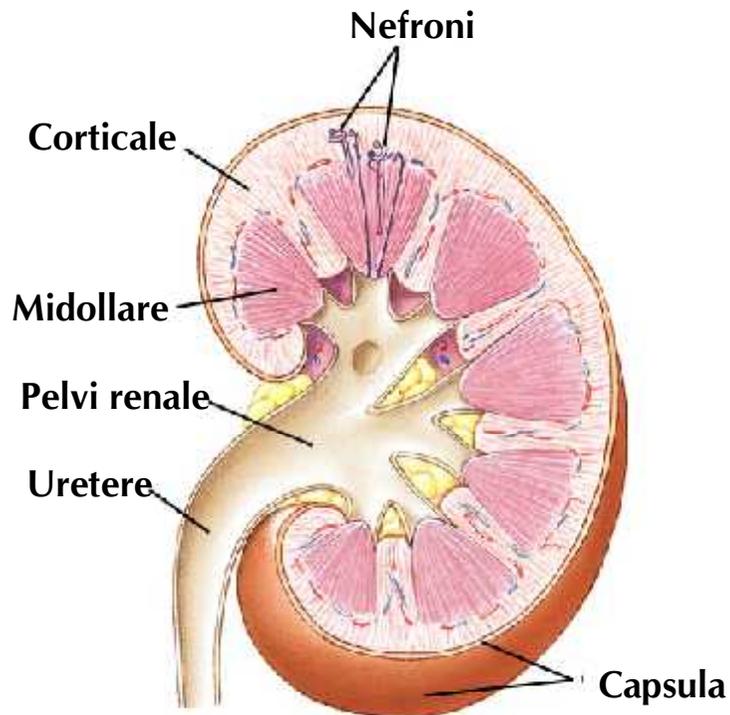


Fisiologia apparato urinario

Funzioni del Rene

I reni hanno funzioni vitali



Prima dell'avvento dell'emodialisi la perdita totale della funzione renale portava a morte.

Quali sono le alterazioni nell'insufficienza renale?

Ritenzione di urea (da metabolismo aminoacidi), creatinina (da creatina muscolare), acido urico (da acidi nucleici), ioni ammonio, poliamine e altri prodotti di scarto del metabolismo.

I reni hanno un ruolo decisivo per l'eliminazione di queste sostanze

Alterazioni degli elettroliti e del bilancio dei liquidi, in particolare se l'assunzione non è strettamente monitorata.

I reni regolano il bilancio idro-salino a seconda delle necessità dell'organismo.

Iperensione arteriosa

I reni sono coinvolti nella regolazione della pressione arteriosa.

Anemia per carenza di eritropoietina
Ipocalcemia e iperparatiroidismo secondario per mancanza di calcitriolo (Vit D3)

Funzioni del Rene

- **Funzione di filtro:**

Eliminazione dal sangue ed escrezione con le urine di cataboliti (urea, creatinina, acido urico, prodotti finali degradazione emoglobina, metaboliti, ormoni) e sostanze esogene (farmaci, additivi alimentari)

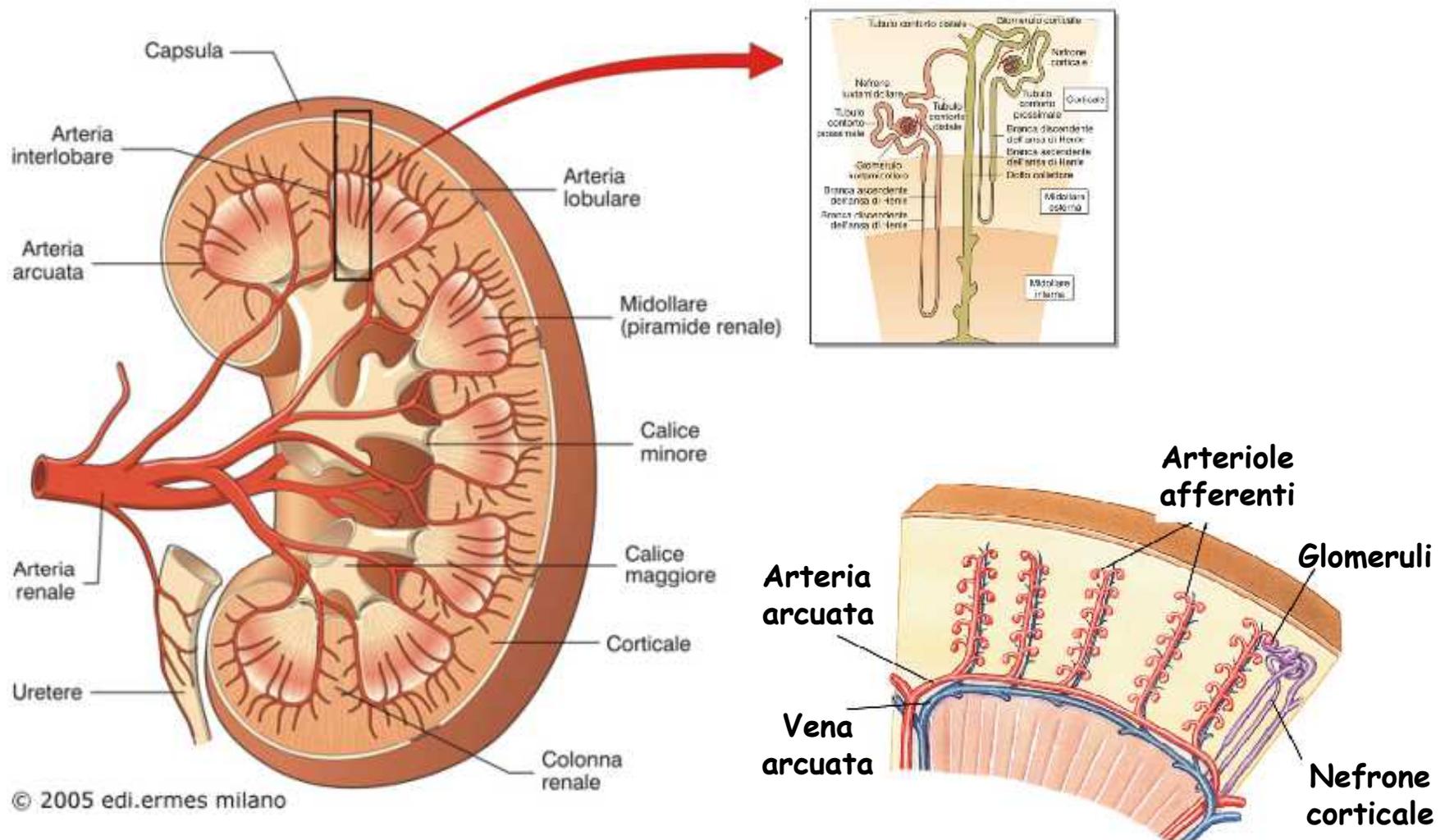
- **Funzione omeostatica:**

- Regolazione equilibrio idrico
- Regolazione bilancio elettrolitico
- Regolazione equilibrio acido-base
- Regolazione pressione arteriosa

- **Funzione ormonale:**

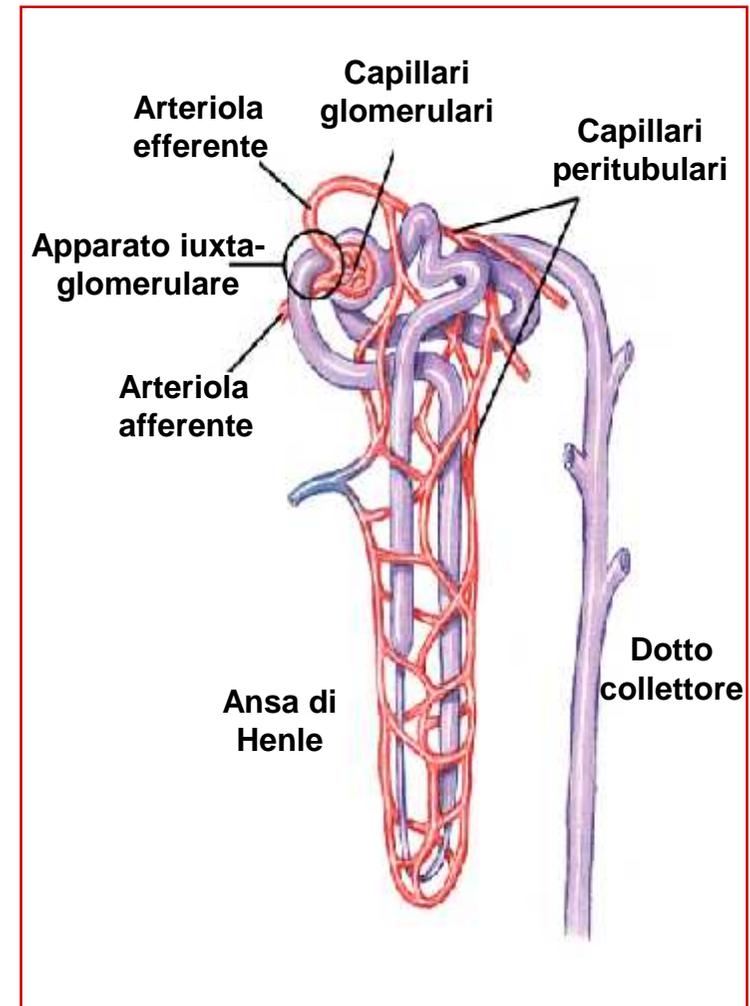
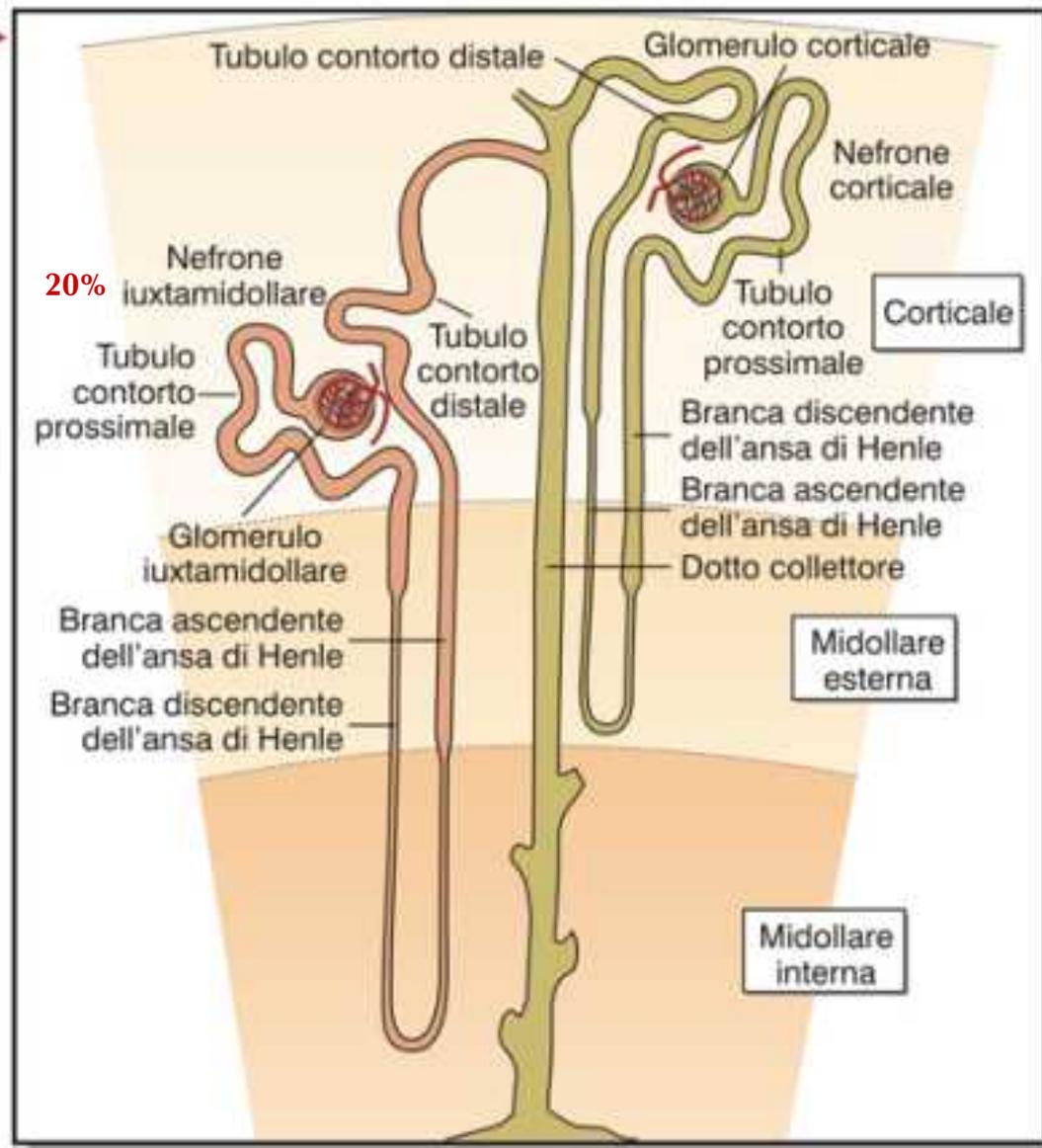
Produzione ormoni coinvolti in:

- Eritropoiesi (eritropoietina)
- Metabolismo Ca^{2+} [formazione di 1,25-diidrossicolecalciferolo (calcitriolo) forma attiva della vit D)
- Regolazione pressione arteriosa e flusso ematico (renina)



Flusso ematico renale (**FER**) = 1200 ml/min (~21% gittata cardiaca).
 90% corticale + 10% midollare

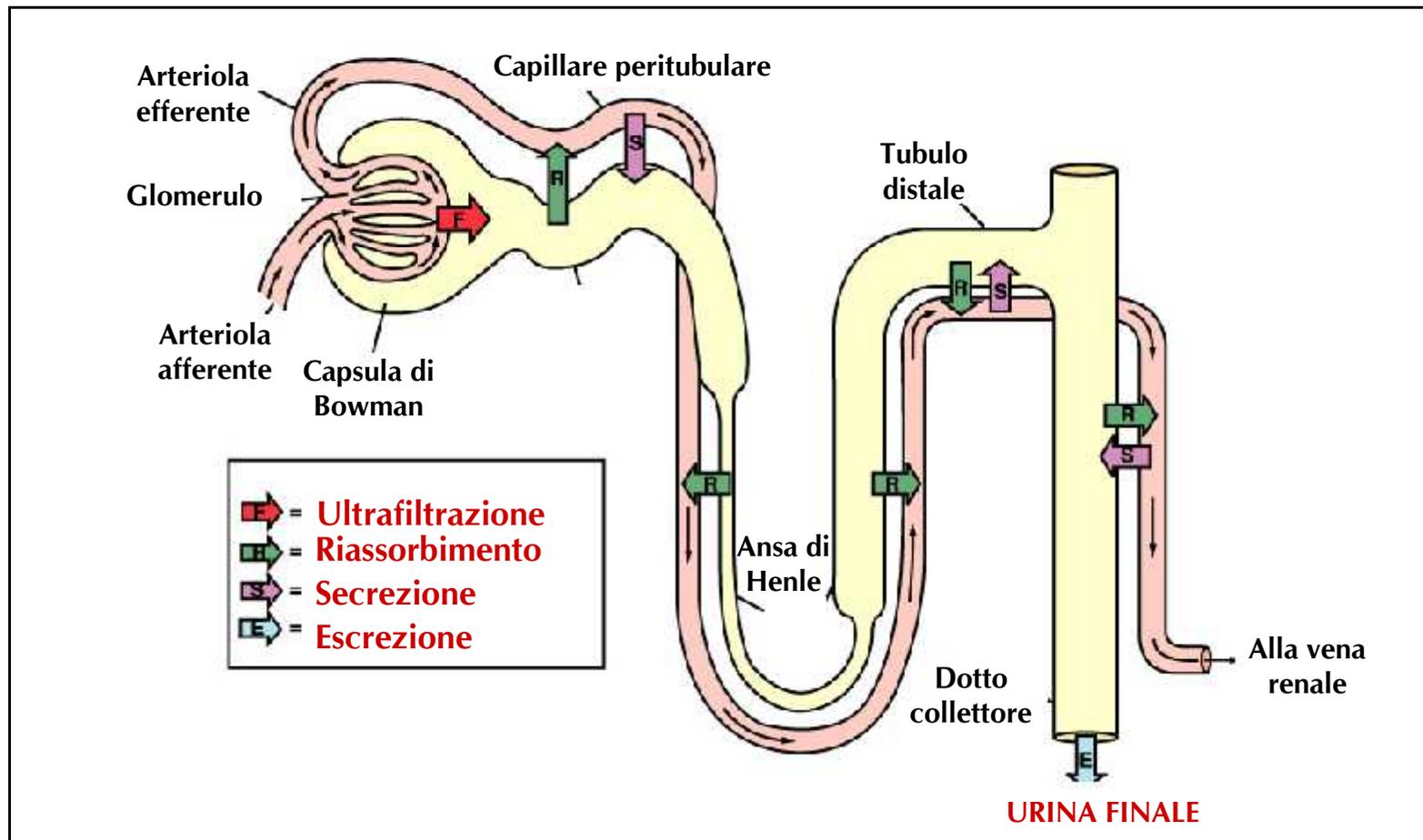
Le funzioni del rene si esplicano a livello del nefrone

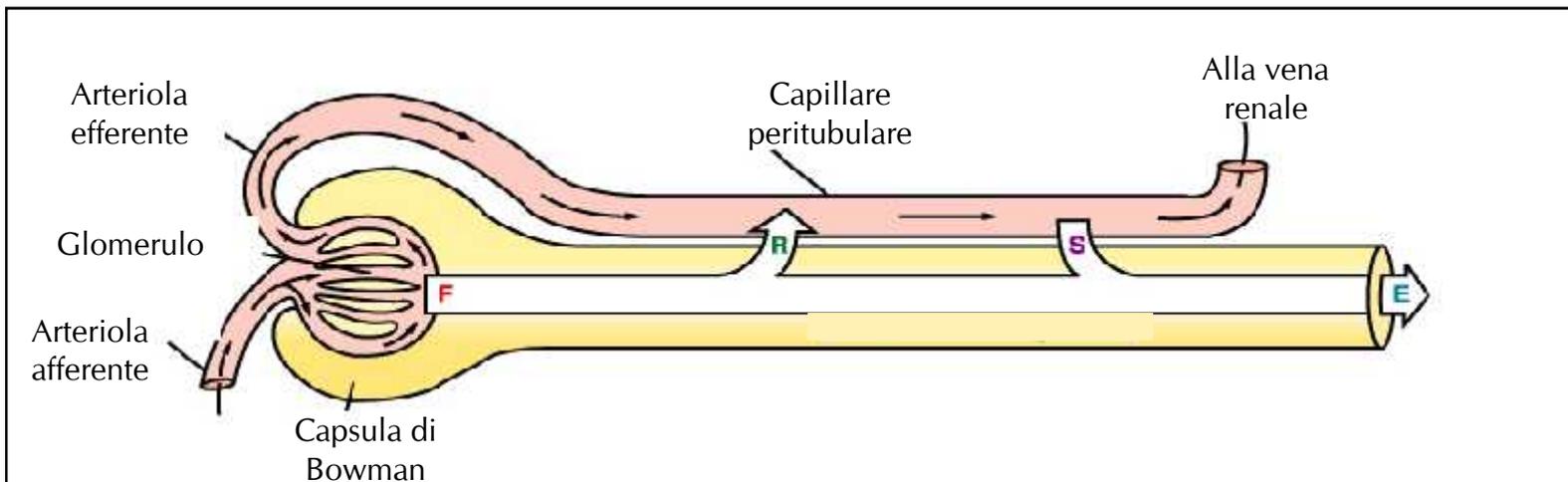


**Doppia capillarizzazione:
capillari glomerulari +
capillari peritubulari**

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

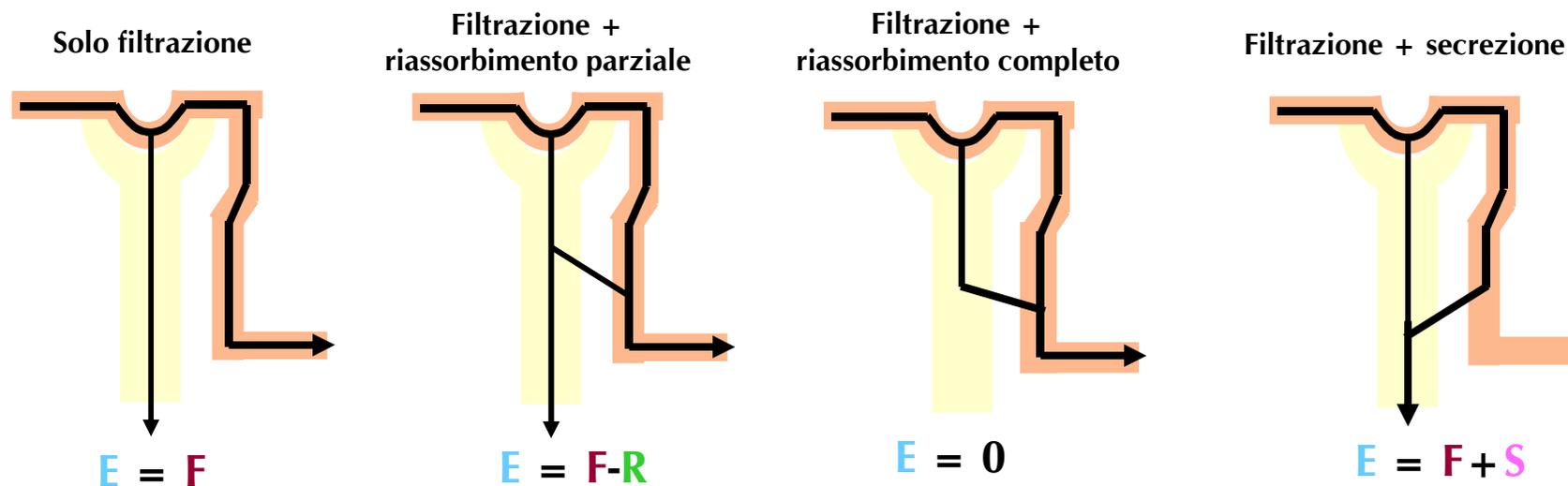
- **Ultrafiltrazione (glomerulo)**
- **Riassorbimento (tubuli)**
- **Secrezione (tubuli)**





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

$$\text{Carico Escreto (E)} = \text{Carico Filtrato (F)} - \text{Carico Riassorbito (R)} + \text{Carico Secretato (S)}$$



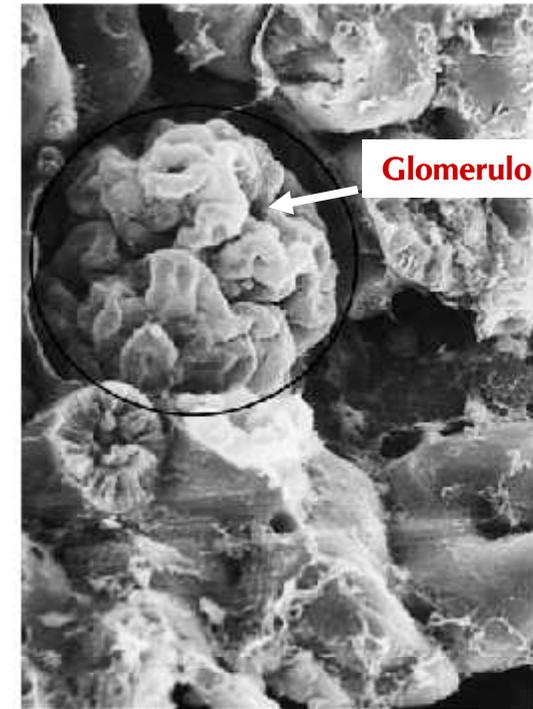
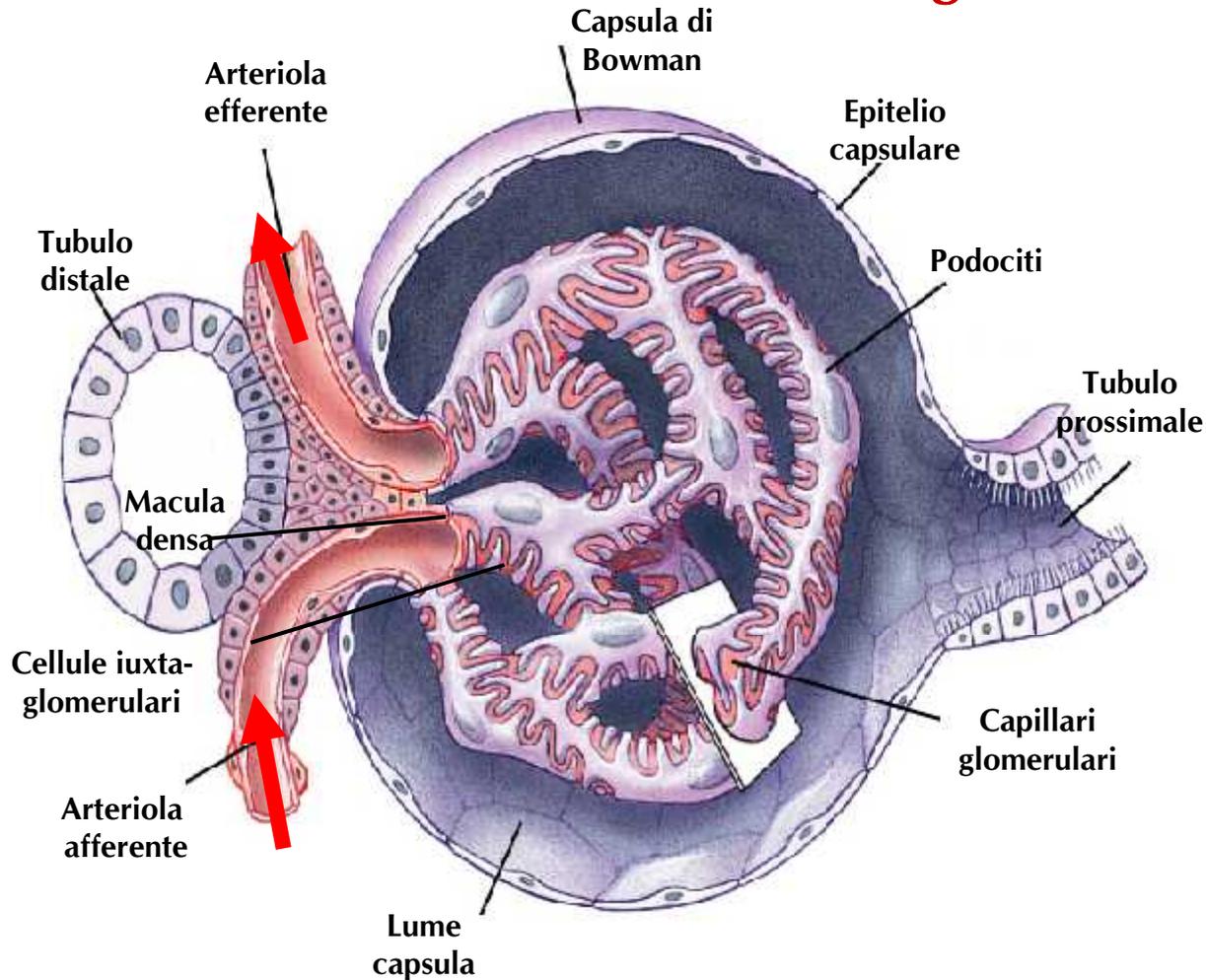
Perché per eliminare dal circolo le sostanze in eccesso, o tossiche è richiesta ultrafiltrazione e non è sufficiente la sola secrezione?

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.

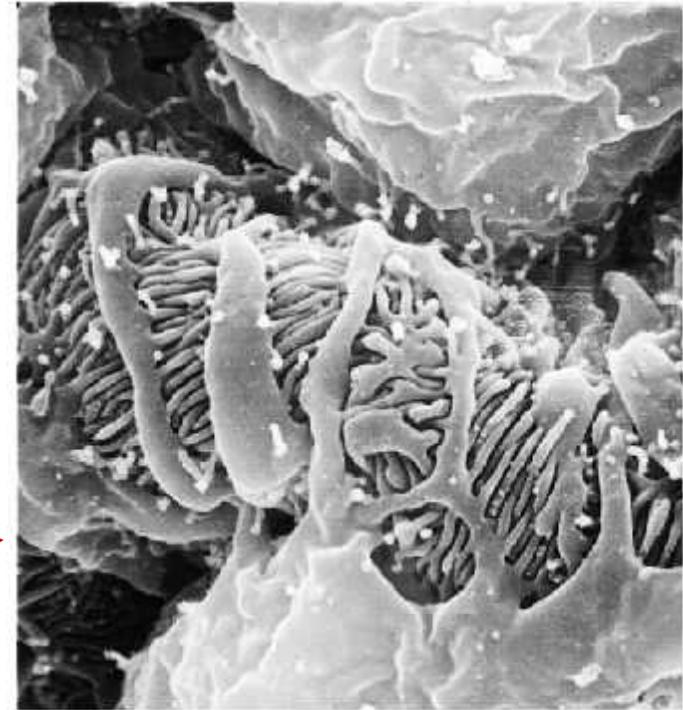
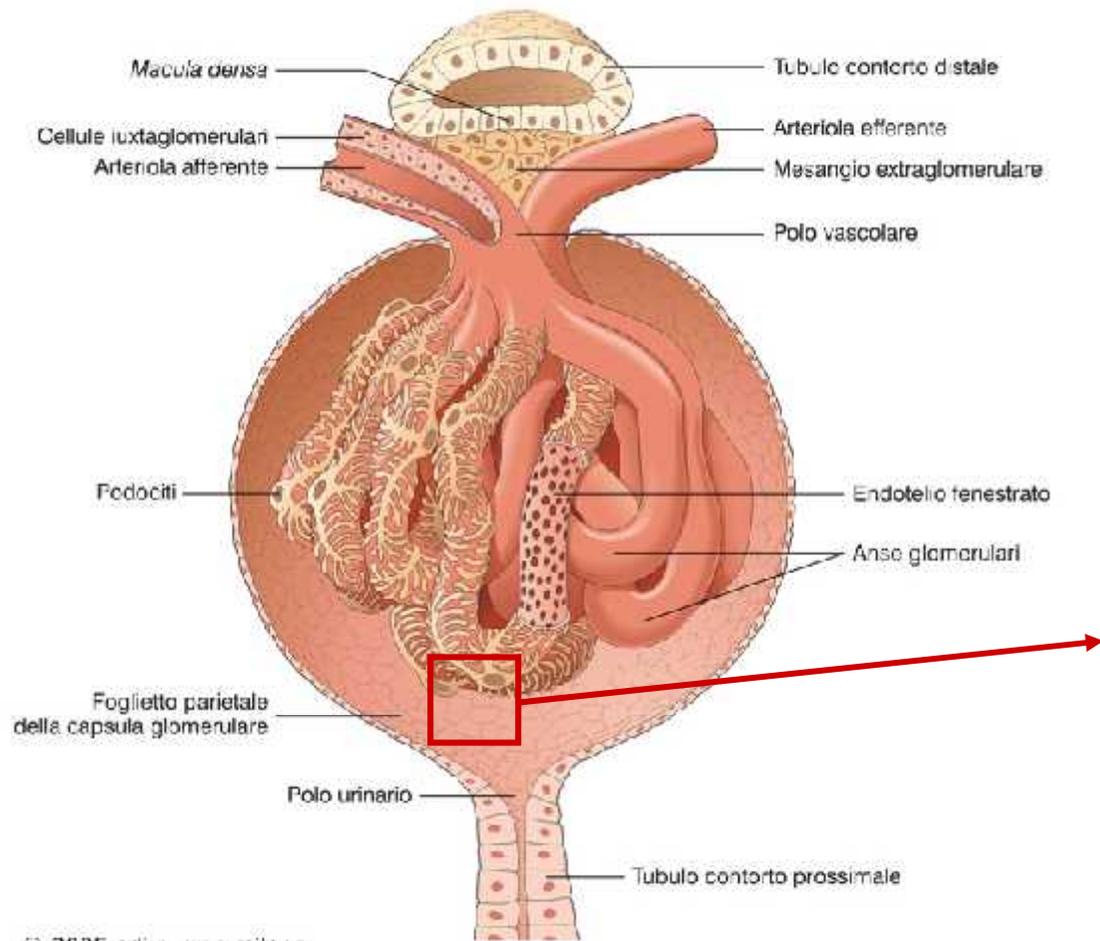
L'ultrafiltrazione si realizza nel glomerulo



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



© 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 colloido-osmotica** del plasma e la **pressione della capsula di Bowman**.

Barriera di Ultrafiltrazione

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

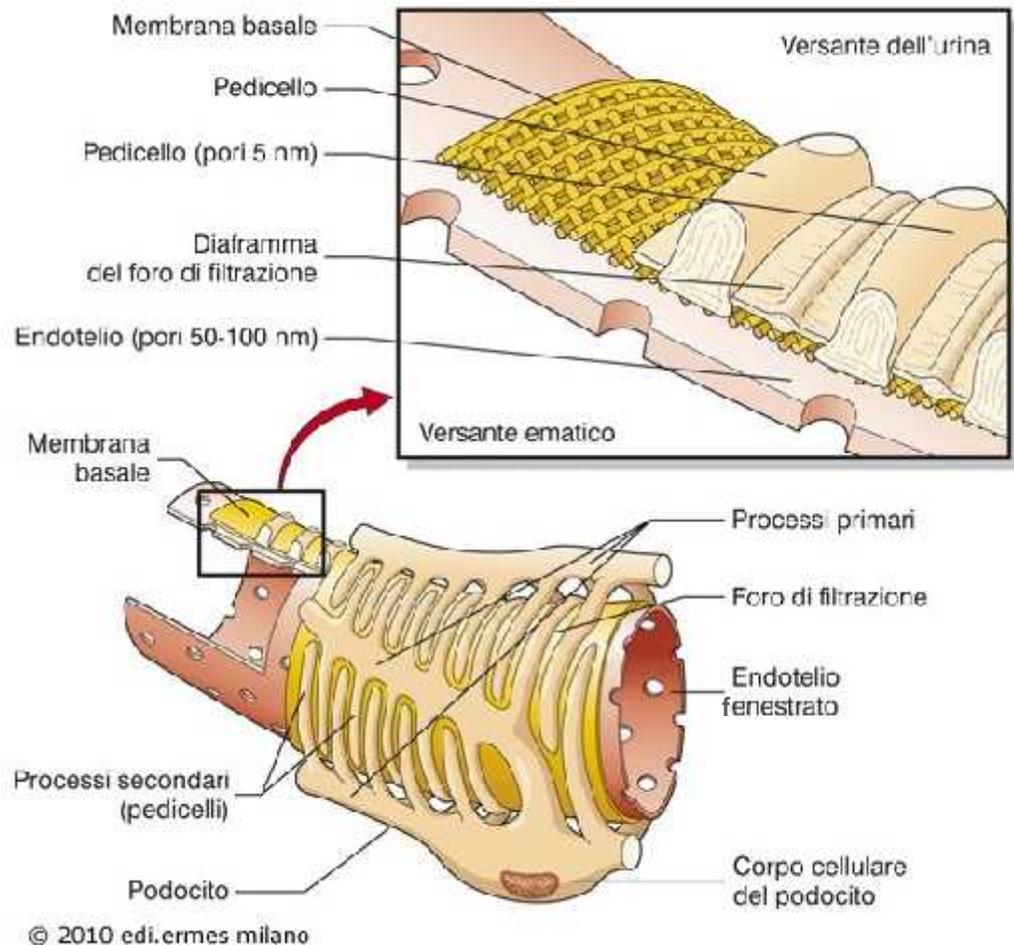
Esercita azione selettiva in funzione di: **dimensione** (raggio molecolare) e **carica elettrica** (respinge cariche negative: le proteine a pH fisiologico si comportano come anioni).

Filtrazione:

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

Formata da:

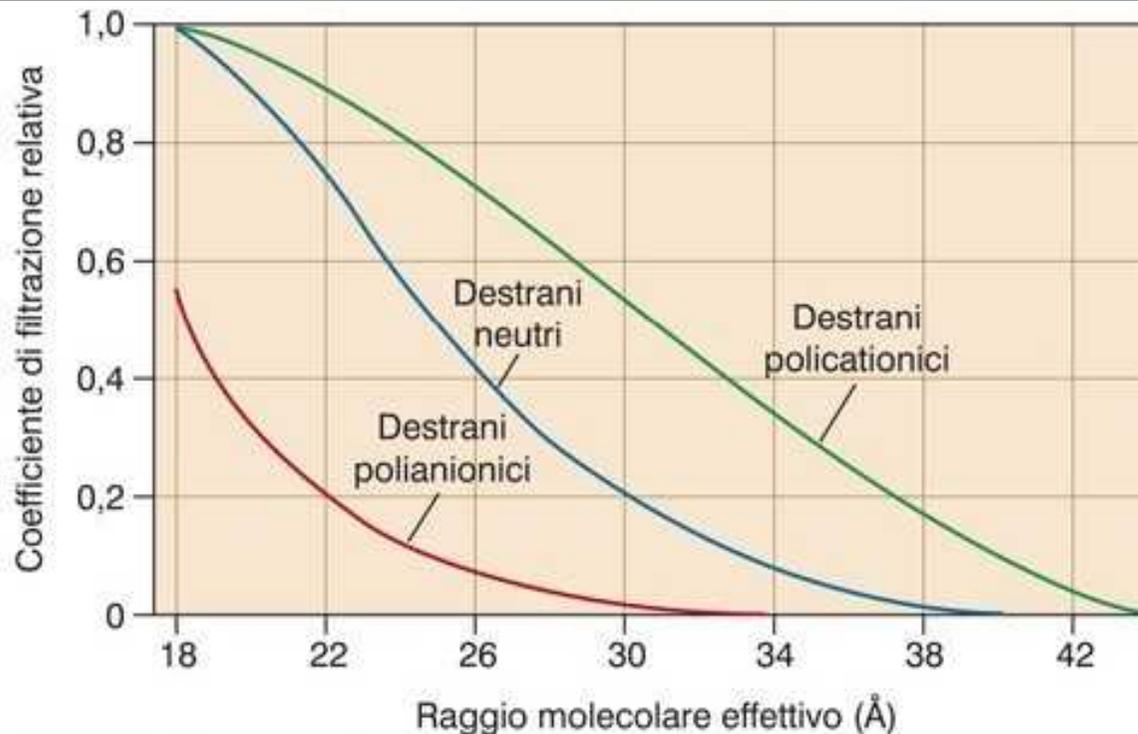
- **Endotelio fenestrato:** (pori 50-100 nm) caricato negativamente
- **Membrana basale:** collagene + proteoglicani polianionici e mucopolisaccaridi acidi (cariche negative fisse)
- **Strato viscerale capsula di Bowman:** podociti i cui prolungamenti (pedicelli) aderiscono alla membrana basale grazie 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).



Dimensioni e carica elettrica influenzano la filtrabilità

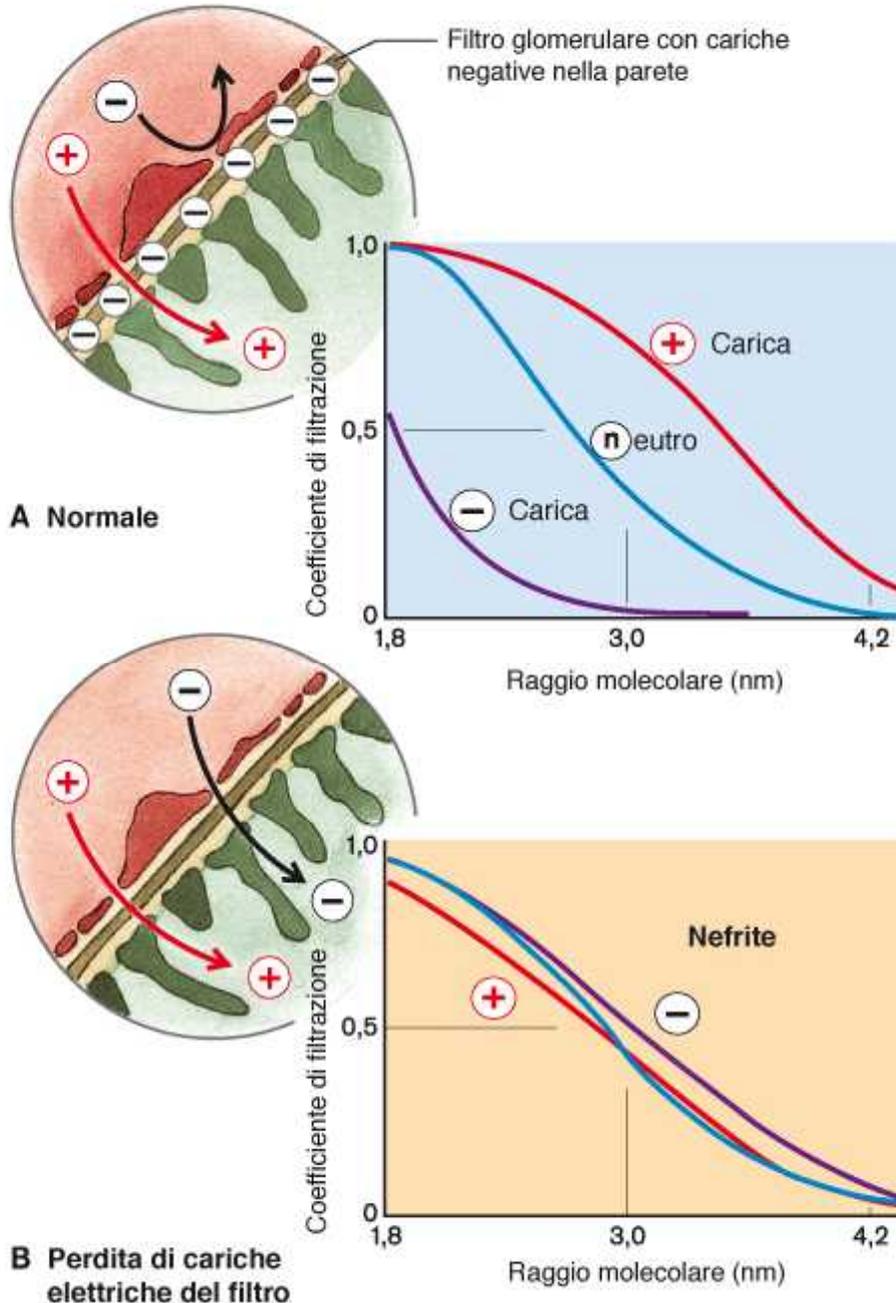
Lo studio della relazione tra raggio molecolare, carica e coefficiente di filtrazione (filtrabilità) con polimeri di destrano dimostra che: **la filtrabilità di macromolecole con raggio 18-42 Å dipende dalla carica ed è maggiore per le forme cationiche.**

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



© 2010 edi.ermes milano

A causa del potenziale di Gibbs-Donnan (1.5 mV, sangue negativo) dipendente dalle proteine che rimangono nel capillare, il filtrato primario contiene, rispetto al plasma, una concentrazione circa 5% maggiore di anioni (Cl^- , HCO_3^-) e 5% minore di cationi (Na^+ , K^+) filtrabili.



La perdita delle cariche negative sulla barriera di filtrazione (glomerulonefriti) provoca un aumento di filtrazione delle proteine polianioniche con raggio fino a 42 Å e comparsa di proteine nelle urine (proteinuria).

Velocità di filtrazione glomerulare (VFG)

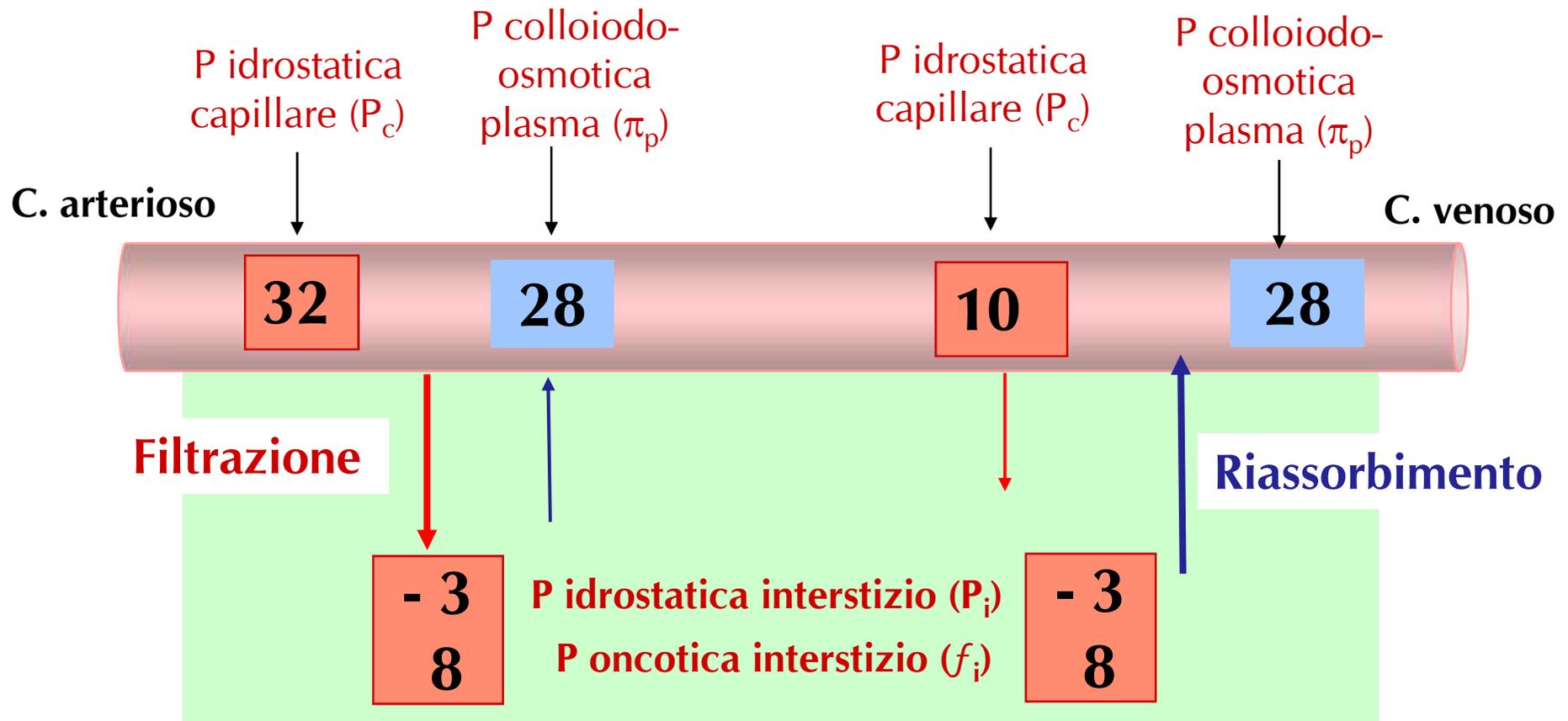
VFG è il volume di filtrato che si forma nell'unità di tempo:
125 ml/min, 180 l/giorno (3 l plasma sono filtrati 60 volte
in un giorno).

Dipende da:

- **Pressione netta di ultrafiltrazione (P_f)** 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.

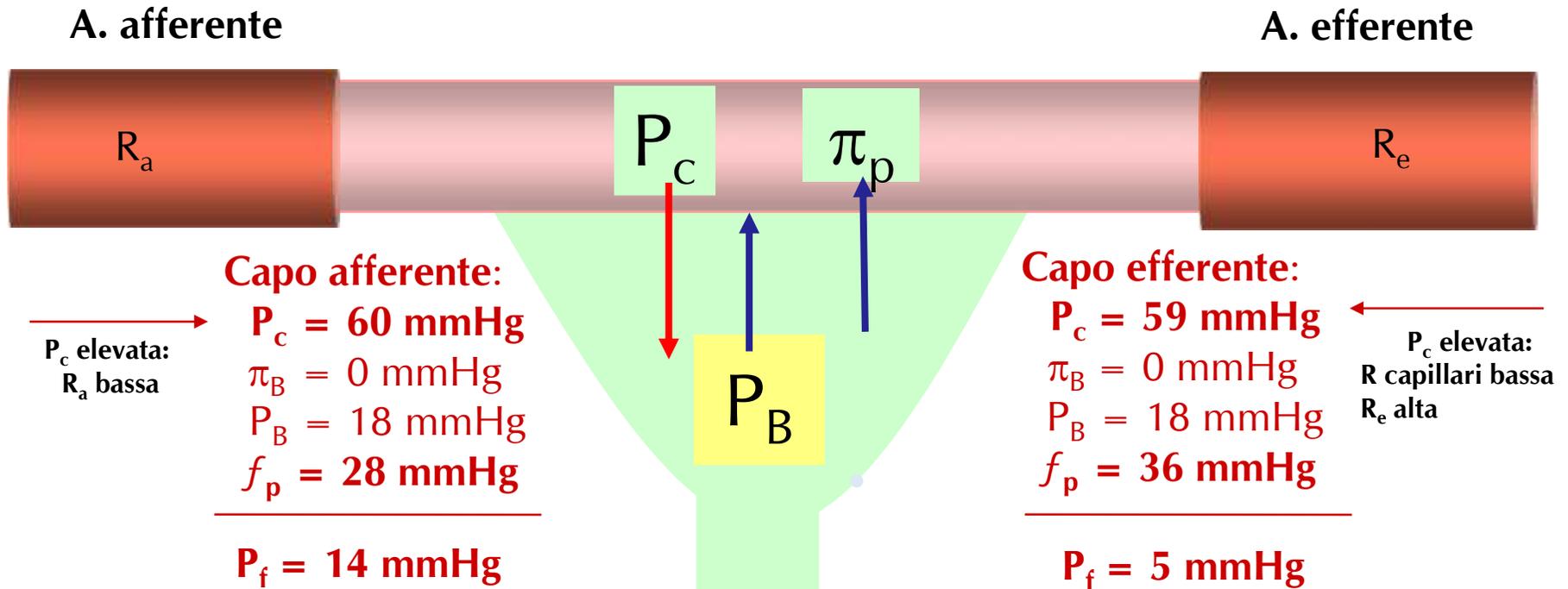
$$\mathbf{VFG = K_f \times P_f}$$

Pressioni nei capillari sistemici



Pressioni e filtrazione nel glomerulo renale

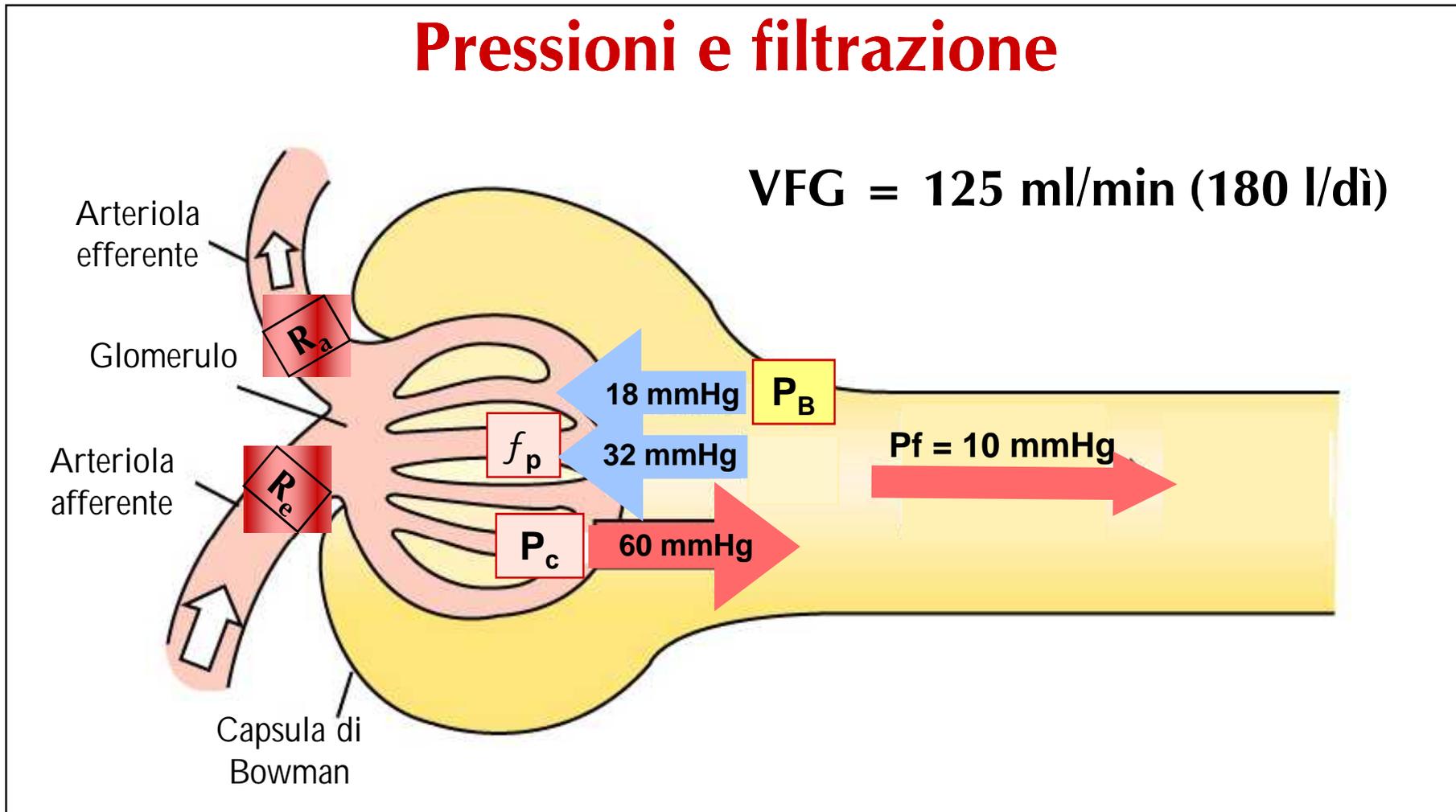
VFG = 125 ml/min (180 l/giorno)



$$P_f = P_c - (P_B + f_p)$$

Nel glomerulo non c'è riassorbimento ma solo filtrazione

Pressioni e filtrazione



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

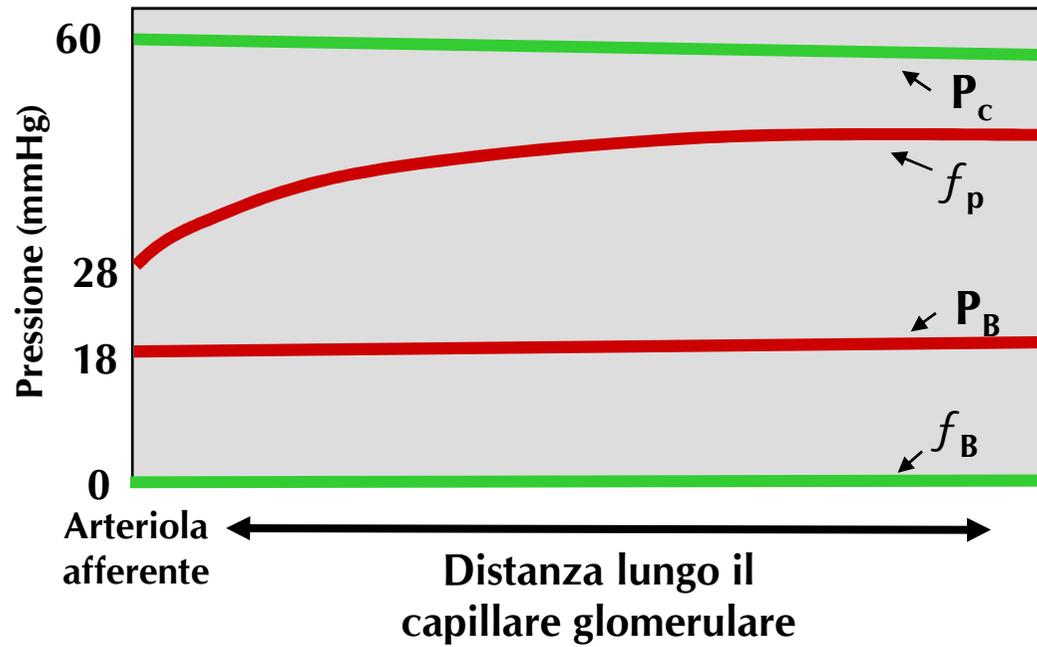
Una **VFG** adeguata è assicurata da una **P ematica** capace di superare la **P colloido-osmotica glomerulare**, che, per le caratteristiche del filtro, dipende solo dalle proteine.

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

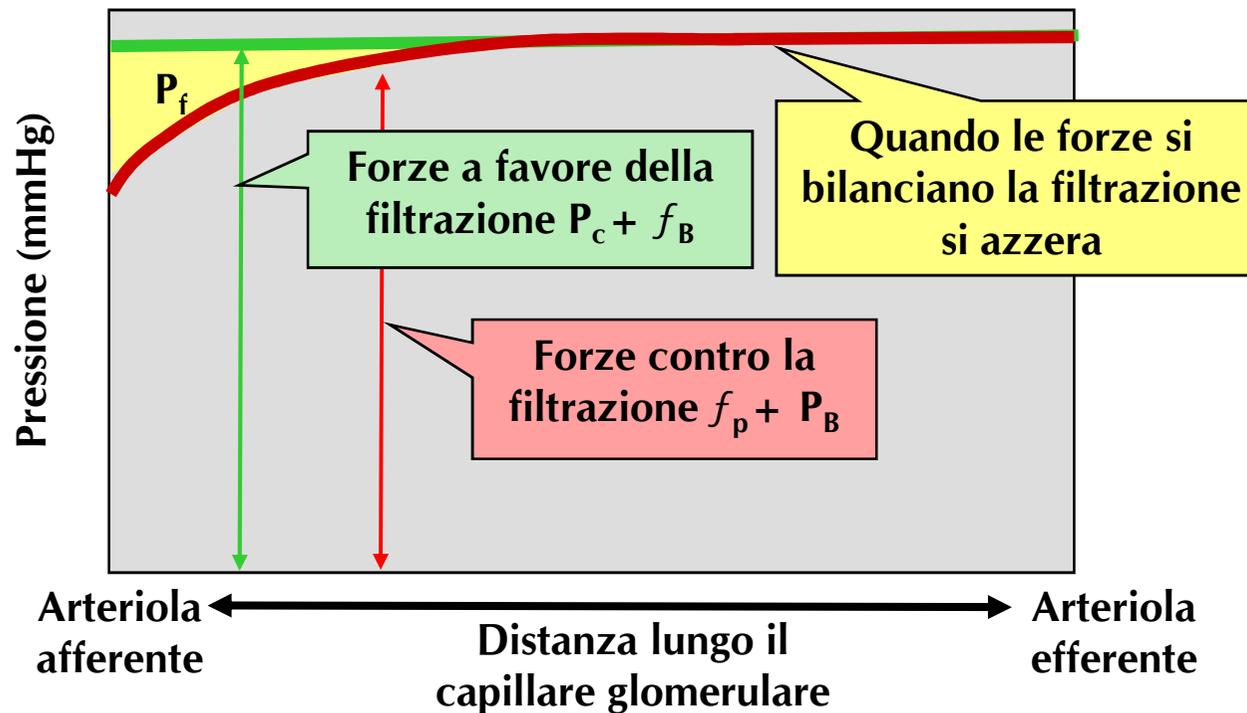


Modificazioni forze di Starling lungo i capillari glomerulari:

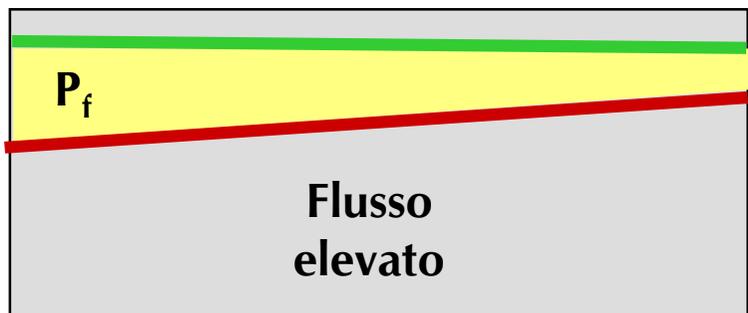
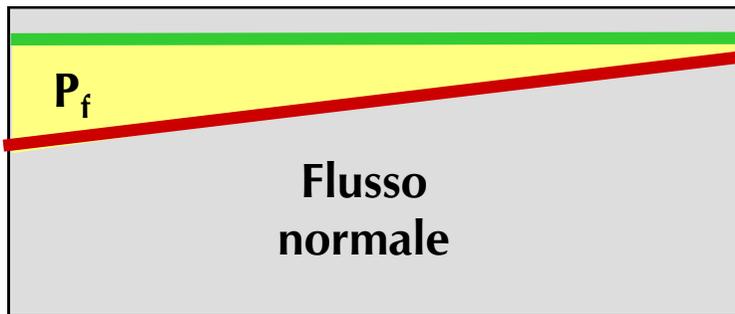
P_c : variazione modesta (1-2 mmHg)

P_B : costante

f_p : aumenta (28 mmHg → 36 mmHg)

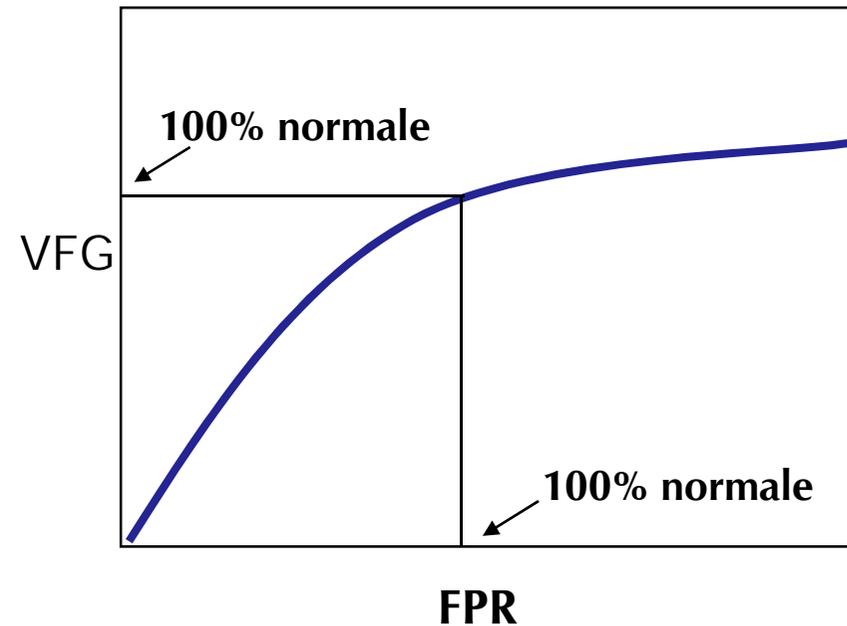


La variazione di f_p lungo i capillari glomerulari dipende dal flusso plasmatico glomerulare



Arteriola afferente ← → Arteriola efferente
Distanza lungo il capillare glomerulare

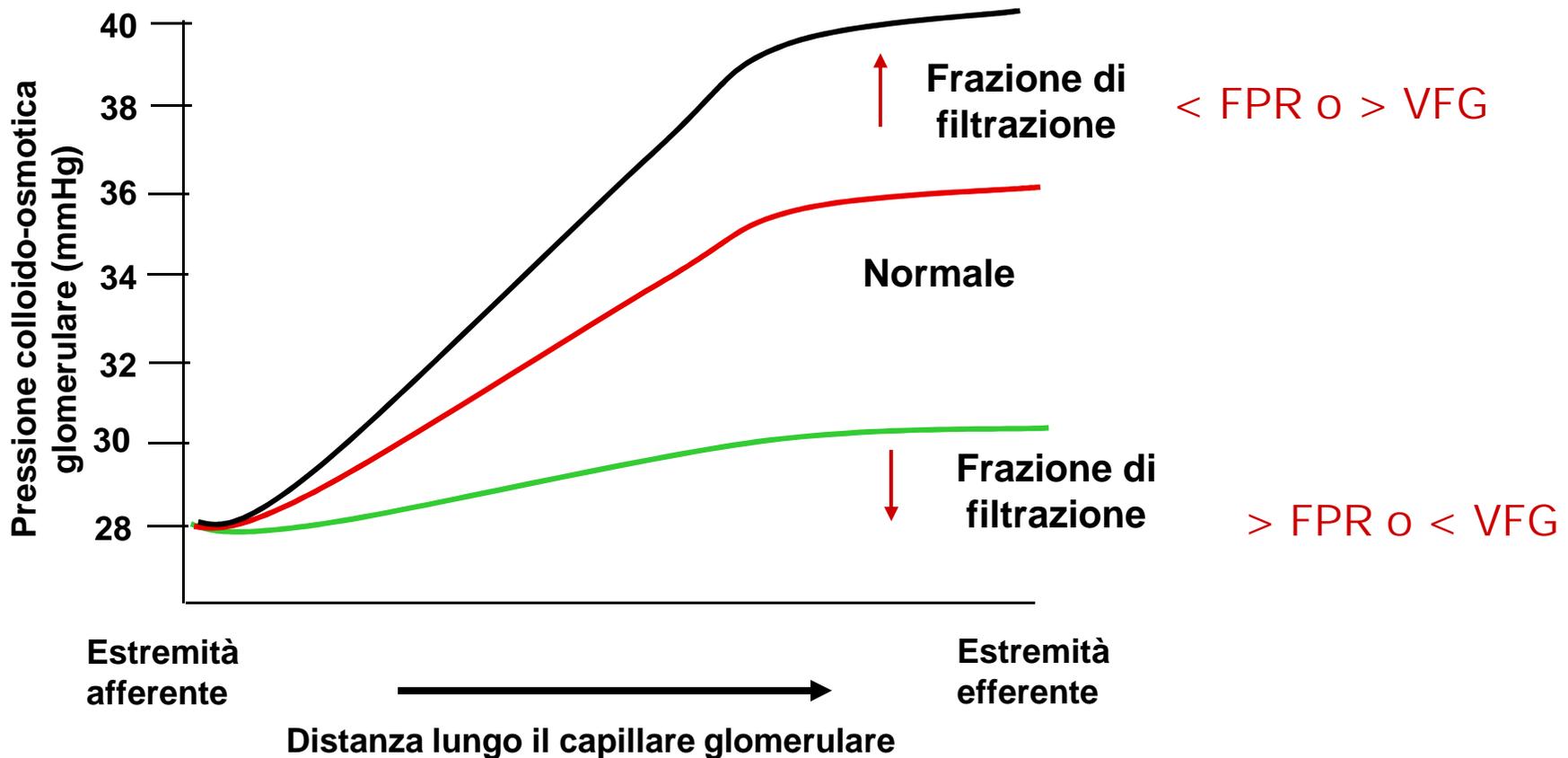
Dipendenza della VFG dal FPR



La relazione tra VFG e FPR definisce la frazione di filtrazione

$$FF = VFG/FPR$$

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



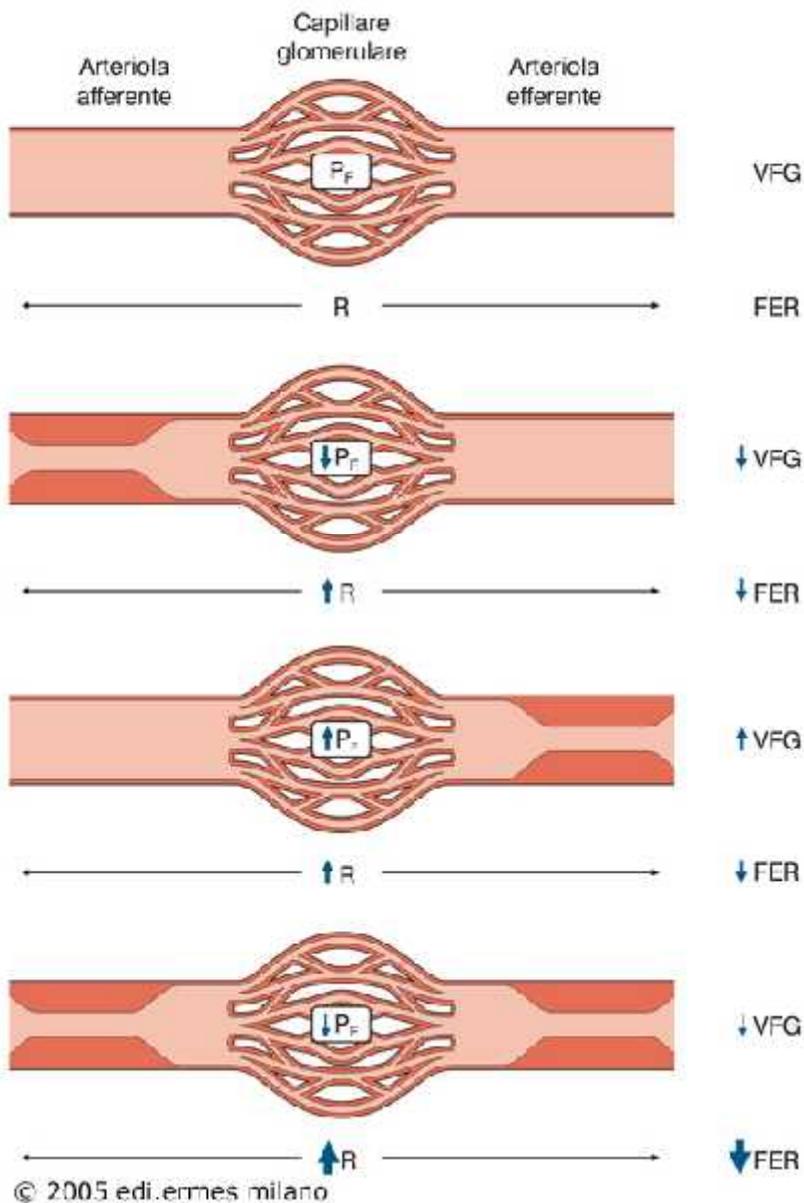
Riduzioni o aumenti FPR, senza iniziali cambiamenti VFG, tendono ad aumentare o ridurre FF, con conseguenti aumenti o riduzioni di π_p che portano rispettivamente a riduzione o incremento di VFG.

Anche in presenza di P_c glomerulare costante una maggiore velocità del flusso ematico nel glomerulo tende ad aumentare la VFG e una minore velocità tende a diminuire la VFG.

Fattori che determinano riduzione della VFG:

- $\downarrow K_f$: riduzione numero capillari glomerulari funzionanti (glomerulonefriti), ispessimento parete capillare (ipertensione cronica, diabete mellito).
 - $\uparrow P_B$: ostruzione vie urinarie.
 - $\uparrow f_p$
 - $\downarrow P_c$
- } Fattori maggiormente soggetti a variazioni e quindi sotto controllo fisiologico ai fini della regolazione della VFG

La P_c dipende da tre variabili regolate in condizioni fisiologiche:



- **Pressione arteriosa**

$$P_A \rightarrow P_c \text{ e } VFG \text{ (FER)}$$

$$P_A \rightarrow P_c \text{ e } VFG \text{ (FER)}$$

Effetto controllato da autoregolazione renale

- **Resistenza arteriole afferenti**

$$R_a \rightarrow P_c \text{ e } VFG \text{ (FER)}$$

$$R_a \rightarrow P_c \text{ e } VFG \text{ (FER)}$$

- **Resistenza arteriole efferenti**

$$R_e \rightarrow P_c \text{ e } VFG \text{ (FER)}$$

$$R_e \rightarrow P_c \text{ e } VFG \text{ (FER)}$$

Per R_e , VFG varia con andamento bifasico:

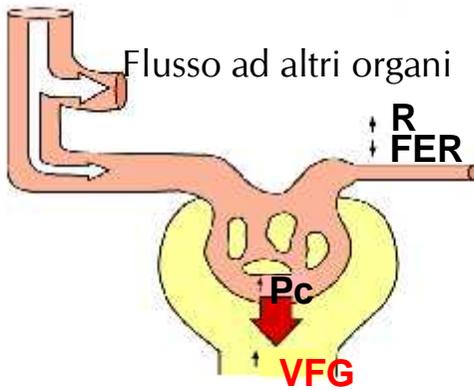
$$R_e \text{ modesti} \rightarrow VFG$$

$$R_e \text{ consistenti} \rightarrow f_p \rightarrow VFG$$



Costrizione arteriola afferente:

$$\text{FER} + P_c + \text{VFG}$$

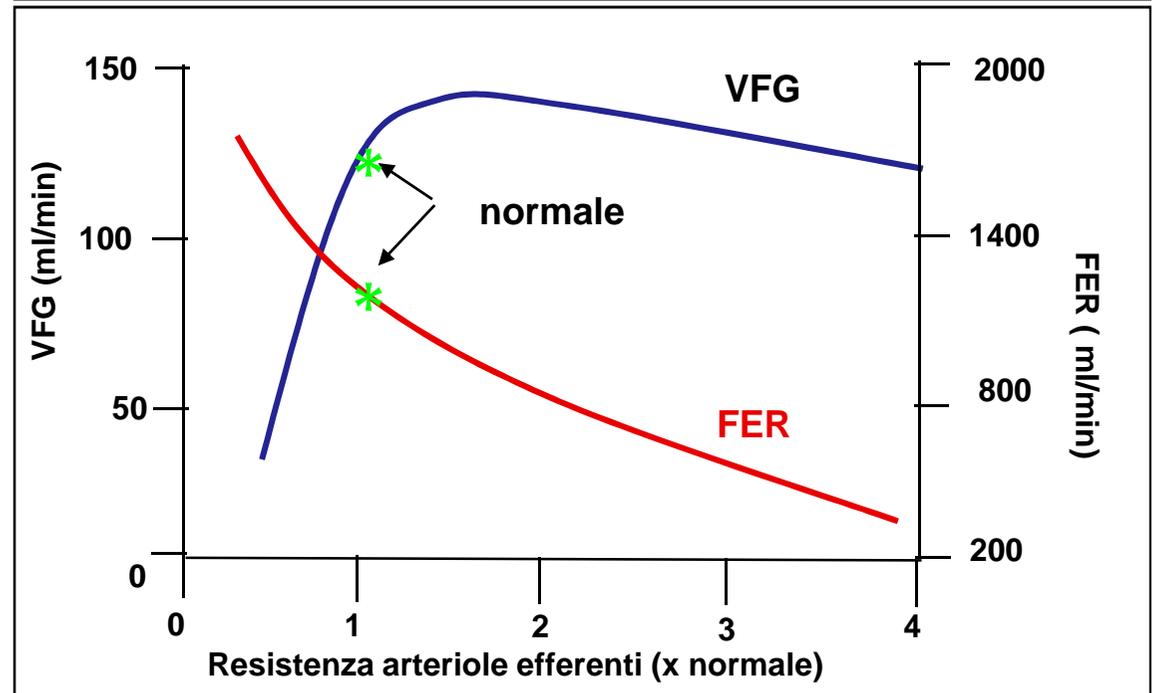
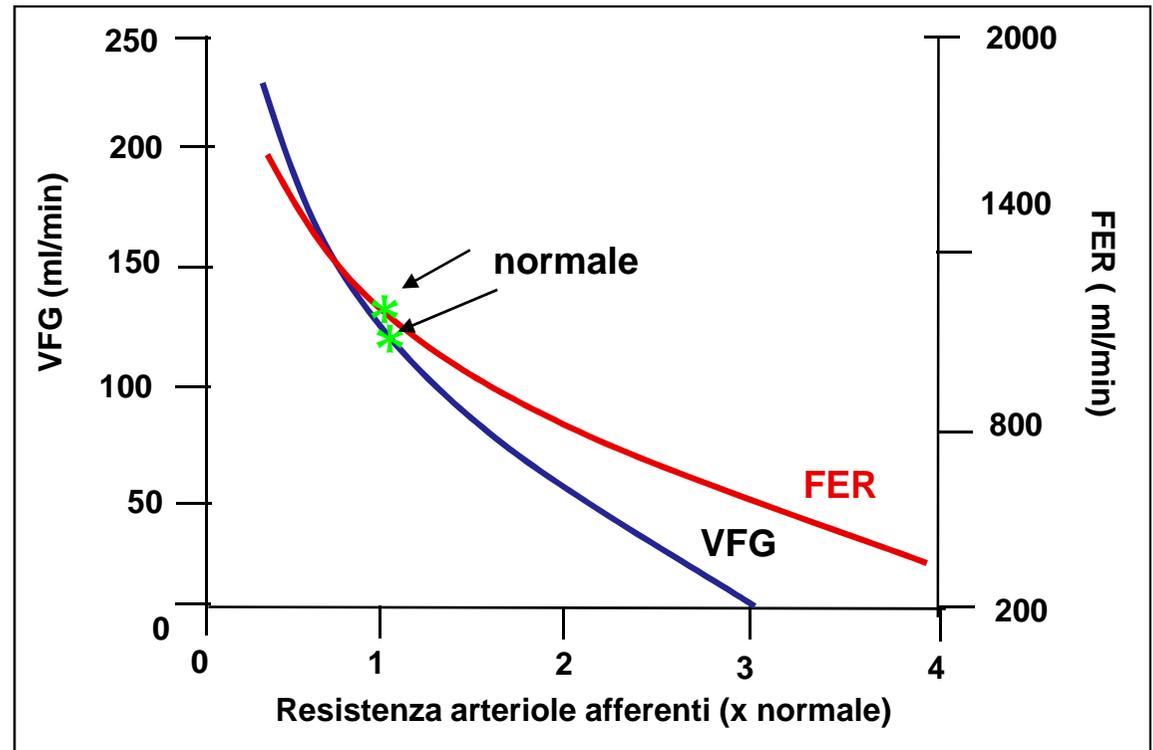


Costrizione arteriola efferente modesta:

$$\text{FER} + P_c + \text{VFG}$$

Costrizione arteriola efferente intensa:

$$\text{FER} + P_c + \text{VFG}$$

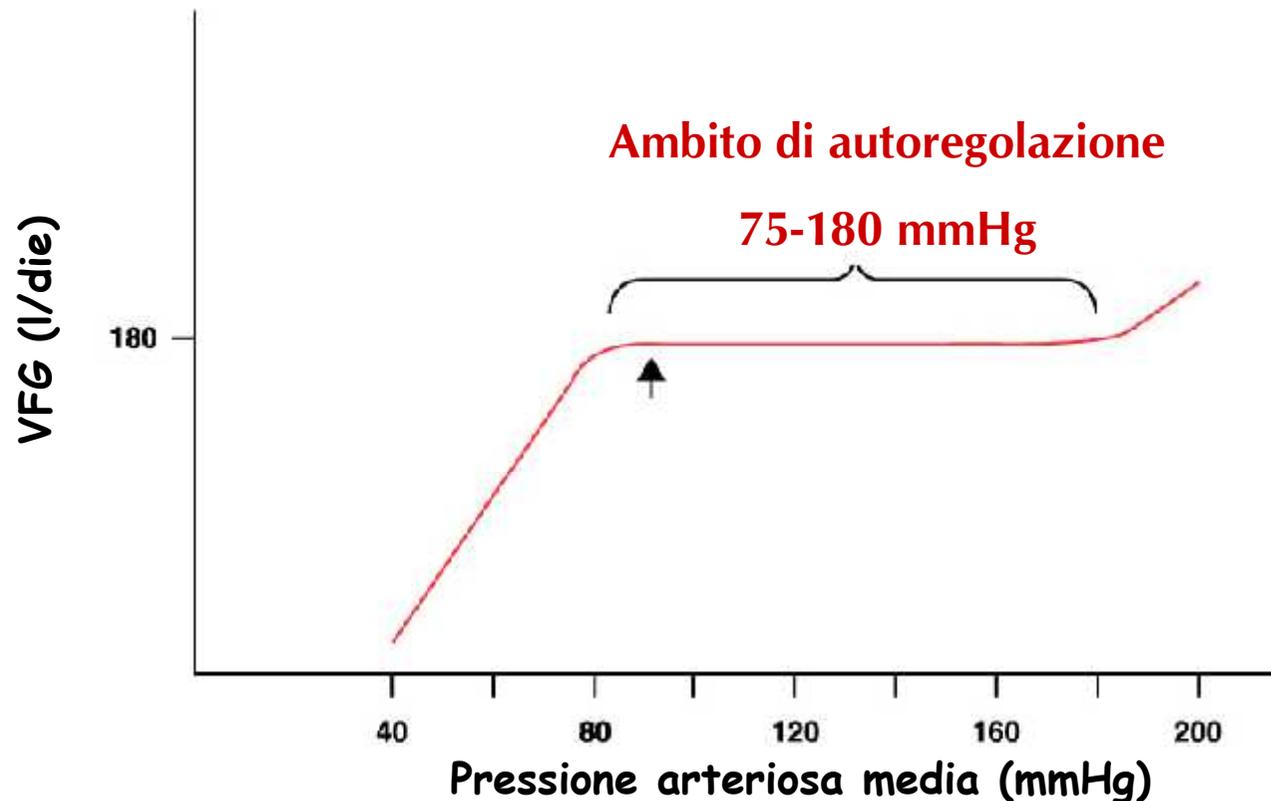


Sostanze che modificano la Resistenza delle arteriole afferenti ed efferenti influenzando FER e VFG

- **SNS + Adrenalina (r_1):** vasocostrizione (soprattutto a. afferente) → **FER + 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) → **FER + VFG**.
- **Adenosina (A_{1A}):** prodotta da macula densa vasocostrizione a. afferente → **FER + 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 → **FER + VFG**. Produzione elevata in diverse patologie del glomerulo (alterazioni associate a diabete mellito).
- **PGE_1 , PGE_2 , PGI_2 :** vasodilatazione (soprattutto a. afferente) → **FER + 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 → **FER+ VFG**

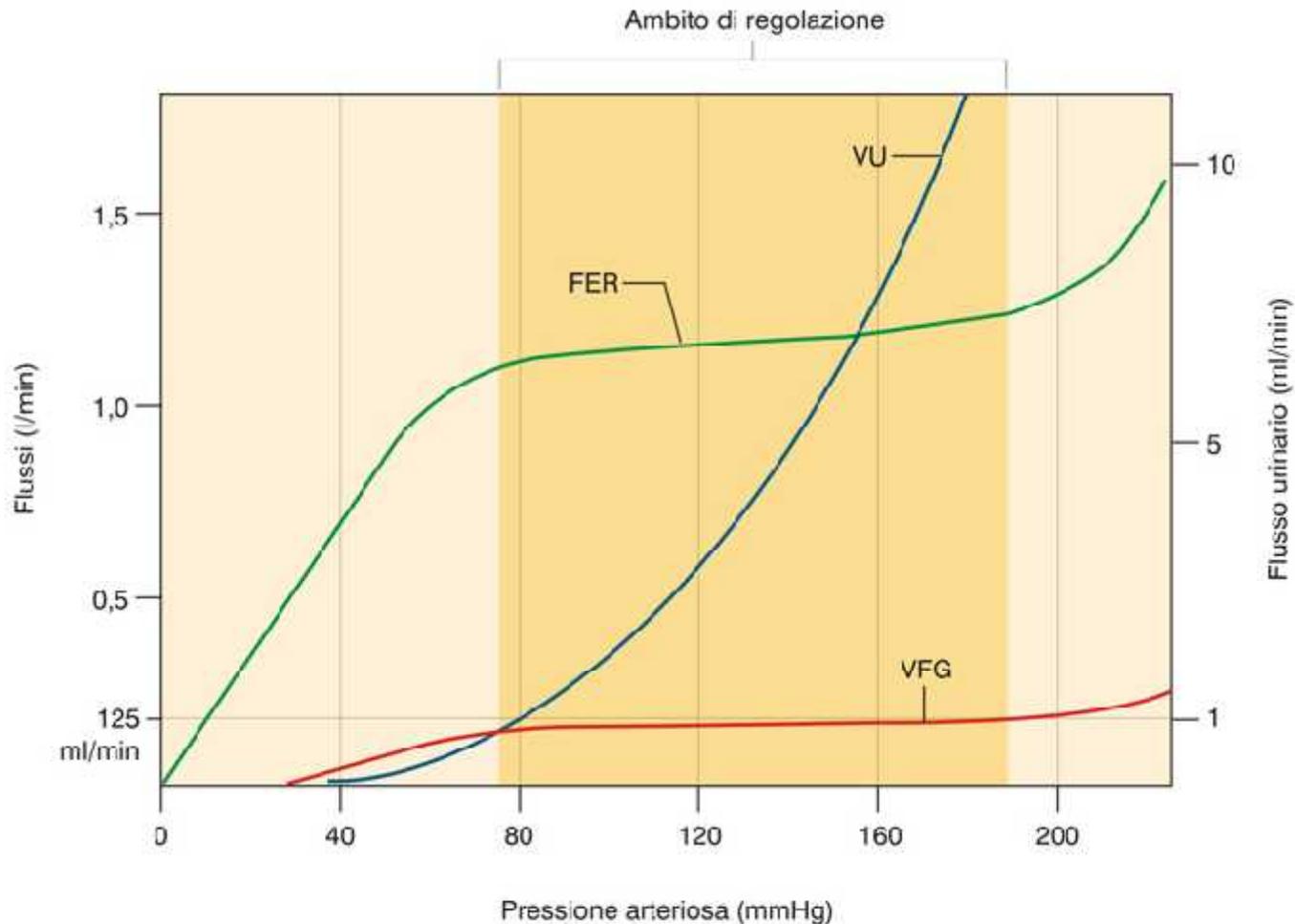
Autoregolazione renale

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 del volume ematico in 2 ore.**



© 2005 edi.ermes milano

Nell'ambito di autoregolazione (75 -180 mmHg): minime variazioni di **FER**, costanza di **VFG** e aumento del flusso urinario (**VU**). Incrementa l'escrezione di acqua e sodio (**diuresi e natriuresi pressoria**: controllo renale della P_A) grazie a modificazioni del riassorbimento. $P_A \rightarrow \downarrow$ riassorbimento H_2O e $Na^+ \rightarrow$ **diuresi e natriuresi**

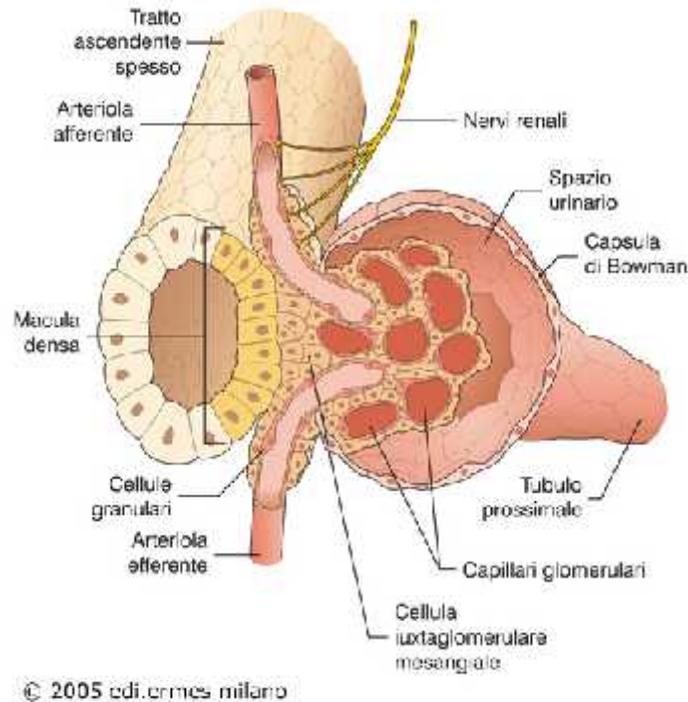
Meccanismi dell'autoregolazione renale:

- 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

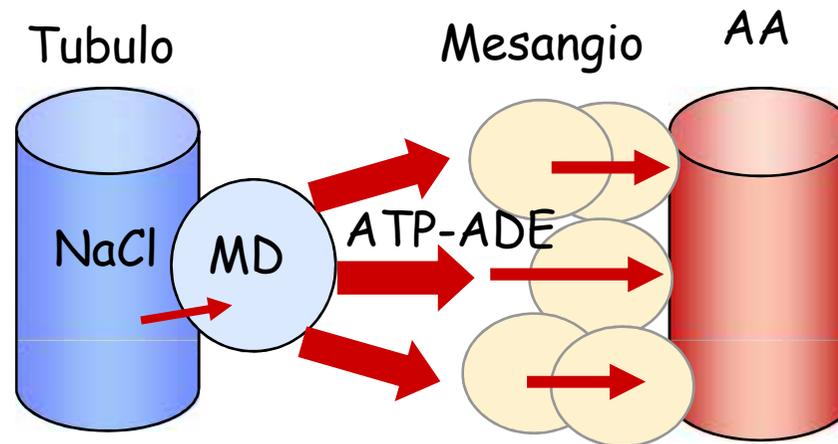
Feedback tubulo-glomerulare



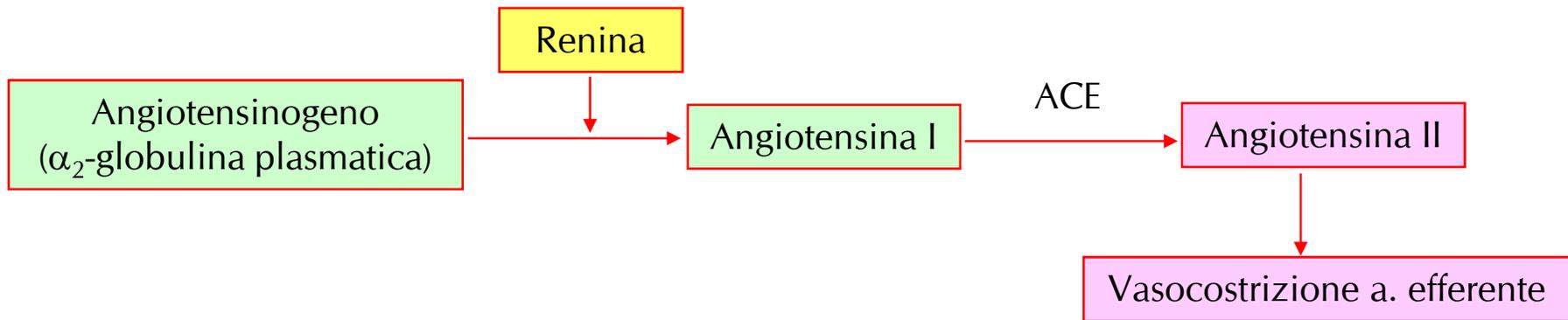
Macula densa sensibile a $[NaCl]$ tubulare

$P_A \rightarrow VGF \rightarrow NaCl$ alla MD

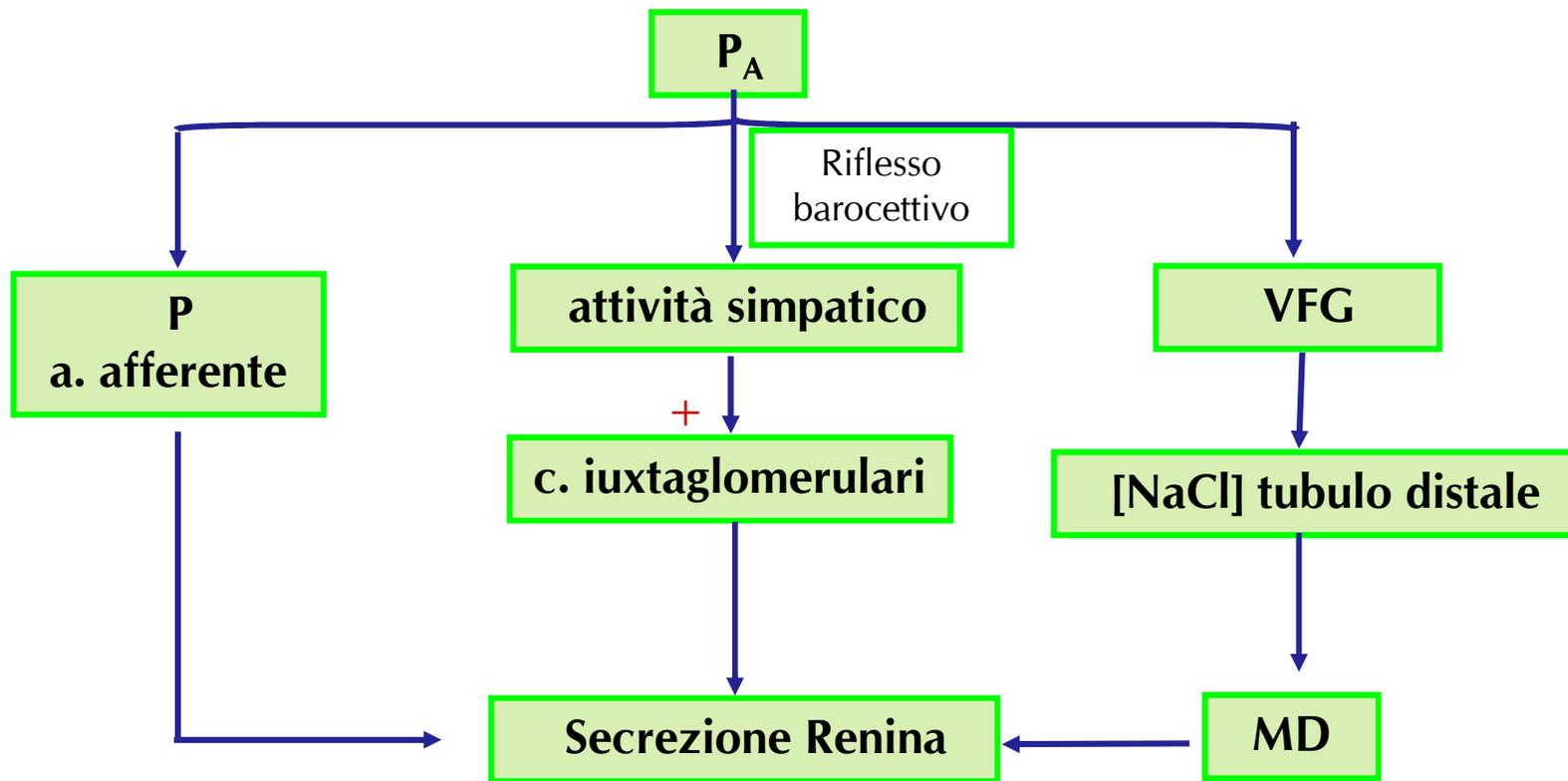
$P_A \rightarrow VFG \rightarrow NaCl$ alla MD



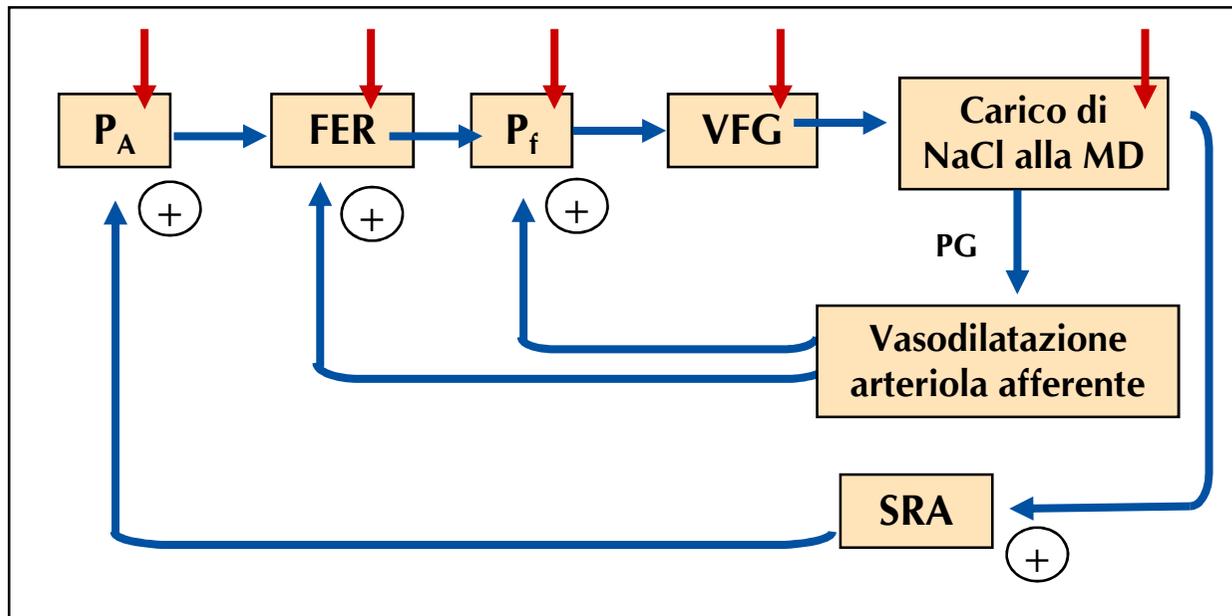
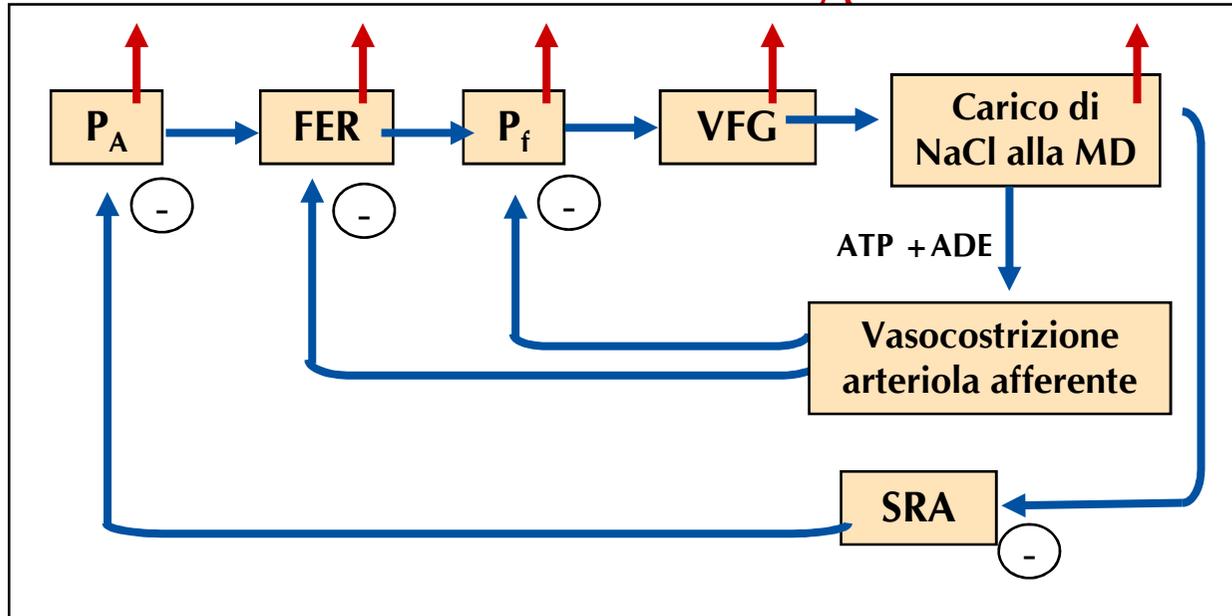
- $NaCl \rightarrow$ liberazione sostanze paracrine da MD: $ATP (P_2) + Adenosina (A_{1A}) \rightarrow$ vasocostrizione a. afferente + **produzione Renina (cellule iuxtaglomerulari)**
- $NaCl \rightarrow$ liberazione sostanze paracrine: $PGE_2 \rightarrow$ vasodilatazione a. afferente + produzione Renina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



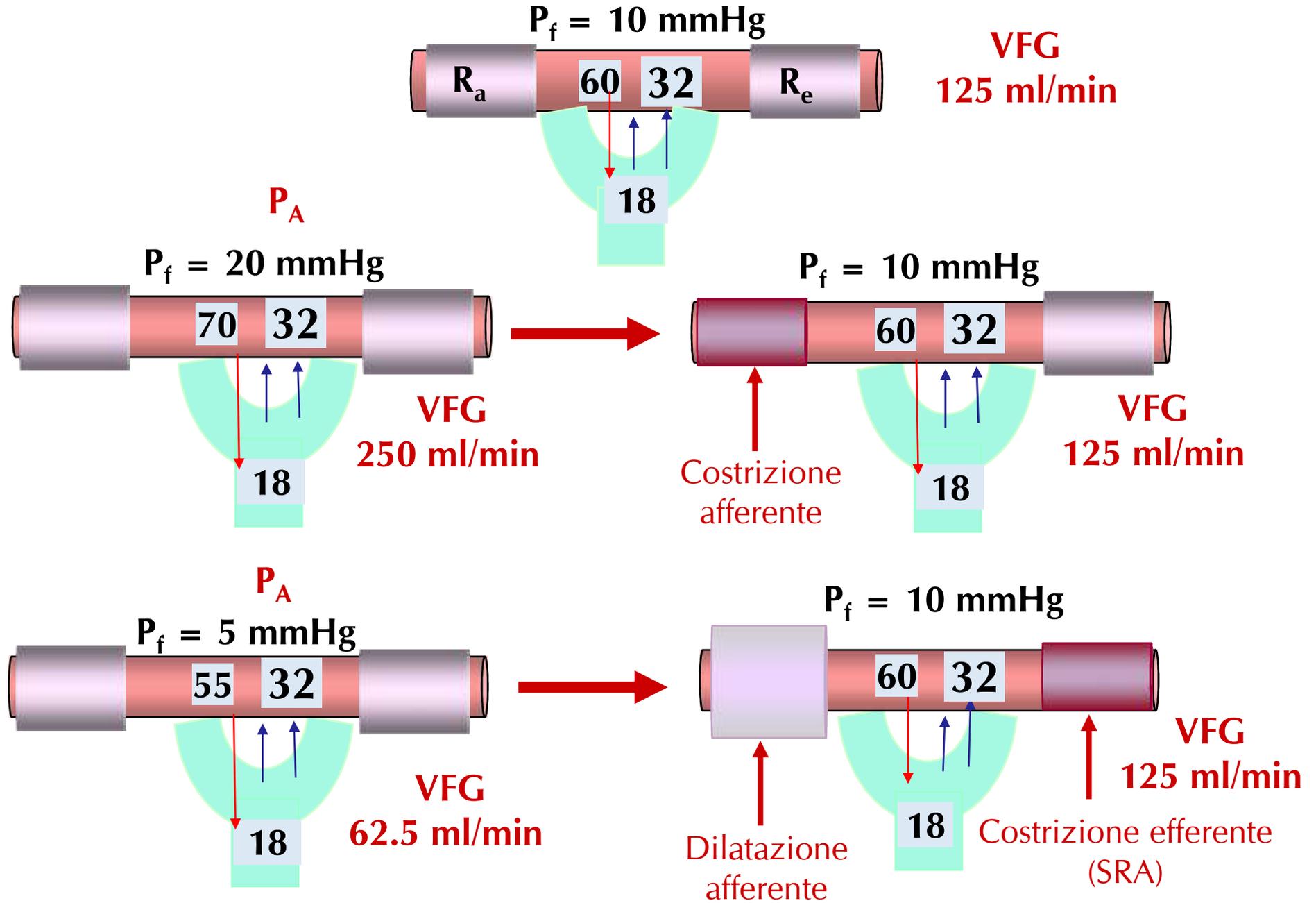
Meccanismi di rilascio della Renina in risposta a riduzione P arteriosa



Variazioni di P_A



Feedback tubulo-glomerulare

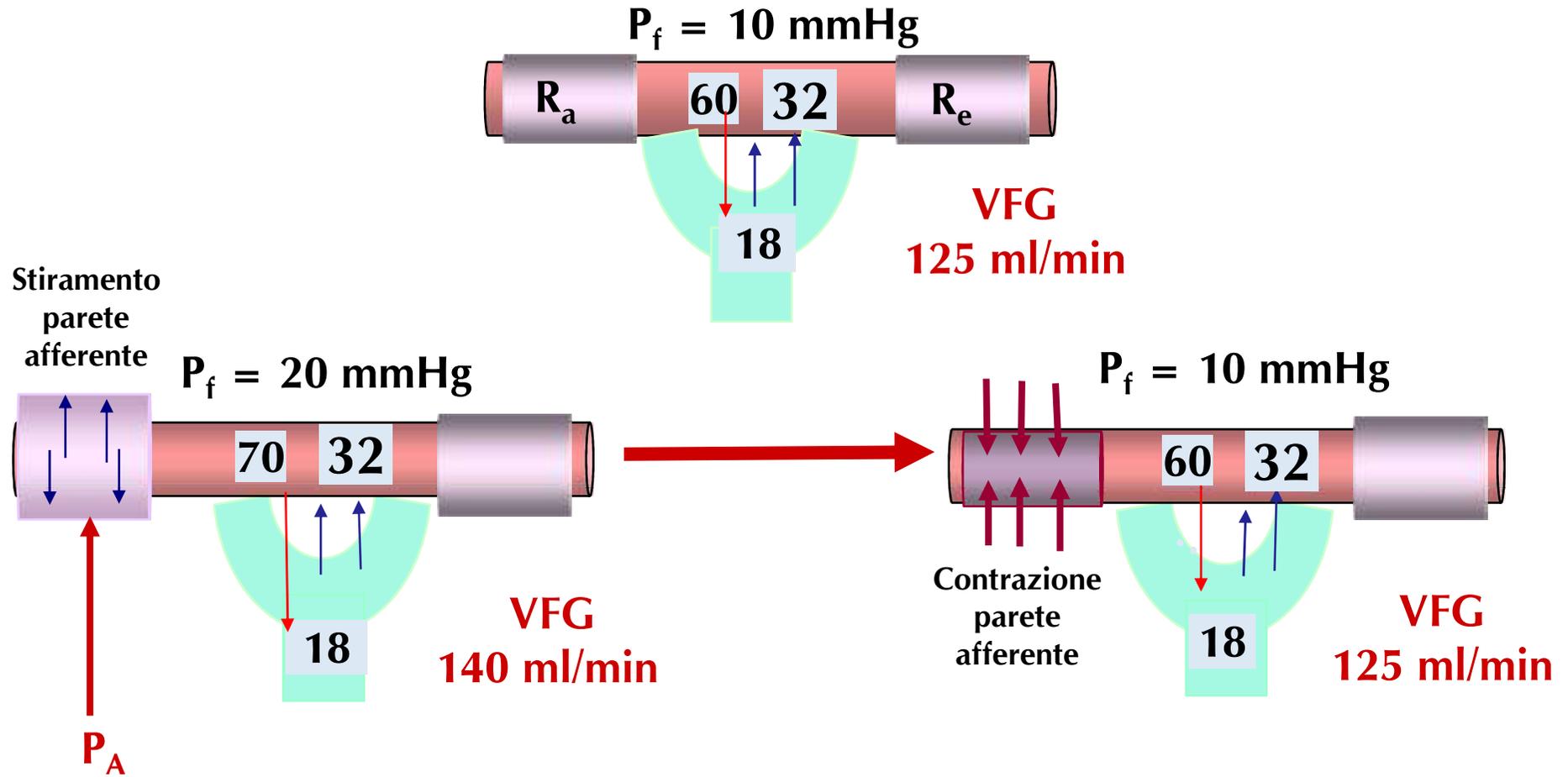


Feedback tubulo-glomerulare

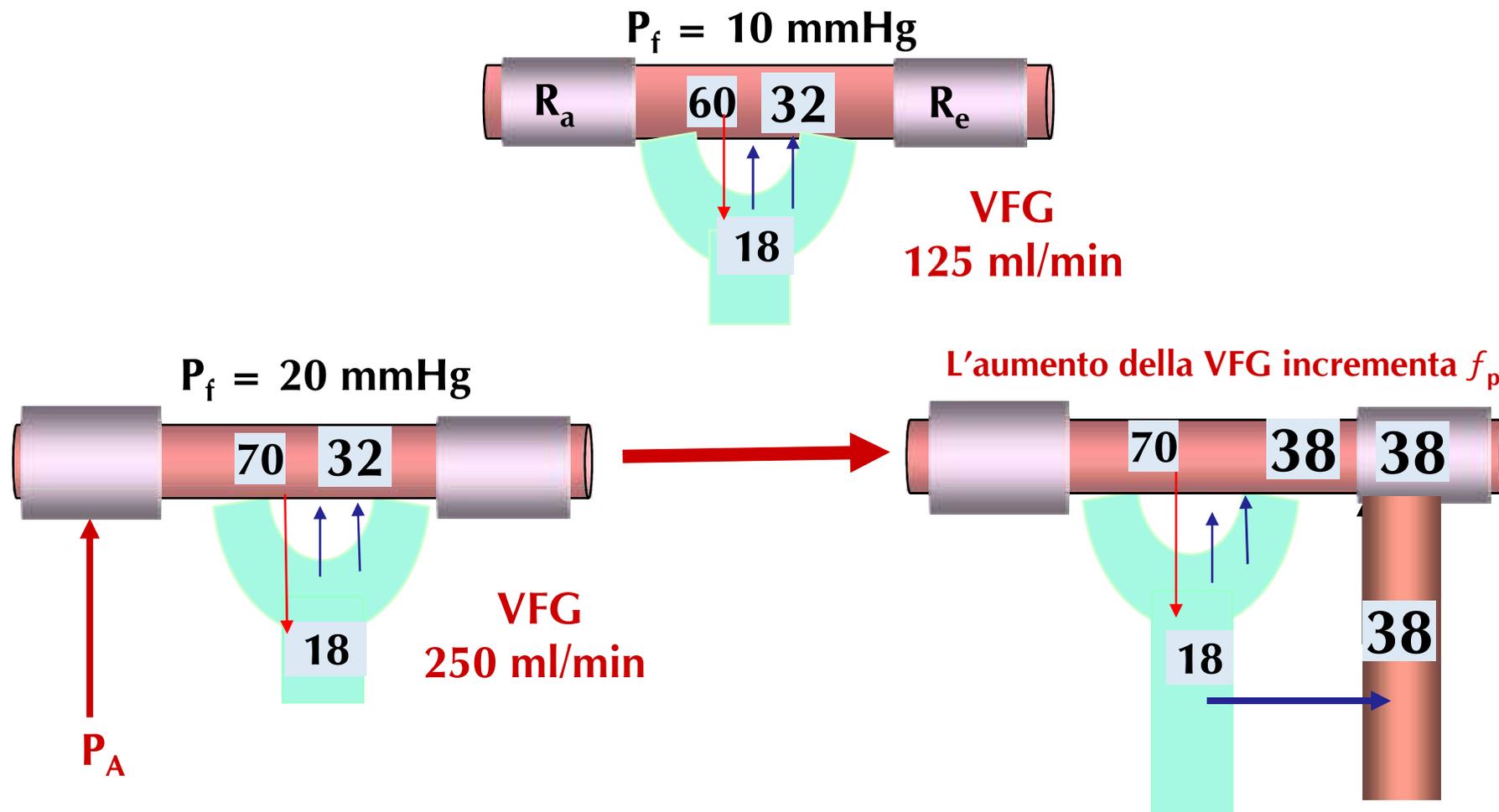
Per svolgere la funzione di autoregolazione, i reni sfruttano il meccanismo a feedback che lega le modificazioni della [NaCl] a livello della MD al controllo della resistenza delle arteriole renali. Questo meccanismo è di fatto specificamente diretto a stabilizzare l'apporto di NaCl al t. distale, dove si forma l'urina finale.

Le condizioni in cui il riassorbimento tubulare di NaCl prima della MD è aumentato (es. elevato apporto proteico o aumento della glicemia) o diminuito (es. avvelenamento da metalli pesanti come mercurio o elevate dosi di farmaci, come tetracicline), **favoriscono rispettivamente un aumento o una diminuzione del FER e della VFG aiutando a mantenere la normale velocità di escrezione di sodio e acqua.**

Effetto miogeno (Byliss)



Bilancio glomerulo-tubulare (effetto della P colloidale-osmotica)



In seguito ad aumenti della VFG il flusso tubulare a valle è riportato alla norma, per aumento del riassorbimento, evitando variazioni ampie del flusso nei tubuli distali quando varia la P_A