

Rene e bilancio idrico-salino

Alterazioni del bilancio idrico sono in genere conseguenza di squilibri nell'introduzione ed escrezione di acqua ed elettroliti.

Disfunzione	Causa	Alterazione	Effetti
Disidratazione isotonica	↑Perdita acqua + NaCl (sudorazione intensa, vomito, diarrea, uso diuretici, alterazioni patologiche della funzione renale)	↓LEC	↓volemia collasso cardio-circolatorio
Disidratazione ipertonica	↑Perdita acqua (aumento perspirazio insensibilis nella febbre, ipertermia, iperventilazione)	↓LIC	
Disidratazione ipotonica	↑Perdita NaCl	↑LIC	conseguenza più grave edema cerebrale
Iperidratazione isotonica	↑Assunzione acqua + NaCl ↓ Diuresi	↑LEC	↑volemia edema
Iperidratazione ipertonica	↑Assunzione NaCl ingestione acqua di mare	↓LIC e ↑LEC	↑diuresi → ↓volemia collasso cardio-circolatorio
Iperidratazione ipotonica	↑Assunzione acqua	↑LIC	conseguenza più grave edema cerebrale

- NaCl 9 g /1000
- 58,5 g/mole
- $9 \text{ g} / 58,5 = 0,154 \text{ mol}$
- $2 * 0,154 = 0,308$
- $308 * 19,3 = 5944 \text{ mmHg}$ ($C * R * T$, van't Hoff)
- Coefficiente osmotico = 0,93 (non tutte le particelle partecipano perché legate)
- $308 * 0,93 = 286 \text{ mOsm/litro}$
- Valore della pressione oncotica che differenzia (20 mmHg)

- 3 % urea, glucosio passano le membrane e hanno effetti osmotici insignificanti
- Extracellulare: 94 % Sodio ed anioni (bicarbonato e cloro) hanno significato osmotico
- Intracellulare: 50% K

- Il controllo dell'osmolarità (~ 300 mOsm/l) e del volume del LEC dipende dalla capacità del rene di eliminare o trattenere acqua, indipendentemente dai soluti (principalmente NaCl).
- In caso di ipo-osmolarità del LEC (eccesso di acqua), il rene elimina l'acqua in eccesso. Riassorbimento soluti $>$ riassorbimento acqua \rightarrow urina diluita (ipo-osmotica, fino a 50 mOsm/l).
- In caso di iper-osmolarità del LEC (carenza di acqua), il rene elimina meno acqua. Riassorbimento acqua $>$ riassorbimento soluti \rightarrow urina concentrata (iper-osmotica, fino a 1200 mOsm/l).
- 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.
- La quantità di soluti da eliminare è **~600 mOsm/dì**
- La concentrazione massima dell'urina è **1200 mOsm/l**
- Il volume minimo di urina, che può essere eliminato giornalmente (**volume obbligatorio**):

$$\frac{600 \text{ mOsm/dì}}{1200 \text{ mOsm/l}} = 0.5 \text{ l/dì}$$

Clearance di tutti i soluti = Clearance osmolare (C_{osm}) : volume di plasma completamente depurato dai soluti osmoticamente attivi, nell'unità di tempo.

$$C_{osm} = \frac{U_{osm} \times V}{P_{osm}} = \frac{600 \text{ mOsm/dì}}{300 \text{ mOsm/l}} = 2 \text{ l/dì}$$

Condizioni fondamentali per formazione urina concentrata:

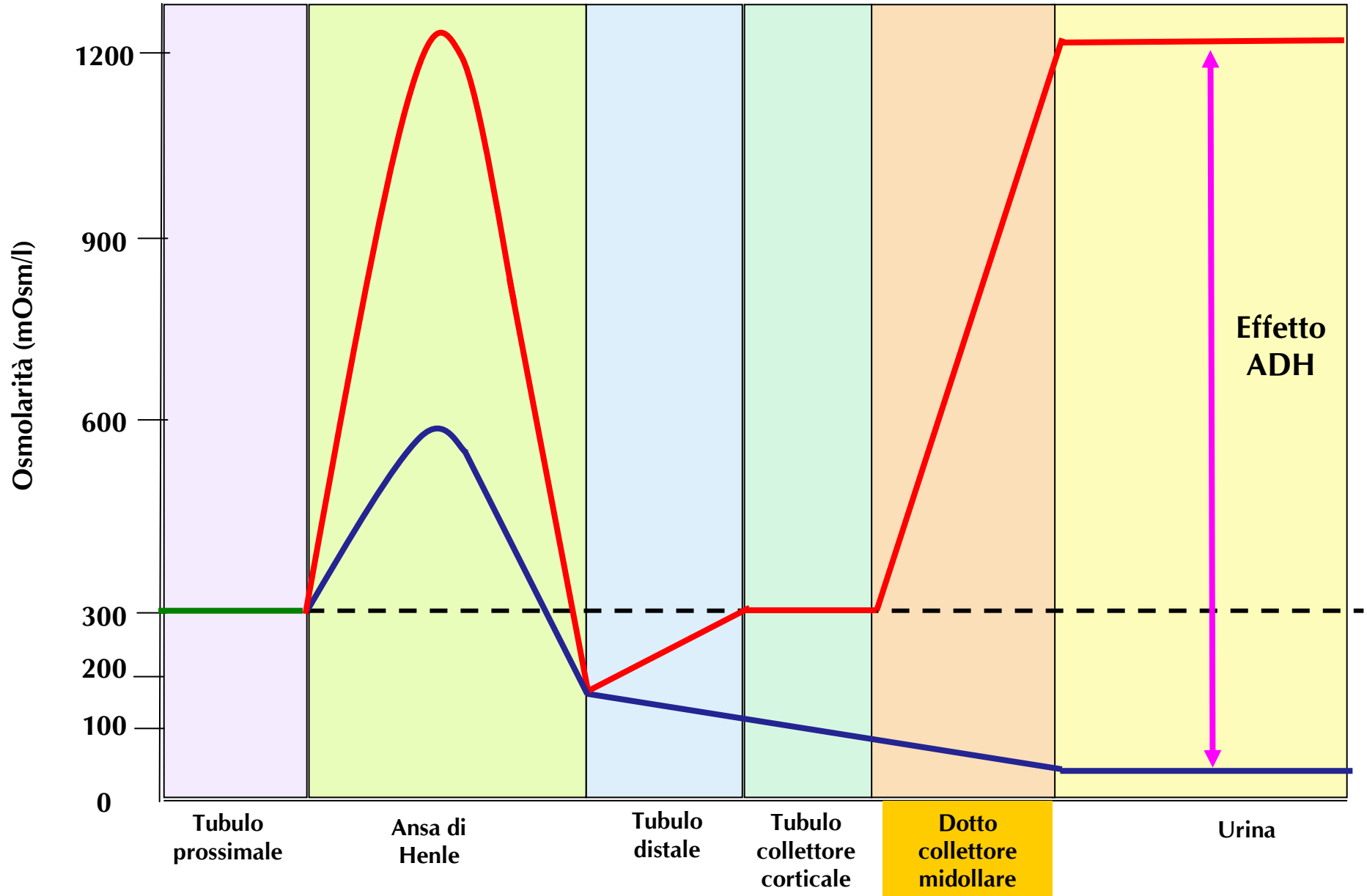
- ❖ Creazione di iper-osmolarità nell'interstizio midollare (fornisce il gradiente osmotico per il riassorbimento di acqua)
- ❖ Elevati livelli di ADH (aumenta permeabilità nefrone distale all'acqua)

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'acqua può essere regolata (**ADH**).

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

Modificazioni di osmolarità lungo il nefrone

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



Limiti massimi:

- 1200 mosm 1040 peso specifico 0,2 ml/min
- 100 mosm 1002 peso specifico 20 ml/min

Analisi quantitativa della capacità renale di concentrare e di diluire le urine (prove)

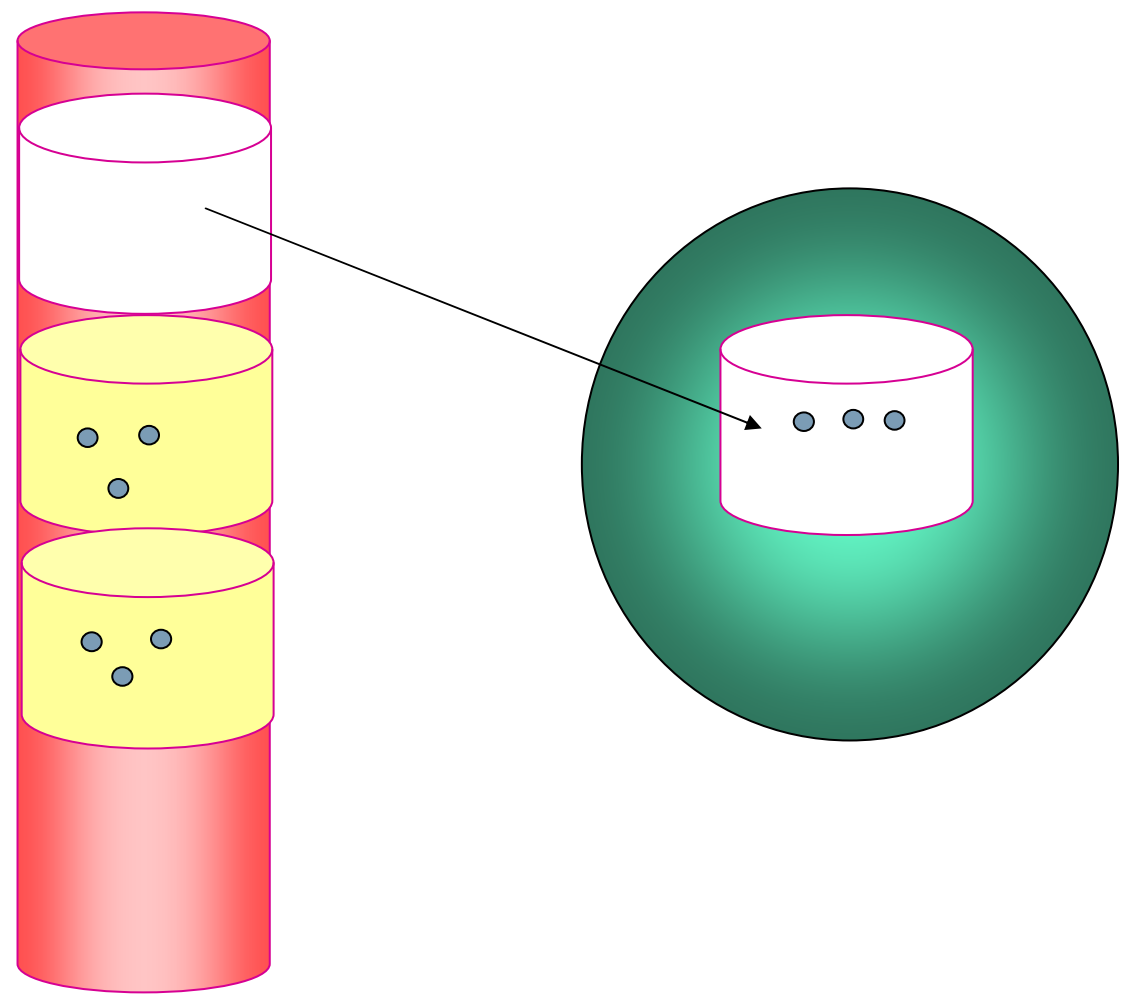
Clearance osmolare

$$Cl_{osm} = \frac{U_{osm} * V_{osm}}{P_{osm}}$$

- se $P_{osm} = U_{osm}$, allora $Cl_{osm} = V_{osm}$ (= 1,5L/die, 1 ml/min)
- se $U_{osm} > P_{osm}$, allora $Cl_{osm} > V_{osm}$ (> 1 ml/min)
- se $U_{osm} < P_{osm}$, allora $Cl_{osm} < V_{osm}$ (> 1 ml/min)

Sangue
300 mosm/L

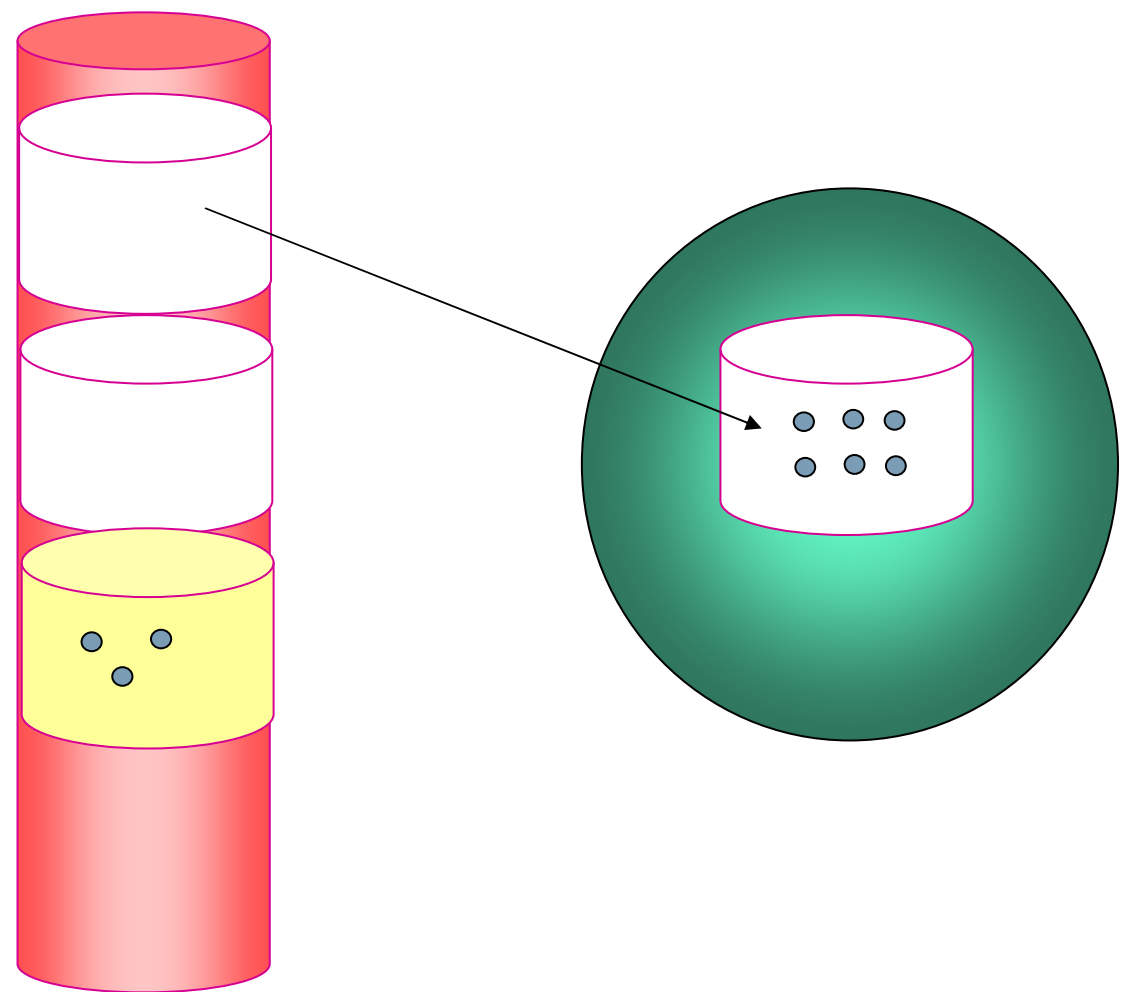
Urine
300 mosm/L



In queste condizioni il volume di plasma depurato equivale al volume di urine. Se in 1 min = 1 ml urine: la clearance è di 1 ml di plasma

Sangue
300 mosm/L

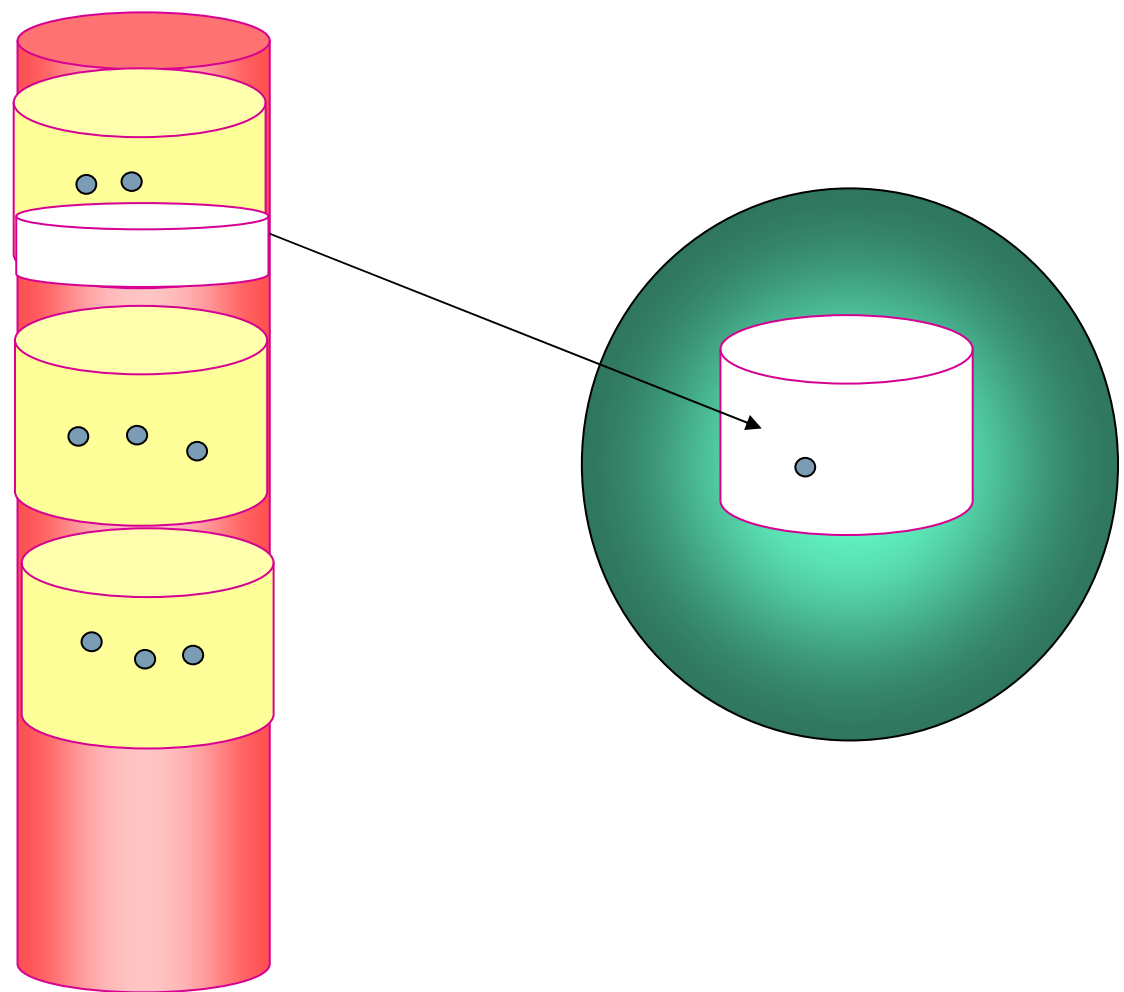
Urine
600 mosm/L



In queste condizioni il volume di plasma depurato è il doppio del volume di urine. Se in 1 min = 1 ml urine: la clearance è di 2 ml di plasma

Sangue
300 mosm/L

Urine
100 mosm/L



In queste condizioni il volume di plasma depurato è un terzo del volume di urine. Se in 1 min = 1 ml urine: la clearance è di 0,33 ml di plasma

Clearance dell'acqua libera

$$Cl_{H_2O} = V_{\text{urinario}} - V_{\text{plasma depurato dei soluti}}$$

$$Cl_{H_2O} = V_{\text{urinario}} - Cl_{\text{osm}}$$

$$Cl_{H_2O} = V_u - \frac{(U_{\text{osm}} * V_{\text{urin}})}{P_{\text{osm}}}$$

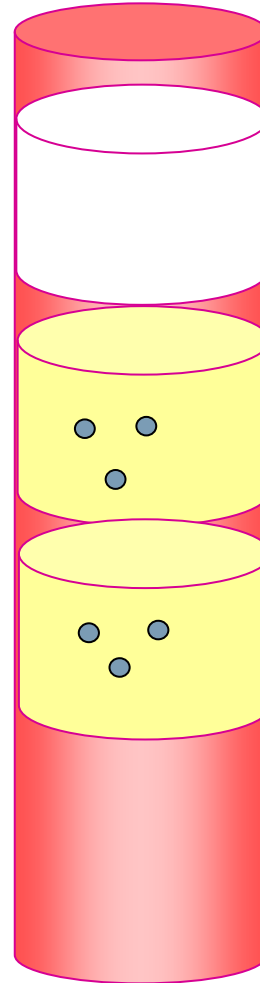
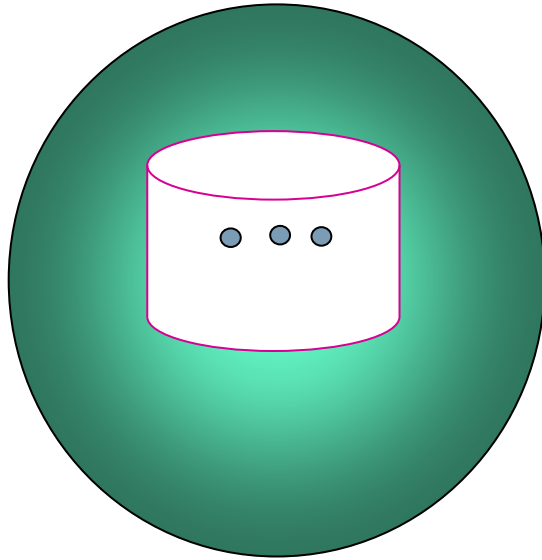
$$V_u > \frac{(U_{\text{osm}} * V_{\text{urin}})}{P_{\text{osm}}} \text{ acqua eliminata}$$

$$V_u < \frac{(U_{\text{osm}} * V_{\text{urin}})}{P_{\text{osm}}} \text{ acqua trattenuta}$$

V_u

-

V_{depurato} (clearance)



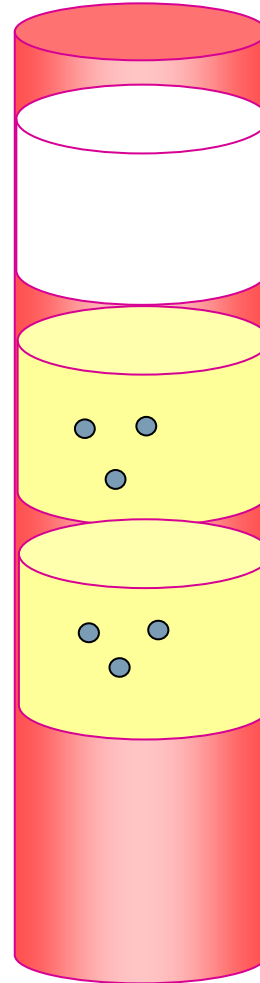
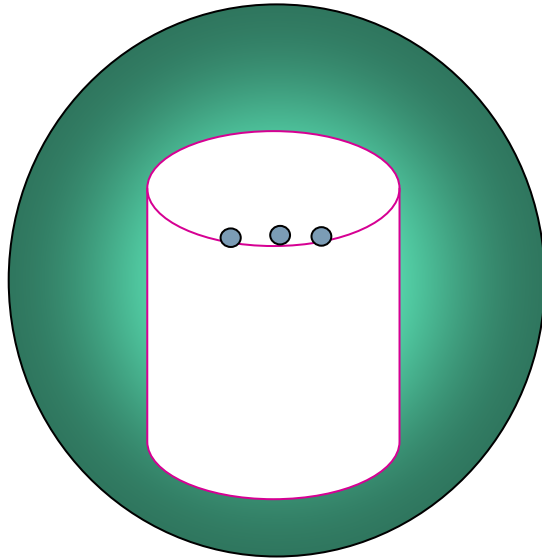
Urine isoosmotiche

acqua libera = 0

V_u

>

V_{depurato} (clearance)



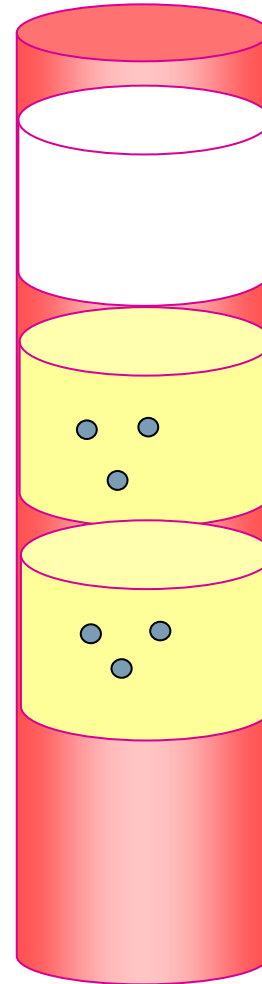
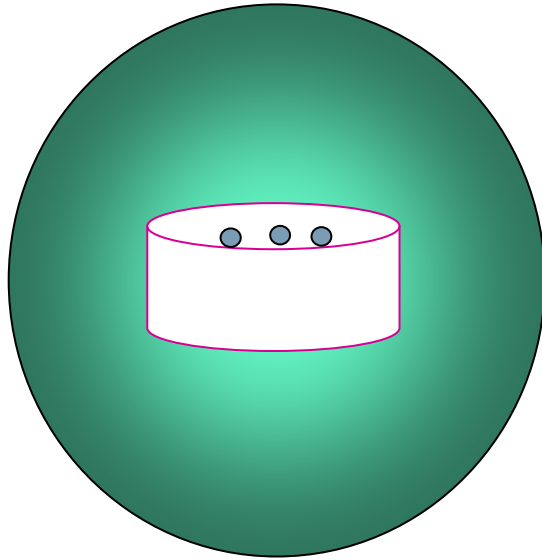
Urine ipoosmotiche

acqua libera = +++

V_u

<

V_{depurato} (clearance)



Urine iperosmotiche

acqua libera = ----

- L'iper-osmolarità della midollare è creata e mantenuta da **meccanismi controcorrente**, che dipendono dall'organizzazione anatomica dell'ansa di Henle (nefroni iuxtamidollari) e dei vasa recta (i capillari peritubulari della midollare renale).
- L'iper-osmolarità della midollare si genera grazie al maggior riassorbimento di NaCl rispetto all'acqua.

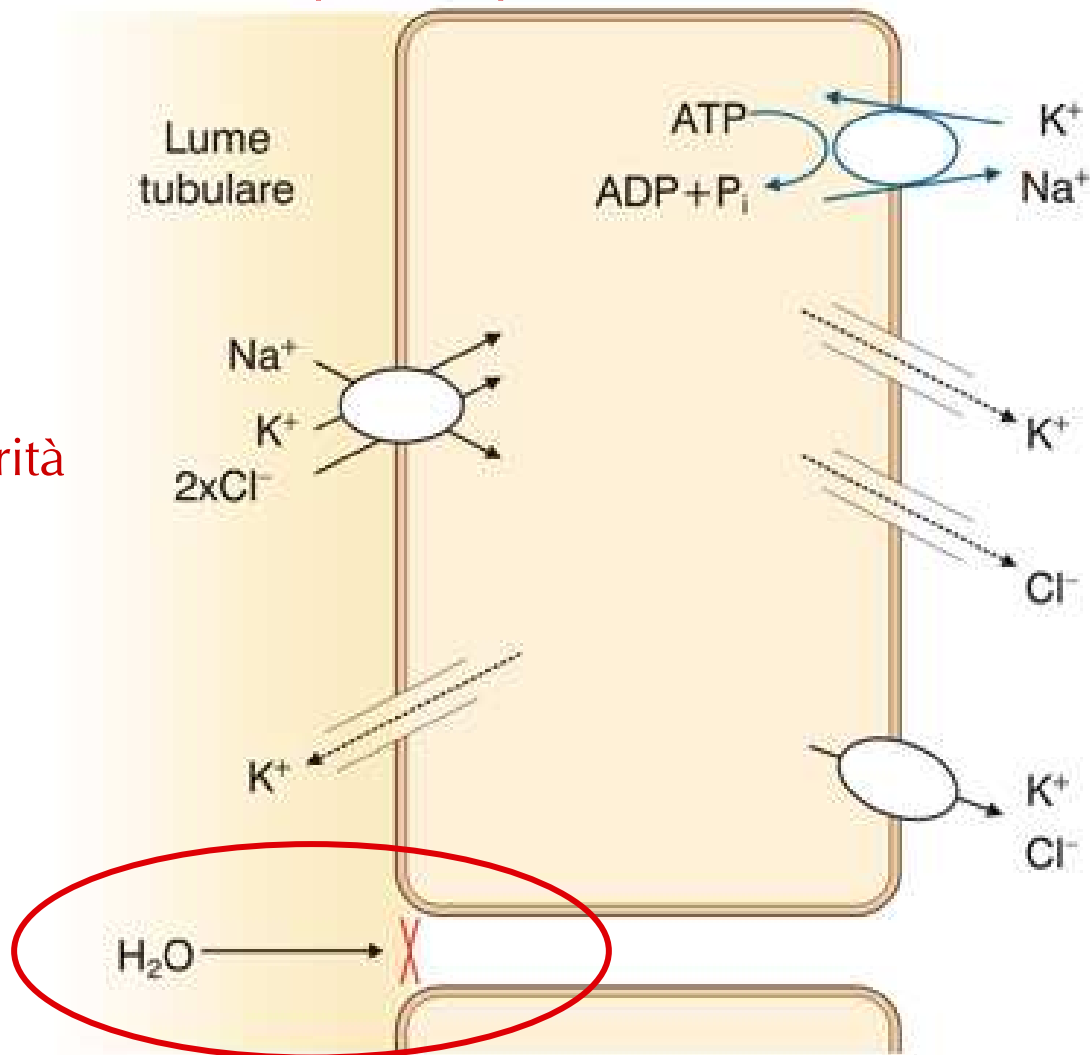
Fattori che determinano l'iper-osmolarità della midollare:

- **Branca ascendente ansa di Henle:** impermeabile all'acqua
 - segmento sottile: riassorbimento passivo NaCl.
 - segmento spesso: riassorbimento attivo NaCl (simporto $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$, guidato dal gradiente elettrochimico del Na^+), senza riassorbimento acqua
- **Branca discendente ansa di Henle:** permeabilità all'acqua e all'urea, no riassorbimento NaCl.
- **Dotti collettori:** riassorbimento NaCl.
- **Dotti collettori midollare interna:** riassorbimento urea.

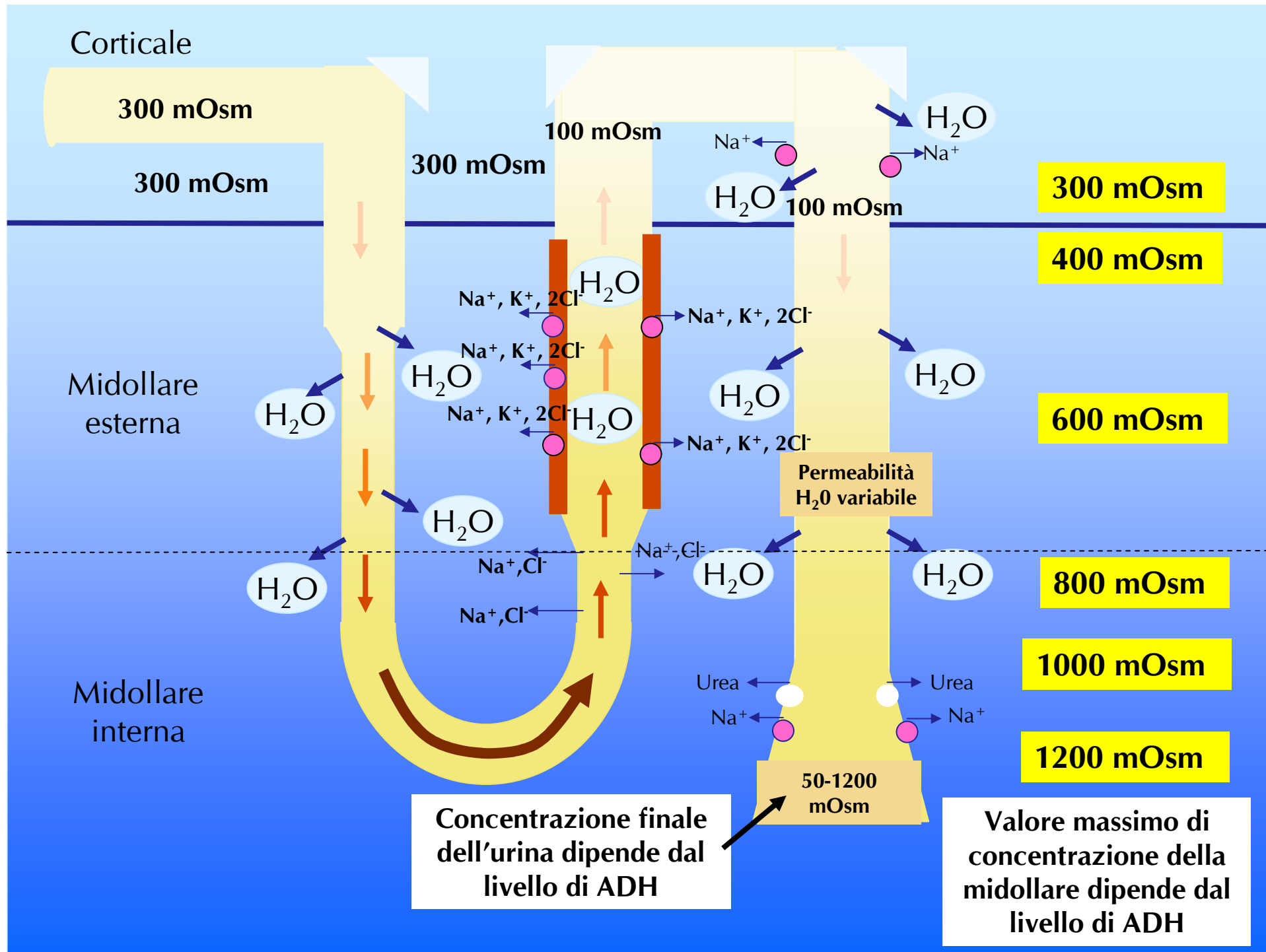
Branca ascendente - Ansa di Henle

Separa acqua e soluti

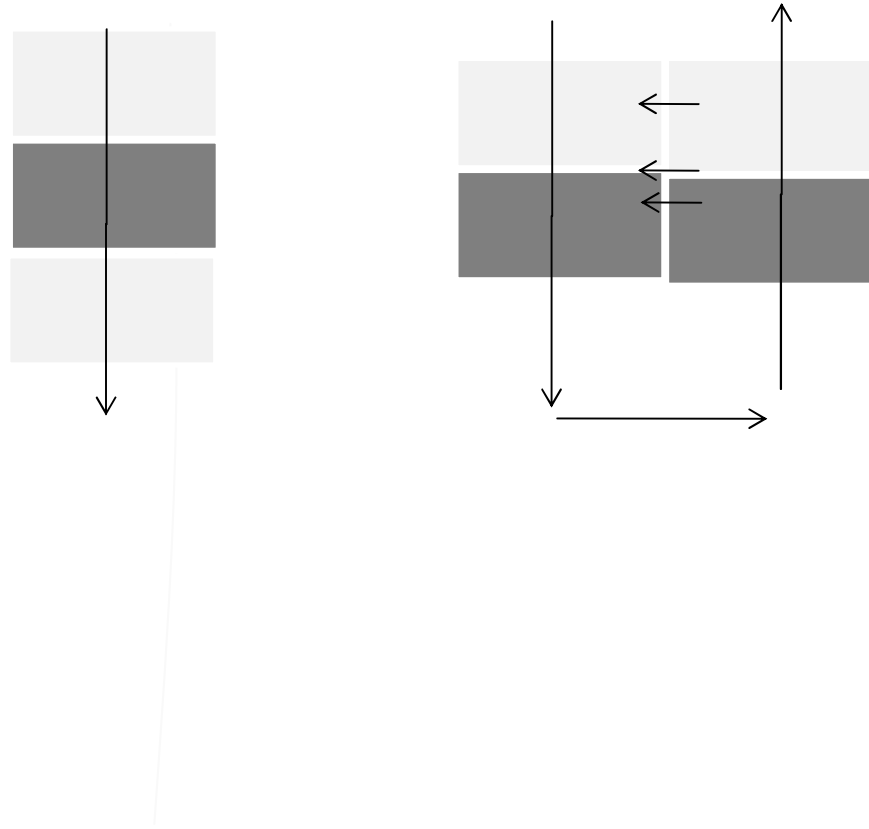
↓ Osmolarità

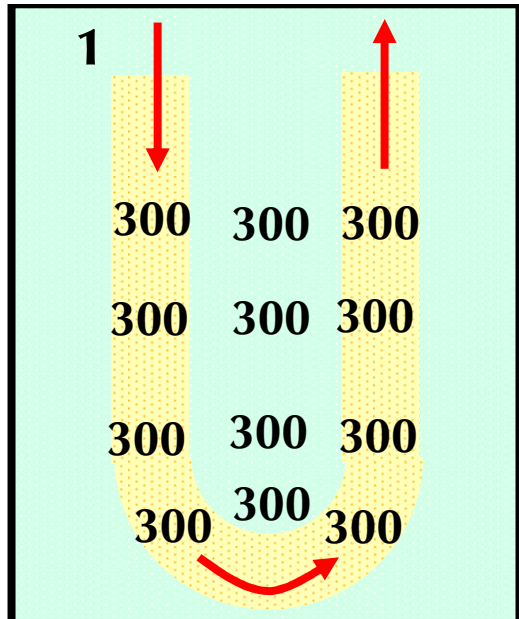


↑ Osmolarità

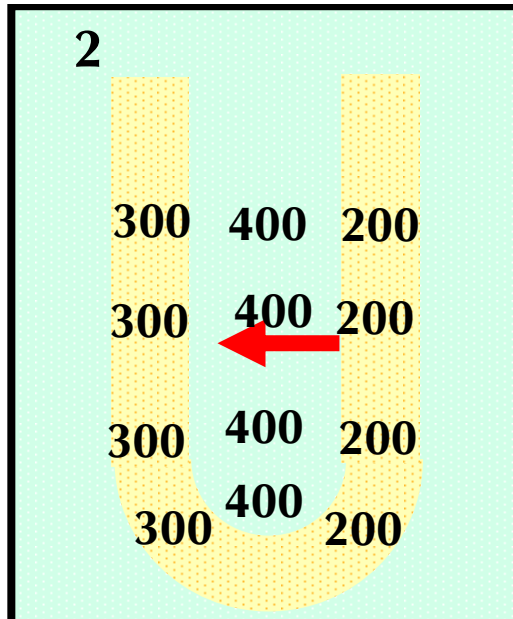


Meccanismo a controcorrente

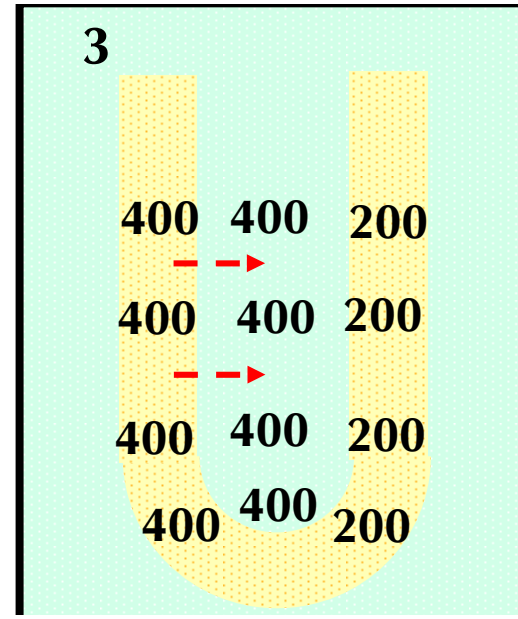




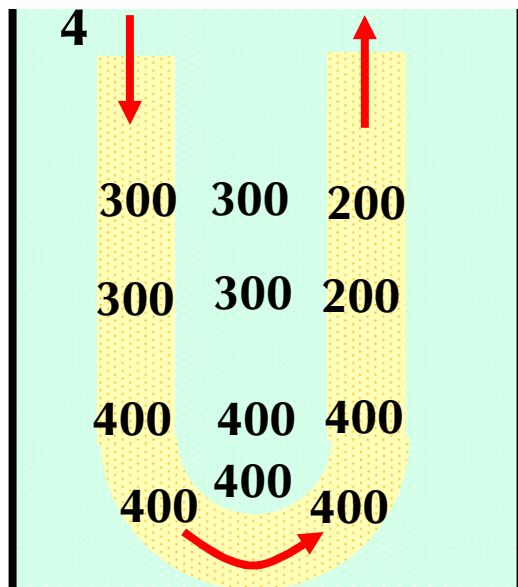
Tubulo ripieno di liquido iso-osmotico



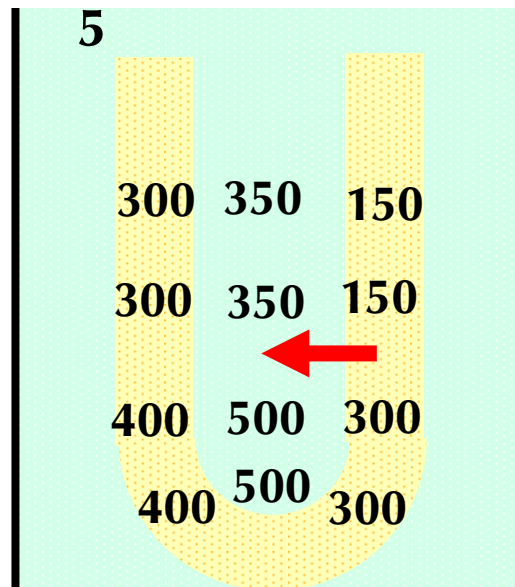
Singolo effetto della pompa crea gradiente di 200 mOsm



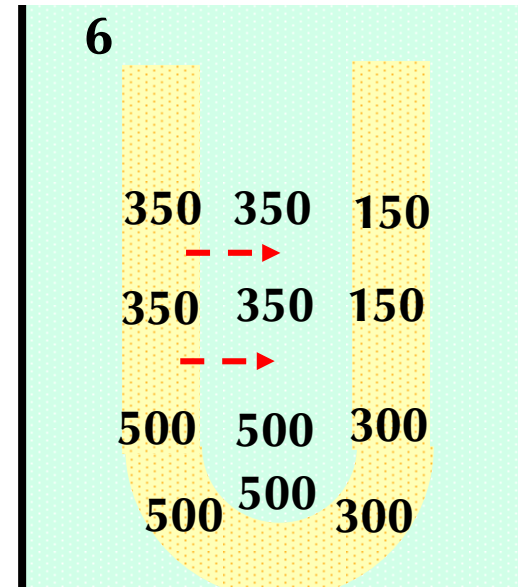
Si raggiunge equilibrio branca discendente - interstizio



Flusso di liquido nuovo dal tubulo prossimale

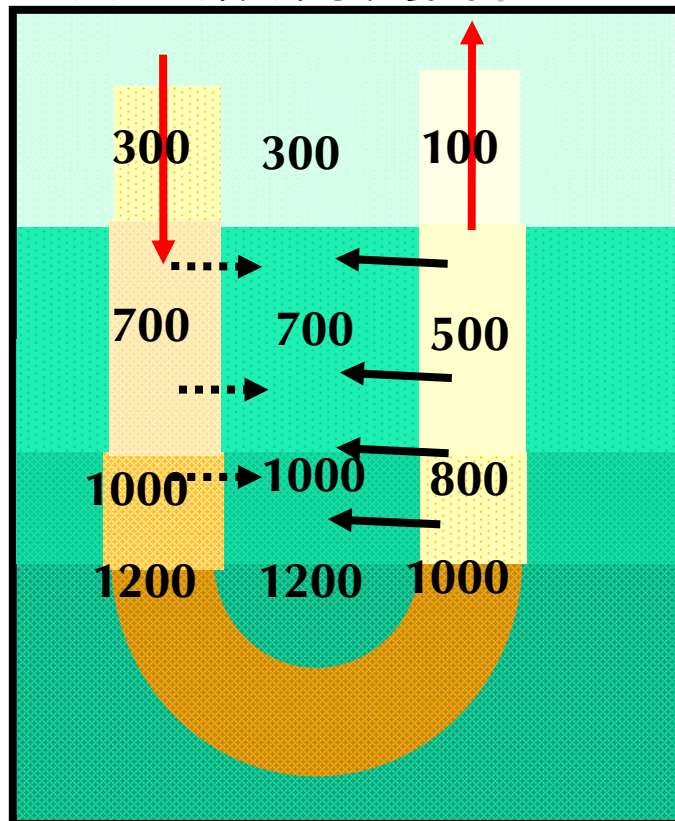


Pompa crea gradiente 200 mOsm

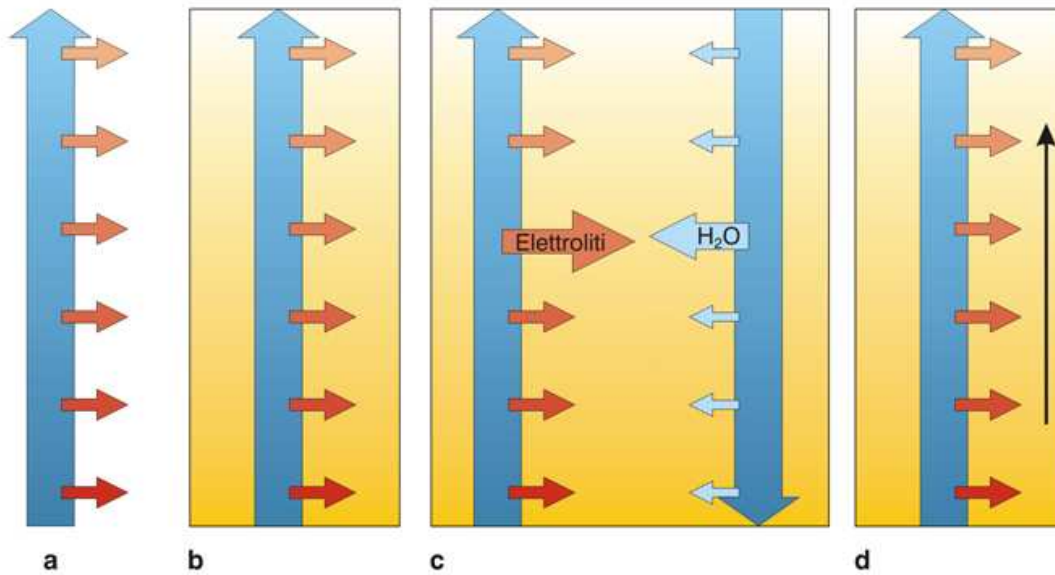


Si raggiunge equilibrio branca discendente - interstizio

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



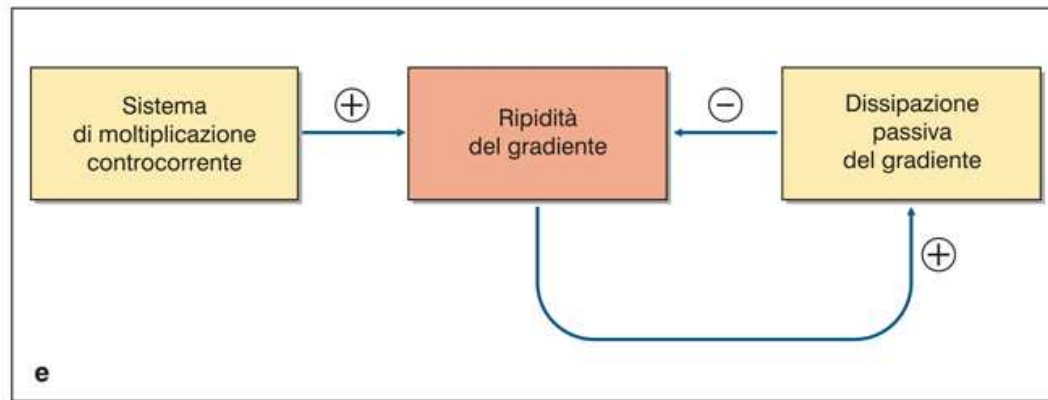
- NaCl riassorbito dalla branca ascendente dell'ansa di Henle si aggiunge continuamente a nuovo NaCl "moltiplicando" la concentrazione nell'interstizio della midollare.
- Il massimo valore di concentrazione nell'interstizio (1200 mOsm) dipende dall'ADH che influenza il riassorbimento di NaCl ed urea.



a) Branca ascendente ansa di Henle: riassorbimento soluti non seguiti da H_2O → osmolarità decrescente.

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

c) Branca discendente: riassorbimento H_2O → osmolarità crescente.



© 2005 edi.ermes milano

Il ciclo a-b-c si ripete (**moltiplicazione controcorrente**) e porta ad un progressivo aumento dell'osmolarità all'inizio della branca ascendente e del gradiente di osmolarità nell'interstizio.

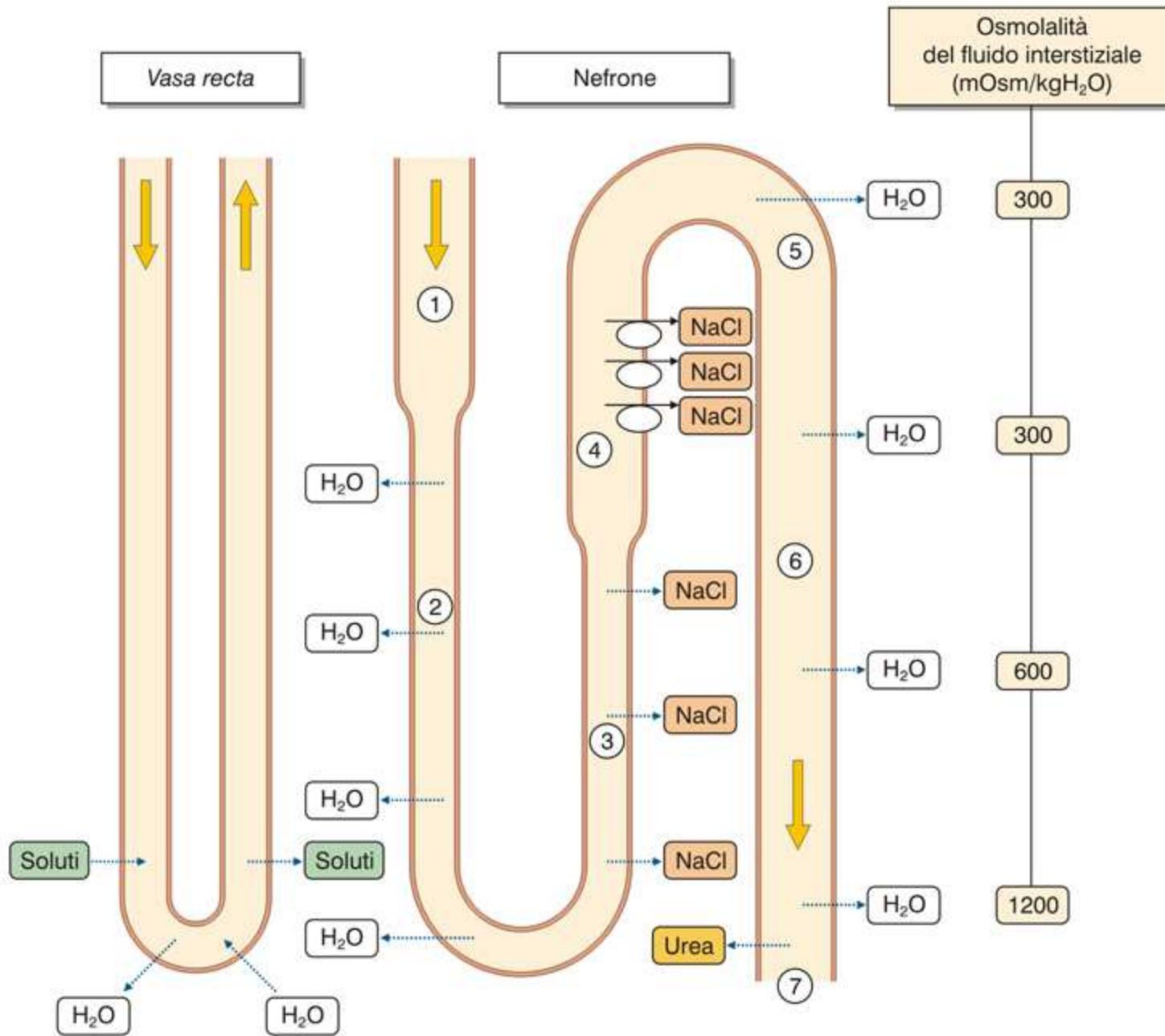
d-e) Il sistema raggiunge l'equilibrio quando la tendenza alla dissipazione passiva del gradiente nell'interstizio (soluti verso la corticale, H_2O verso la midollare) controbilancia il meccanismo di moltiplicazione controcorrente.

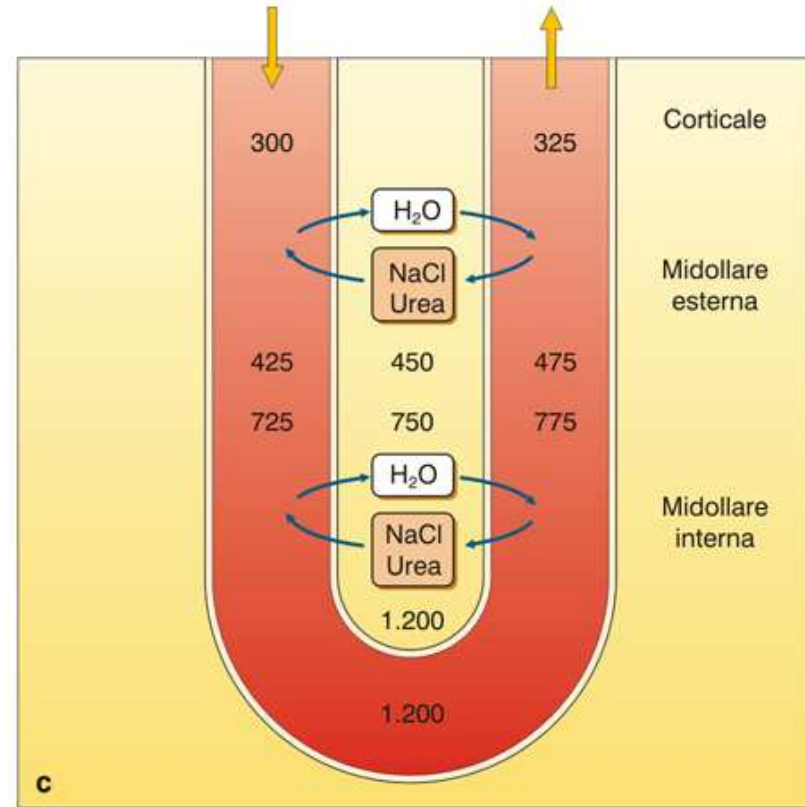
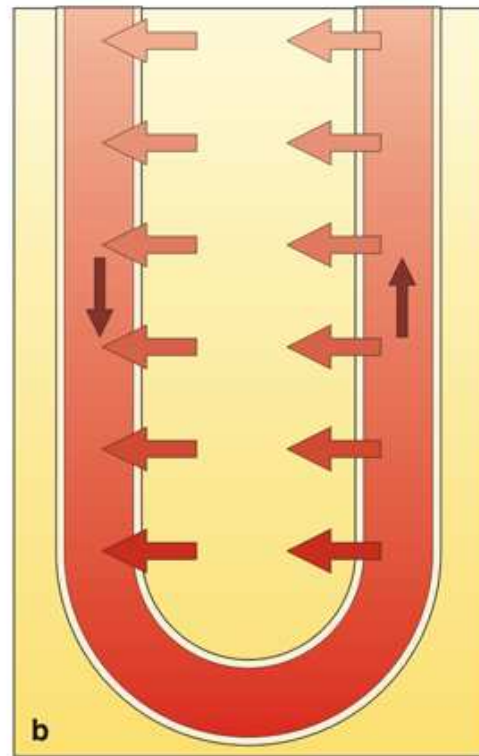
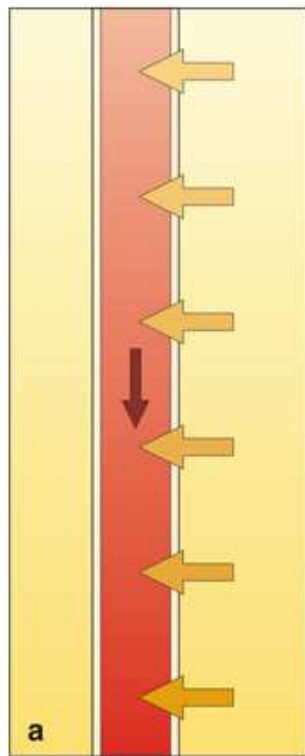
Mantenimento iper-osmolarità midollare

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

- E' solo il 2% del FER
- I vasa recta funzionano da scambiatori controcorrente

La massima capacità di concentrazione dell'urina è ridotta da aumenti di flusso midollare .

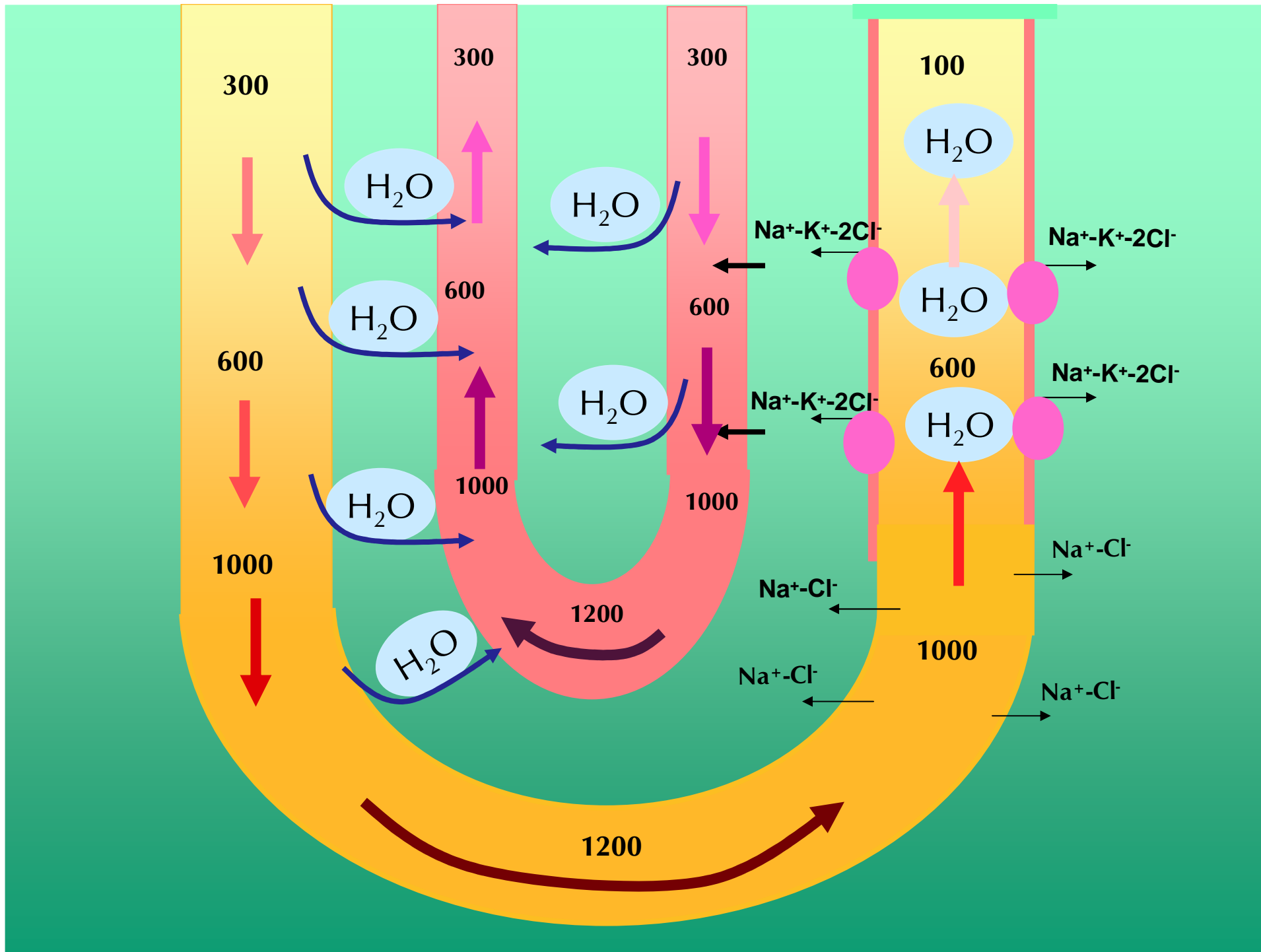




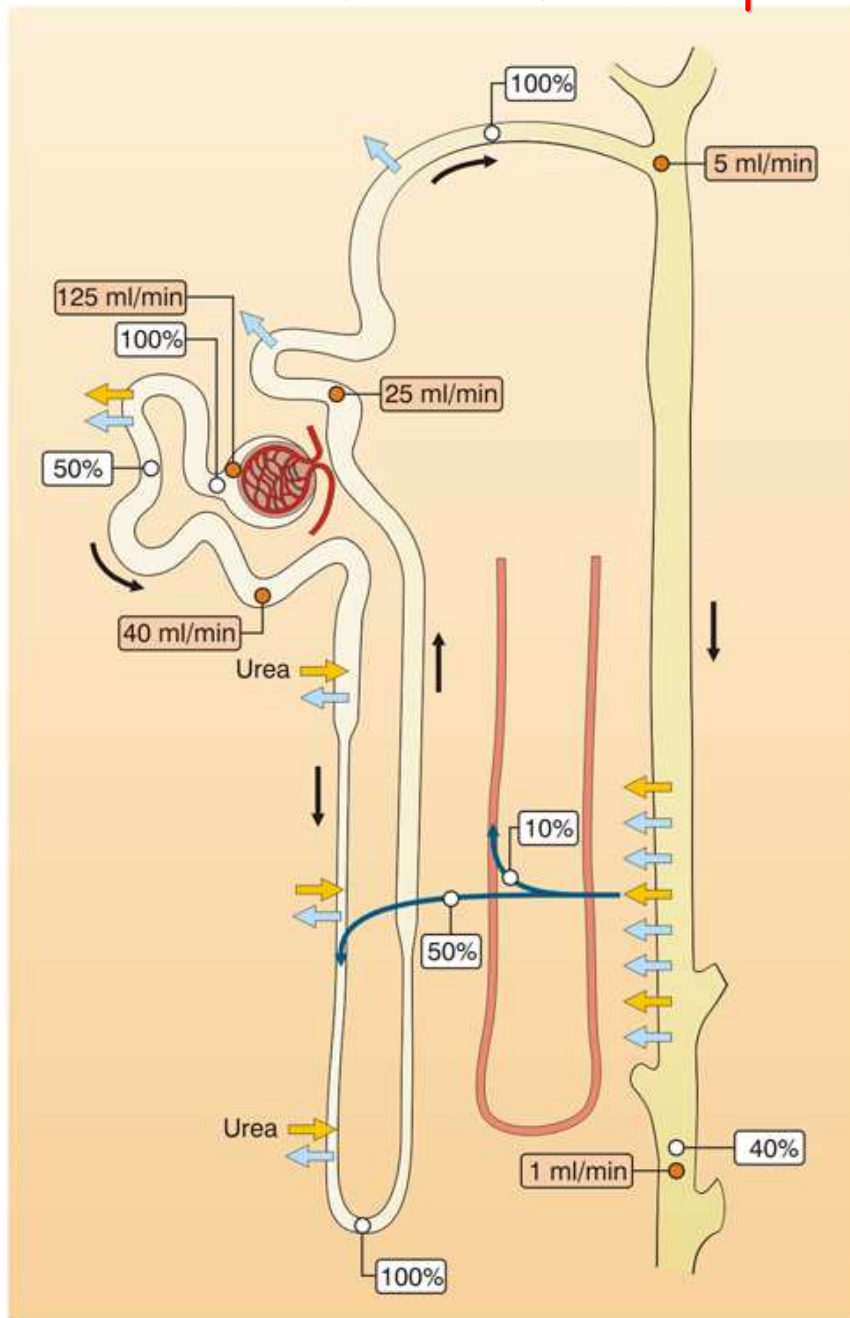
© 2005 edi.ermes milano

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

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



Contributo dell'urea all' iperosmolarità



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, urea si concentra in seguito a riassorbimento H_2O (controllato da ADH).

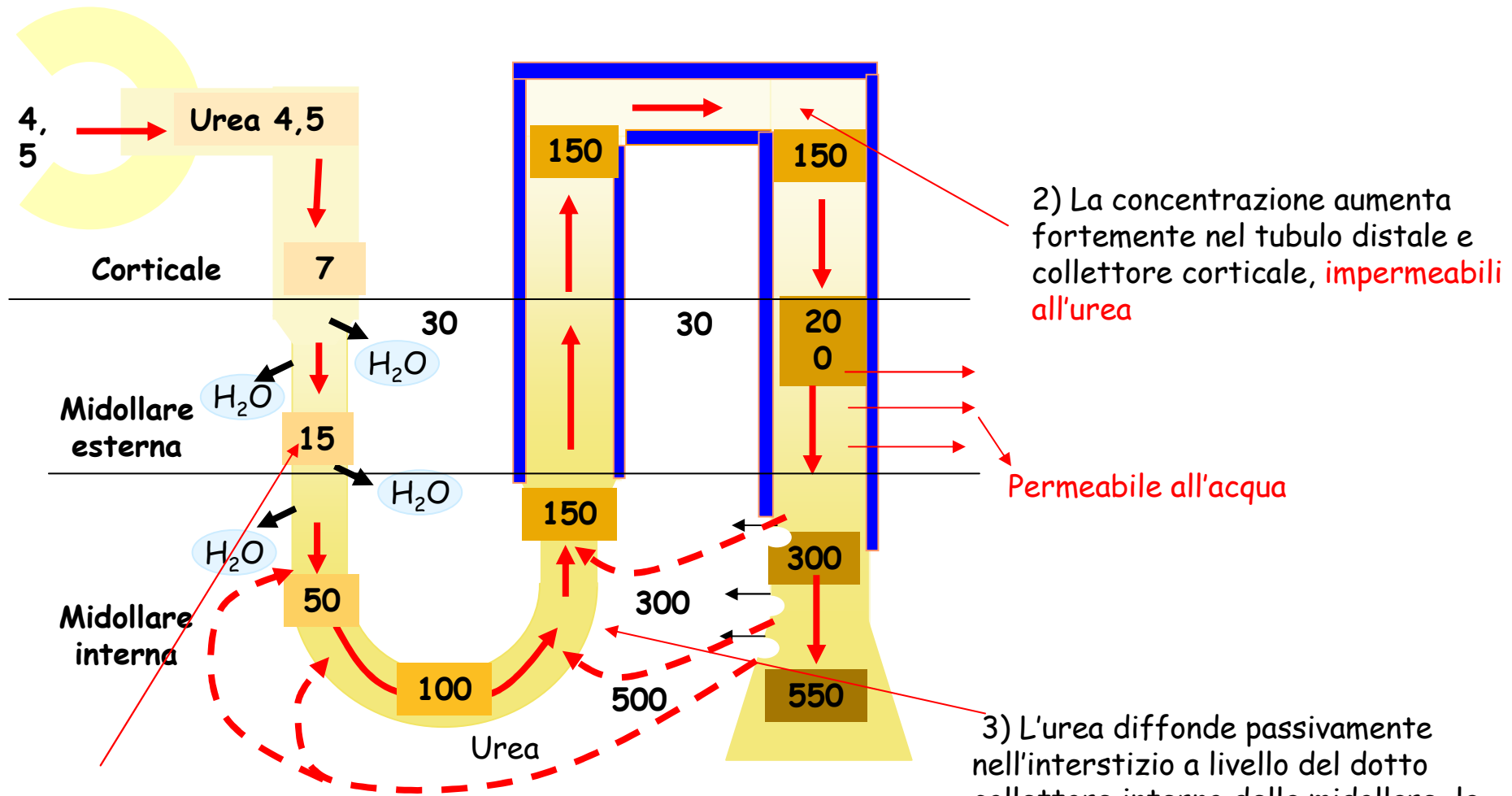
Dotto collettore midollare interna: ADH aumenta permeabilità H_2O + urea. Riassorbimento urea (~60%) contribuisce, per circa la metà, all'osmolarità finale dell'interstizio.

10% drenato dai vasa recta

50% riassorbito nell'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).

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

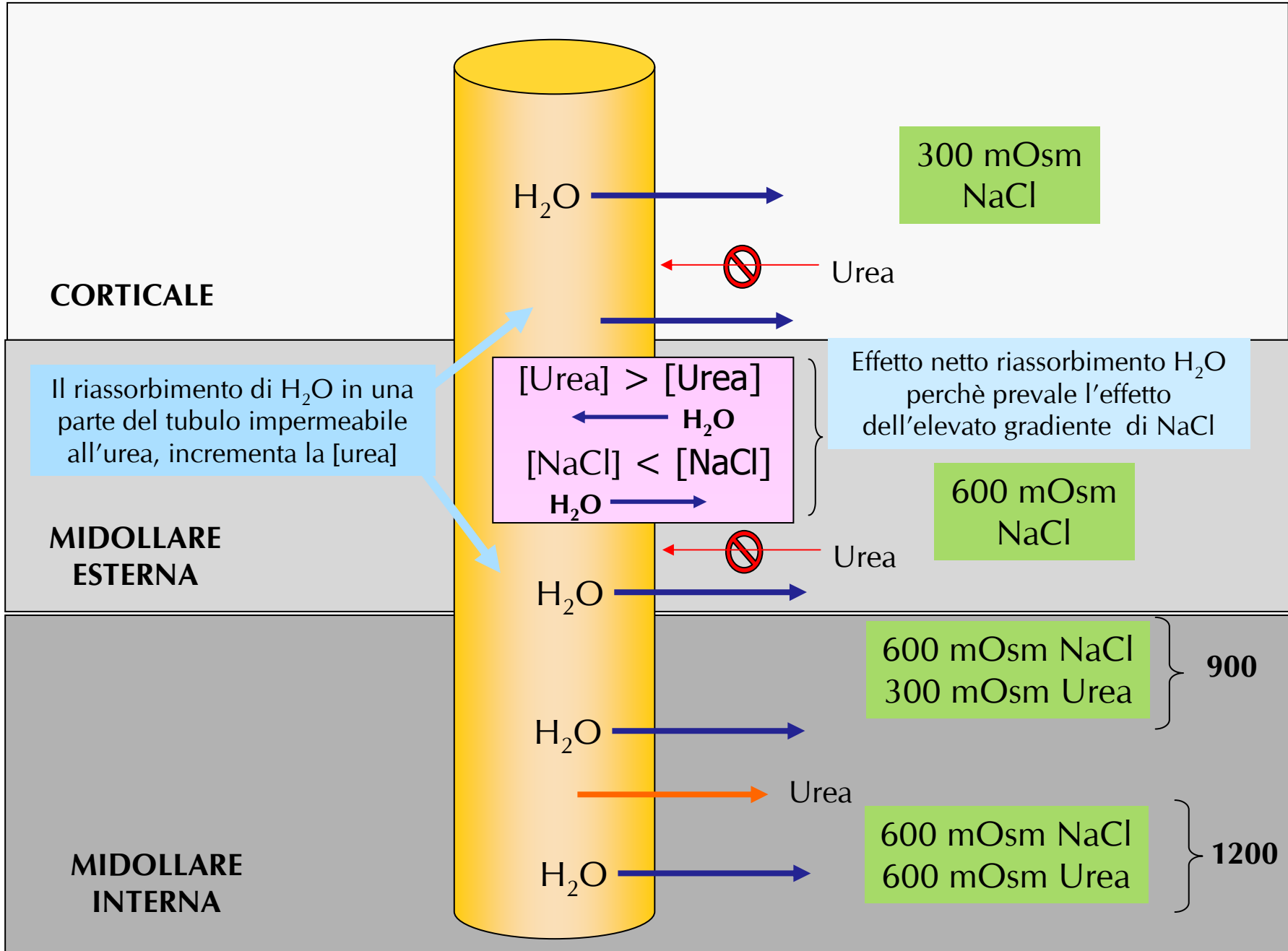


1) La concentrazione dell'urea aumenta lungo il nefrone causa del **maggior riassorbimento** di acqua e **minor riassorbimento** di urea (limite dell'epitelio)

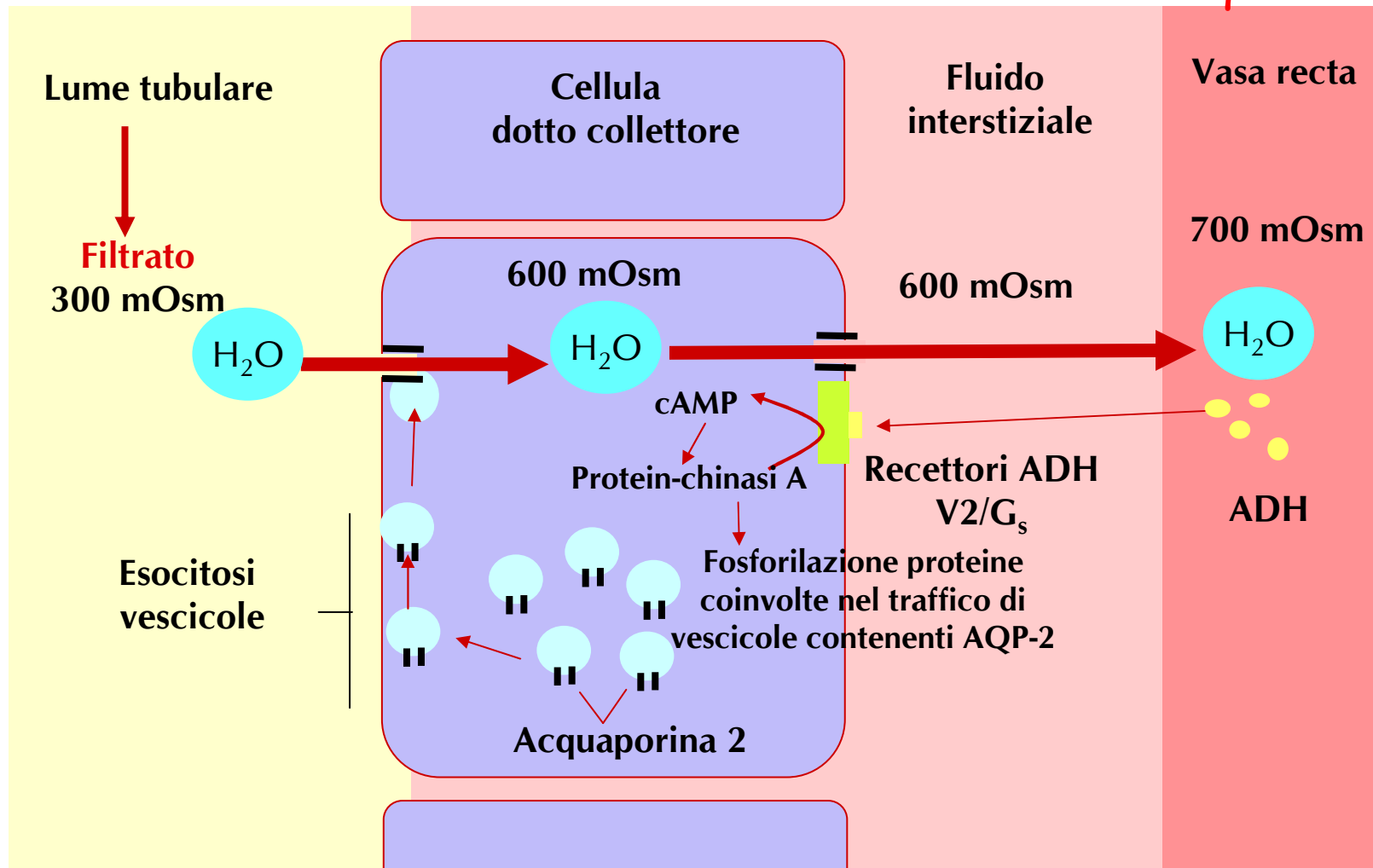
2) La concentrazione aumenta fortemente nel tubulo distale e collettore corticale, **impermeabili all'urea**

Permeabile all'acqua

3) L'urea diffonde passivamente nell'interstizio a livello del dotto collettore interno della midollare, la cui permeabilità all'urea viene **aumentata dall'ADH** e rientra nell'ansa di Henle.



Meccanismo di azione dell'ADH ed aumento di permeabilità del tubulo distale e dotto collettore all'acqua

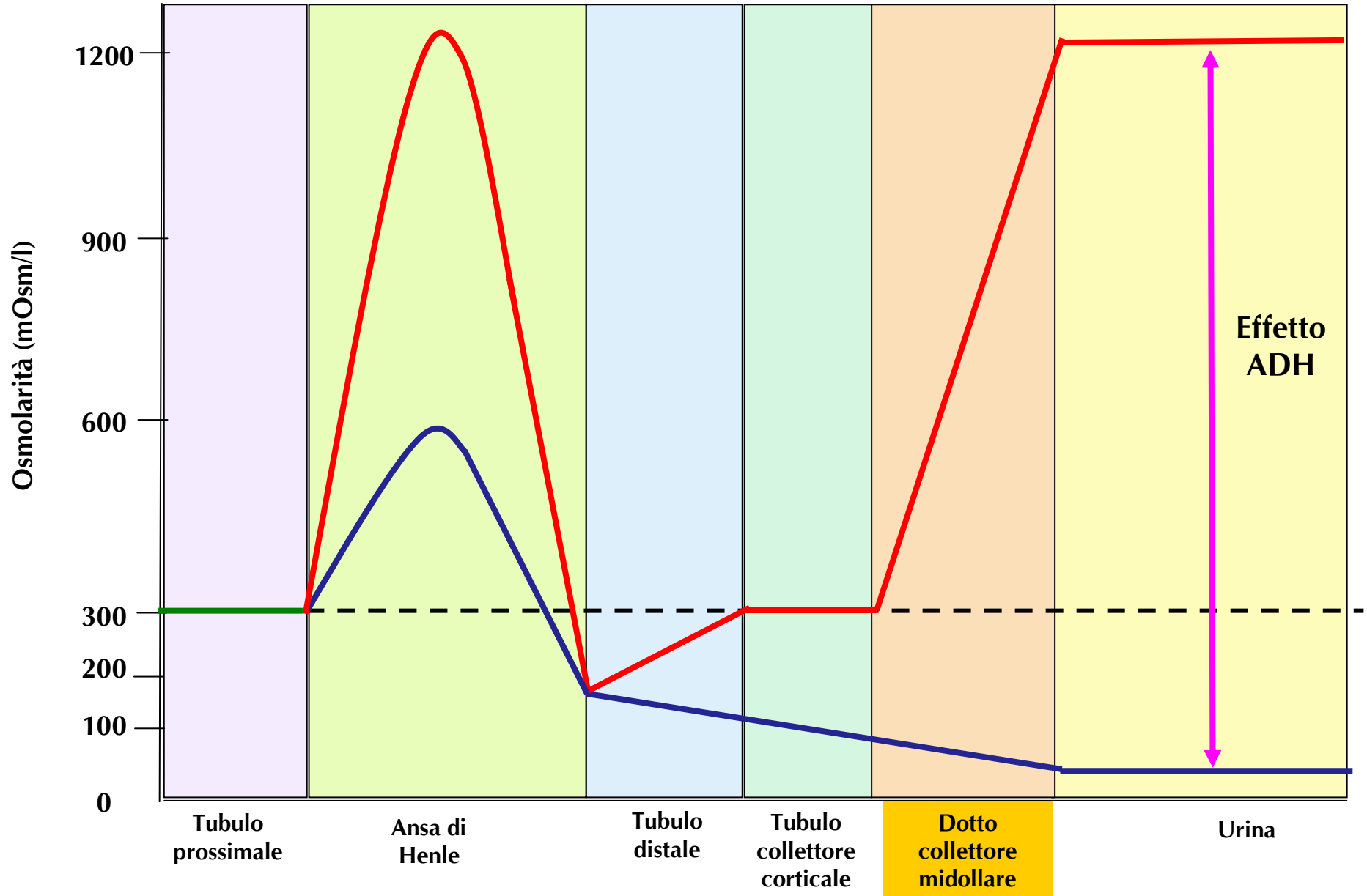


Regolazione a breve termine: ADH → AMPc → fusione vescicole contenenti AQP-2 con la membrana apicale → aumento numero canali e permeabilità all'acqua

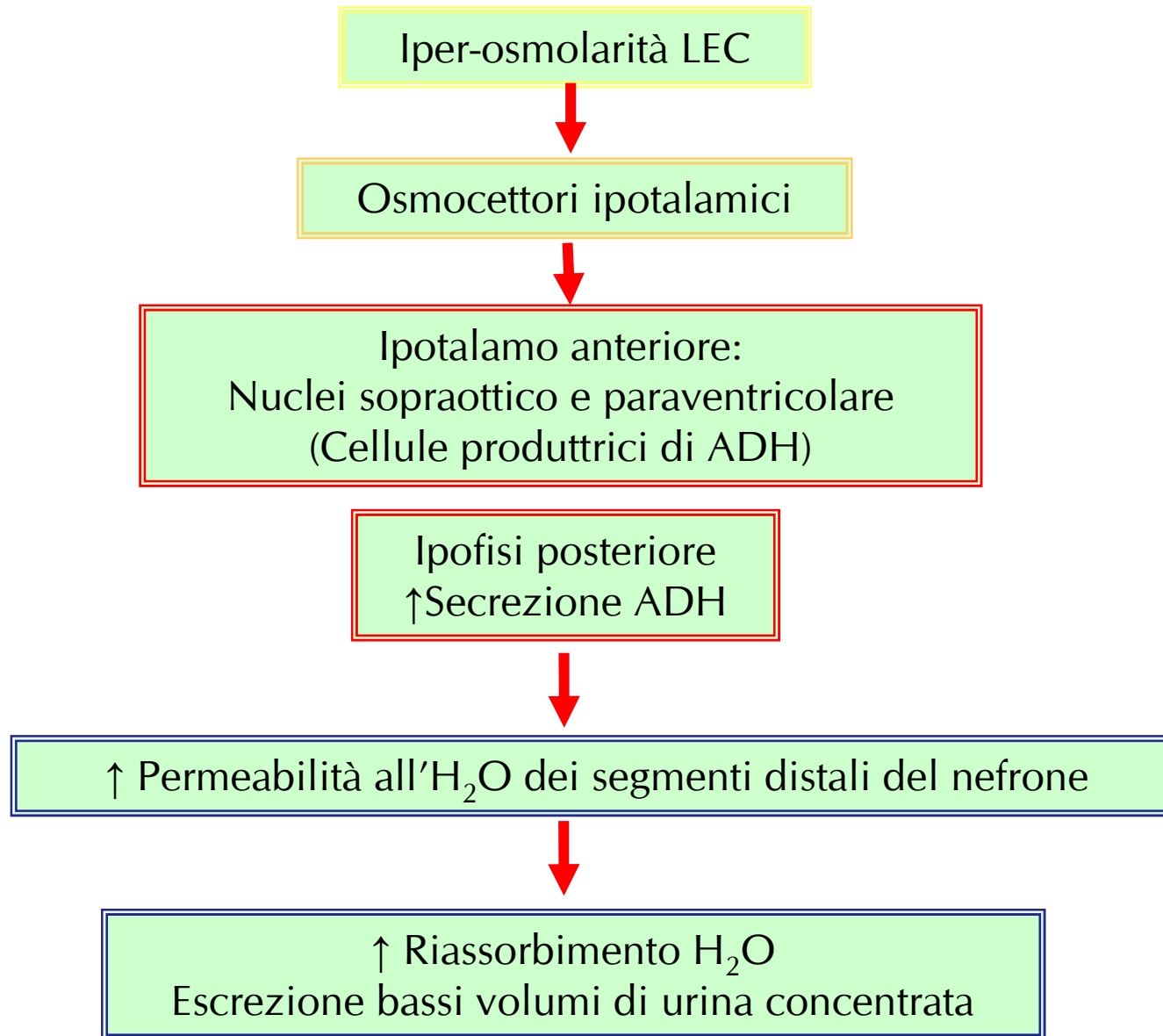
Regolazione a lungo-termini: ADH → ↑ trascrizione gene per AQP-2 → aumenta numero proteine AQP-2

Modificazioni di osmolarità lungo il nefrone

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

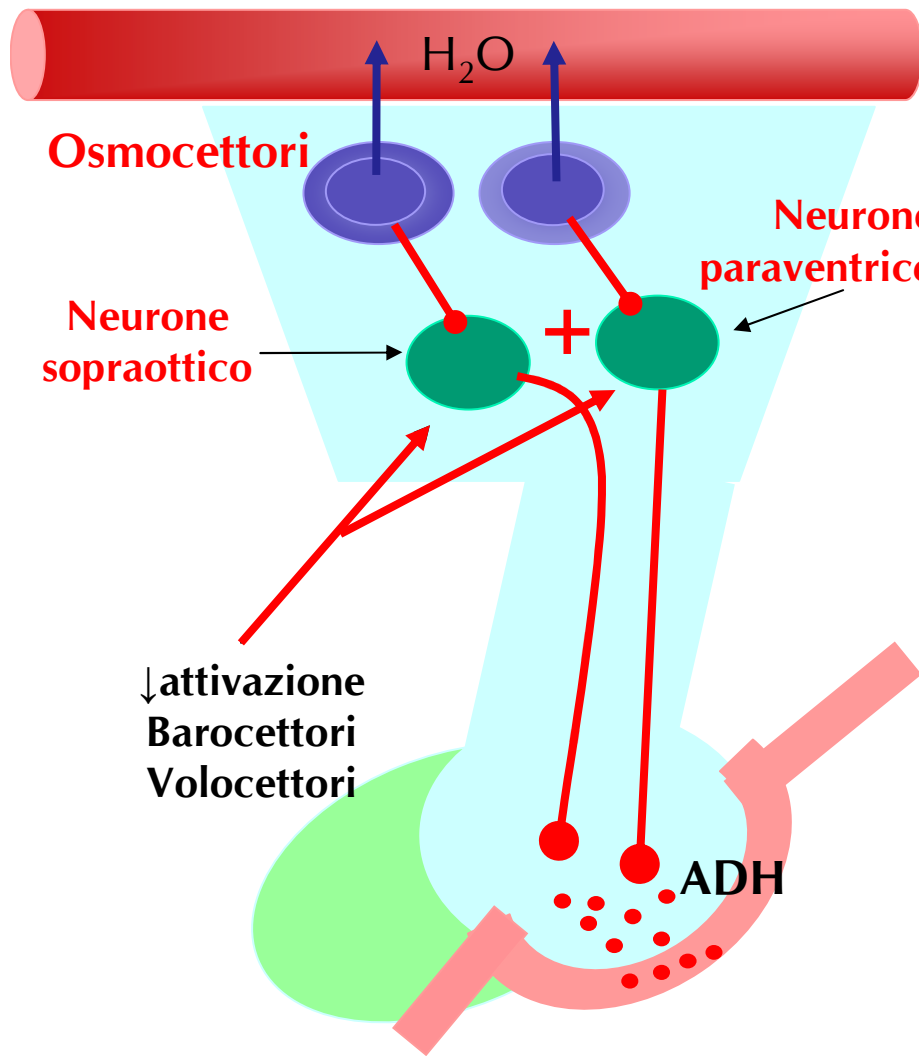


Meccanismo osmocettori-ADH regola l'osmolarità del LEC

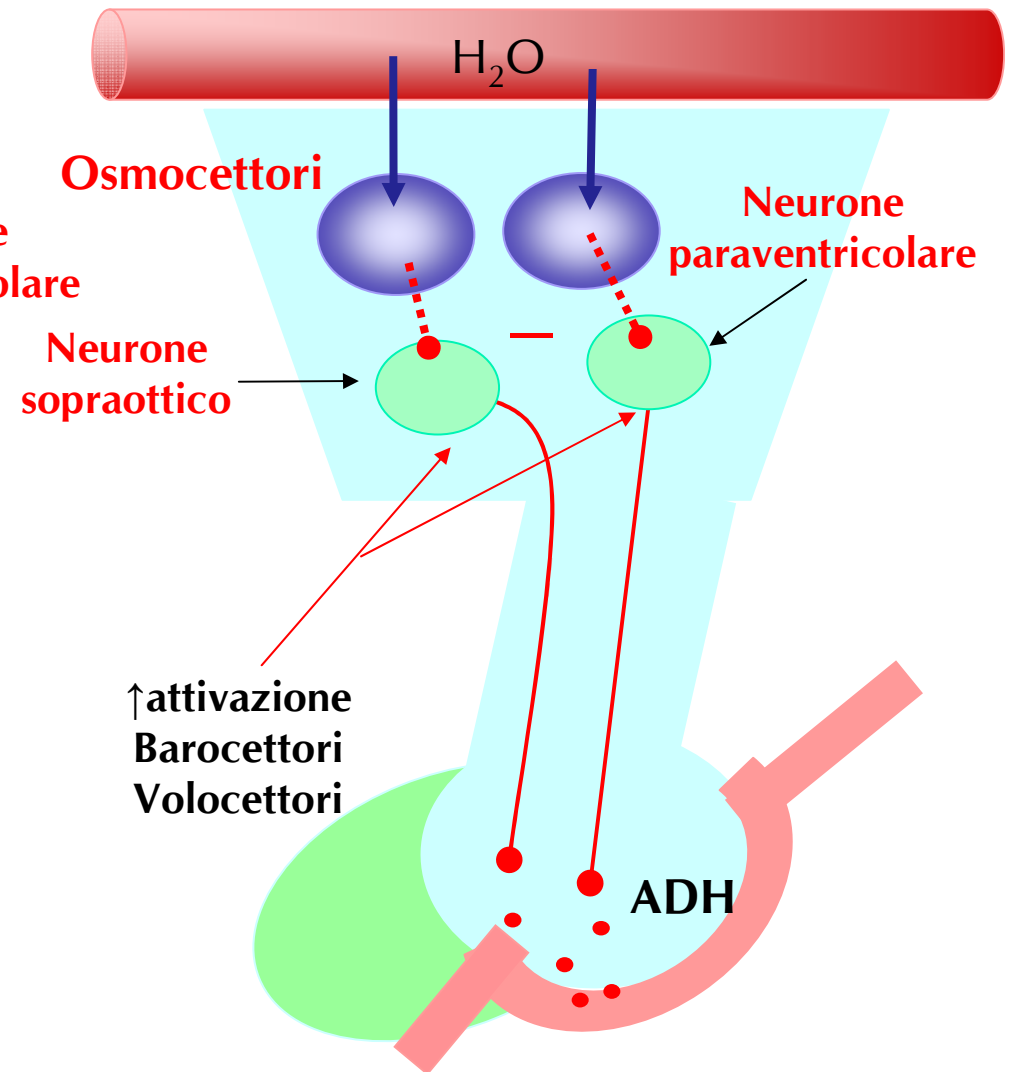


Osmocettori ipotalamici

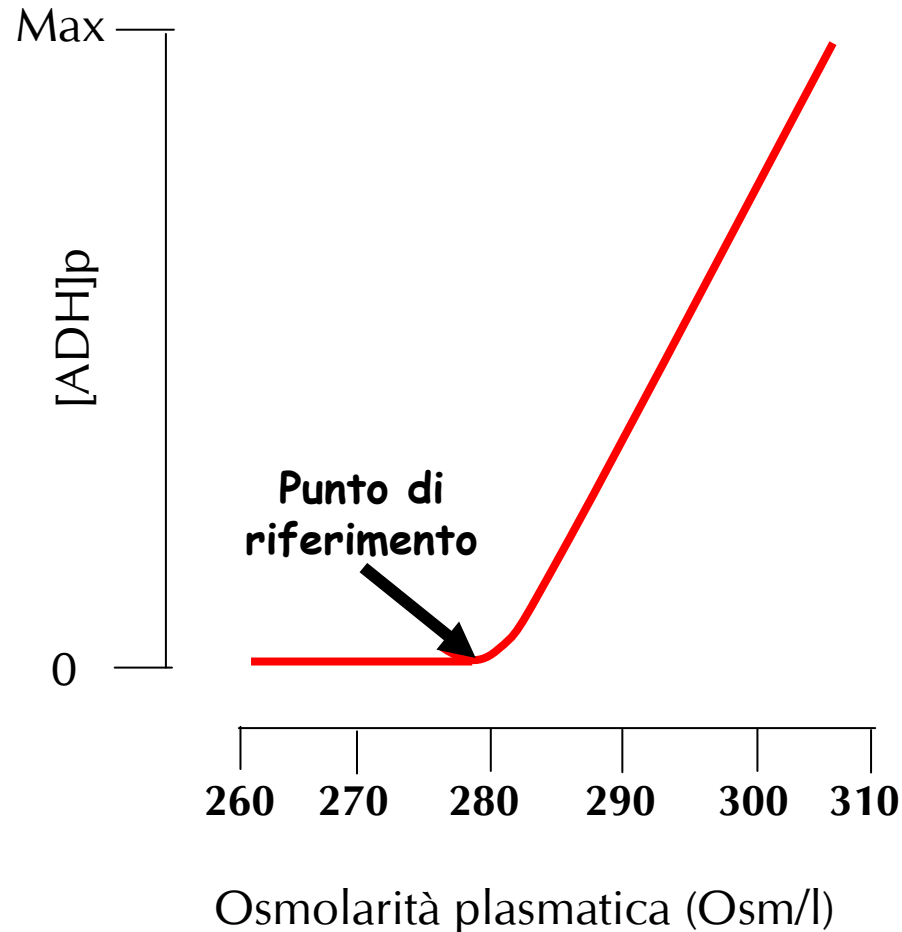
Iper-osmolarità



Ipo-osmolarità



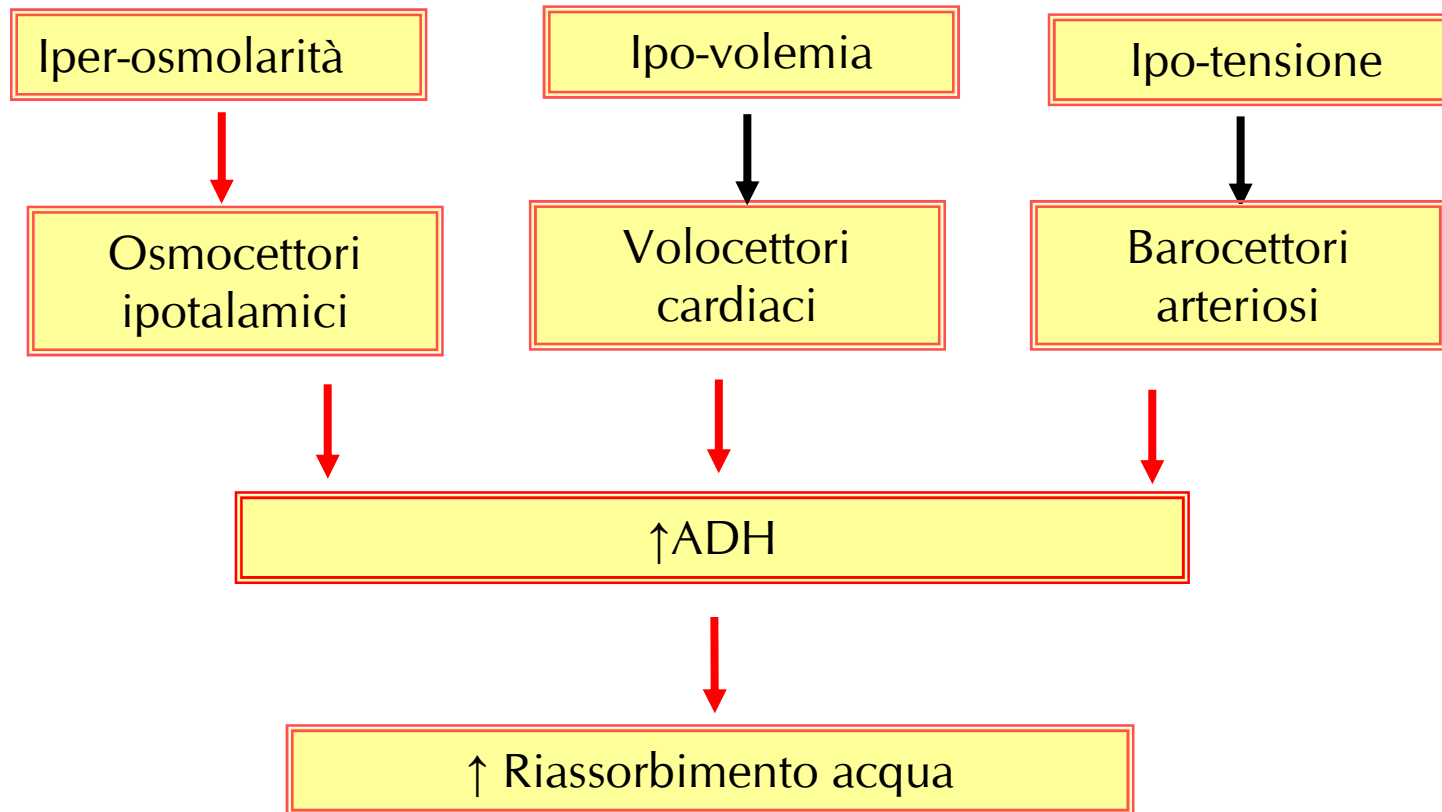
Controllo osmotico della secrezione di ADH



Punto di riferimento: valore di osmolarità plasmatica al quale inizia ad incrementare la secrezione di ADH.

Varia da individuo ad individuo ed è determinato geneticamente (280-290 mOsm/l).

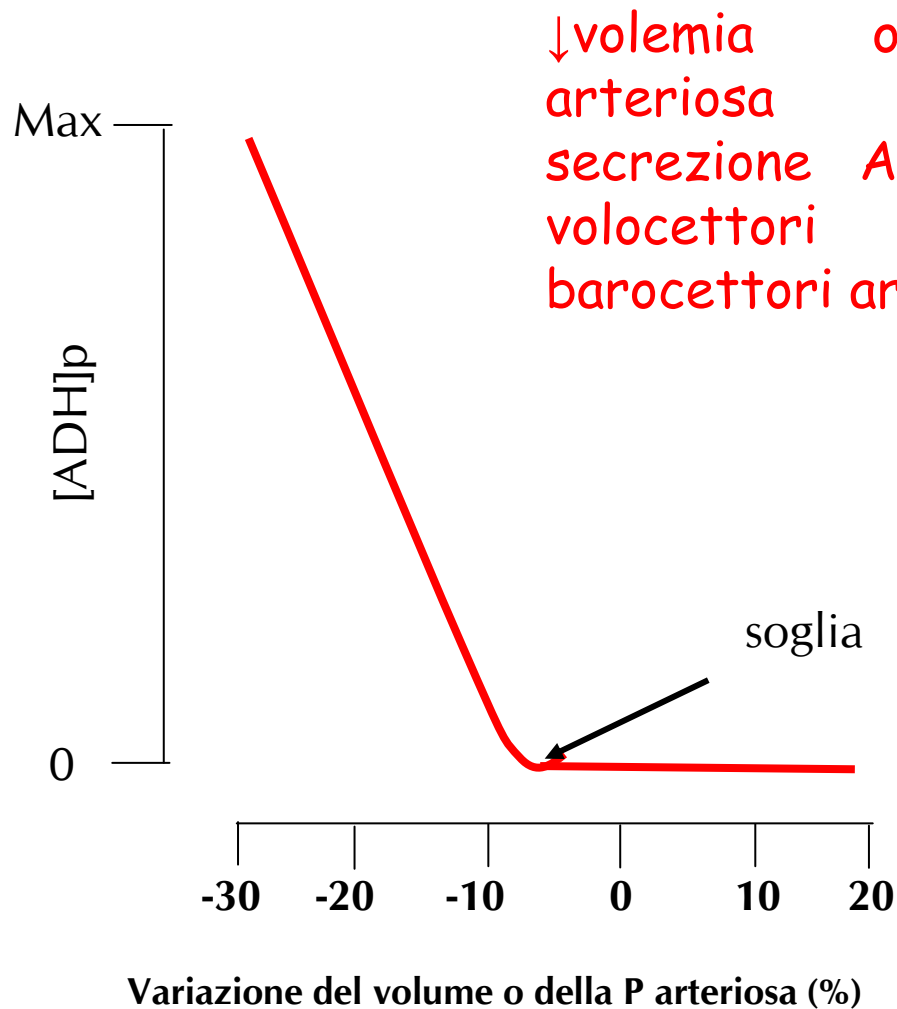
Variazioni del volume ematico e della pressione arteriosa possono modificare il punto di riferimento



La secrezione di ADH è molto più sensibile a variazioni di osmolarità, che a variazioni paragonabili di volume ematico.

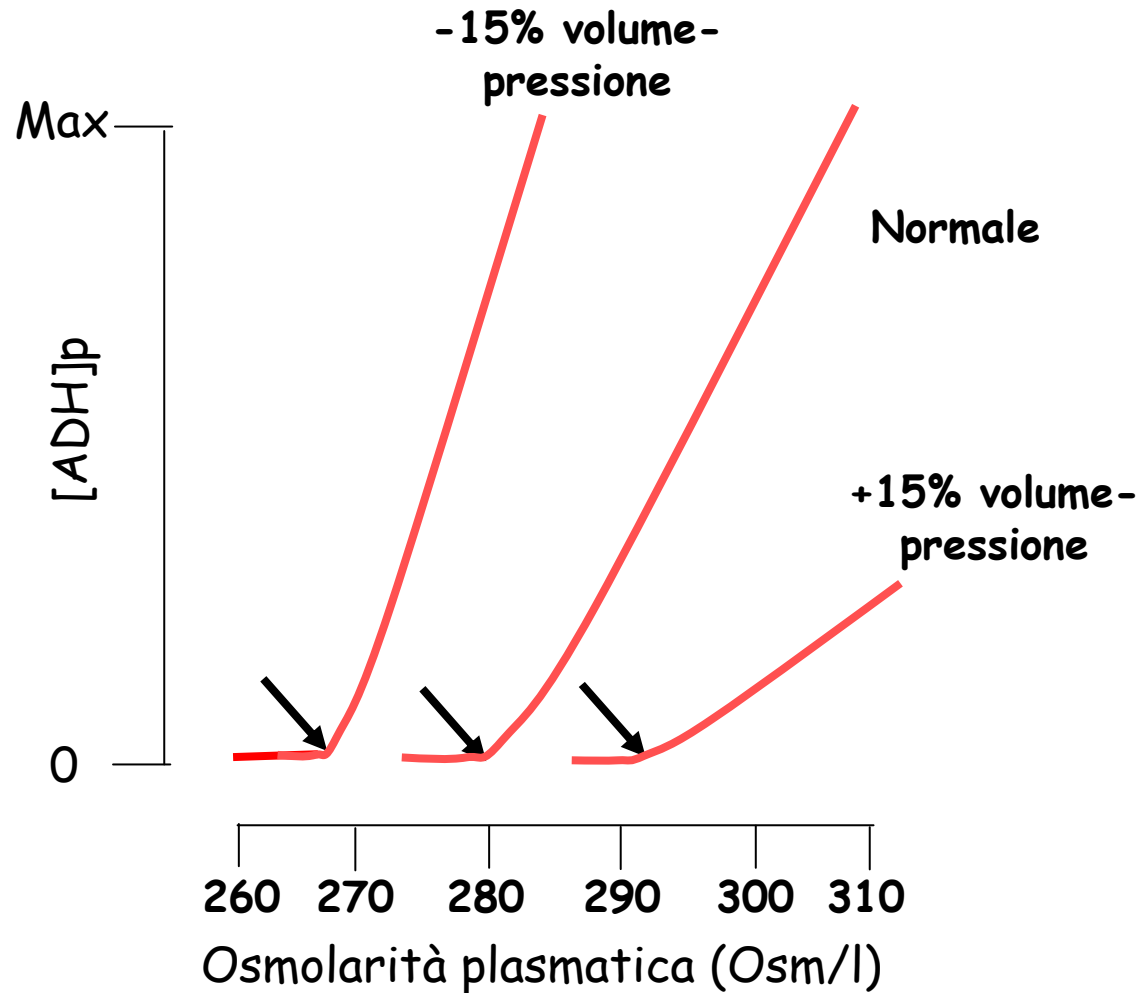
La liberazione di ADH è stimolata da droghe come la morfina e la nicotina ed è inibita dall'alcool.

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



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

Le variazioni di volemia e di pressione arteriosa influenzano la risposta alle variazioni di osmolarità, **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'osmolarità dei liquidi corporei.

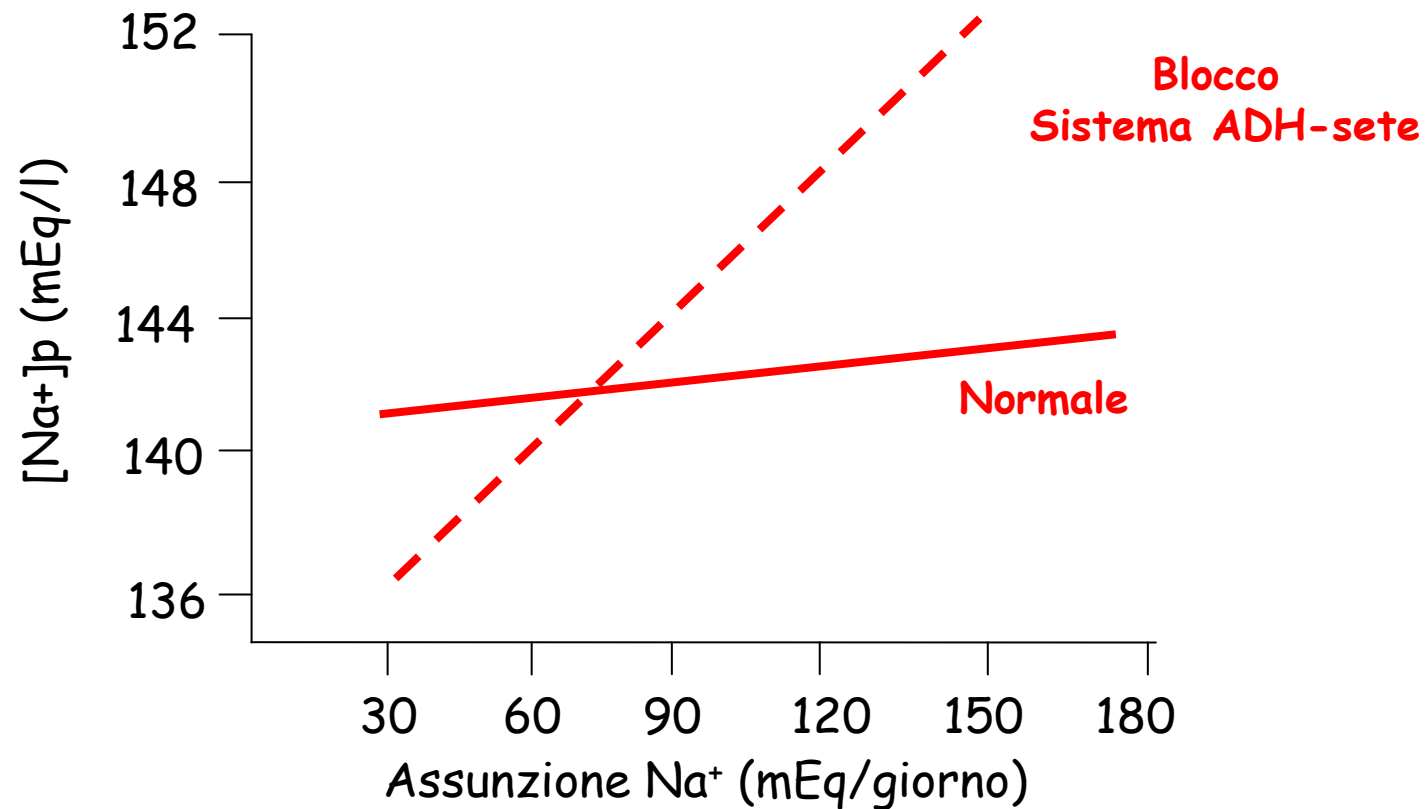
La maggior parte degli stimoli che provocano secrezione di ADH stimolano anche la **sete**, attivando il **centro della sete** (parete antero-ventrale del terzo ventricolo, area AV3V).

La sete è indotta da:

- Iper-osmolarità 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: Aumenti $[Na^+]_p$ di 2 mEq/l rispetto valore normale, attivano il meccanismo della sete.

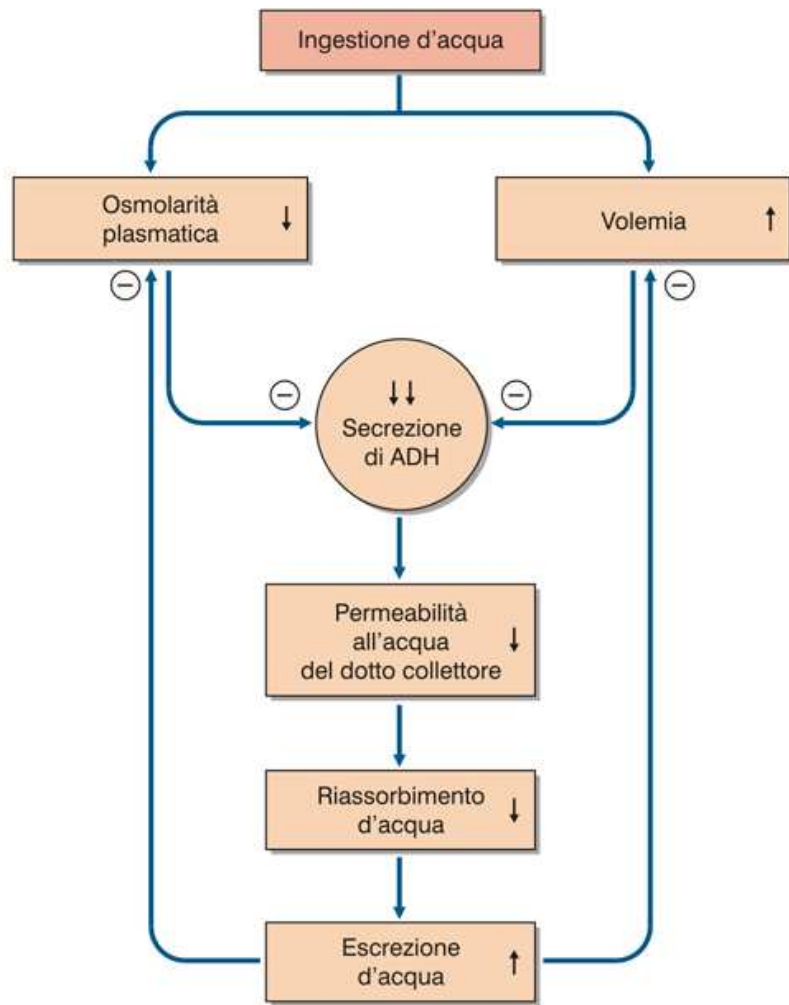
Il meccanismo **osmocettori-ADH-sete** controlla finemente la concentrazione plasmatica di Na^+ e l'osmolarità del LEC



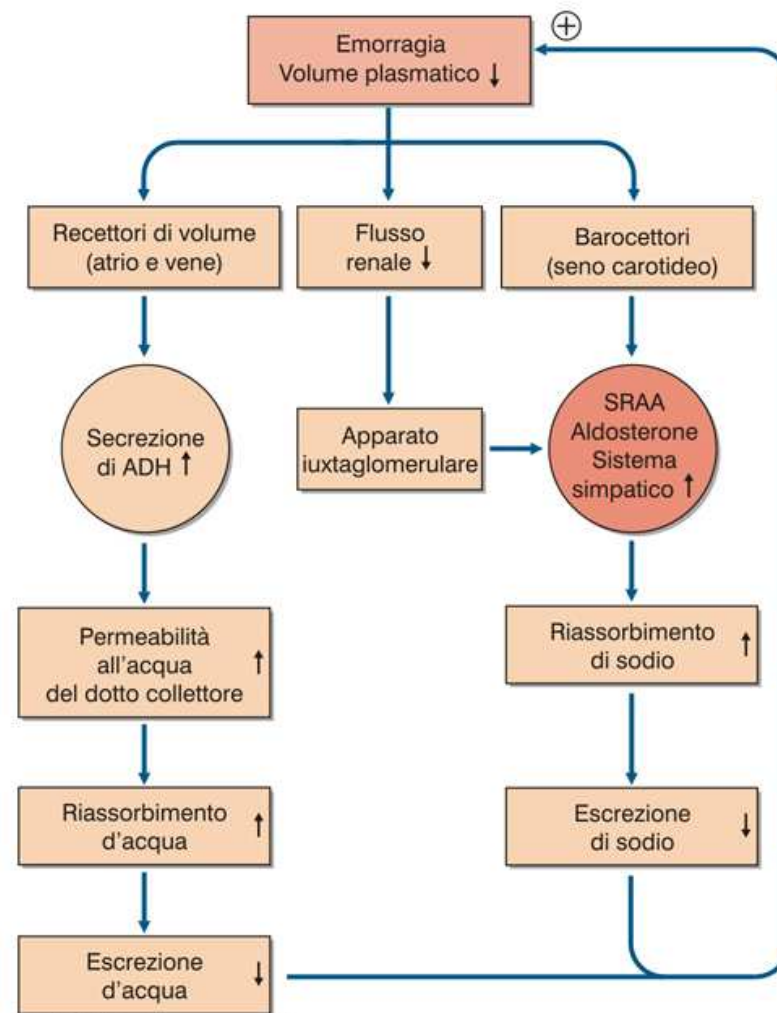
In assenza del sistema a feedback **ADH-sete**, non c'è controllo della concentrazione del Na^+ extracellulare e quindi dell'osmolarità del LEC.

Controllo del volume e desiderio di sale

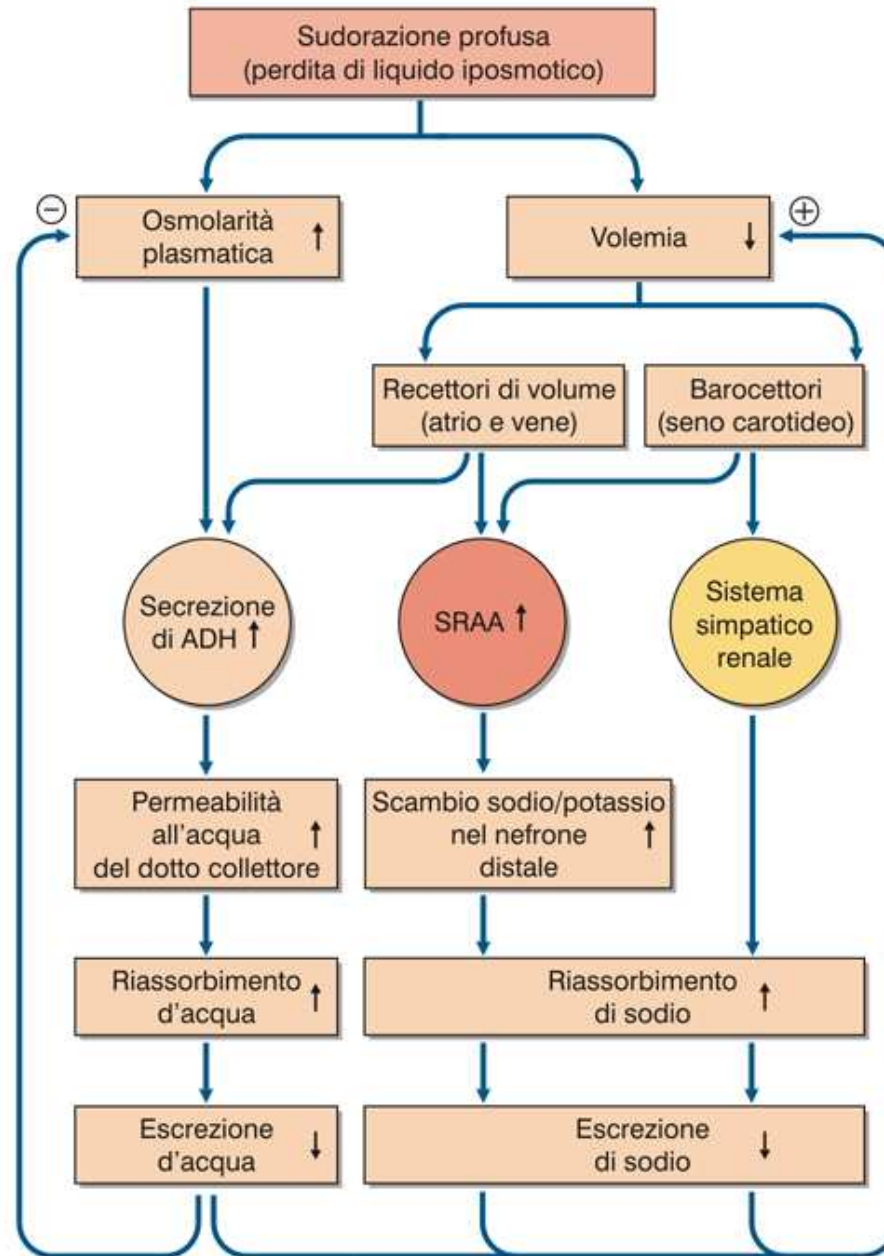
- Appetito per il sale è avviato dalla regione AV3V
- È stimolato dalla concentrazione ridotta di sodio e dalla riduzione di volume e pressione (Erbivori = lontani dal mare e m. Addison = manca aldosterone)
- Tuttavia il nostro fabbisogno (20 mEq/L die) è molto minore dell'introduzione giornaliera con la dieta (200 mEq/L)



© 2005 edi.ermes milano



© 2005 edi.ermes milano



Edema

- Insufficienza cardiaca : aumento pressione venosa e capillare
 - Ritenzione renale di acqua e sale
 - Diminuzione delle proteine plasmatiche
-
- Fattori di sicurezza: l'interstizio non consente accumulo (bassa compliance)
 - Il flusso linfatico incrementa da 10 a 50 volte
 - Le proteine interstiziali divengono meno concentrate

Il rapporto tra pressione idrostatica e volume del liquido interstiziale.

- Il liquido interstiziale non riesce ad aumentare in modo significativo finché non si realizza nell'interstizio una pressione **positiva** che crea spazio e rende possibile l'accumulo senza incrementare la pressione.

- Distribuzione del liquido extracellulare negli spazi interstiziali e nel sistema vascolare
- Il liquido che si accumula resta per il 30% nel sangue e il resto va nell'interstizio
- Ma se il liquido che si accumula è di più (30-50%), tutto il liquido ulteriore passa nell'interstizio (edema evidente).