

FISIOLOGIA RENALE

2. Funzioni tubulari, riassorbimento obbligatorio dell' acqua

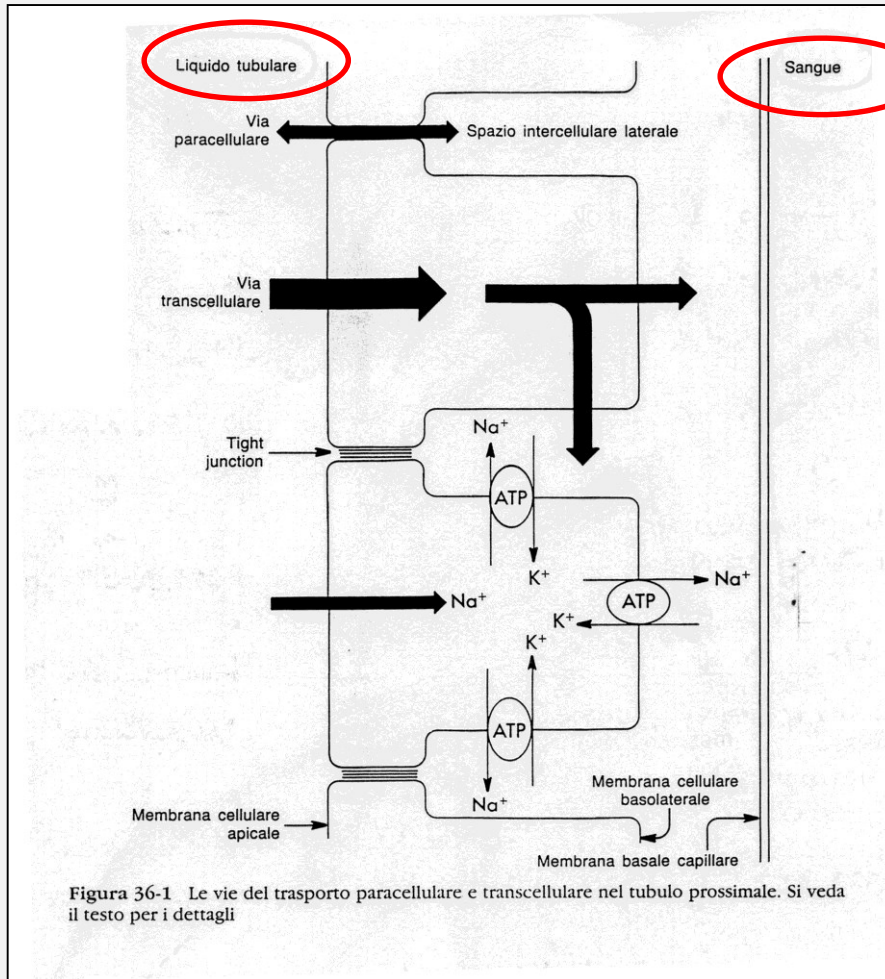
FGE aa.2015-16

Obiettivi

- Funzioni e meccanismi tubulari di riassorbimento del TCP
- Riassorbimento del sodio
- Riassorbimento isoosmotico dell'acqua
- Riassorbimento del GLU
- Trasporto del potassio
- Riassorbimento dei carboidrati e degli aa
- Secrezione del TCP
- Sistema a moltiplicazione controcorrente dell'ansa di Henle
- Riassorbimento-secrezione di calcio e fosfato

Funzioni Tubulari

- Il 99% del filtrato viene **riassorbito** lungo il tubulo renale
- **Funzioni tubulari**: la composizione dell'ultrafiltrato viene modificata da processi di **secrezione** e **riassorbimento**



- **Movimenti passivi** (per gradiente elettrochimico)
- **Movimenti attivi** (trasporto attivo primario e secondario)
- **Via paracellulare** (ioni e H_2O)
- **Via transcellulare** (Glucosio, amminoacidi ...)
- *Le giunzioni strette delimitano le proteine di membrana in porzioni precise (la Na^+ / K^+ ATPasi si trova SOLO sulla membrana basolaterale)*

Tubulo prossimale

- **ULTRAFILTRATO: PRIVO DI CELLULE E DI PROTEINE, IL RESTO PASSA TUTTO:** stessa concentrazione che nel plasma

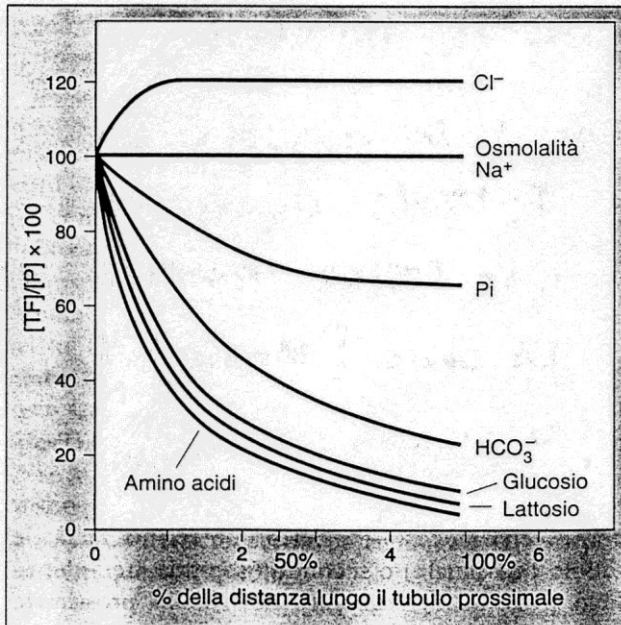


Figura 36-3 Concentrazione dei soluti nel liquido tubulare in funzione della distanza lungo il tubulo prossimale. [TF] è la concentrazione della sostanza nel liquido tubulare; [P] è la concentrazione della sostanza nel plasma. I valori superiori a 100 indicano che è stato riassorbito relativamente meno soluto che acqua, mentre i valori inferiori a 100 indicano che è stato riassorbito relativamente più soluto che acqua. (Modificata da Vander AJ: *Renal physiology*, ed 4, New York, 1991, McGraw-Hill Co.).

- Nel **tubulo contorto prossimale** viene riassorbito il **67%** della **quantità filtrata** di
 - **H₂O**
 - **Sodio**
 - **Potassio**
 - **Calcio**
 - **Fosfati**
 - **Bicarbonati**
 - **Glucosio**
 - **Lattosio**
 - **Amminoacidi**
- In ciascun caso il riassorbimento dipende dal gradiente per il sodio creato e mantenuto dalla Na⁺/ K⁺ ATPasi

Riassorbimento di sodio

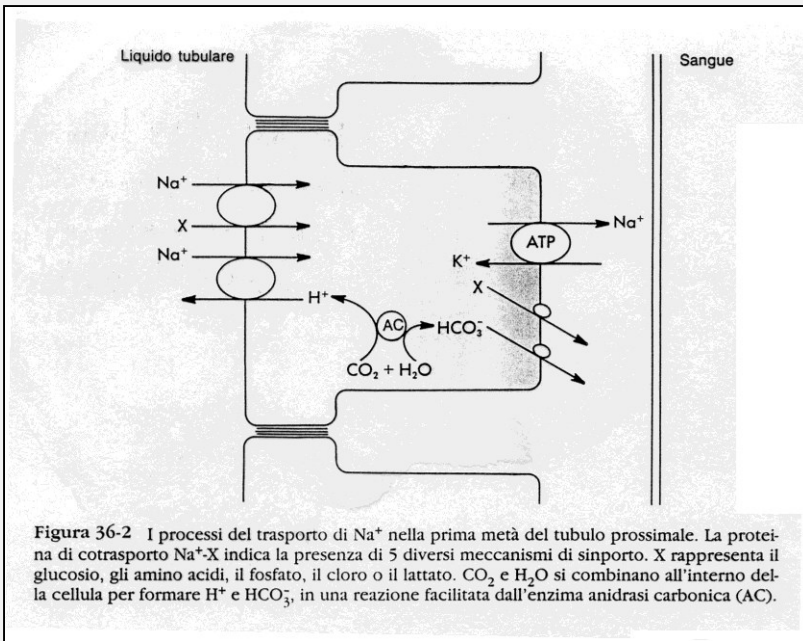


Figura 36-2 I processi del trasporto di Na^+ nella prima metà del tubulo prossimale. La proteina di cotrasporto $\text{Na}^+\text{-X}$ indica la presenza di 5 diversi meccanismi di simporto. X rappresenta il glucosio, gli aminoacidi, il fosfato, il cloro o il lattato. CO_2 e H_2O si combinano all'interno della cellula per formare H^+ e HCO_3^- , in una reazione facilitata dall'enzima anidrasi carbonica (AC).

- Nel **primo tratto del tubulo contorto prossimale** il riassorbimento del sodio è **passivo** (per gradiente generato dalla pompa Na^+ / K^+) ed è **accoppiato al riassorbimento di bicarbonato e alla secrezione di protoni** (equilibrio acido-base)
- Assieme al sodio vengono **riassorbite anche altre sostanze (glucosio, amminoacidi ...)** per simporto

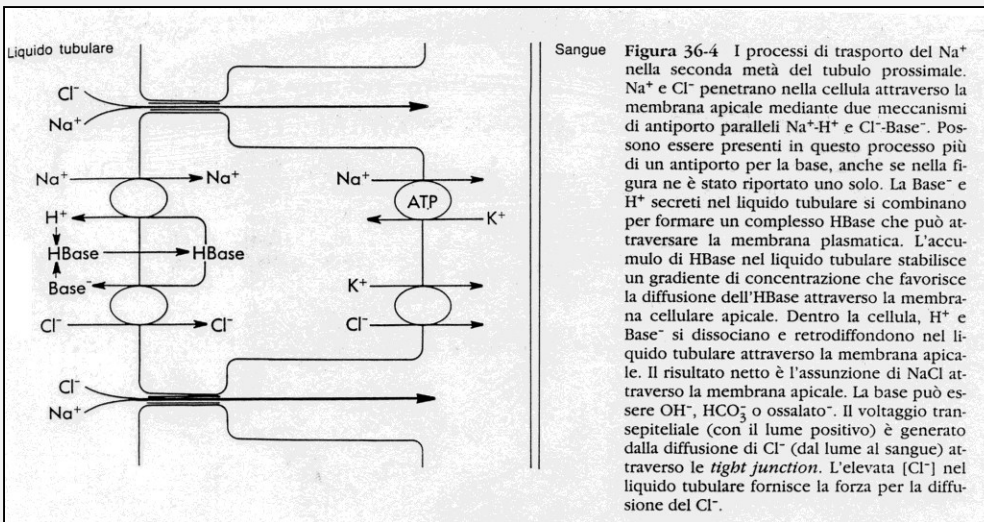
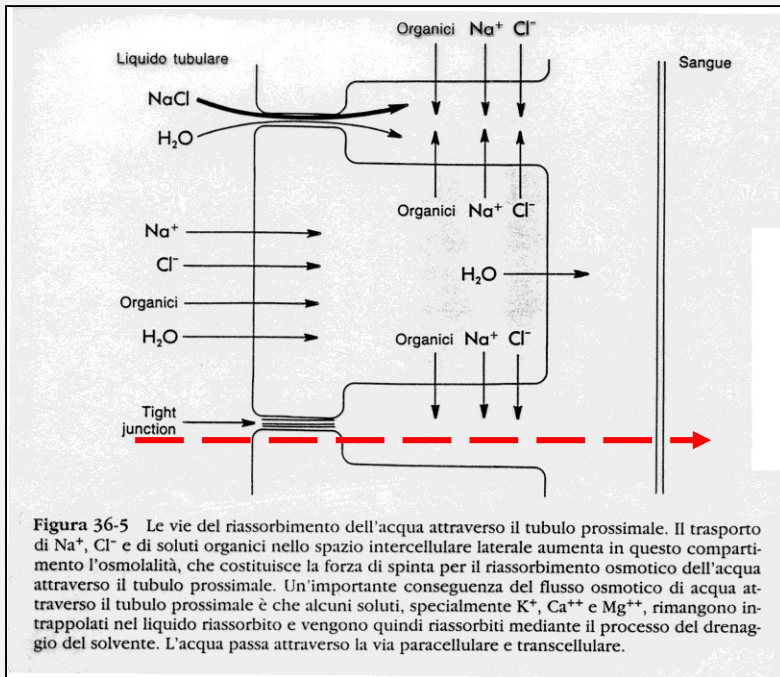


Figura 36-4 I processi di trasporto del Na^+ nella seconda metà del tubulo prossimale. Na^+ e Cl^- penetrano nella cellula attraverso la membrana apicale mediante due meccanismi di antiporto paralleli $\text{Na}^+\text{-H}^+$ e $\text{Cl}^-\text{-Base}^-$. Possono essere presenti in questo processo più di un antiporto per la base, anche se nella figura ne è stato riportato uno solo. La Base^- e H^+ secreti nel liquido tubulare si combinano per formare un complesso HBase che può attraversare la membrana plasmatica. L'accumulo di HBase nel liquido tubulare stabilisce un gradiente di concentrazione che favorisce la diffusione dell' HBase attraverso la membrana cellulare apicale. Dentro la cellula, H^+ e Base^- si dissociano e retrodiffondono nel liquido tubulare attraverso la membrana apicale. Il risultato netto è l'assunzione di NaCl attraverso la membrana apicale. La base può essere OH^- , HCO_3^- o ossalato-. Il voltaggio transepiteliale (con il lume positivo) è generato dalla diffusione di Cl^- (dal lume al sangue) attraverso le *tight junction*. L'elevata $[\text{Cl}^-]$ nel liquido tubulare fornisce la forza per la diffusione del Cl^- .



- Nel **secondo tratto del tubulo contorto prossimale** il riassorbimento del sodio è **accoppiato al riassorbimento di cloro**
 - 1- per diffusione lungo la via paracellulare
 - 2- in scambio con protoni e basi lungo la via transcellulare

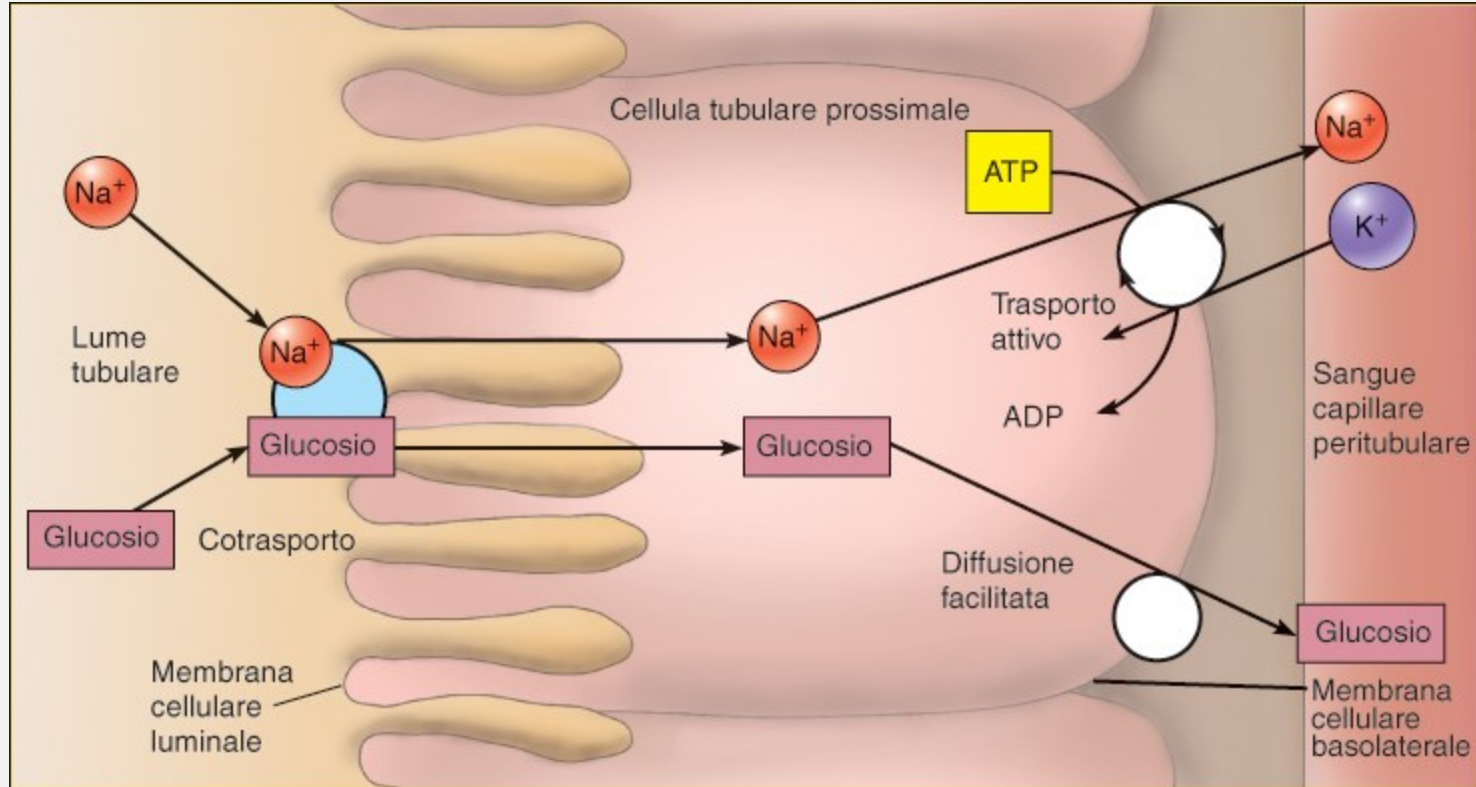
Riassorbimento iso-osmotico



- Il riassorbimento di soluti nel tubulo contorto prossimale è **associato al riassorbimento di acqua**, che li segue per **gradiente osmotico**
- *l'aumento della pressione idrostatica nel liquido interstiziale favorisce il riassorbimento di acqua verso i capillari peritubulari*
- **nel Tubulo Contorto Prossimale il RIASSORBIMENTO è ISO-OSMOTICO**

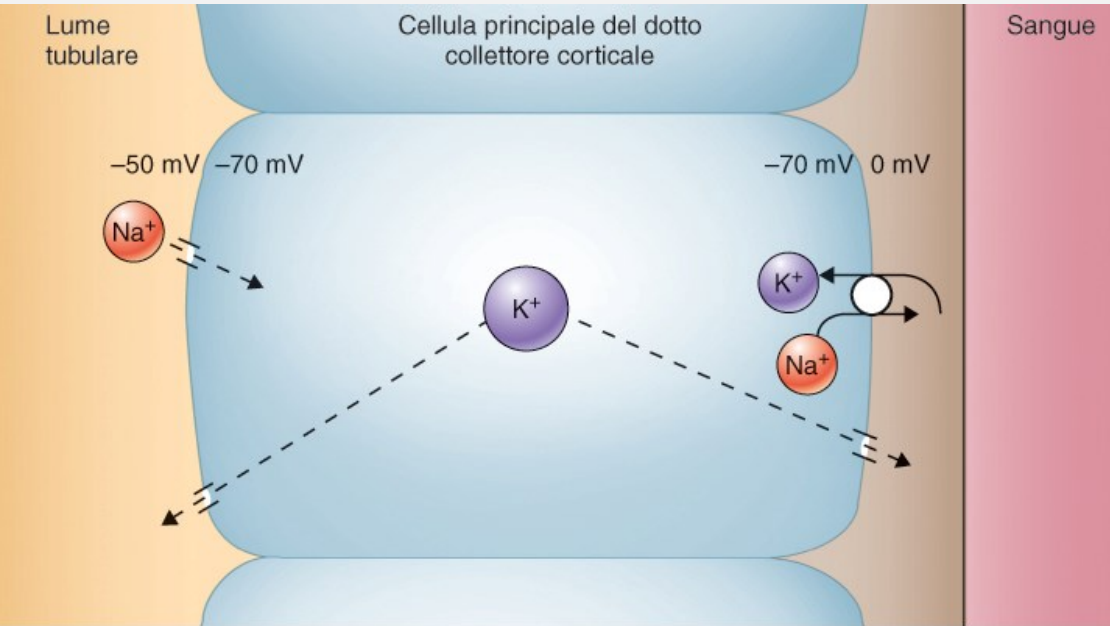
- Nel **tratto ascendente spesso** dell'ansa di Henle il riassorbimento del sodio è **ATTIVO** (ulteriore **20%** del filtrato riassorbito) ma questo tratto è **impermeabile all'acqua**
- (IL LIQUIDO TUBULARE DIVENTA **IPOSMOTICO**)
- Un ulteriore **7%** viene riassorbito attivamente a livello del **tubulo distale** sotto il controllo dell'**aldosterone**
- il **3%** finale a livello del **dotto collettore** (riassorbimento **facoltativo**)

Riassorbimento del glucosio



In ciascun caso il riassorbimento dipende dal gradiente per il sodio creato e mantenuto dalla Na^+ / K^+ ATPasi

Trasporto del K^+



- La maggior parte del K^+ filtrato è riassorbito nel TCP e nell'ansa di Henle
- In eccesso di K^+ , si ha secrezione nei dotti collettori (**cellule principali**)
- Fattori che influenzano la secrezione di K^+ :
 - concentrazione intracellulare di K^+
 - aumento del livello plasmatico di aldosterone
 - negatività elettrica del lume
 - aumento del flusso tubulare

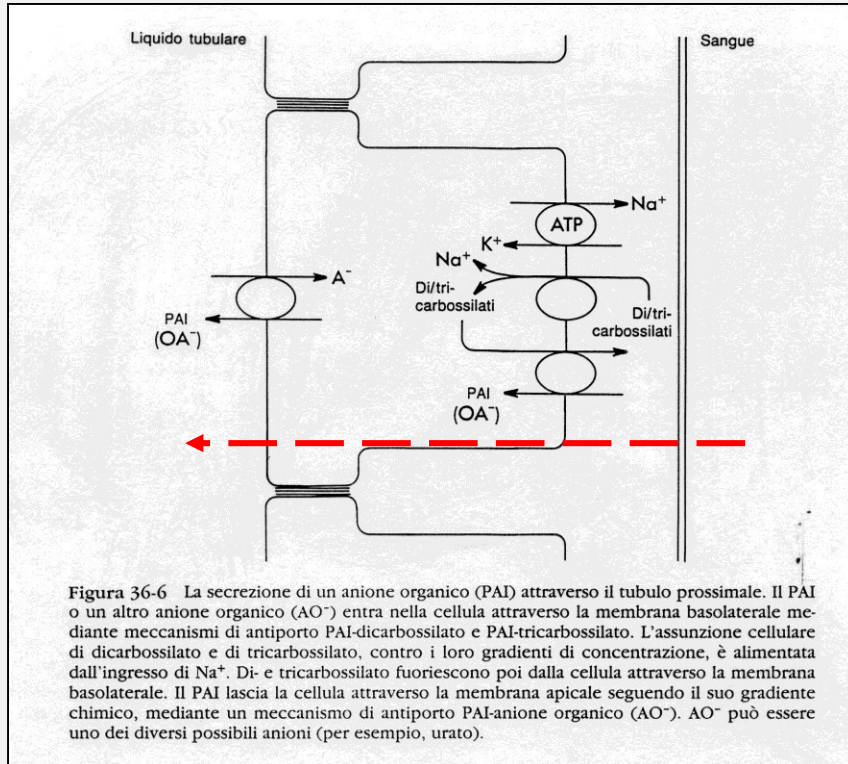
Sostanze riassorbite

Tabella 36-1 Filtrazione, escrezione e riassorbimento di acqua, elettroliti e soluti

Sostanza	Unità di misura	Filtrazione	Escrezione	Riassorbimento	Carico filtrato riassorbito %
Acqua	L per die	180	1.5	178.5	99.2
Na ⁺	mEq per die	25 200	150	25 050	99.4
K ⁺	mEq per die	720	100	620	86.1
CA ⁺⁺	mEq per die	540	10	530	98.2
HCO ₃ ⁻	mEq per die	4320	2	4318	99.9+
Cl ⁻	mEq per die	18 000	150	17 850	99.2
Glucosio	mmol per die	800	0	800	100.0
Urea	g per die	56	28	28	50.0

* La quantità filtrata di ogni sostanza è calcolata moltiplicando la concentrazione di quella sostanza nell'ultrafiltrato per la velocità di filtrazione glomerulare; per esempio, il carico filtrato di Na⁺ è calcolato come segue: concentrazione di Na⁺ nell'ultrafiltrato (140 mEq · L⁻¹) × velocità di filtrazione glomerulare (180 L per die) = 25 200 mEq per die.

Secrezione tubulo prossimale



■ **TABELLA 41.4** Alcuni anioni organici secreti dal tubulo prossimale.

Anioni endogeni	Farmaci
AMPc	Acetazolamide
Sali biliari	Clorotiazide
Ippurati	Furosemide
Ossalato	Penicillina
Prostaglandine	Probenecid
Urato	Salicilato (aspirina)
	Idroclorotiazide
	Bumetanide

■ **TABELLA 41.5** Alcuni cationi organici secreti dal tubulo prossimale.

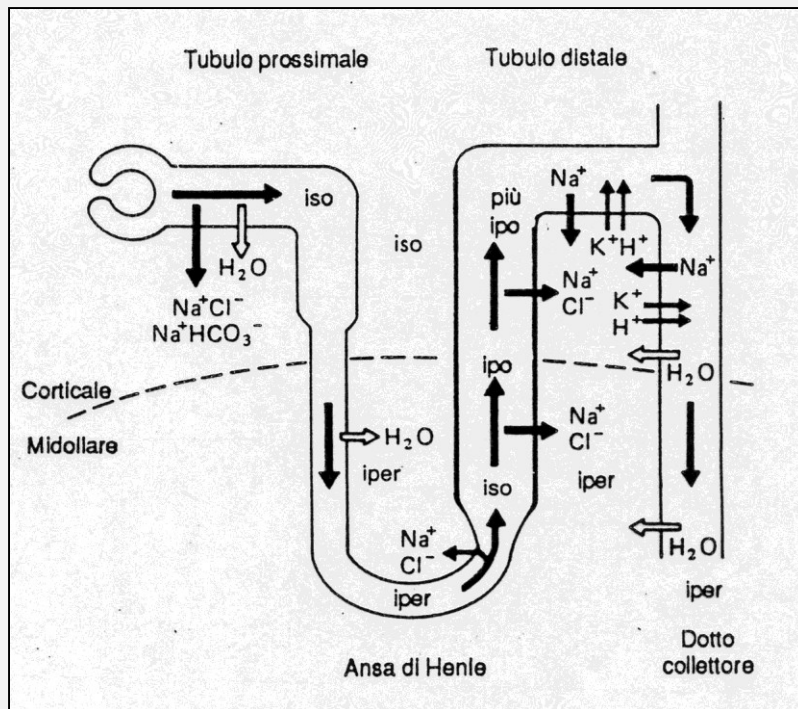
Cationi endogeni	Farmaci
Creatinina	Atropina
Dopamina	Isoproterenolo
Adrenalina	Cimetidina
Noradrenalina	Morfina
	Chinina
	Amiloride

- Oltre a riassorbire soluti e acqua il tubulo contorto prossimale **secerne CATIONI e ANIONI endogeni e esogeni** tramite un trasportatore **ASPECIFICO**
- si può creare competizione per lo stesso trasportatore (se somministro PAI la secrezione di penicillina si riduce)
- **TOSSICITA'** da Farmaci: si accumulano nel sangue e non vengono eliminati con le urine

Riassorbimento di H₂O

180 L/die ==> 1.5 l/die

- Nel tubulo contorto prossimale l' H₂O viene riassorbita passivamente lungo gradiente osmotico (il liquido tubulare resta **ISOTONICO**)
- Il **tratto discendente sottile** dell' ansa di Henle è **impermeabile ai soluti** ma **permeabile all' H₂O**: il liquido diventa **IPERTONICO**
- Il **tratto ascendente spesso** dell' ansa di Henle è **impermeabile all' H₂O** ma **permeabile ai soluti**: il liquido diventa **IPOTONICO**

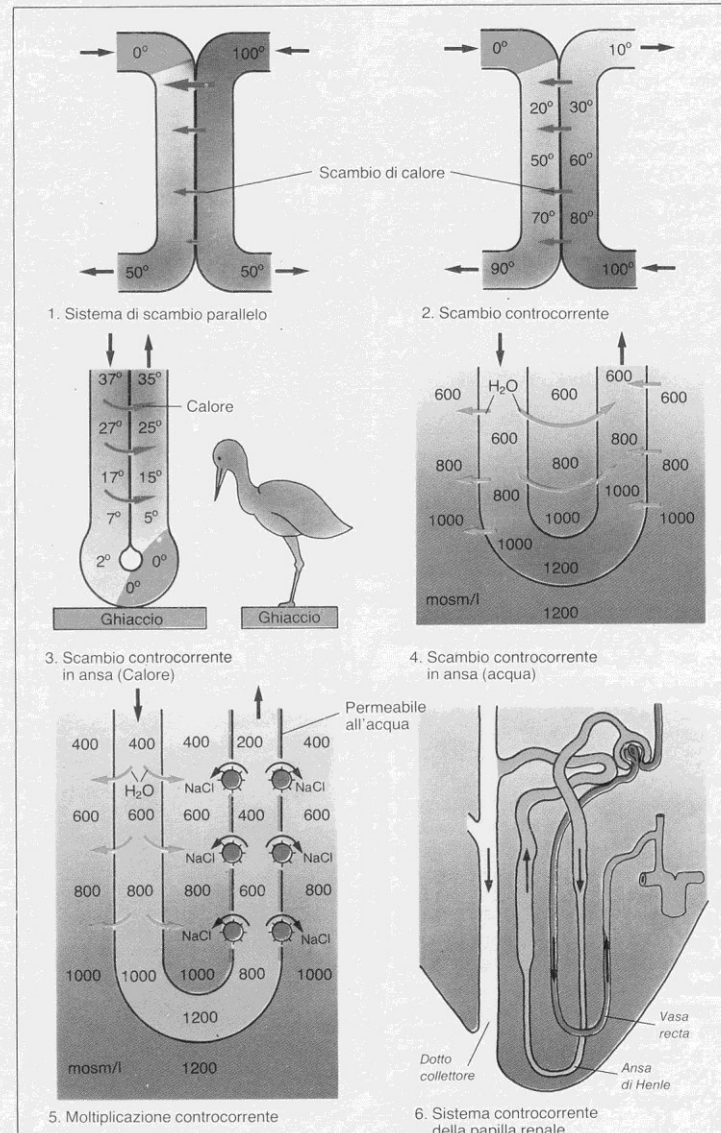


- L' osmolarità dell' urina viene **controllata a livello del tubulo distale** (l' aldosterone regola il riassorbimento di **sodio**) e a livello dei dotti collettori (l' **ormone antidiuretico** regola il **riassorbimento di acqua**)
- L' urina può essere ipo-iso-ipertonica rispetto al plasma

L' H₂O non resta nella midollare ma passa nei vasa recta

Sistemi controcorrente

1 - Se affianco ad un tubo con acqua fredda un tubo con acqua calda lo scambio di calore fa sì che l'acqua in uscita sia alla stessa temperatura nei due tubi



A. Sistema controcorrente

2 - Se la direzione del flusso si inverte lo scambio è detto controcorrente: in un tubo l'acqua acquista calore, nell'altro lo cede

3 - Se affianco ad un vaso con sangue freddo (vena) un vaso con sangue caldo (arteria) riduco la perdita di calore

4 - Lo scambio a livello renale non è di calore ma di acqua / soluti. Lo scambio è possibile se l'osmolarità dell'interstizio si fa via via più elevata procedendo verso la midollare

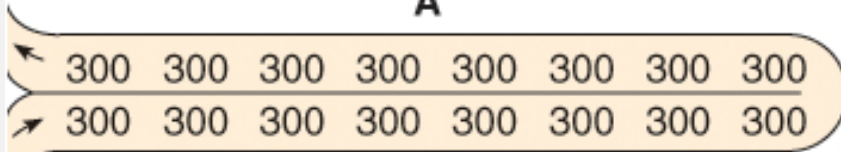
5 - Nel rene il gradiente di osmolarità viene attivamente mantenuto (con DISPENDIO DI ENERGIA) dal trasporto attivo di NaCl

IL GRADIENTE è TANTO MAGGIORE QUANTO PIU' LUNGA è L' ANSA e QUANTO MINORE è IL FLUSSO DI SANGUE NEI VASA RECTA

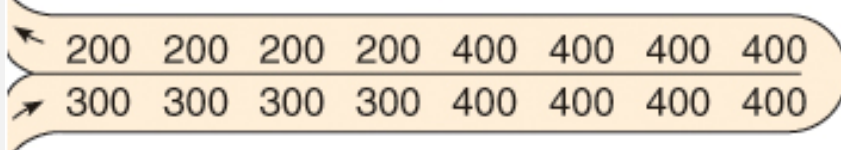
Moltiplicazione in controcorrente

Variazione scalare del fluido

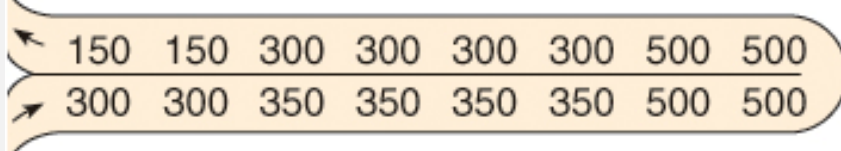
A



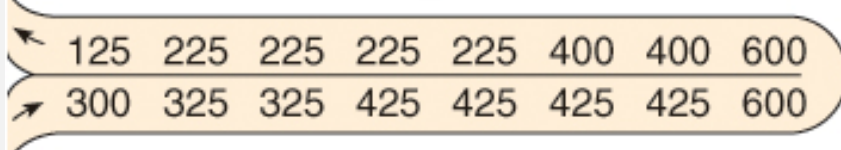
C



E

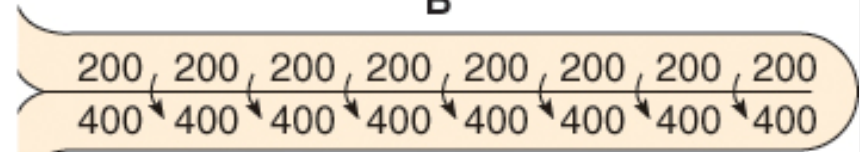


G

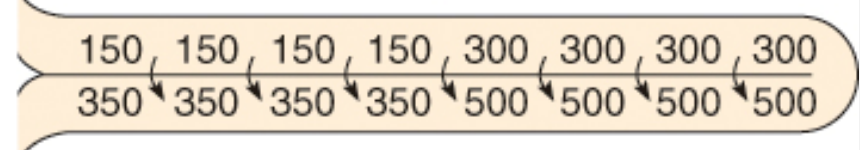


Sviluppo del "singolo effetto"

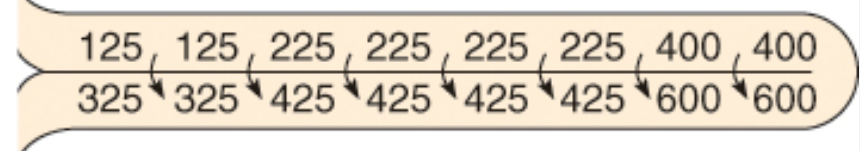
B



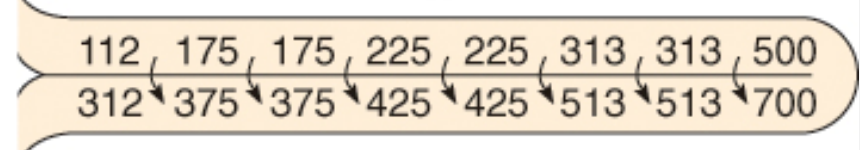
D



F



H



Costituzione del gradiente osmotico midollare

- Il rene può eliminare urine ipo o iper-osmotiche
- Perché questo sia possibile il riassorbimento dei soluti deve essere separato dal riassorbimento dell'acqua
- Questo avviene nell'ansa di Henle
- **Tratto discendente sottile: impermeabile a NaCl e urea ma permeabile all'acqua**
- **Tratto ascendente spesso: impermeabile all'acqua ma permeabile a NaCl e urea**
- Tubulo distale e dotto collettore sono "normalmente" impermeabili all'acqua. In presenza di **ADH** il **dotto collettore** diventa permeabile all'acqua e le urine si possono concentrare (non lo potrei fare se non ci fosse il gradiente osmotico che consente di "estrarre l'acqua per osmosi" e quindi concentrare l'urina)
- *ADH: acquaporine*

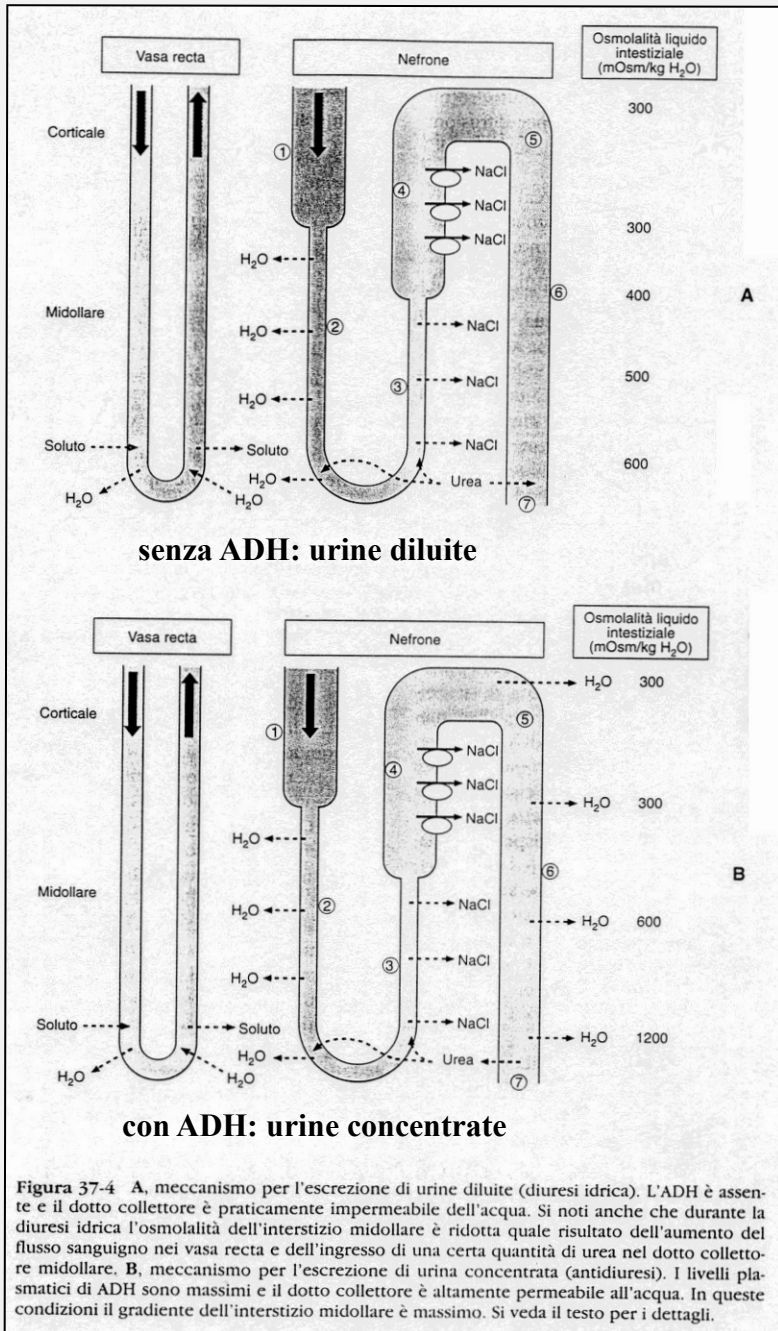


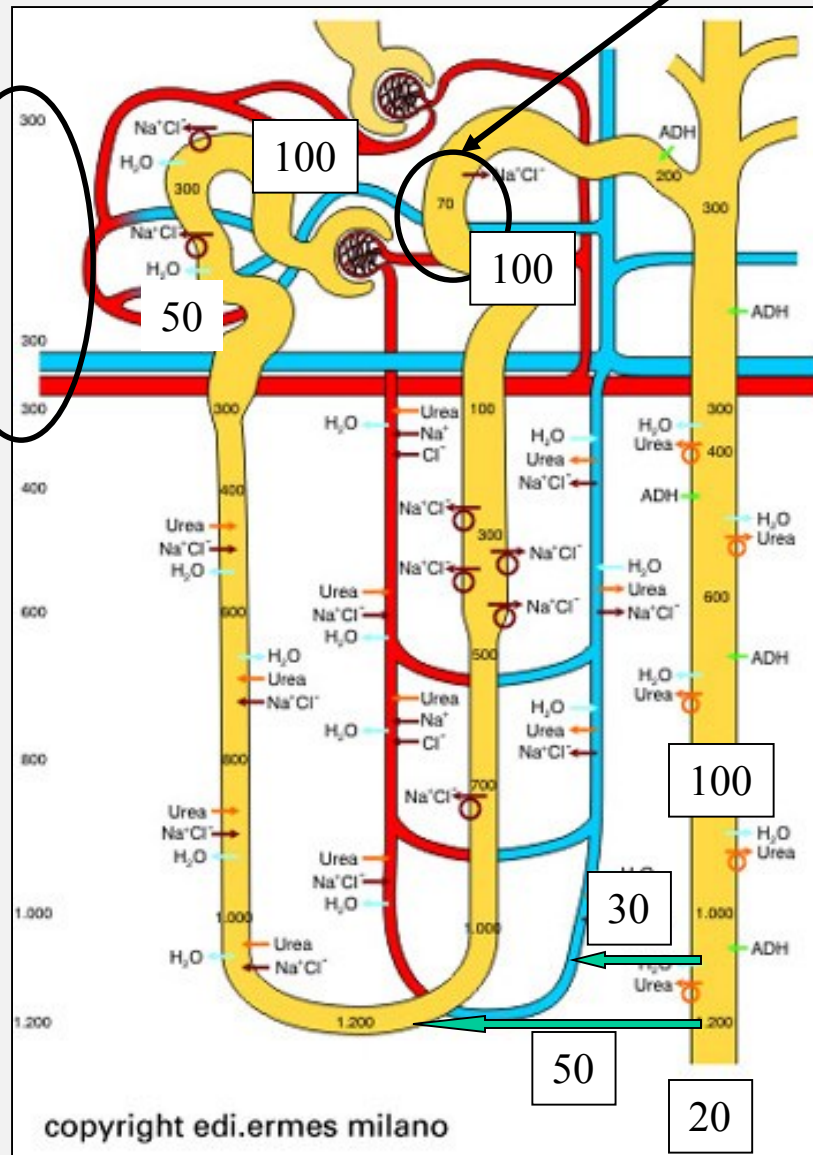
Figura 37-4 A, meccanismo per l'escrezione di urine diluite (diuresi idrica). L'ADH è assente e il dotto collettore è praticamente impermeabile all'acqua. Si noti anche che durante la diuresi idrica l'osmolalità dell'interstizio midollare è ridotta quale risultato dell'aumento del flusso sanguigno nei vasa recta e dell'ingresso di una certa quantità di urea nel dotto collettore midollare. B, meccanismo per l'escrezione di urina concentrata (antidiuresi). I livelli plasmatici di ADH sono massimi e il dotto collettore è altamente permeabile all'acqua. In queste condizioni il gradiente dell'interstizio midollare è massimo. Si veda il testo per i dettagli.

Mantenimento del gradiente osmotico midollare

All' uscita dal TCD l'urina è iposmotica

Riassorbimento isoosmotico

Ruolo dell' urea?



- I vasa recta sono molto permeabili: cedono acqua e acquistano soluti nella fase discendente e rilasciano soluti e **ASPORTANO** l'acqua nella fase ascendente (mantengono il gradiente)
- *In condizioni di flusso sanguigno elevato il gradiente viene dissipato e non si possono formare urine concentrate (DIURESI IDRICA)**
- * diete, birra

Calcio e fosfato

- Il rene regola il bilancio di calcio e fosfato (della frazione filtrabile e quindi non legata alle proteine plasmatiche)

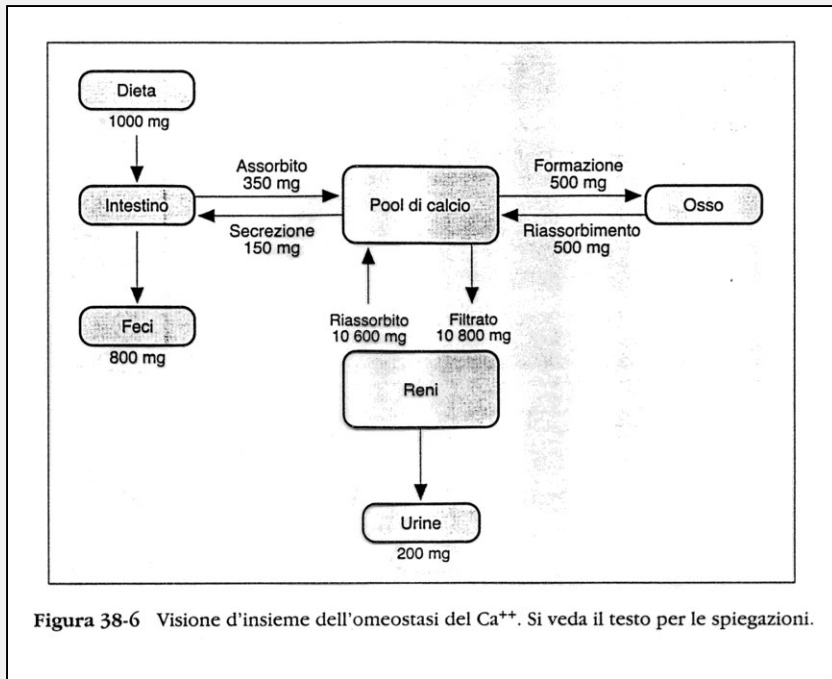


Figura 38-6 Visione d'insieme dell'omeostasi del Ca^{++} . Si veda il testo per le spiegazioni.

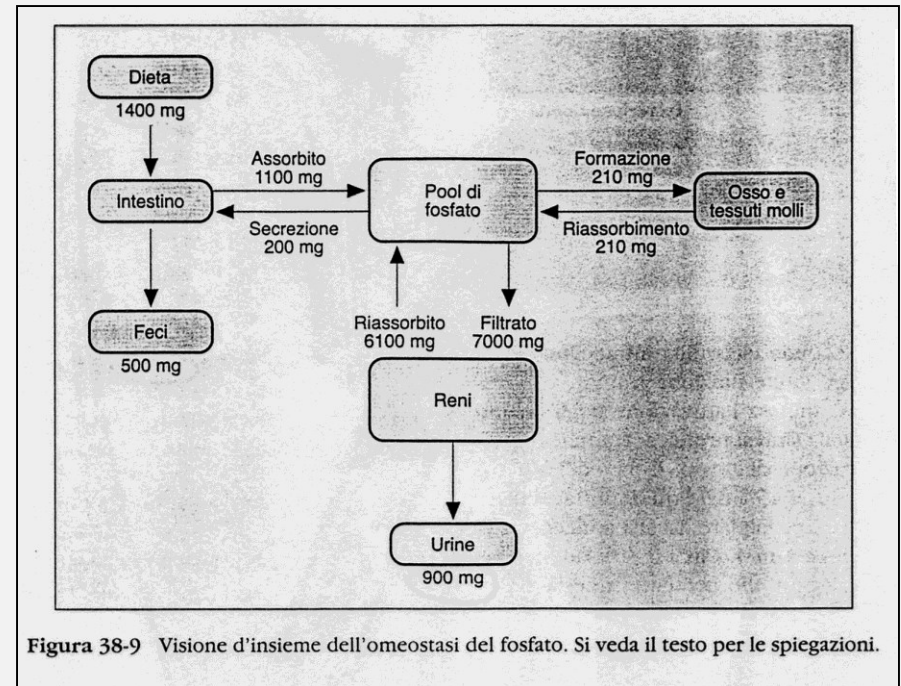


Figura 38-9 Visione d'insieme dell'omeostasi del fosfato. Si veda il testo per le spiegazioni.

- Il riassorbimento è passivo a livello del tubulo contorto prossimale (67% del carico filtrato)
- il **paratormone** favorisce il riassorbimento del calcio e riduce il riassorbimento del fosfato a livello del tubulo contorto distale;
- L' 1-25-OH calciferolo (derivato dalla **vitamina D**) favorisce il riassorbimento sia del calcio che del fosfato

Bibliografia

Fisiologia dell'Uomo, autori vari, Edi.Ermes, Milano
Capitolo 13: Rene (Capitoli 13.2, 13.4, 13.3)