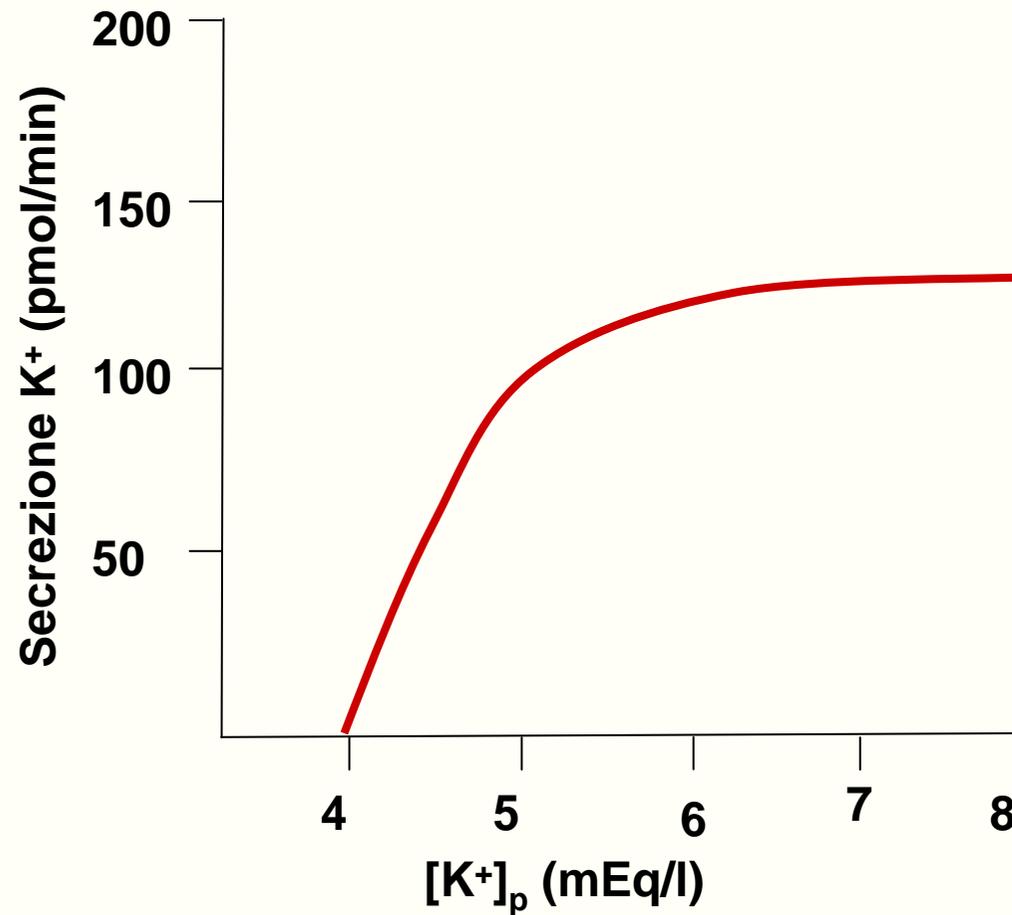
3) Carico secreto (controllato nel tubulo distale e dotto collettore). 90% secrezione da parte delle cellule distali principali ( $Na^+/K^+$ ), 10% riassorbimento da parte delle cellule intercalari ( $K^+/H^+$ ).

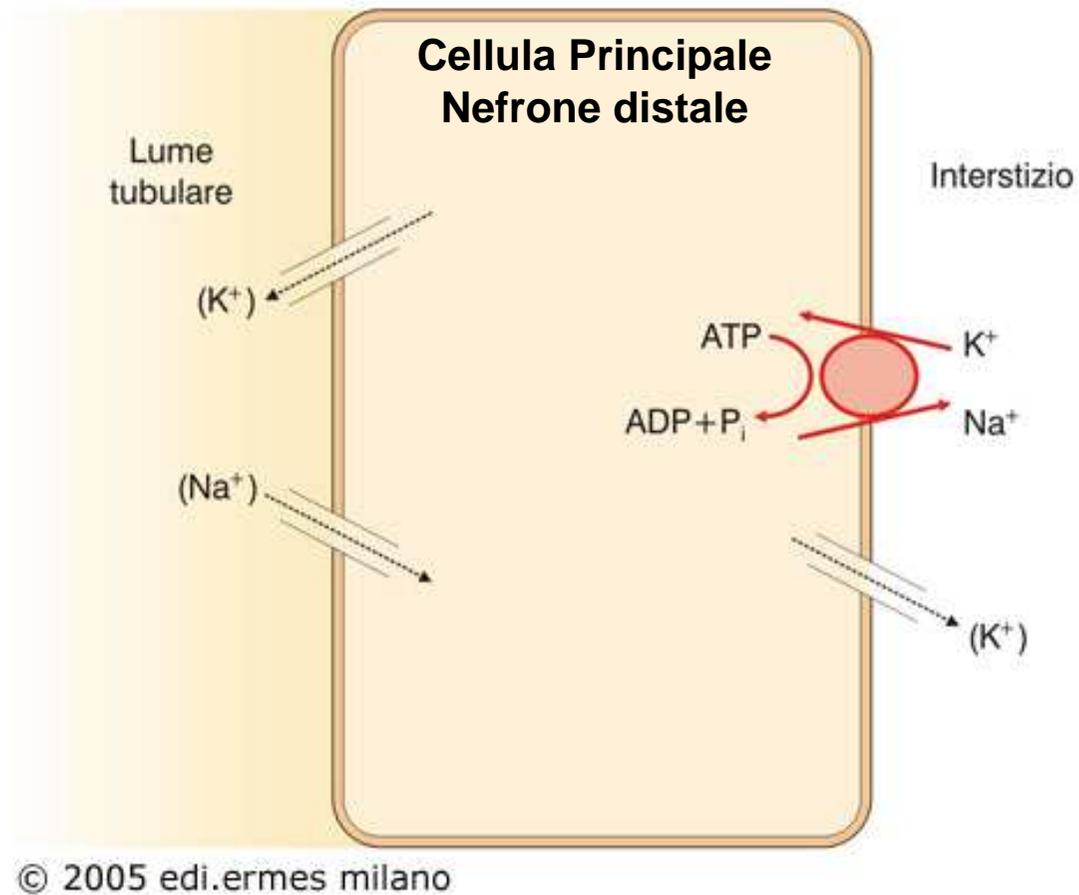
Le variazioni giornaliere nell'escrezione di  $K^+$  dipendono da processi nel tubulo distale e dotto collettore, dove il  $K^+$  può essere secreto o riassorbito, a seconda delle necessità:



- $\uparrow$ assunzione  $K^+$   $\rightarrow$   $\uparrow$ secrezione
- $\downarrow$ assunzione  $K^+$   $\rightarrow$   $\downarrow$ secrezione
- $\downarrow\downarrow$ assunzione  $K^+$   $\rightarrow$  riassorbimento cellule intercalari (scambiatore  $K^+/H^+$  ATP dipendente)

$\uparrow [K^+]_p$  stimola rapidamente la secrezione di  $K^+$





**Fattori che controllano la secrezione di  $K^+$  dalle cellule principali del tubulo distale e dotto collettore sono:**

- ✓ Attività della pompa  $Na^+/K^+$  - ATPasi
- ✓ Permeabilità della membrana luminale al  $K^+$
- ✓ Gradiente elettro-chimico per il  $K^+$

Il  $K^+$  è riassorbito dalle cellule intercalate mediante una  $H^+/K^+$ -ATPasi sulla membrana apicale

**$[K^+]_p$  ed Aldosterone sono i principali regolatori fisiologici della secrezione di  $K^+$ :**

**$\uparrow[K^+]_p$  stimola:**

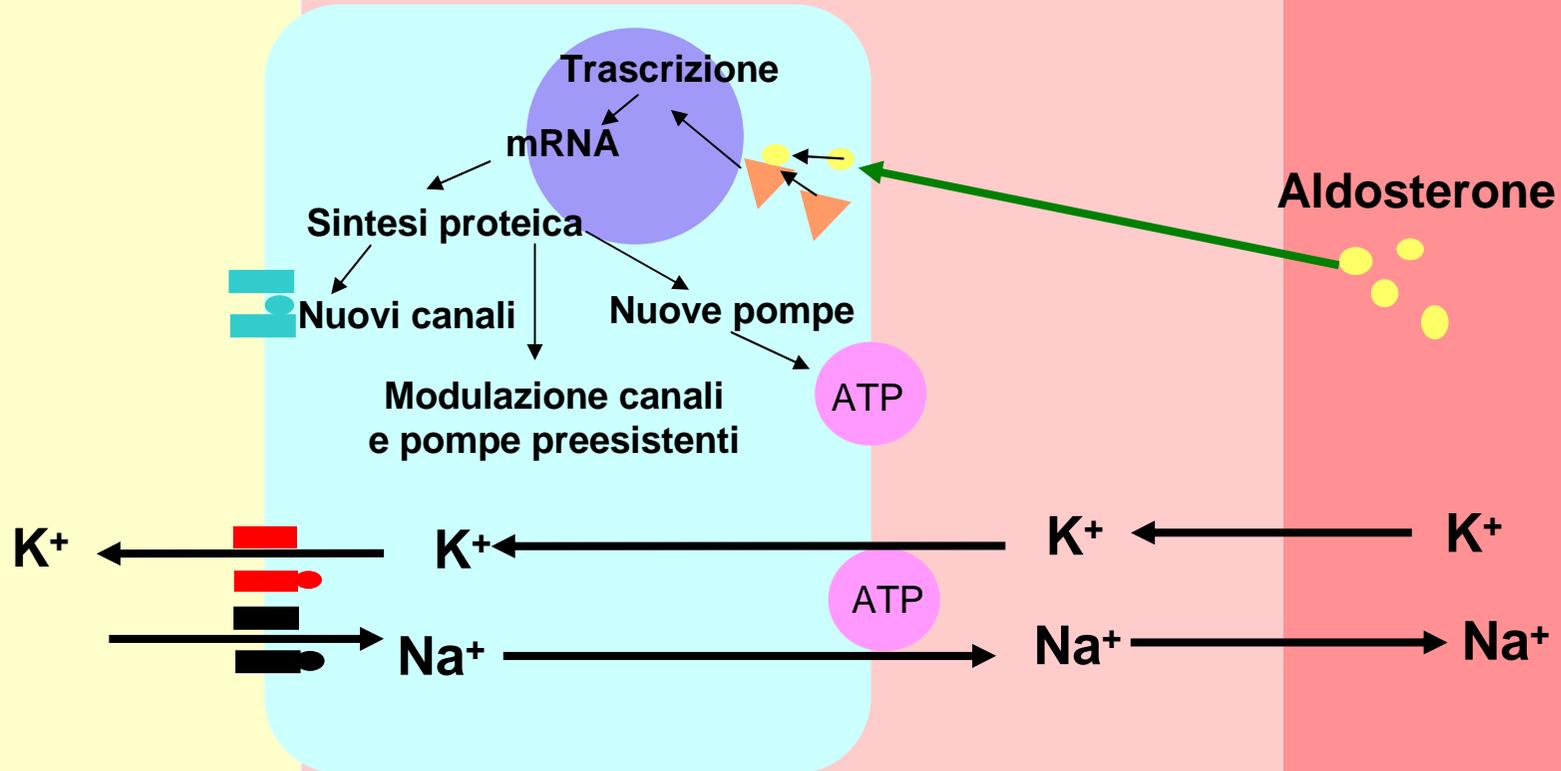
- ✓ Direttamente la pompa  $Na^+/K^+$ -ATPasi  $\rightarrow \uparrow[K^+]_{intracellulare} \rightarrow \uparrow$ uscita  $K^+$  attraverso la membrana cellulare apicale.
- ✓ Incremento permeabilità membrana apicale al  $K^+$
- ✓ Secrezione Aldosterone  $\rightarrow \uparrow$ numero pompe  $Na^+/K^+$ -ATPasi e permeabilità della membrana apicale al  $K^+$
- ✓ Flusso del liquido tubulare che stimola la secrezione di  $K^+$

Lume tubulare

Cellula Principale  
nefrone distale

Fluido interstiziale

Sangue



La secrezione di K<sup>+</sup> è regolata dall'espressione ed attività della pompa Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> e del canale per il K<sup>+</sup>.

Queste dipendono dai livelli di Aldosterone, che ne aumenta la trascrizione, la sintesi e la funzionalità.

## Secrezione Aldosterone stimolata da:

- $\uparrow[\text{K}^+]_p$
- Angiotensina II

## Secrezione Aldosterone ridotta da:

- $\downarrow[\text{K}^+]_p$
- Peptide natriuretico atriale (PNA)

## Controllo dell'Aldosterone sulla $[K^+]_p$

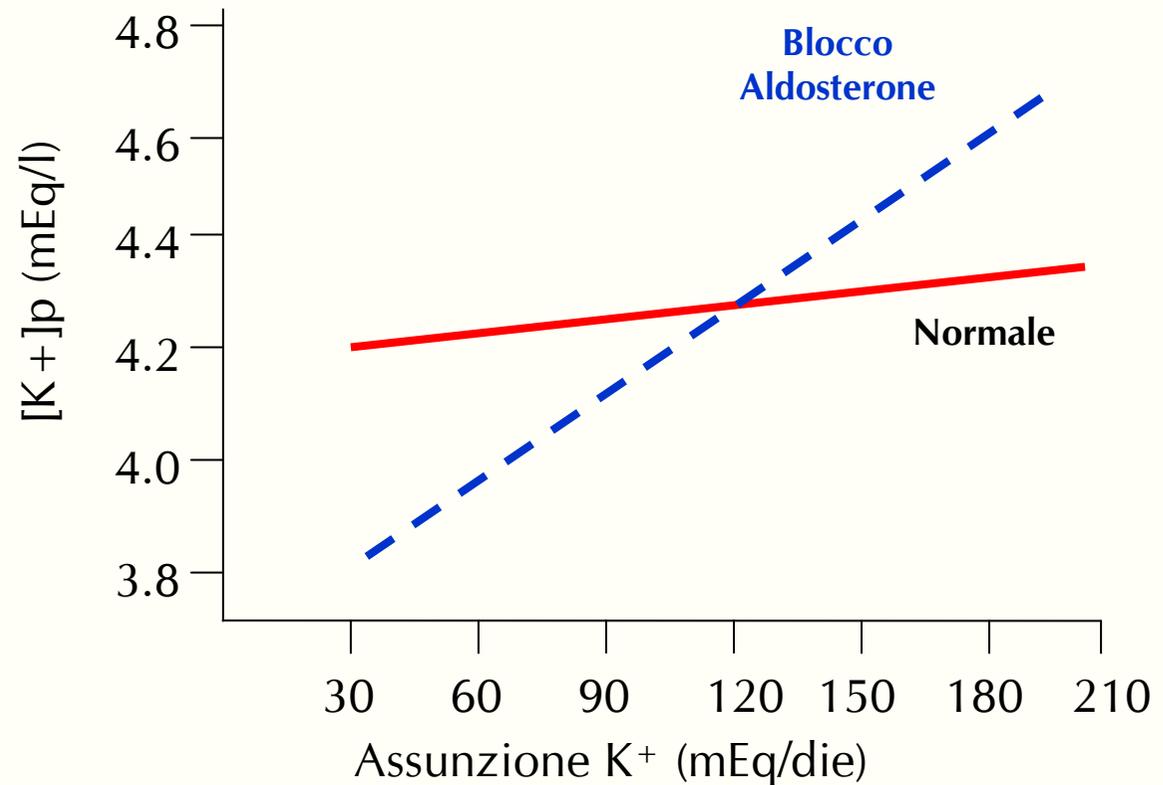
↑ Assunzione  $K^+$

↑  $[K^+]_p$

↑ secrezione  $K^+$   
dai tubuli collettori

↑ escrezione  $K^+$

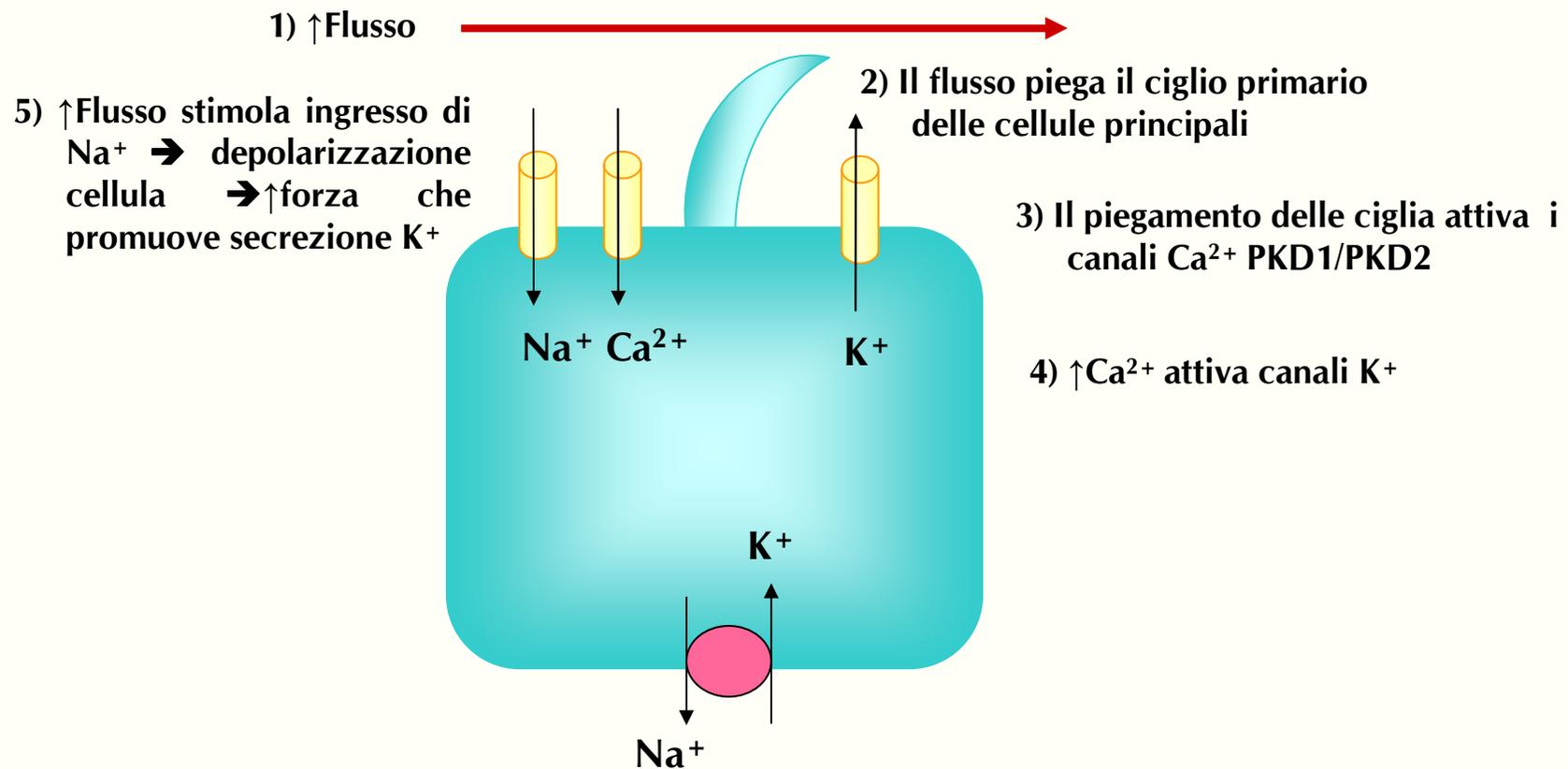
↑ secrezione  
Aldosterone



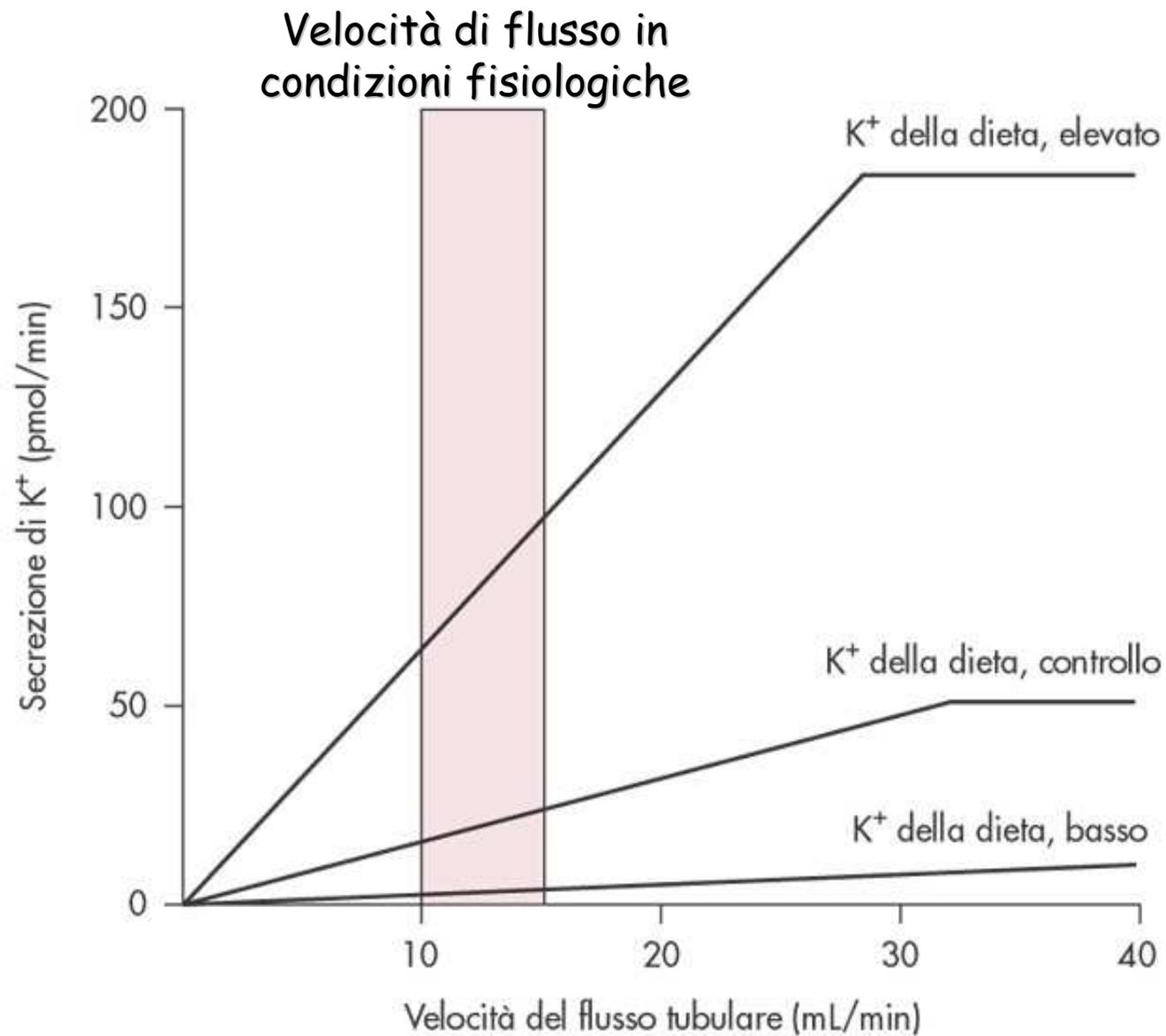
## La secrezione di $K^+$ è influenzata dal flusso tubulare

↑Flusso nel tubulo distale e dotto collettore (per ↑VFG, ↑consumo di  $Na^+$  o uso di diuretici) → ↑secrezione  $K^+$ .

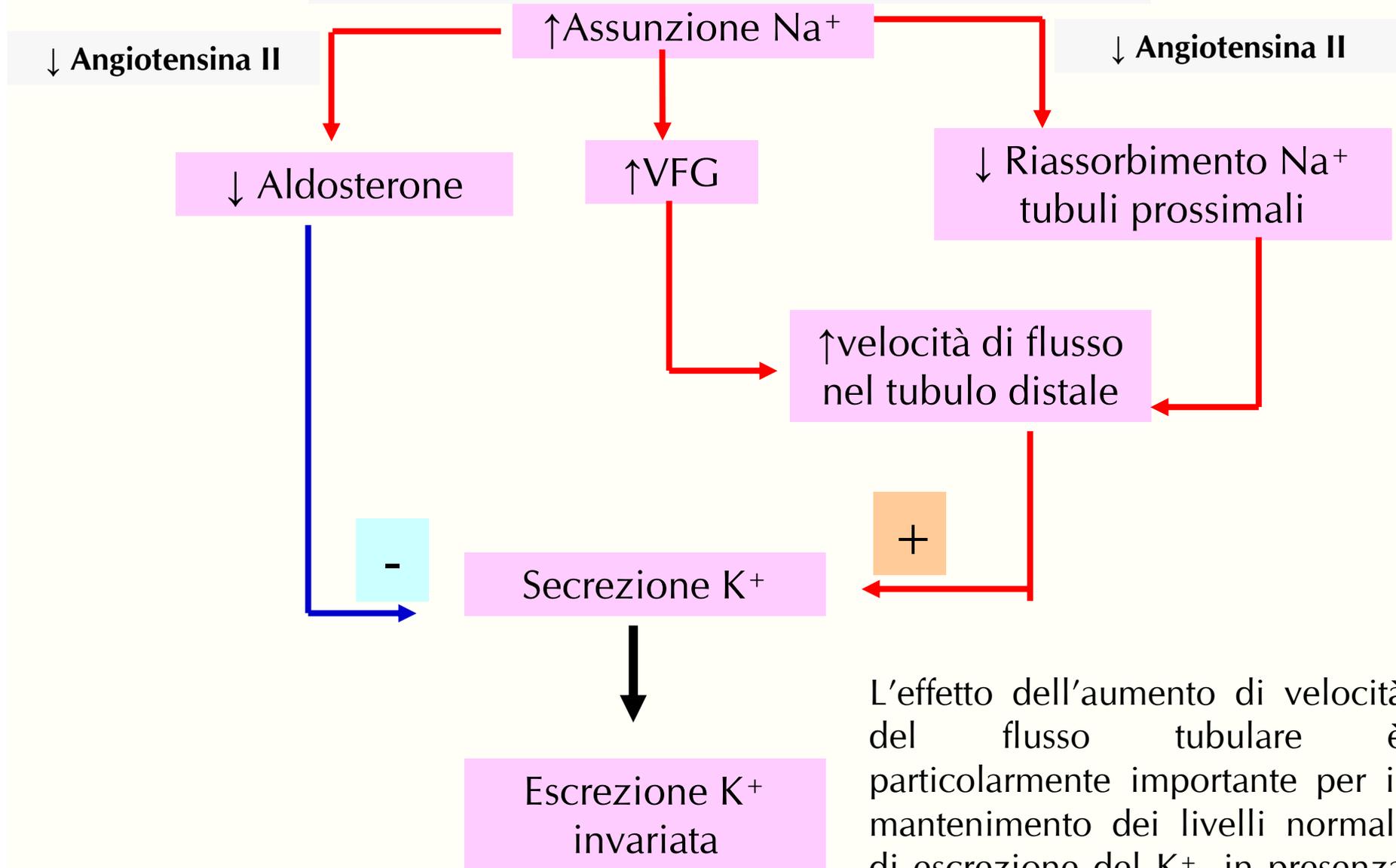
L'effetto mantiene normale l'escrezione di  $K^+$  compensando la ↓secrezione indotta da ↓Aldosterone (in caso di aumentato apporto di  $Na^+$ ).



## Relazione tra velocità di flusso tubulare e secrezione di $K^+$



## Le variazioni di Na<sup>+</sup> non influenzano il K<sup>+</sup>



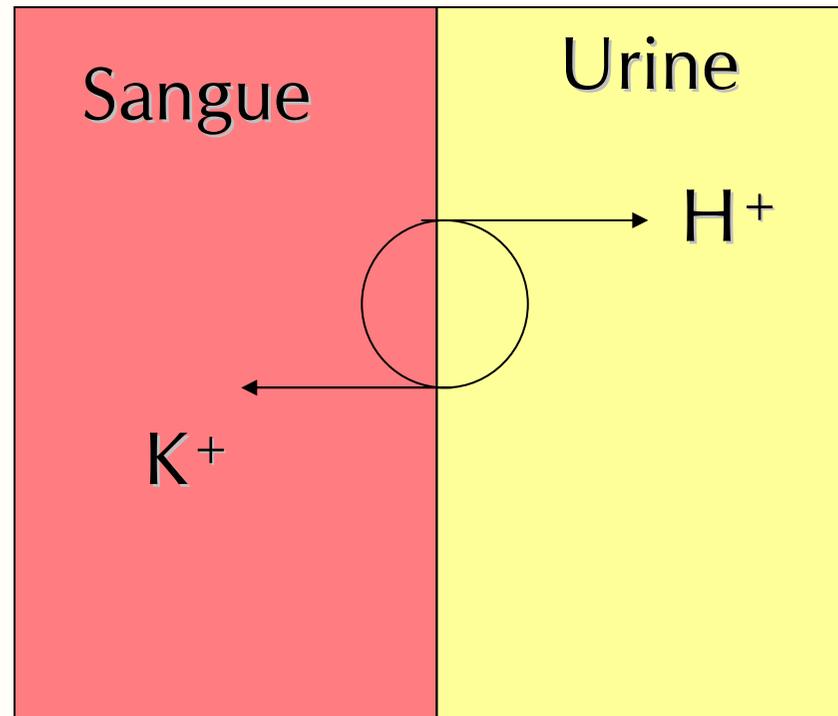
L'effetto dell'aumento di velocità del flusso tubulare è particolarmente importante per il mantenimento dei livelli normali di escrezione del K<sup>+</sup>, in presenza di variazioni del consumo di Na<sup>+</sup>

## La secrezione di $K^+$ è influenzata anche da: equilibrio acido-base

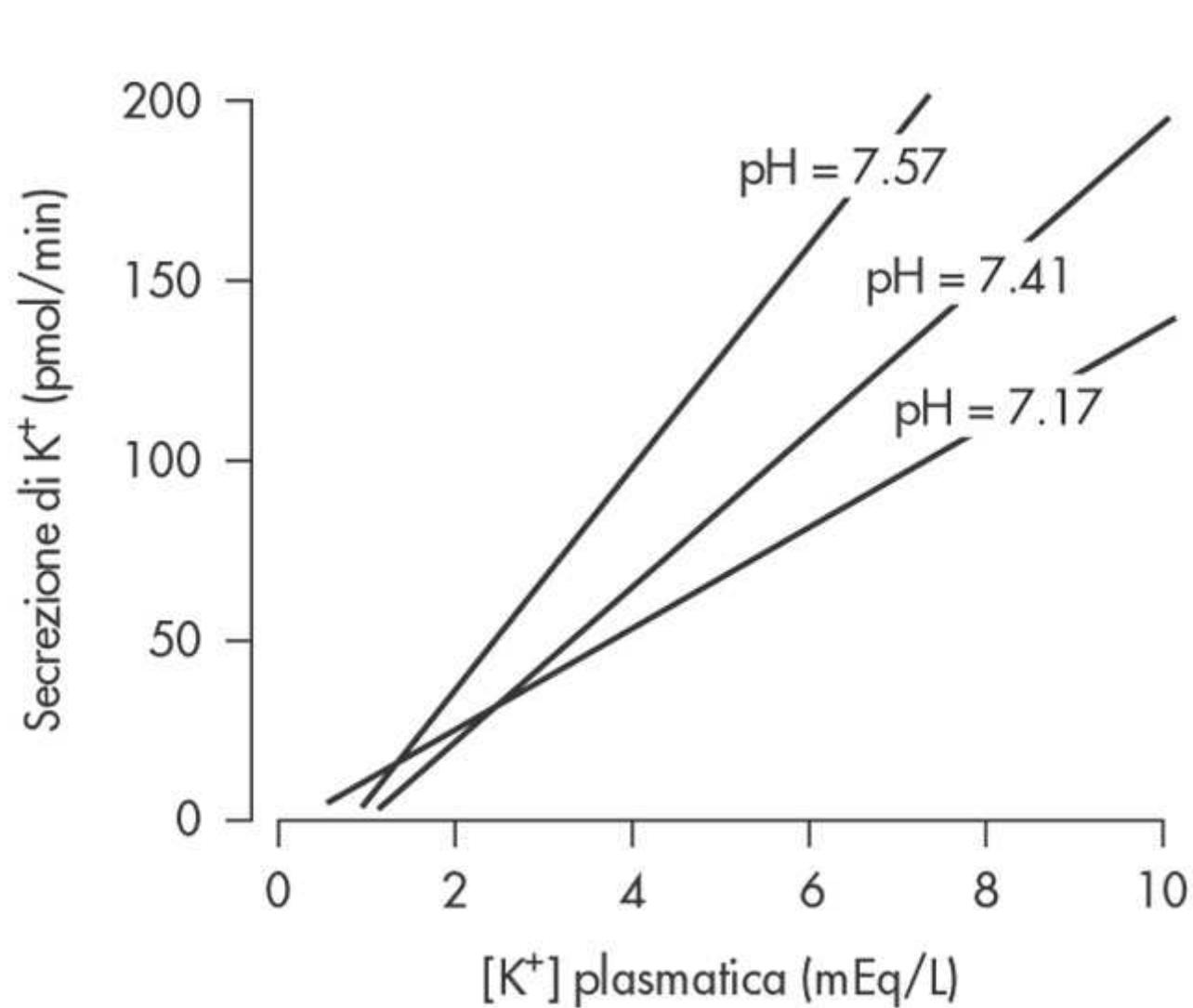
- Acidosi acuta → ↓ secrezione  $K^+$  (riduzione attività della pompa  $Na^+/K^+$ -ATPasi e permeabilità canali  $K^+$ ).
- Acidosi cronica → ↑ secrezione  $K^+$  (aumenta flusso tubulare).

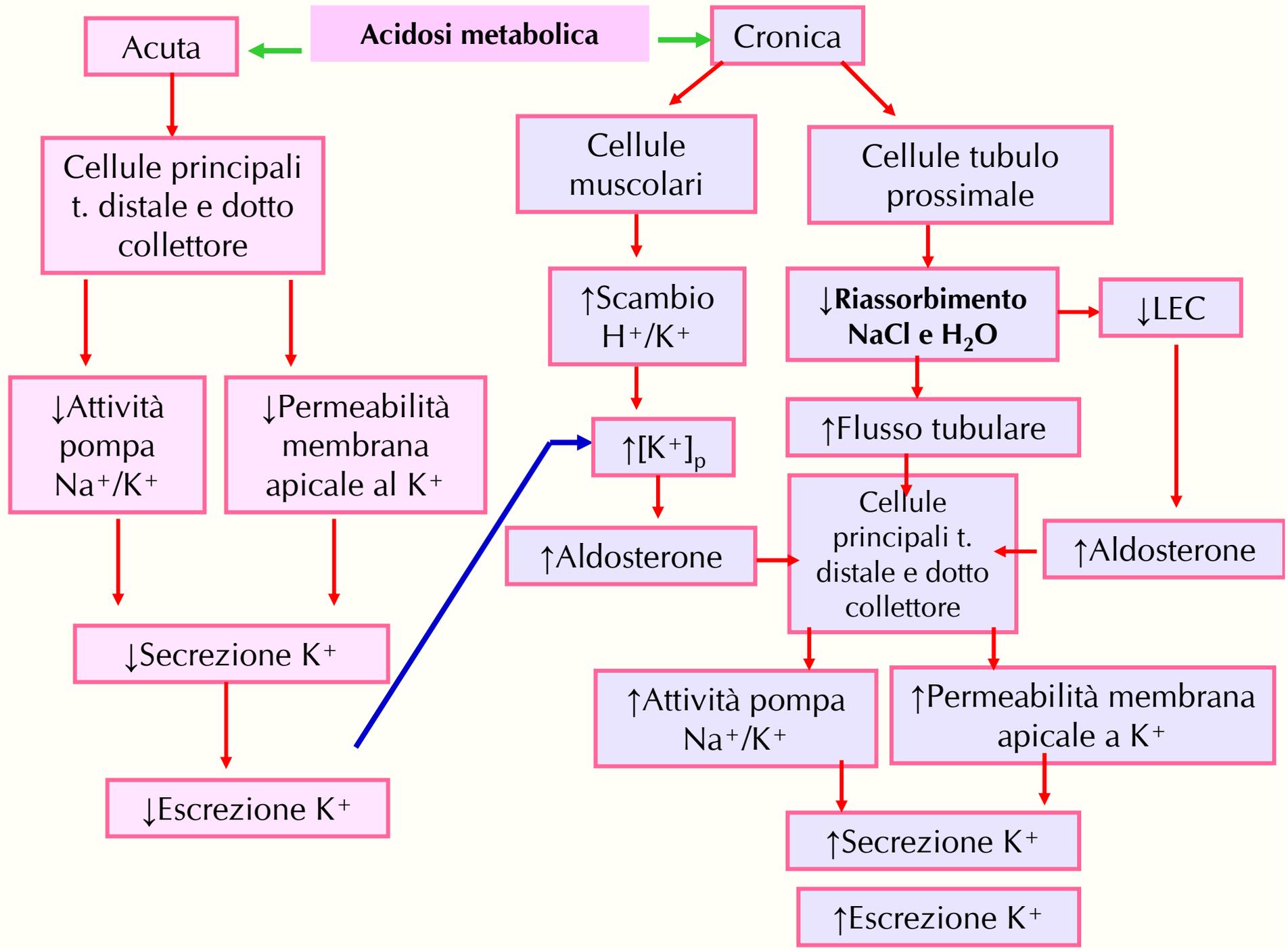
$K^+$  e pH (cellule intercalari)

Acidosi acuta → iperkaliemia  
Blocca la pompe  $Na^+/K^+$  ed  
aumenta l'eliminazione di  $H^+$   
tramite le pompe  $K^+/H^+$



## Effetti delle variazioni di pH ematico sulla relazione tra $[K^+]_p$ e secrezione di $K^+$





## Diuretici: Interagiscono con i sistemi di riassorbimento e favoriscono l'eliminazione di acqua

- Inibitori dell'anidraasi carbonica: riducono il riassorbimento di  $\text{Na}^+$  e  $\text{HCO}_3^-$ , ne consegue acidosi e urine alcaline.
- Diuretici del tratto iniziale del t. distale (tiazidici): 5% del filtrato non viene riassorbito. Nel t. distale aumenta il riassorbimento di  $\text{Na}^+$  con conseguente ipokaliemia.
- Diuretici dell'ansa di Henle: bloccano il sistema di trasporto  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{Cl}^-$  del segmento spesso dell'ansa di Henle riducendo del 25% il riassorbimento e il meccanismo a moltiplicazione controcorrente. Maggiore riassorbimento di  $\text{Na}^+$  nel t. distale porta a ipokaliemia.
- Diuretici del segmento aldosterone - sensibile (spironolattoni): bloccano il riassorbimento di  $\text{Na}^+$  e favoriscono l'iperkaliemia.
- Diuretici osmotici