

FISIOLOGIA RENALE

1. Principi generali, filtrazione, riassorbimento, escrezione, clearance

FGE aa.2015-16

Obiettivi

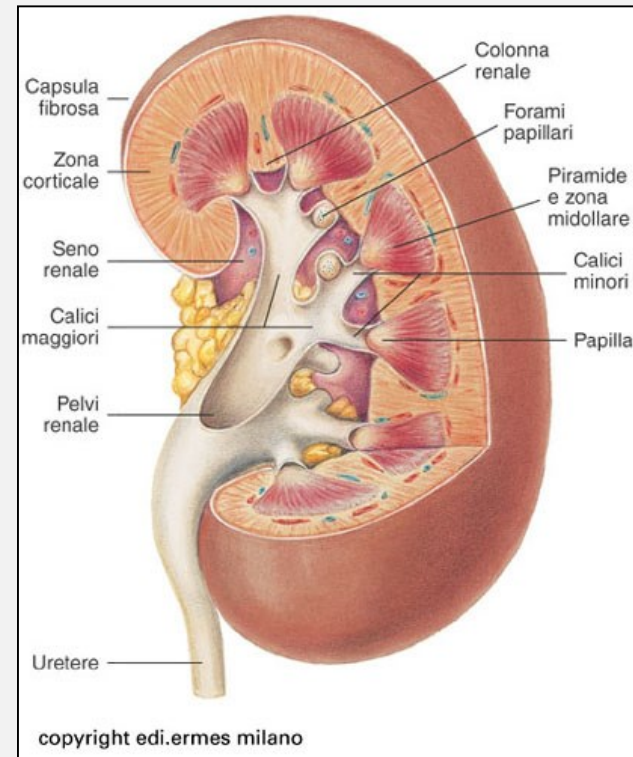
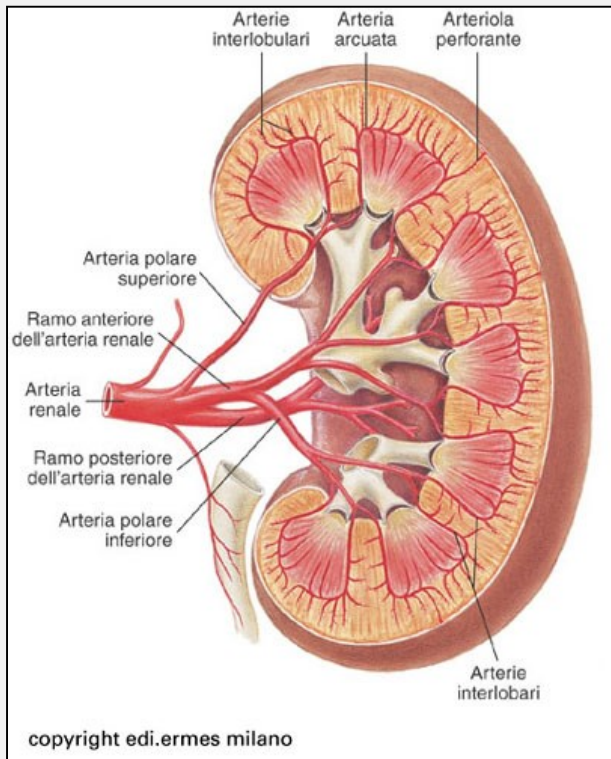
- Anatomia funzionale: il nefrone (glomerulo, tubulo, apparato iuxta-glomerulare)
- Filtrazione, riassorbimento, secrezione ed escrezione
- Concetto di Clearance (PAI, Glu, inulina)
- FGR e FER
- Autoregolazione del FER

Funzioni del Rene

- Il plasma viene **filtrato** nei capillari glomerulari e, mentre scorre lungo i tubuli, viene **ridotto di volume e alterato nella composizione** in seguito a processi di **riassorbimento e secrezione** si forma così **l'urina**
- regolazione dell' osmolarità dei liquidi corporei
- regolazione dell' equilibrio idroelettrolitico
- regolazione dell' equilibrio acido-base
- escrezione dei prodotti terminali del metabolismo
- escrezione di sostanze estranee (farmaci)
- produzione e secrezione di ormoni

Anatomia funzionale

- **una via di ingresso:** arteria renale ==> arterie interlobari. Arterie arcuate. Arterie interlobulari. Arteriole afferenti. Capillari glomerulari. Arteriole efferenti. rete capillare peritubulare
- **due vie di uscita:**
 - vena stellata. Vena interlobulare. Vena arcuata . Vena interlobare ==> vena renale
 - **Nefrone** (Capsula di Bowman, Tubulo contorto prossimale, Ansa di Henle., Tubulo contorto distale, Dotto collettore), Papilla renale. Calici renali. Pelvi renale. ==> uretere



Flusso sanguigno: 1.25 l/min (25% della GC)

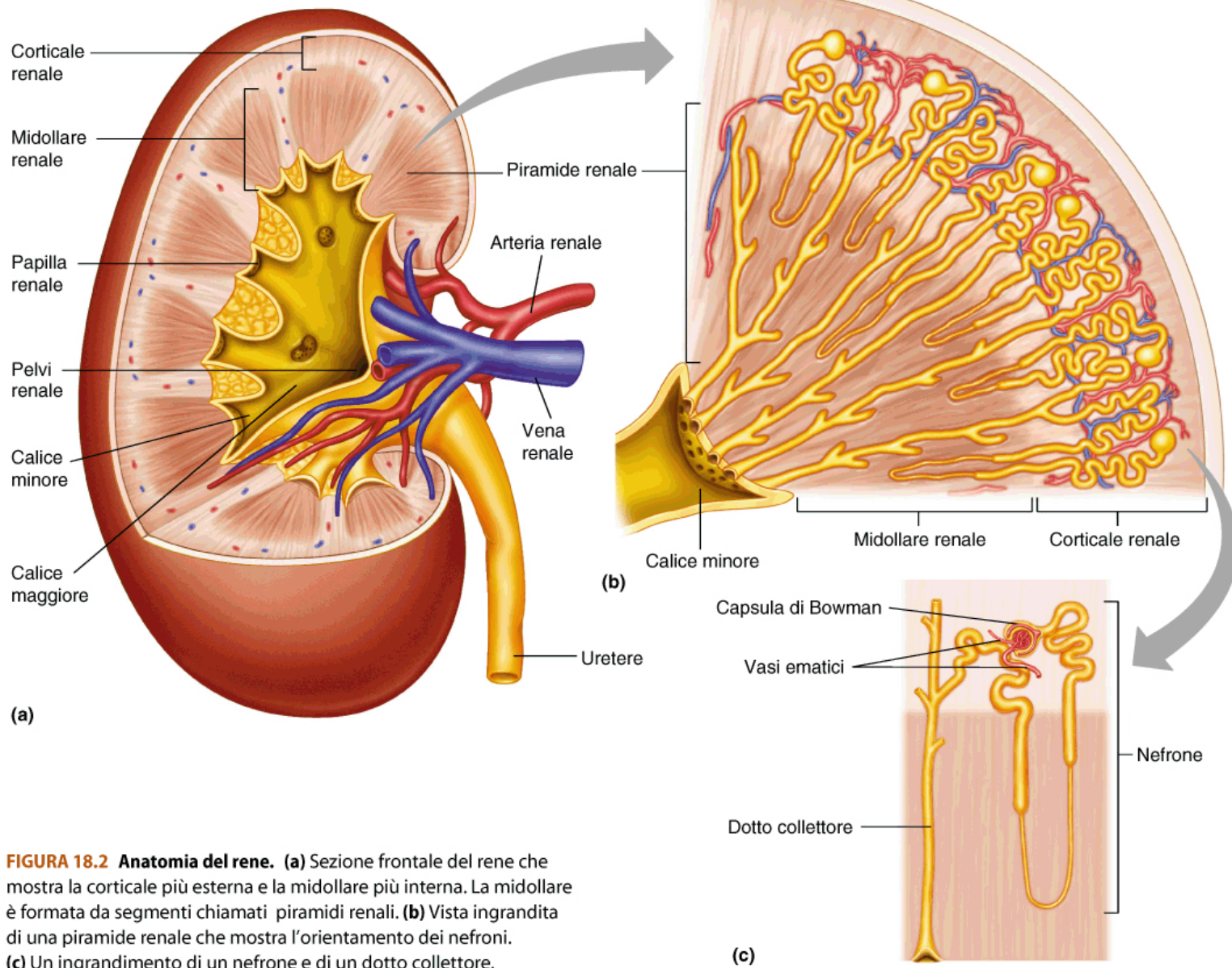
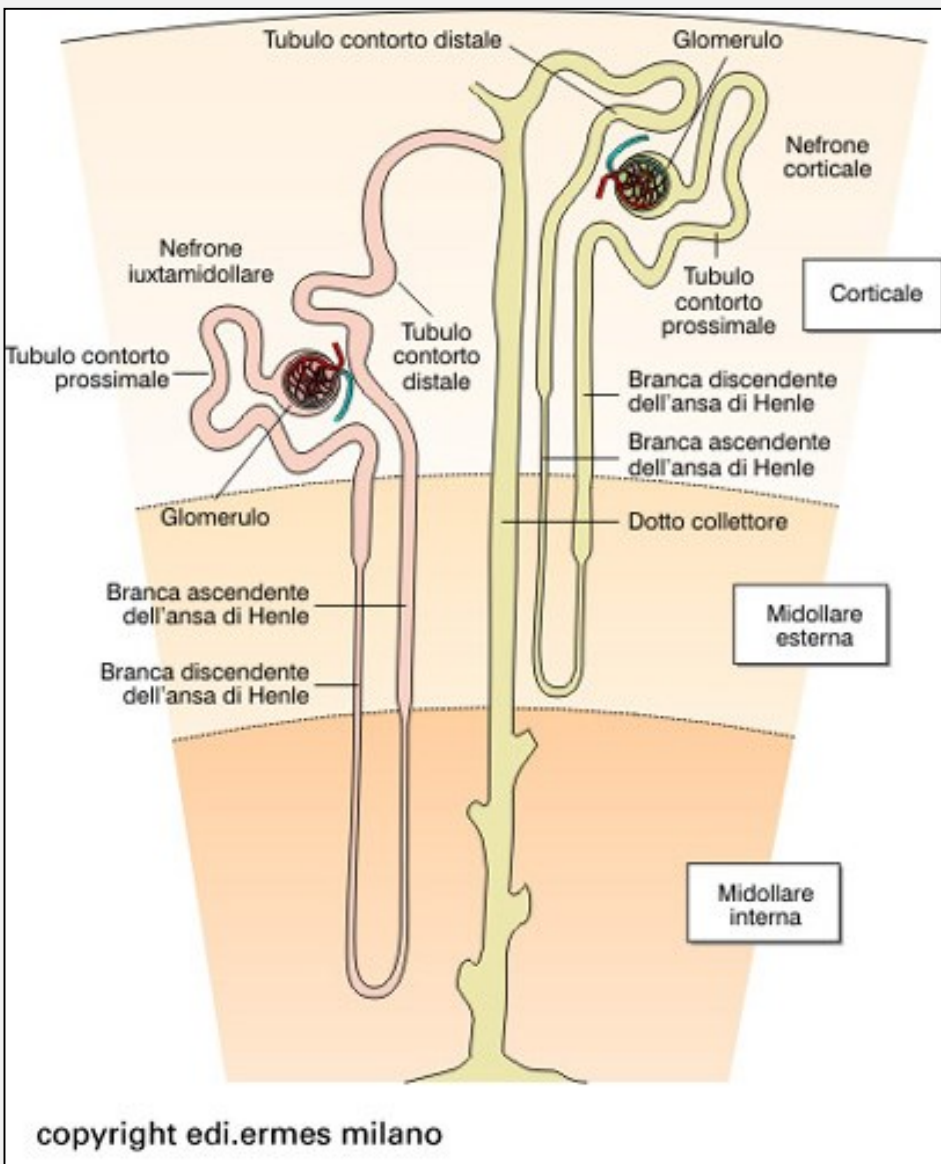


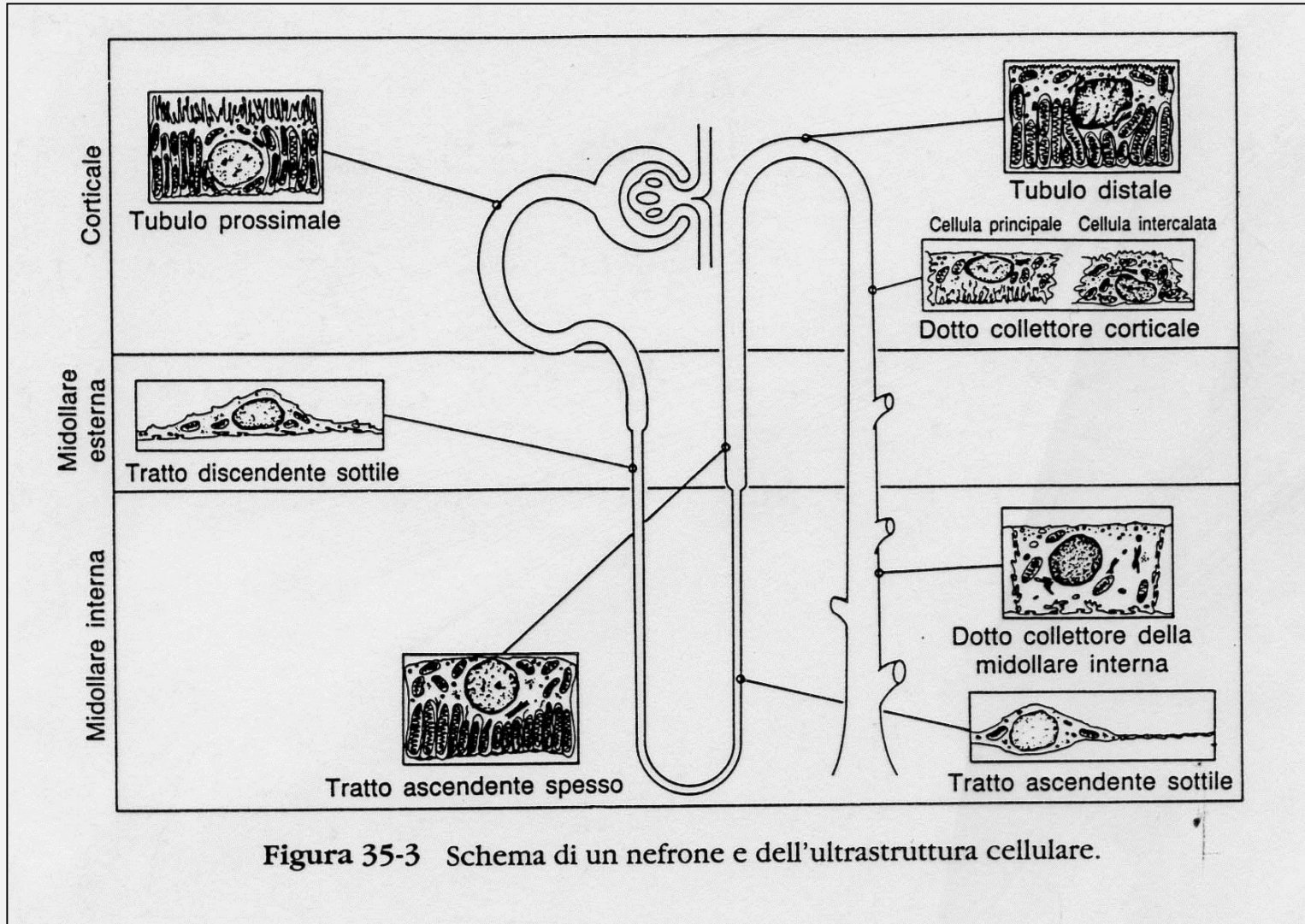
FIGURA 18.2 Anatomia del rene. (a) Sezione frontale del rene che mostra la corticale più esterna e la midollare più interna. La midollare è formata da segmenti chiamati piramidi renali. (b) Vista ingrandita di una piramide renale che mostra l'orientamento dei nefroni. (c) Un ingrandimento di un nefrone e di un dotto collettore.

Nefrone



- **unità funzionale del rene**
- (1.2 milioni x 2)
- **Struttura tubulare cava con un singolo strato di cellule**
- **Nefroni superficiali (85%)**
- **Nefroni juxtamidollari (15%)**
 - **Glomerulo più ampio**
 - **Ansa di Henle più lunga**
- **L'arteriola efferente forma i vasa recta (una rete di capillari che avvolge il tratto ascendente dell'ansa di Henle)**

Nefrone



Cellule spesse con molti mitocondri: trasporto attivo
Cellule sottili con pochi mitocondri: trasporto passivo / diffusione

Glomerulo-Apparato juxtaglomerulare

Glomerulo renale

- Arteriola afferente
- Capillari glomerulari
- Arteriola efferente

- Il ramo ascendente dell'ansa di Henle raggiunge il glomerulo di origine e si affianca alle arteriole afferente ed efferente a formare l'**apparato juxtaglomerulare**

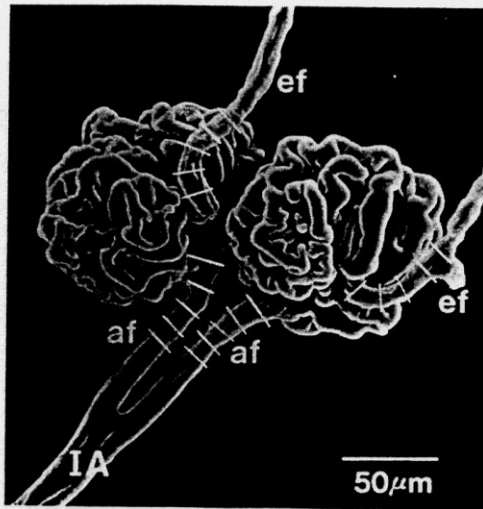
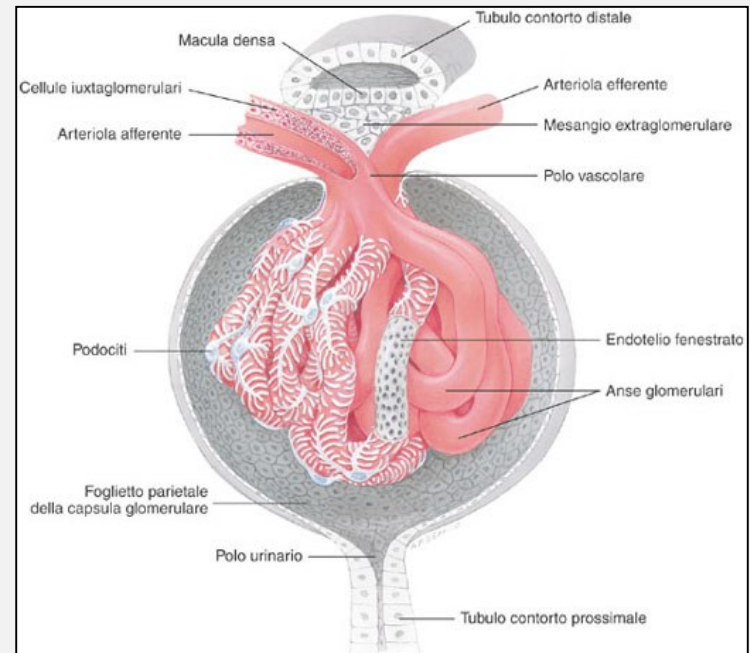


Figura 35-4 Microfotografia al microscopio elettronico a scansione che mostra l'arteria interlobulare (IA), le arteriole afferenti (af), i capillari glomerulari e le arteriole efferenti (ef). I vasi renali sono riempiti con resina acrilica iniettata per via arteriosa. Le barre bianche sulle arteriole afferenti ed efferenti mostrano che i vasi hanno un diametro compreso tra 15 e 20 µm. (Riprodotta da Kimura K et al: *Am J Physiol* 259:F936, 1990).

- Glomerulo renale
- Capsula di Bowman
- Macula densa
- Tubulo contorto distale
- **Dello stesso nefrone**



• Apparato juxtaglomerulare

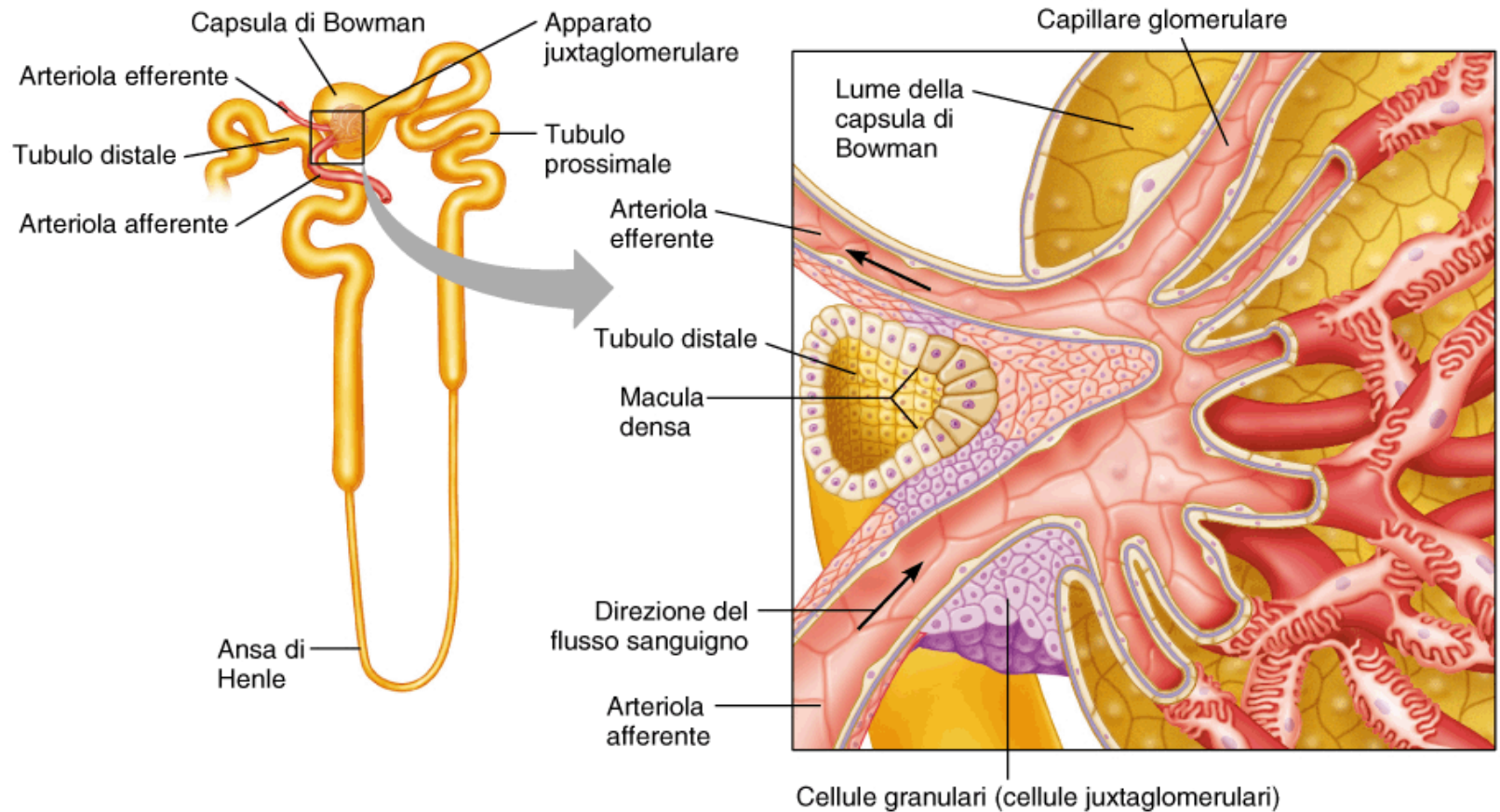


FIGURA 18.5 L'apparato juxtaglomerulare. È localizzato dove la parte iniziale del tubulo distale passa vicino alle biforcazioni delle arteriole afferente ed efferente. L'apparato juxtaglomerulare è formato dalle cellule granulari delle arteriole afferente ed efferente e dalla macula densa del tubulo distale.

Tre processi di scambio...

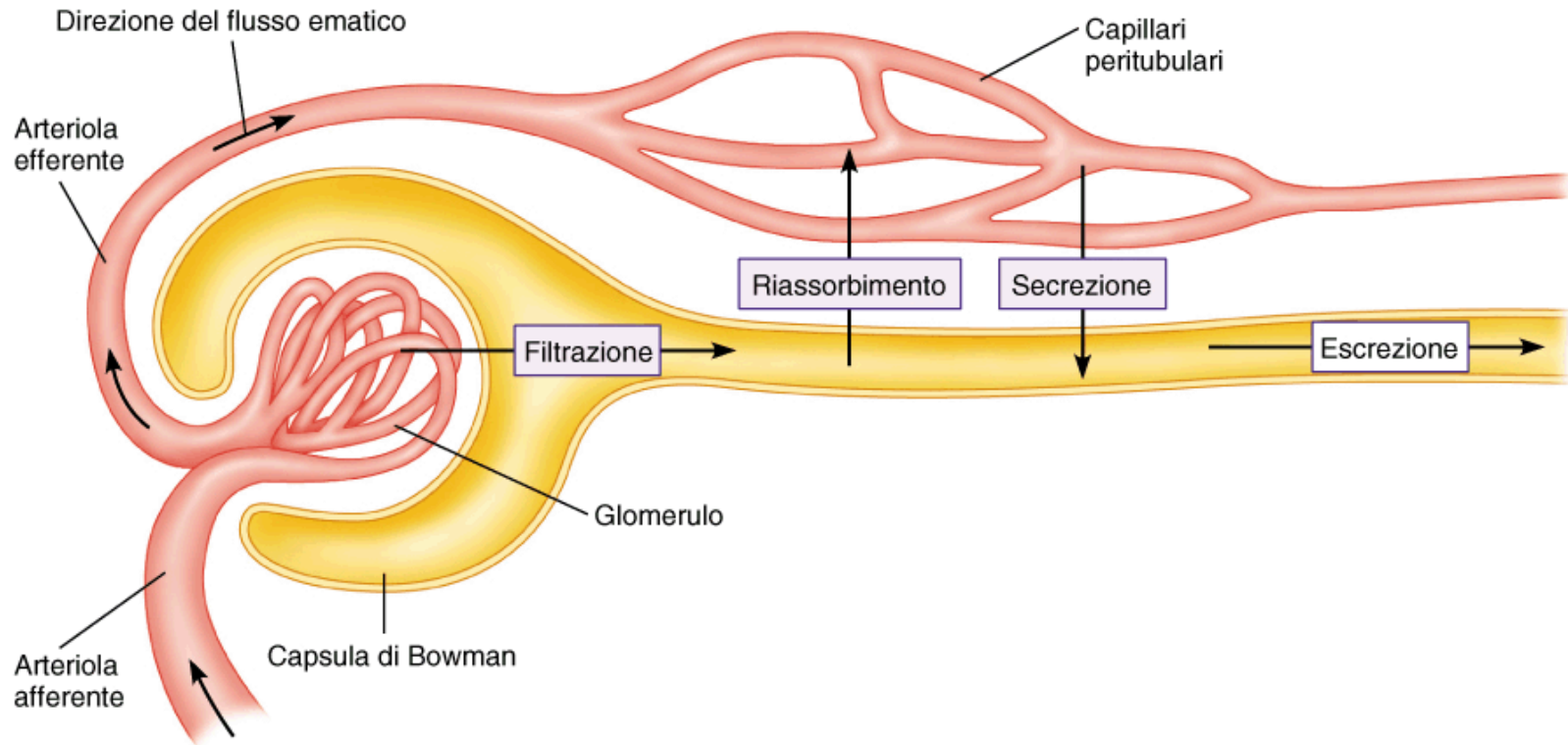


FIGURA 18.7 I tre processi di scambio che avvengono nei tubuli renali. La filtrazione, che avviene nel corpuscolo renale, consiste in un flusso di plasma privo delle proteine, dal glomerulo alla capsula di Bowman. Il riassorbimento, che avviene lungo i tubuli, è il movimento di acqua o dei soluti dal lume dei tubuli ai capillari peritubulari. Anche la secrezione avviene lungo i tubuli, ma consiste nel movimento di soluti dai capillari peritubulari al lume dei tubuli. Il quarto processo, l'escrezione, è l'espulsione di urina all'esterno del corpo.

Primo Stadio nella Formazione dell' Urina

1- ULTRAFILTRAZIONE DEL PLASMA attraverso i capillari glomerulari (movimento passivo di liquido dal capillare allo spazio di Bowman)

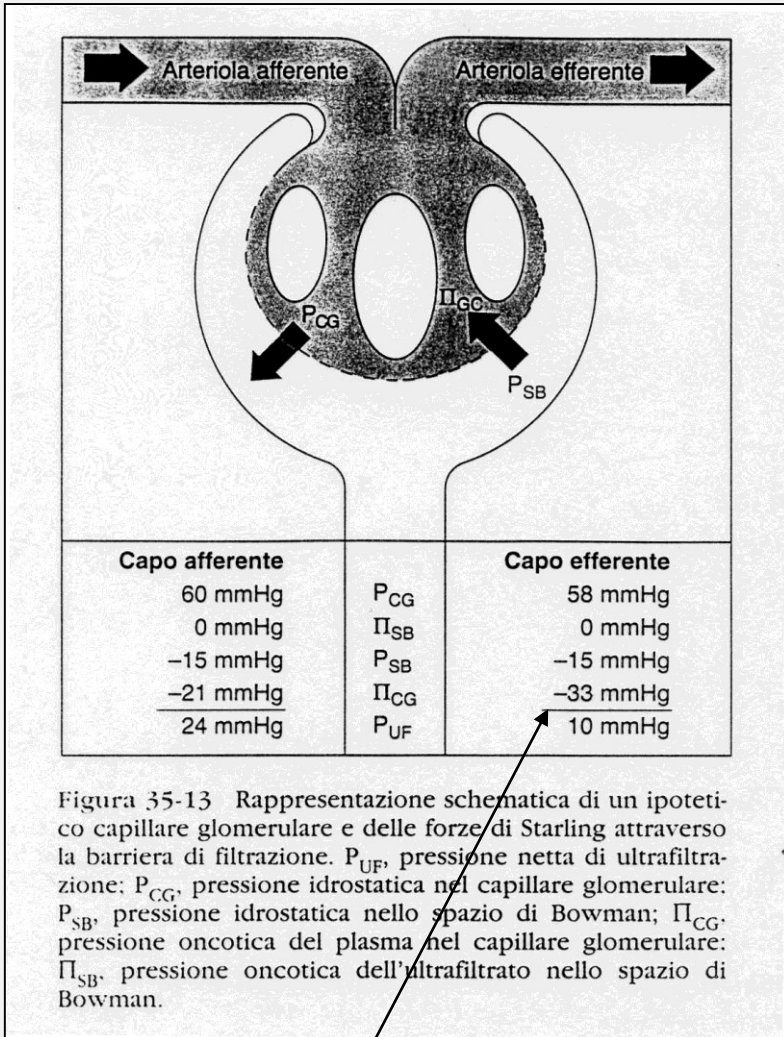
- **Barriera di filtrazione:**

- Endotelio capillare
- Membrana basale
- Endotelio della capsula di Bowman (podociti) (**FENESTRATO**)
- *i Podociti sono cellule capaci di endocitosi (alcune sostanze possono attraversare la barriera in questo modo)*
- *Cellule del MESANGIO: circondano i capillari glomerulari e hanno attività fagocitaria e CONTRATTILE (possono regolare il flusso sanguigno attraverso i capillari glomerulari)*

- *I glomeruli filtrano 1/5 del plasma ad ogni passaggio*
- *Non filtra solo acqua ma anche piccole molecole (fino a 15.000 di PM)*
- *Le particelle cariche negativamente filtrano con meno facilità*
- *Le piccole molecole legate alle proteine plasmatiche (legame proteico) rappresentano la quota non filtrabile (e. g. Ca^{++})*

Filtrazione Glomerulare

- I processi di filtrazione obbediscono all'equilibrio di Starling anche nel rene (pressione idrostatica e oncologica nei capillari e nello spazio di Bowman)



**La caduta di pressione idrostatica è minima.
Quello che cambia è la pressione oncologica**

Il flusso di filtrazione = VFG

- $VFG = kf ((P_{cg} - P_{sb}) - (\pi_{cg} - \pi_{sb}))$
- Filtrazione nel lato afferente e riassorbimento nel lato efferente del capillare
- $Kf = 100$ volte maggiore che negli altri letti capillari
- Kf ridotto in diverse malattie renali (per riduzione del numero di capillari filtranti o se c'è vasocostrizione dell'arteriola afferente)
- VFG si modifica
 - se cambiano le pressioni a livello dell'arteriola afferente (ipertensione) ed efferente (congestione venosa)
 - se cambia la pressione idrostatica nello spazio di Bowman (calcoli renali che ostruiscono le vie urinarie)
 - se cambia la pressione oncologica dello spazio di Bowman (Glomerulonefrite: le proteine filtrano nello spazio di Bowman)

Secrezione e Riassorbimento del Filtrato

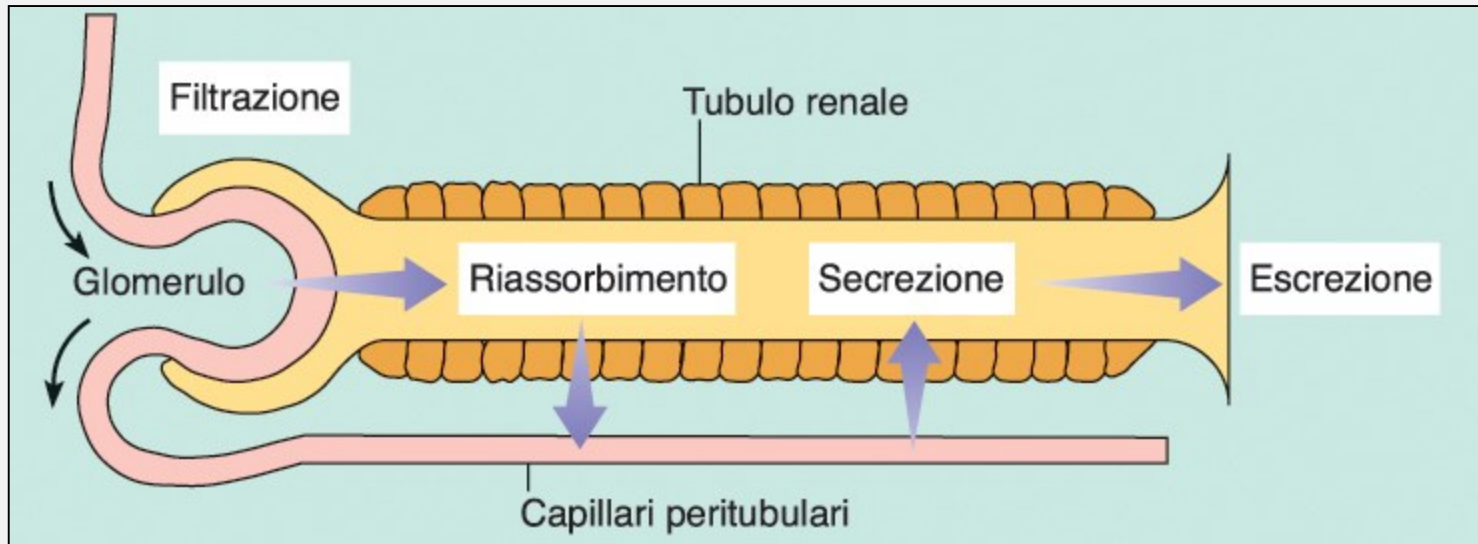
2 - SECREZIONE

- Attiva (metaboliti, farmaci, sostanze esogene)
- Attiva: protoni (equilibrio acido-base)

3- RIASSORBIMENTO

- Trasporto attivo (saturabile) o passivo (diffusione)
- **Acqua**
- Sostanze organiche (glucosio, urea, amminoacidi, vitamine)
- Sostanze inorganiche (cationi, anioni, sali minerali ...)

Escrezione



La **composizione** e il **volume** dell'urina è determinato da **tre** processi:

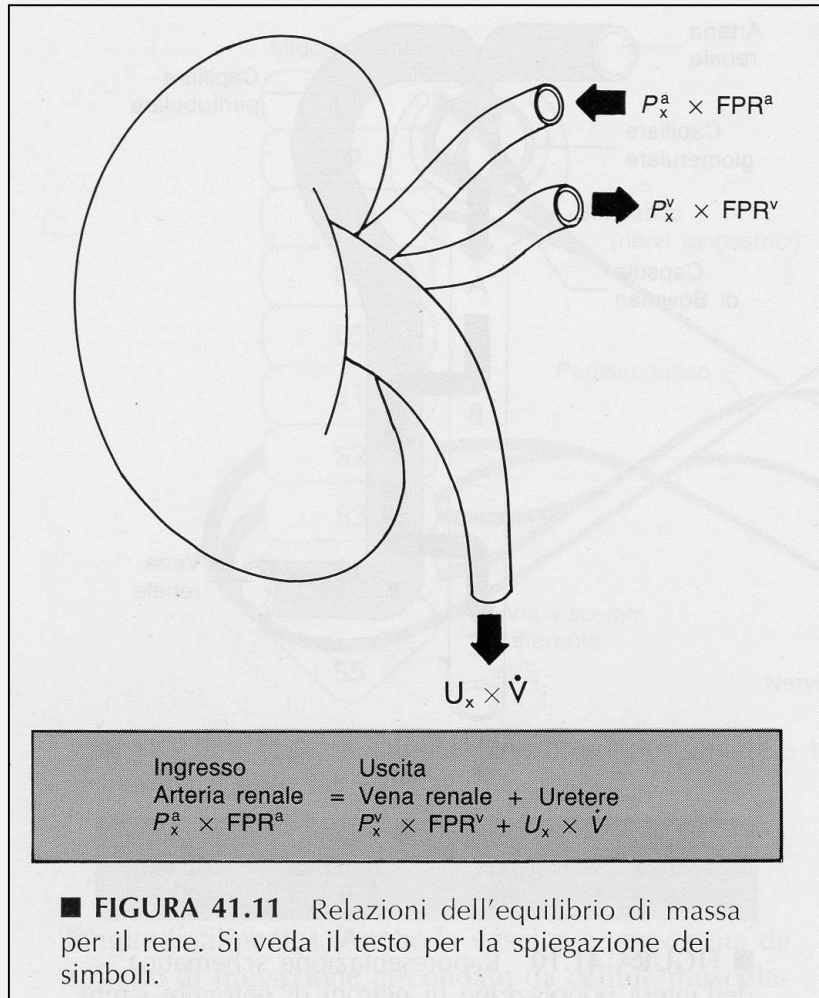
- Filtrazione glomerulare
- Riassorbimento tubulare
- Secrezione tubulare

4- ESCREZIONE: $\text{Quantità escretata} = \text{quantità filtrata} - \text{quantità riassorbita} + \text{quantità secreta}$

TABELLA 18.1 Velocità normale di filtrazione e riassorbimento dell'acqua e di alcuni soluti

Sostanza	Filtrazione	Riassorbimento	Percentuale del carico filtrato riassorbito
Acqua	180 L/giorno	178,5 L/giorno	99,2%
Glucosio	800 mmol/giorno	800 mmol/giorno	100%
Urea	933 mmol/giorno	467 mmol/giorno	50%
Na ⁺	25,20 mol/giorno	25,05 mol/giorno	99,4%
K ⁺	720 mmol/giorno	620 mmol/giorno	86,1%
Ca ²⁺	540 mmol/giorno	530 mmol/giorno	98,1%
Cl ⁻	18,00 mol/giorno	17,85 mol/giorno	99,2%
HCO ₃ ⁻	4,320 mol/giorno	4,318 mol/giorno	>99,9%

Clearance (depurazione) Renale



- Applicazione del Principio di conservazione della massa
- La quantità di una sostanza che entra nel rene nell'unità di tempo tramite l'arteria renale deve essere uguale alla quantità che esce dal rene tramite la vena renale e dall'uretere

$$FPR^a \cdot [x]^a = FPR^v \cdot [x]^v + V' u \cdot [x]^u *$$

- *Il concetto di clearance sottolinea la funzione escretoria del rene: quanto di una data sostanza prima presente nel plasma è stata eliminata con l'urina (il resto torna in circolo)*

$$C_x = [x]^u / [x]^a \cdot V' u **$$

* litri/min x moli/litro = moli / min

** La clearance è un flusso

Clearance (depurazione) Renale

- La velocità di escrezione renale (moli/min) di una sostanza x è proporzionale alla sua concentrazione nel plasma ($[x]_a$)

$$[x]_a \cdot k = V'_u \cdot [x]_u$$

- La proporzionalità (k) è la clearance (che è un flusso): *è il volume di plasma da cui una sostanza è stata rimossa e poi escreta nelle urine nel tempo t*

$$C_x \cdot [x]_a = V'_u \cdot [x]_u$$

$$C_x = [x]_u \cdot V'_u / [x]_a$$

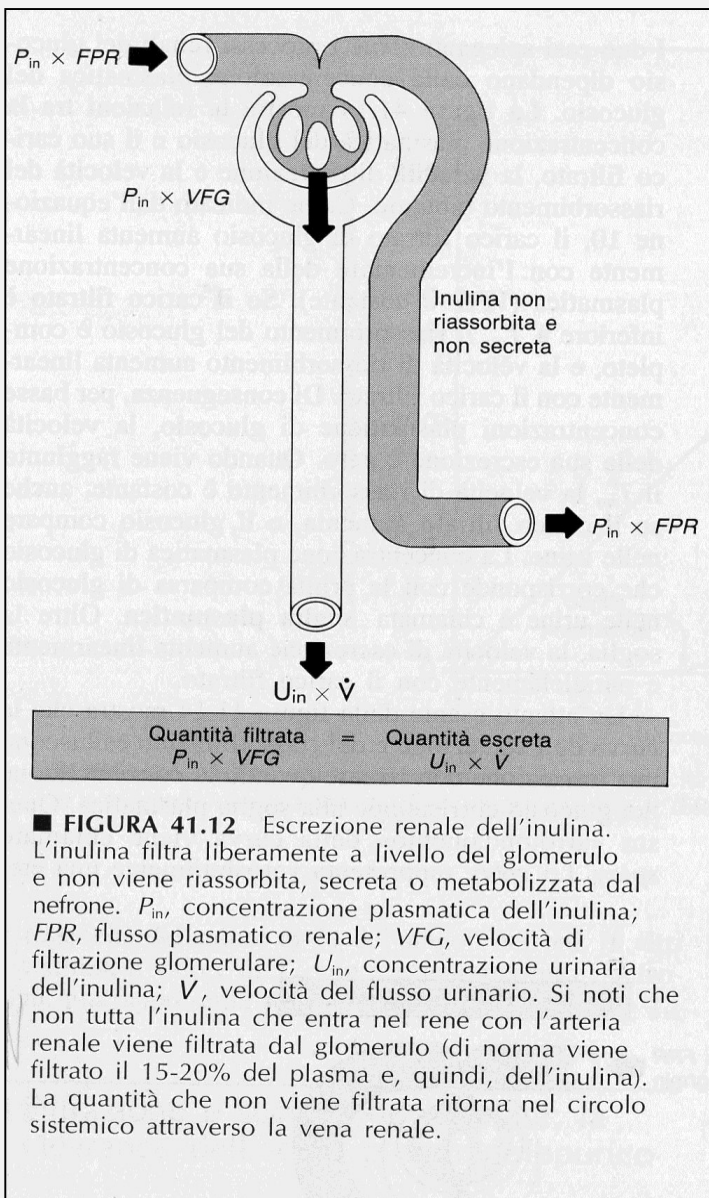
- **Esempio:** $[x]_a = 1$ mg/dl; $[x]_u = 100$ mg/dl; $V'_u = 1$ ml/min $\implies 100 \times 1 / 1 = 100$
- **$C_x = 100$ ml/min:** ogni minuto vengono completamente depurati 100 ml di sangue da quella sostanza x (e. g. un farmaco)

Clearance (depurazione) Renale

- **Se la clearance è ridotta (rispetto ai valori “normali” per quella sostanza) i reni non funzionano bene !**
 - Flusso plasmatico
 - e/o Filtrazione glomerulare
 - e/o Riassorbimento
 - e/o Secrezione
 - **ALTERATI**
- La clearance dell'INULINA (creatinina) consente di valutare l'entità della **filtrazione glomerulare**
- La clearance dell'acido para ammino ippurico (PAI) consente di valutare l'entità del **flusso plasmatico renale**

Clearance dell'Inulina

- Sostanza esogena (polimero del fruttosio) che viene filtrata ma non viene né riassorbita né secreta (né metabolizzata)
- **QUANTITA' FILTRATA = QUANTITA' ECRETATA**
- Misurare la clearance dell' inulina serve per valutare la velocità di filtrazione glomerulare (nell' urina ci sarà tanta inulina quanta ne è riuscita a filtrare)



In clinica si usa la creatinina plasmatica (derivato dalla creatina muscolare): la sua concentrazione nel plasma dipende dalla massa muscolare (viene un po' anche secreta (10% ... basta saperlo))

$$C_x = VFG$$

$$VFG \cdot [In]_a = \dot{V} \cdot [In]_u$$

In situazioni "normali"

$$VFG = 125 \text{ ml/min}$$

$$VFG = 180 \text{ l/die}$$

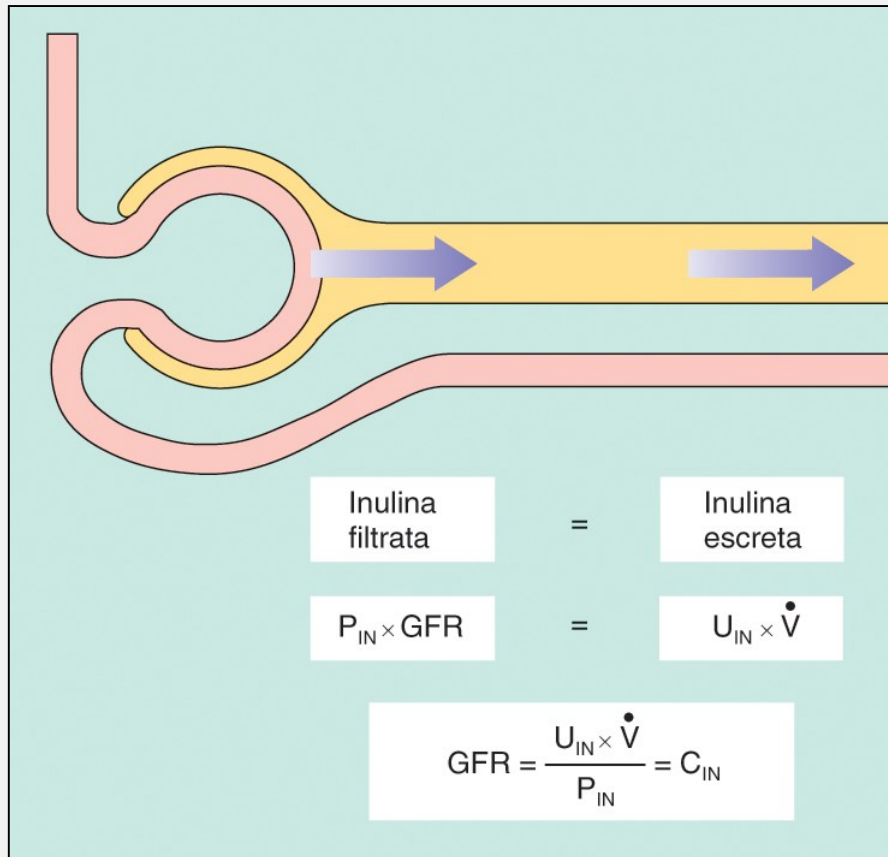
Se la clearance dell' inulina/creatinina è ridotta la VFG è anche ridotta: e. g. malattie renali con perdita di nefroni funzionanti

TABELLA 18.3 Clearance di alcune sostanze comuni trattate dai reni

Sostanza	Clearance (mL/min)	Risultato netto dell'azione renale (riassorbimento o secrezione)*
PAI	650	Secrezione
Creatinina	140	Secrezione
Inulina	125	Nulla
Potassio	12,0	Riassorbimento
Cloruro	1,3	Riassorbimento
Sodio	0,9	Riassorbimento
Glucosio	0	Riassorbimento

*VGF = 125 mL/min. Se la clearance è maggiore della VFG, si è avuta secrezione netta; se la clearance è minore della VFG, si è avuto riassorbimento netto.

VFG e Frazione di Filtrazione

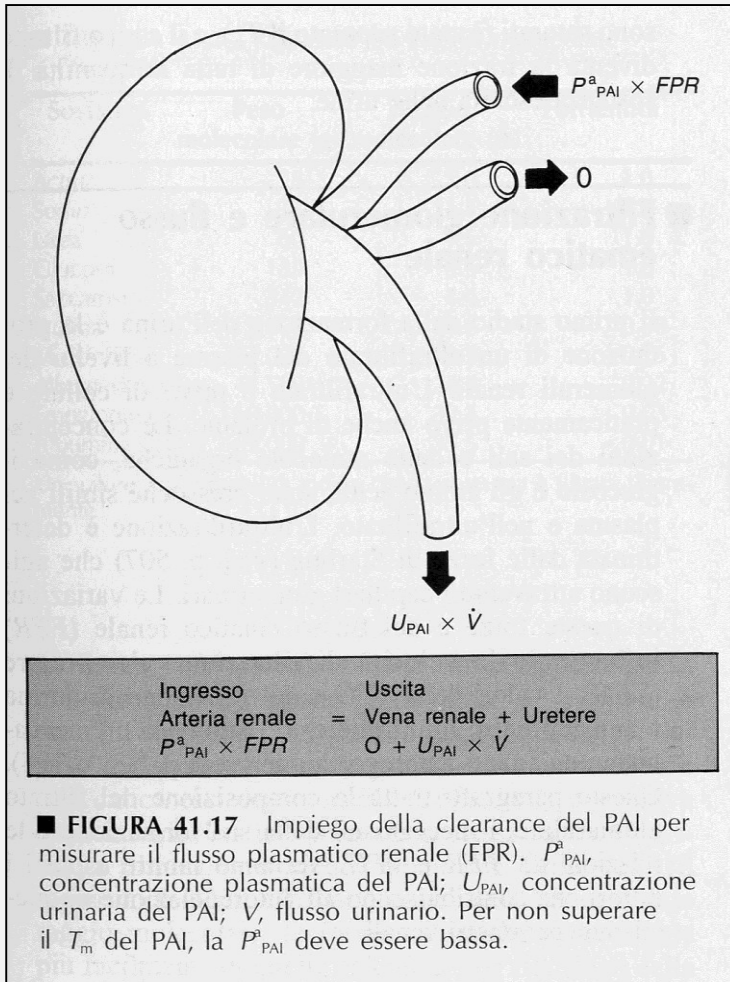


La VFG varia da soggetto a soggetto in base alle caratteristiche antropometriche (BSA)

- Non tutta l' inulina che entra nel rene viene filtrata: la frazione di filtrazione è di norma il 15 - 20% del plasma.
- Ad ogni passaggio solo il 15-20% del plasma viene filtrato e l' 80% del plasma attraversa il rene senza che succeda niente
- **VFG = 125 ml/min**
- **VFG = 180 l/die**
- (il plasma filtrato non viene perso con le urine ma viene riassorbito per il 99%)
- **Frazione di filtrazione:**
- **VFG / FPR**
- Flusso sanguigno renale = 1.25 l/min
- Flusso plasmatico renale = 675 ml/min
- $FF = 125/675 = 18\%$

Clearance del PAI

- Sostanza esogena che viene **filtrata e secreta**, ma **non riassorbita** (non c'è PAI nella vena renale)
- **QUANTITA' FILTRATA + QUANTITA' SECRETA = QUANTITA' ECRETATA**
- Misurare la clearance del PAI serve per valutare **il flusso plasmatico renale**



Se la concentrazione del PAI è bassa, questo viene completamente rimosso in un singolo passaggio (limite al trasporto massimo)

$$C_x = FPR$$

$$FPR \cdot [PAI]_a = V'_u \cdot [PAI]_u$$

In situazioni “normali”

$$FPR = 675 \text{ ml/min}$$

$$FER = 1.25 \text{ l/min}$$

(HCT= 45 %)

Se la clearance del PAI è ridotta/aumentata il flusso plasmatico renale è alterato

Clearance, Secrezione e Riassorbimento

- La maggior parte delle sostanze presenti nel plasma che vengono filtrate vengono anche secrete o riassorbite: la loro clearance riflette il meccanismo di trasporto **predominante**

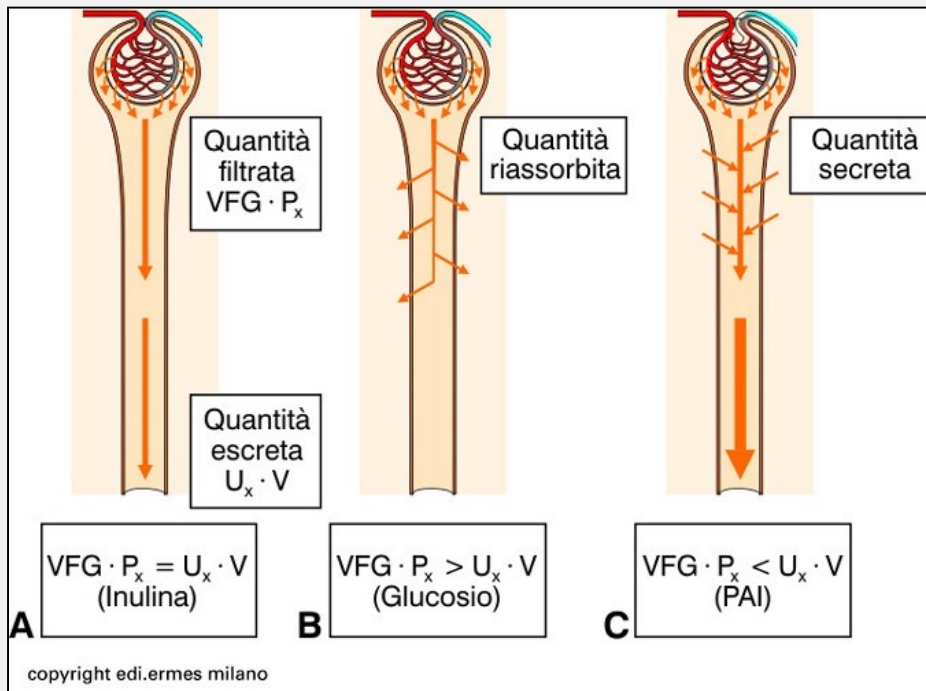
- Se la clearance di una sostanza è maggiore della clearance dell'inulina vuol dire che c'è stata secrezione (PAI, farmaci e sostanze dannose per l'organismo)

- Se la clearance di una sostanza è minore della clearance dell'inulina vuol dire che c'è stato riassorbimento (glucosio, aminoacidi, urea ...)

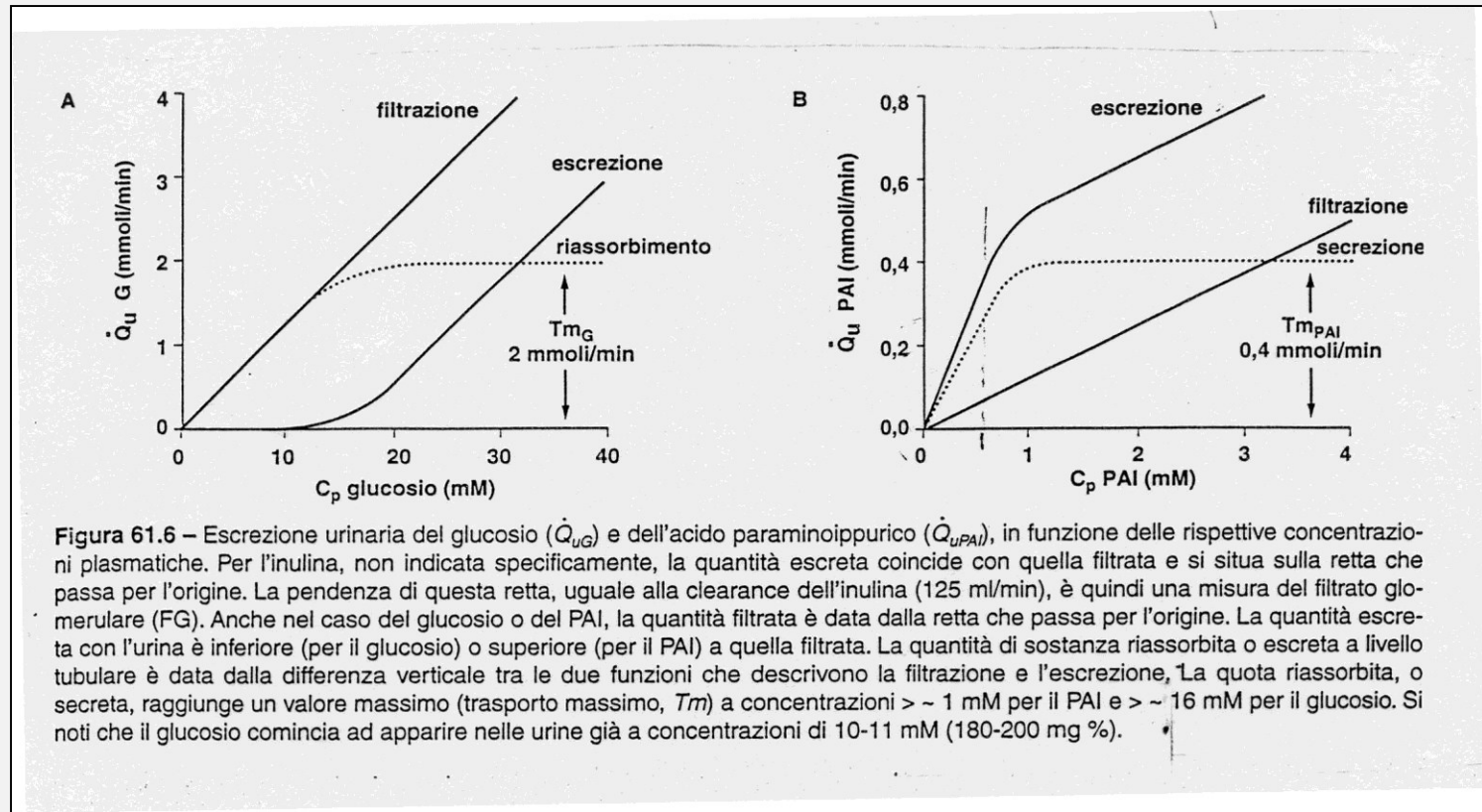
- **Sostanze Riassorbite**

- La clearance dipende dal CARICO FILTRATO: il trasporto tubulare massimo è limitato !!!

- La clearance del glucosio, p.e., in condizioni normali è ZERO: viene tutto riassorbito e non compare nelle urine



Clearance del Glucosio



- **Soglia renale per il glucosio:** quando la concentrazione di glucosio nel plasma supera i **180 mg/100ml (10 mM)***, il trasporto attivo si **satura** (il riassorbimento arriva a plateau) e la concentrazione di glucosio nelle urine sale in proporzione alla concentrazione plasmatica (aumenta l' escrezione di glucosio)

DIABETE** ==> GLICOSURIA ==> POLIURIA ==> DIURESIS OSMOTICA

* [Glu]_p normale = 70-100 mg/100 ml

** maltodestrine

Autoregolazione del Flusso Ematico Renale (FER)

- (tra 80 e 180 mmHg di Pa) (anche nel rene denervato: proprietà intrinseca dell'organo)
- *serve per disaccoppiare la funzione renale dalla pressione arteriosa e per assicurare che l'escrezione e l'assunzione di acqua e soluti rimangano in equilibrio*

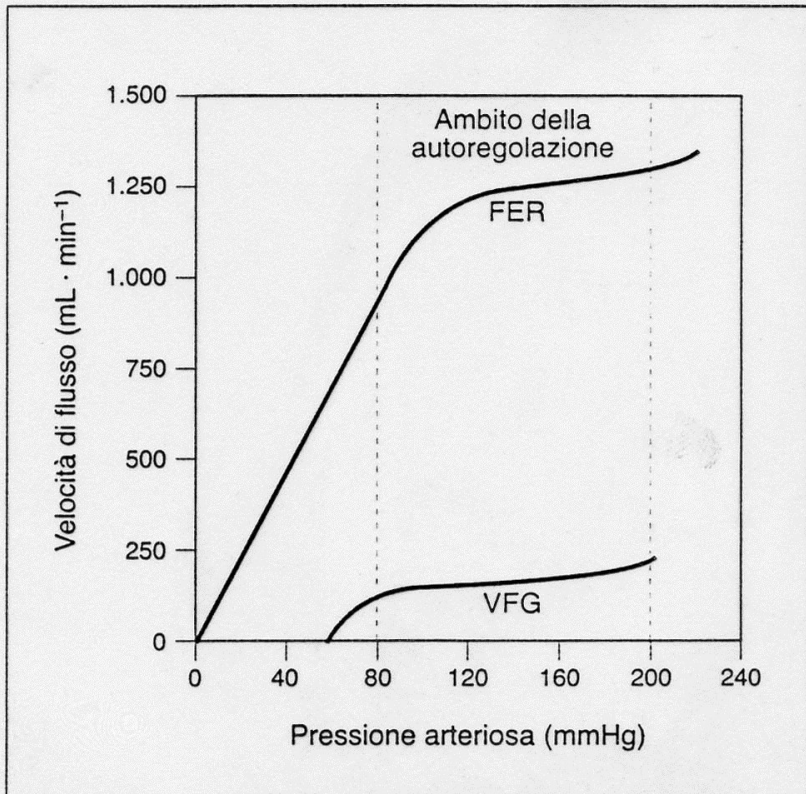


Figura 35-14 Relazioni tra pressione arteriosa, flusso ematico renale e velocità di filtrazione glomerulare (VGF). L'autoregolazione mantiene costante il flusso ematico renale e VGF quando la pressione arteriosa varia tra 90 e 180 mmHg.

FER

- Determina la VFG
- (Frazione di filtrazione: VFG / FPR) e quindi determina la velocità di riassorbimento di acqua e soluti
- influisce sul processo di concentrazione delle urine

$$FER = \Delta P / R$$

- ΔP pressione arteria renale - pressione vena renale
- R = resistenze vascolari renali

1. meccanismo MIOGENO
2. Feedback tubulo glomerulare

Meccanismo Miogeno-Feedback TG

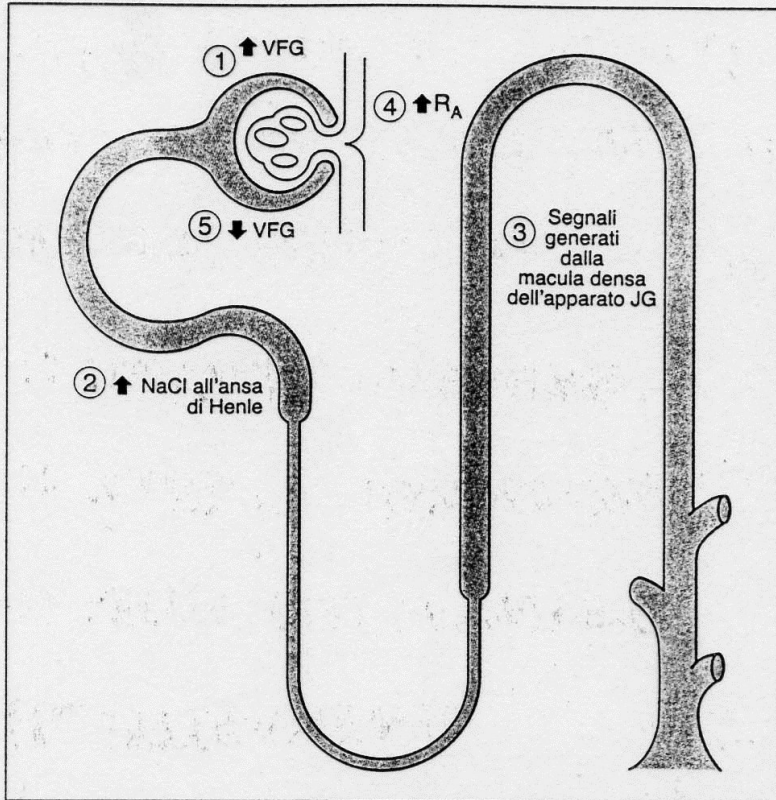


Figura 35-15 Il *feedback* tubulo-glomerulare. Un aumento di VFG (1) incrementa la quantità di NaCl che giunge all'ansa di Henle (2); l'aumento è rilevato dalla macula densa che lo converte in segnali (3) capaci di incrementare la resistenza dell'arteriola afferente (R_A , 4) che riduce VFG (5). (Ridisegnato da Cogan MG: *Fluid and electrolytes: physiology and pathophysiology*, Nowalk, 1991, Appleton & Lange).

1- meccanismo MIOGENO

Se la pressione arteriosa aumenta, l'arteriola afferente si distende (aumento della pressione idrostatica) e la sua muscolatura liscia si contrae: R aumenta e il flusso rimane costante

2 - Feedback tubulo glomerulare

L'apparato juxtaglomerulare rileva la VFG (e. g. il **flusso** nel liquido tubulare) (*più correttamente rileva la quantità di NaCl che transita a livello della macula densa e che dipende da VFG*): se il flusso aumenta la muscolatura dell'arteriola si contrae, il diametro dell'arteriola diminuisce e il flusso si riduce

Controllo Estrinseco

- Nonostante l' autoregolazione, in condizioni critiche posso sacrificare FER e VFG a favore di un aumento della pressione arteriosa: **CONTROLLO ESTRINSECO** delle resistenze periferiche renali
- Controllo **simpatico** (scarica di NA e A surrenale): la reazione di attacco e fuga porta a costrizione delle arteriole renali e sistemiche per aumentare Pa e GC (FER e VFG diminuiscono)
- Controllo **ormonale** (sistema Renina-Angiotensina II): aumento delle R periferiche (costrizione delle arteriole sistemiche e renali) per frenare la caduta di Pa a scapito di FER e VFG
- Hanno effetto sullo stato di contrazione delle arteriole renali anche PNA, ADH, Glucocorticoidi, NO ...

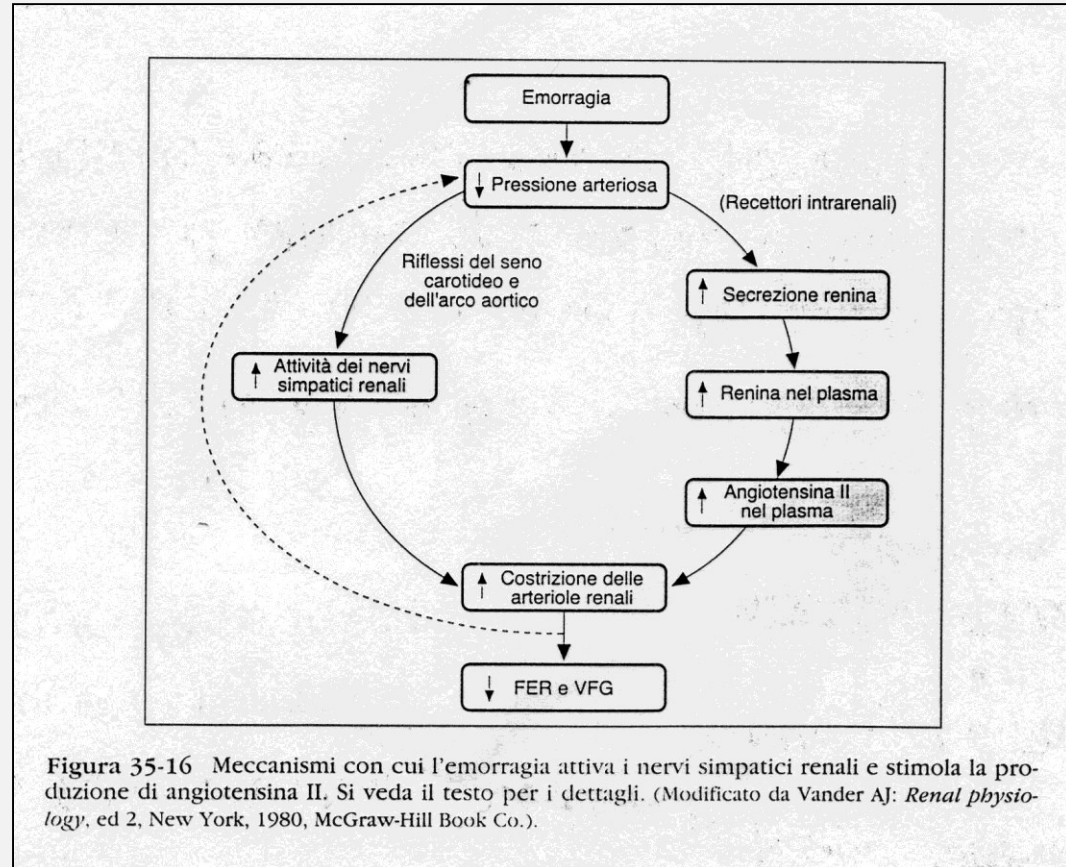
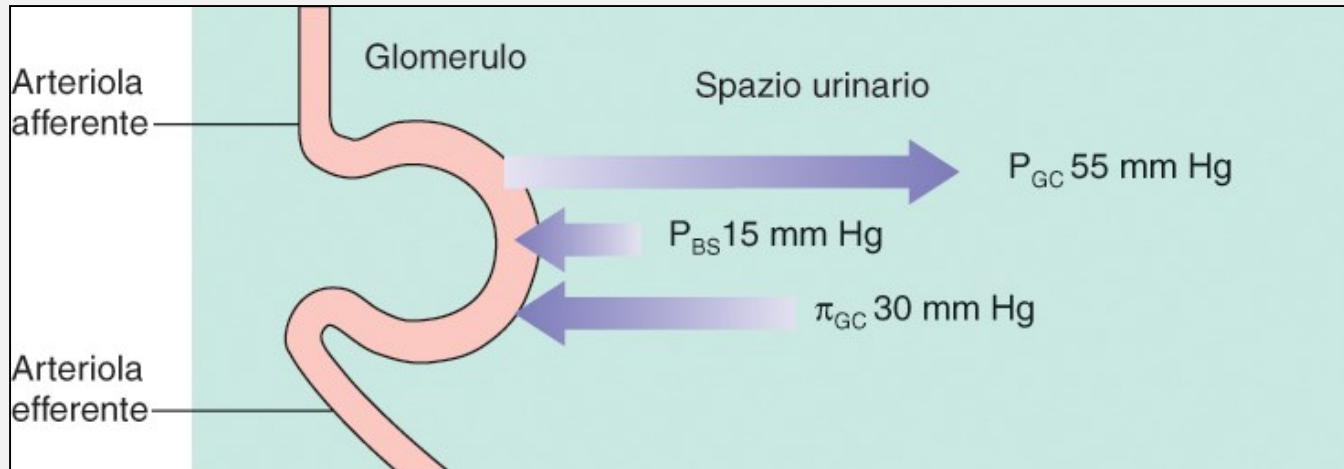


Figura 35-16 Meccanismi con cui l'emorragia attiva i nervi simpatici renali e stimola la produzione di angiotensina II. Si veda il testo per i dettagli. (Modificato da Vander AJ: *Renal physiology*, ed 2, New York, 1980, McGraw-Hill Book Co.).

Il controllo è per lo più sull'arteriola afferente

Filtrazione e Pressione Arteriosa



- In condizioni fisiologiche la pressione nella capsula di Bowman è costante (pari a 15 mmHg) e la pressione oncotica nello spazio di Bowman è zero (le proteine non possono filtrare ... a parte un po' di albumina ...) quindi **la pressione idrostatica capillare è l' unica forza che favorisce la filtrazione**
- **VARIAZIONI DELLA PRESSIONE ARTERIOSA POSSONO PORTARE A VARIAZIONI DELLA VFG**
- La pressione oncotica del plasma cambia passando dall' arteriola afferente a quella efferente perché man mano il plasma si “concentra”.

Bibliografia

Fisiologia dell'Uomo, autori vari, Edi.Ermes, Milano
Capitolo 13: Rene (Capitoli 13.1, 13.6)