

REGOLAZIONE OSMOLARITA' DEI LIQUIDI DELL'ORGANISMO

Iniziamo a parlare del controllo dell'osmolarità dei liquidi dell'organismo che è una delle funzioni omeostatiche caratteristiche e fondamentali del rene. Abbiamo detto che le cellule non tollerano un aumento o una diminuzione dell'osmolarità, quindi tendono sempre a bilanciare con passaggi di acqua verso l'esterno e verso l'interno per mantenere l'osmolarità.

Cosa fa il rene per mantenere e regolare il parametro dell'osmolarità dei liquidi dell'organismo?

Il rene può modulare la quantità di acqua che elimina attraverso le urine, quindi andrà a eliminare urine che sono o concentrate o diluite: concentrate se abbiamo un aumento di osmolarità dei liquidi dell'organismo, quindi se abbiamo bisogno di trattenere acqua; diluite se abbiamo una diminuzione dell'osmolarità e quindi abbiamo bisogno di eliminare l'acqua per ripristinare il parametro della osmolarità.

Il rene è in grado di eliminare urine che definiamo iposmotiche, iperosmotiche e isosmotiche; vi ricordo che l'osmolarità dei liquidi dell'organismo a cui ci si riferisce, è per definizione **290-300 mOsm/litro**.

Innanzitutto dobbiamo ricordare alcuni concetti:

- Il flusso urinario non può mai essere pari a zero; quindi anche se l'organismo ha una grande necessità di acqua, non può trattenerla tutta e non può evitare di eliminare un po' di acqua insieme all'urina. Questo perché, insieme alle urine, il rene elimina anche dei soluti osmoticamente attivi che sono sia prodotti di scarto del metabolismo (prodotti di scarto creati dall'organismo) che elettroliti e ioni che sono stati aggiunti e che devono essere eliminati per mantenere il valore;
- L'osmolarità dell'urina che noi eliminiamo, è inversa rispetto al flusso urinario: tanto più è piccolo il flusso urinario, tanto maggiore sarà l'osmolarità dell'urina che stiamo eliminando; tanto maggiore sarà il flusso urinario, tanto minore sarà l'osmolarità delle urine. Questo perché abbiamo una quantità di osmoli e di soluti osmoticamente attivi che devono essere eliminati, che possiamo considerare più o meno costante; quindi quel pool, quella quantità di soluti che può essere eliminata in un volume grosso o in un volume piccolo di urine, va comunque sempre eliminata.

In condizioni fisiologiche, con una dieta normale il valore dell'osmolarità delle urine è intorno ai **600 mOsm/litro**, quindi tendenzialmente maggiore rispetto all'osmolarità dei liquidi dell'organismo; questo significa che tendenzialmente eliminiamo urine che sono iperosmotiche.

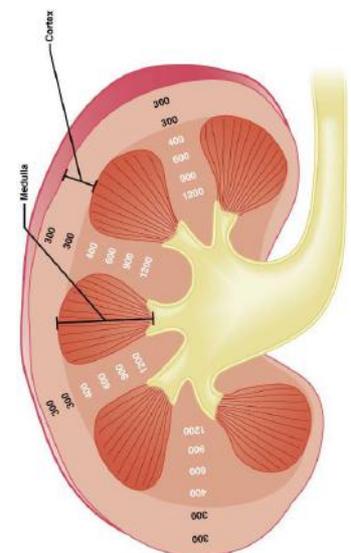
L'ambito di osmolarità delle urine che noi eliminiamo, è in realtà molto ampio perché può andare da un valore minimo di **50 mOsm/litro** a un valore massimo intorno ai **1200 mOsm/litro**. Questo significa, nel caso sia 1200 mOsm/litro, il rene riesce a eliminare urine che sono 4 volte più

concentrate (con pressione osmotica 4 volte superiore) rispetto alla concentrazione dei liquidi dell'organismo; eliminare urine di 50 mOsm/litro significa che l'urina è diluita di circa 6 volte rispetto ai liquidi dell'organismo quindi aumenterà il volume di acqua in cui sono messi i soluti osmoticamente attivi.

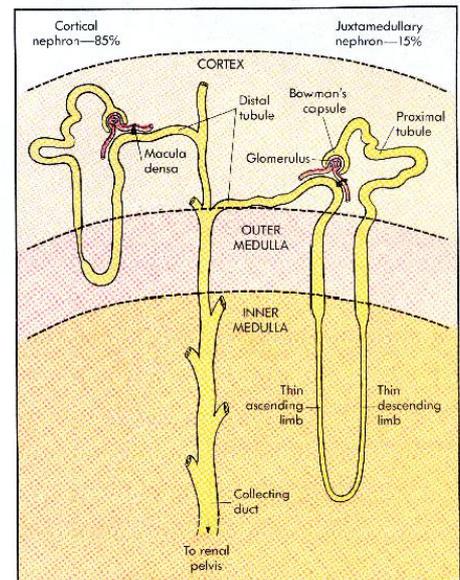
E' stato già detto che non esiste un meccanismo di trasporto attivo per l'acqua, ma essa si sposta rapidamente per effetto del gradiente osmotico; il problema è vedere come e dove è presente il gradiente osmotico (e chi crea il gradiente osmotico) che permette poi di eliminare urine che hanno osmolarità differente. Se avessimo un sistema di trasporto attivo per l'acqua non ci sarebbero problemi: così come c'è il trasporto attivo del sodio che regola la quantità di sodio eliminata rispetto a quella assunta, sarebbe la stessa cosa anche per l'acqua. Invece per l'acqua non abbiamo sistemi di trasporto; l'acqua si muove passivamente seguendo il gradiente osmotico. Il gradiente osmotico è presente a livello dell'interstizio renale dove distinguiamo una porzione esterna, la corticale, e una porzione interna che è la midollare. Gli interstizi di queste due parti del rene, hanno valori di pressione osmotica molto diversi nel senso che:

- La regione corticale ha un interstizio che è isosmotico con i liquidi dell'organismo quindi 300 mOsm/litro;
- La regione midollare ha un interstizio con valori di osmolarità progressivamente crescenti man mano che ci si sposta verso la regione più profonda della midollare. Al confine tra corticale e midollare si avrà un valore vicino a 300 mOsm/litro che mano a mano aumenta.

Questi valori (**vedi fig.1**) sono dati come valori distinti, ma in realtà non c'è una separazione così netta; l'importante è che ci sia un gradiente osmotico nello spessore dell'interstizio della regione midollare.



Se si considera la disposizione dei nefroni all'interno del parenchima renale, si vede che: la regione vascolare (polo vascolare del nefrone) si trova sempre e comunque all'interno della regione corticale; i tubuli (tubulo contorto prossimale e tubulo contorto distale) sono tutti sempre e comunque all'interno della regione corticale; l'ansa di Henle, tubulo collettore e dotto collettore si posizionano all'interno della midollare. Il dotto collettore attraversa in tutto lo spessore il parenchima renale, quindi si sposterà dalla regione più esterna, quindi dalla regione corticale, verso la regione della midollare esterna e poi verso la regione della midollare



interna; nel suo percorso incontra un interstizio che è progressivamente iperosmotico. Per quanto riguarda le anse di Henle, è importante prima ricordare che ci sono nefroni corticali e nefroni iuxtamidollari: i nefroni corticali sono disposti all'interno della corticale e solamente una parte delle loro anse di Henle si impegna all'interno della regione della midollare, non hanno una grande lunghezza e si trovano in una regione in cui l'interstizio è iperosmotico ma non particolarmente; i nefroni iuxtamidollari (20%) hanno delle anse di Henle che si posizionano all'interno della midollare arrivando anche nella regione della midollare interna, quindi viaggiano parallelamente ai dotti collettori. Non tutti i nefroni iuxtamidollari hanno l'ansa di Henle con la stessa lunghezza; ci sono nefroni che hanno delle anse di Henle che si troveranno nella regione più esterna della midollare interna e via di seguito.

Dobbiamo capire come e chi crea l'iperosmolarità dell'interstizio e chi la mantiene; perché bisogna sempre ricordare che l'arrivo di acqua al variare del gradiente osmotico andrebbe a diluire l'iperosmolarità dell'interstizio.

Sono chiamati in causa 3 meccanismi:

1. Meccanismo di moltiplicazione controcorrente: è localizzato nell'ansa di Henle, quindi essa crea questo gradiente osmotico all'interno della midollare (ecco perché è importante la posizione e la dislocazione delle anse di Henle). Questo crea l'iperosmolarità;
2. Meccanismo di scambio controcorrente: mantiene il gradiente osmotico creato dall'ansa di Henle; lo scambiatore controcorrente è rappresentato dai vasi recta, quei vasi capillari che hanno la forma a "forcina" e che accompagnano, nel loro decorso all'interno della midollare, le anse di Henle;
3. Fattore urea.

Abbiamo dunque 3 fattori fondamentali nel produrre, creare e mantenere il gradiente iperosmotico.

MECCANISMO DI MOLTIPLICAZIONE E DI SCAMBIO CONTROCORRENTE: la moltiplicazione controcorrente dipende dall'esistenza di un flusso di liquido controcorrente; cioè di un liquido che decorre all'interno di un tubulo, in questo caso particolare nell'ansa di Henle, dove abbiamo un liquido tubulare che decorre prima in senso discendente e poi, nel ramo ascendente dell'ansa di Henle, nella direzione opposta. Le due branche, discendente e ascendente, dell'ansa di Henle sono ravvicinate quindi il flusso di liquido, che è un flusso controcorrente, può interagire tra le due branche.

Altro fattore fondamentale è il fatto che, nell'ansa di Henle, esiste una permeabilità all'acqua e ai soluti diversa; non si ha la stessa permeabilità all'acqua e ai soluti nel ramo discendente e nel ramo ascendente. Questo è fondamentale per creare l'iperosmolarità. L'ultimo fattore (non per importanza) è un meccanismo di trasporto attivo che è localizzato nel tratto spesso dell'ansa di Henle: il trasportatore sodio-potassio-2cloro (NKCC) che, con spesa energetica, riesce a riassorbire, e quindi spostare, il sodio dal lume tubulare all'interno dell'interstizio.

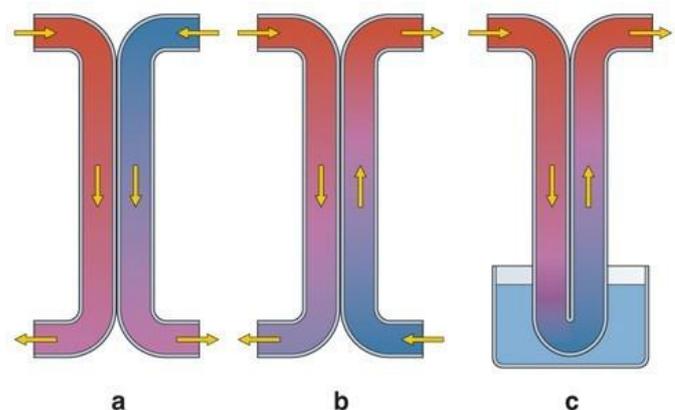
Si potrebbe pensare che il meccanismo attivo che ha trasportato il sodio abbia creato l'iperosmolarità; in realtà non è così semplice. Vediamo ora quali sono i meccanismi che permettono di arrivare a valori di iperosmolarità dell'interstizio molto elevati; valori che non potrebbero essere raggiunti semplicemente con un meccanismo di trasporto attivo, perché esso presenta dei limiti che sono dati dal gradiente di concentrazione tra i due compartimenti. Quindi se la concentrazione del sodio diventa troppo

elevata, il sodio retrofluisce e quindi si arresta la quantità di sodio che può essere pompata.

Cosa si intende per sistema controcorrente? È un sistema in cui abbiamo due tubuli in posizione ravvicinata di modo che la composizione dei liquidi dei due condotti, che scorrono parallelamente, possano essere influenzati.

Se avessimo una composizione di flusso di

questo tipo, definito anche flusso parallelo avremo una condizione come quella riportata in figura: come mostrato in figura, se consideriamo come esempio quello della temperatura, facciamo



© 2010 edi.ermes milano

entrare nel compartimento a sinistra dell'acqua calda e nel compartimento di destra dell'acqua fredda, accade che i liquidi che sono nei due compartimenti ravvicinati, scambiano calore fintanto che il liquido che fuoriesce dai due compartimenti diventa simile per quanto riguarda la temperatura. Quindi: il compartimento in cui entrava l'acqua calda, diventa più freddo; il compartimento in cui entrava acqua fredda diventa più caldo.

Questo non è il caso del nostro sistema.

Se noi abbiamo sempre un sistema di condotti paralleli, cioè adiacenti, in cui abbiamo un flusso di liquido che viaggia controcorrente, quindi uno in discesa e l'altro in ascesa, succede che c'è sempre uno scambio, sempre in questo caso, di temperatura, ma lo scambio di temperatura fa sì che il liquido che entra nel condotto di sinistra progressivamente perda calore a favore del liquido che sale. Il risultato è che il liquido esce con una temperatura che è simile a quella del liquido che entra allo stesso livello nell'altro compartimento. Il liquido, scendendo, cede calore e quindi si raffredda raggiungendo la temperatura più bassa, che è quella del liquido che entra nel condotto parallelo in cui il liquido sale; il suddetto liquido invece acquista la temperatura ceduta dal fluido che scendeva e quindi la sua temperatura in uscita diventa simile a quella del liquido in entrata. C'è uno scambio di calore. Questo è il motivo per cui, nella pratica, come nel caso dei tubi del riscaldamento, essi non devono essere vicini perché il tubo che porta l'acqua calda e quello che porta l'acqua fredda, se fossero vicini, finirebbero con lo scambiarsi il calore; bisogna mantenere separati e isolati i due condotti.

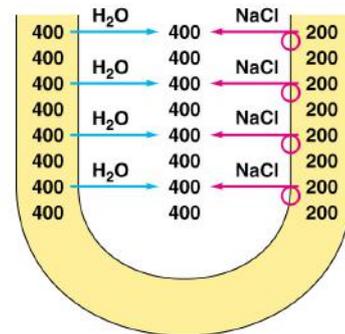
Se questo meccanismo lo si completa e si immagina di avere un unico condotto che si piega, mantenendo i due bracci uno vicino all'altro e all'interno del quale scorre un liquido prima in discesa e poi in ascesa, abbiamo lo stesso scambio per cui il liquido che entra da una parte, scambia la sua temperatura con il liquido che esce allo stesso livello nell'altro condotto. Il risultato è che il liquido che esce, ha una temperatura simile a quello che è entrato e, all'apice di questo condotto, si può avere una temperatura che è quella dell'ambiente con cui si trova a contatto il sistema tubulare nella zona apicale. Questo è quello che succede negli animali che vivono in ambienti particolari, come per esempio le gru che vivono con le zampe nell'acqua: le zampe si trovano in un ambiente più freddo rispetto all'ambiente in cui si trova il resto del corpo. È presente questo sistema di scambio di temperatura per cui non c'è un raffreddamento di tutto il sangue dell'animale ma le parti immerse nell'acqua assumeranno una temperatura determinata dall'ambiente e dall'acqua in cui sono immerse ma, man mano che il sangue ascende, viene

scaldato per effetto del calore del sangue che arriva alle zampe; non c'è dispersione nell'ambiente esterno altrimenti il calore che arriva alle zampe si disperderebbe per scaldare l'acqua circostante. Stesso discorso per animali come orsi polari o foche che vivono a contatto con il ghiaccio.

Se si prende l'ansa di Henle: è una particolare espressione di un sistema di un condotto con un flusso controcorrente. In questo caso abbiamo: il liquido che arriva al tubulo contorto prossimale discendente e un liquido che scorre poi nel ramo ascendente che gli decorre vicino; quindi consideriamo la forcina dell'ansa di Henle.

Eseguiamo una classificazione a step semplificata per vedere cosa succede in ogni porzione.

La situazione di partenza è una situazione di isosmolarità in cui la pressione osmotica dell'interstizio e la pressione osmotica del liquido, che entra e quindi che esce, è **300 mOsm/litro**. Nell'ansa di Henle, c'è la particolarità di avere una diversa permeabilità dell'epitelio all'acqua e ai soluti: il ramo discendente dell'ansa è permeabile all'acqua ma



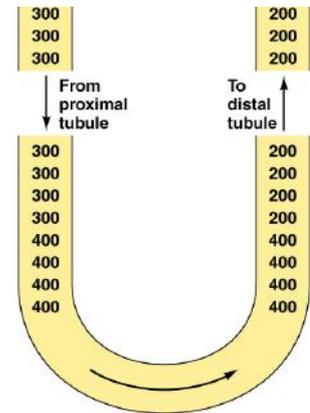
Step 1: Let the pump begin. A 200 mosm/liter gradient is established at each horizontal level.

non è permeabile ai soluti; il ramo ascendente dell'ansa invece è permeabile ai soluti ma impermeabile all'acqua. I due rami, ascendente e discendente, hanno una permeabilità all'acqua opposta così come la permeabilità ai soluti. A questo punto abbiamo il cosiddetto **effetto singolo** che dipende dalla presenza del cotrasportatore NKCC che si trova nel tratto spesso dell'ansa di Henle: tramite questo meccanismo attivo, si pompa fuori il cloruro di sodio dal ramo ascendente creando un'iperosmolarità all'interno dell'interstizio. L'iperosmolarità viene creata perché il ramo ascendente è impermeabile all'acqua quindi, anche se il sodio viene pompato fuori, non può essere seguito dall'acqua che è presente nel liquido che scorre verso l'alto.

L'iperosmolarità dell'interstizio però determina un richiamo di acqua dal ramo discendente dell'ansa che è invece permeabile all'acqua ma impermeabile ai soluti: abbiamo passaggio di acqua dal ramo discendente all'interno dell'interstizio a causa del richiamo dell'iperosmolarità dell'interstizio; contemporaneamente però non abbiamo spostamento di soluti perché l'epitelio del ramo discendente è impermeabile ai soluti. Il risultato è che l'osmolarità del liquido tubulare nel tratto discendente cresce e tende a diventare simile a quella dell'interstizio.

Riassumendo quindi abbiamo la pompa NKCC che spostando sodio nell'interstizio, crea l'iperosmolarità che richiama l'acqua dal tratto discendente, e ciò determina un'iperosmolarità del liquido tubulare. Il cotrasportatore ha una capacità limitata di trasporto (di creare osmolarità), quindi riesce a creare una differenza tra liquido tubulare ed interstizio, non superiore a 200 mOsm/litro; la differenza di 200 mOsm è la massima possibile a livello orizzontale (se immaginiamo di tagliare orizzontalmente l'interstizio e le anse, avremmo sempre una differenza di 200 mOsm/litro tra liquido tubulare e interstizio).

Immaginiamo ora che arrivi del liquido all'interno del ramo discendente dell'ansa di Henle: il liquido che arriva sarà isosmotico con l'interstizio (quindi avrà osmolarità di 300 mOsm/litro) e sposta in avanti il liquido che c'era nel ramo discendente a pressione osmotica 400 mOsm/litro. Il liquido spostato passa nel ramo ascendente e a questo punto, il liquido che era entrato, non avrà più il valore osmotico di 300 mOsm/litro ma un valore di 400 mOsm/litro e 200 mOsm/litro nella parte superiore.

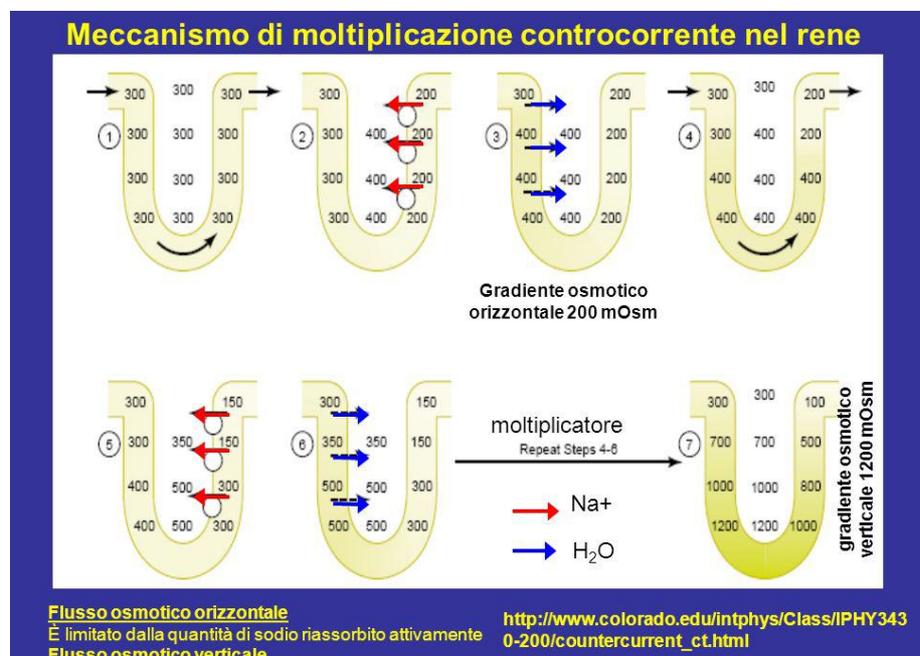


Step 2: Let the fluid flow forward several "frames."

E' sempre presente la pompa NKCC che sposta, pompa fuori attivamente e riassorbe il cloruro di sodio creando la differenza di 200 mOsm/litro; questo, partendo da un valore più alto di osmolarità nel liquido tubulare nel tratto ascendente, porterà anche al raggiungimento di un valore più alto di osmolarità all'interno del liquido interstiziale e quindi avremo uno spostamento di acqua dal tratto discendente fino a raggiungere nuovamente al valore di osmolarità dell'interstizio. In alto, progressivamente, l'osmolarità si è ridotta, quindi l'osmolarità nell'interstizio nella parte più alta, risulta inferiore rispetto alla parte più in profondità.

Se arriva del nuovo liquido isosmotico che sposta di nuovo tutto verso l'alto, nel ramo ascendente dell'ansa di Henle avremo

del liquido che sarà, a livello più profondo, di 500 mOsm, poi salendo di 150 mOsm etc.; la pompa di nuovo funziona creando la differenza e quindi il processo si ripete

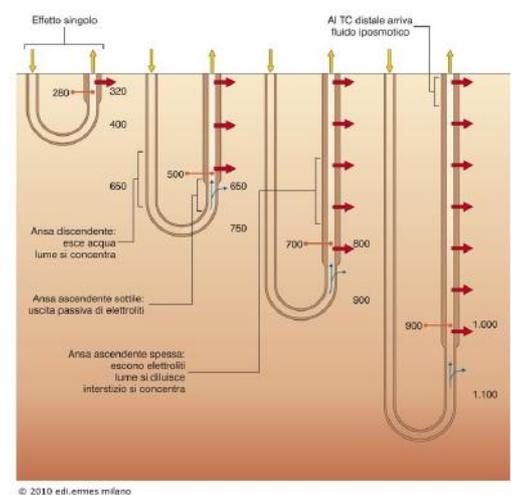


continuamente di modo che, alla fine, si viene a creare un interstizio con un'osmolarità che cresce in senso verticale. In senso orizzontale si ha sempre la massima differenza di 200 mOsm/litro; in senso verticale invece possiamo passare da un valore di 300 mOsm/litro fino ad un valore di 1200 mOsm/litro.

L'osmolarità che troviamo nella parte più profonda dell'ansa di Henle, dipende:

- Dall'attività della pompa NKCC;
- Lunghezza dell'ansa di Henle: tanto più lunga è l'ansa di Henle, tanto più numerosi sono i passaggi che possono essere ripetuti e quindi tanto maggiore sarà l'osmolarità all'interno del liquido nell'interstizio .

Ecco quindi che abbiamo il gradiente osmotico che caratterizza l'interstizio della regione midollare; il gradiente è pari a 900 mOsm/litri quindi molto superiore rispetto all'effettiva capacità di creare differenze di pressione osmotica di 200 mOsm/litro della pompa NKCC a livello orizzontale. Il meccanismo controcorrente con l'effetto di moltiplicazione, ha permesso di creare questa notevole differenza di pressione osmotica dalla regione più esterna verso la regione più interna. Fondamentali in questo processo sono quindi tre



fattori: la pompa NKCC; il meccanismo controcorrente e il fatto che ci sia una diversa permeabilità all'acqua e ai soluti; se non ci fosse questa differente permeabilità, non ci sarebbe possibilità di raggiungere elevati valori di pressione osmotica. Infatti: quando esce l'acqua dal tratto discendente dell'ansa, se ci fosse permeabilità ai soluti, questi tenderebbero a spostarsi verso l'esterno quindi il liquido dell'ansa di Henle non diventerebbe mai iperosmotico ma diventerebbe isosmotico.

Se si considera l'insieme, ripetendo questi passaggi che sono stati descritti, è possibile creare elevata osmolarità all'interno dell'interstizio.

Ci sono animali, come quelli che vivono nel deserto, che hanno delle anse di Henle talmente lunghe che riescono ad avere un interstizio che ha pressione osmotica fino a 100.000 mOsm/litro; questo dipende dalla necessità di questi animali di trattenere più acqua possibile. Noi eliminiamo urine con un limite massimo di osmolarità di 1200 mOsm/litro perché è il valore di massima osmolarità che noi possiamo raggiungere nell'interstizio tramite il nostro sistema renale.

Il trasportatore presente l'ansa di Henle che trasporta attivamente fuori il cloruro di sodio, si trova però soltanto nel ramo spesso dell'ansa, quindi in realtà questo potrebbe determinare un

iperosmolarità solamente in corrispondenza del tratto spesso dell'ansa. In realtà, questo apparente problema, è superato dal fatto che abbiamo anse di Henle di lunghezza differente; quindi la posizione del tratto spesso dell'ansa, è diversa: avremo nefroni con le anse di Henle corte che hanno il tratto spesso nella regione più esterna ma, man mano che le anse si allungano, il tratto spesso va a determinare un aumento di osmolarità nella regione più profonda.

Questa differenza di lunghezza, può aiutare a creare l'iperosmolarità lungo tutto l'interstizio. Questo non è vero in assoluto: c'è sempre la parte più profonda dell'ansa, cioè la prima parte del ramo ascendente, che non possiede un meccanismo di trasporto attivo. Quello detto fino ad ora è un modello in cui tutta l'ansa di Henle, presenta un sistema di trasporto attivo; anche se in realtà non è esattamente così quello che avviene nell'individuo.

Abbiamo però due altri sistemi da considerare: il tratto sottile dell'ansa di Henle è permeabile al sodio quindi, a questo livello, possiamo avere un riassorbimento di sodio con meccanismo passivo; questo dipende dal gradiente di concentrazione del sodio creato dal riassorbimento dell'acqua nel ramo discendente. A questo livello infatti l'acqua si è spostata nell'interstizio per effetto del gradiente osmotico creato dalla pompa, quindi il sodio si è concentrato a livello del ramo discendente; quando sale verso l'alto, incontra un interstizio che ha una minore concentrazione di sodio e quindi tende anche a essere riassorbito con meccanismo passivo. Il riassorbimento passivo è sempre dipendente dal riassorbimento di acqua che a sua volta è dipendente dal meccanismo di trasporto attivo e dal meccanismo di moltiplicazione controcorrente.

Un altro fattore importante è l'urea.

FATTORE UREA: l'urea ha una caratteristica particolare, ovvero ricircola nella parte terminale del tubulo renale. L'urea ha la caratteristica di essere una sostanza che è permeabile attraverso gli epitelii ma presenta una permeabilità, attraverso l'epitelio renale, leggermente inferiore rispetto a quella dell'acqua quindi, durante il riassorbimento isosmotico dell'acqua, abbiamo un aumento della concentrazione dell'urea con conseguente riassorbimento dell'urea stessa per il meccanismo di riassorbimento. Quando poi l'urea del liquido tubulare, imbocca il ramo discendente dell'ansa di Henle, non accade nulla (*)¹ poiché abbiamo detto che l'epitelio è impermeabile e quindi l'urea non viene riassorbita. Imboccando il ramo ascendente dell'ansa di Henle, l'epitelio della regione apicale dell'ansa, è permeabile ai soluti, e **l'urea tende, a questo livello, ad essere secreta;** cioè passa dall'interstizio all'interno del tubulo renale. Questo per il fatto che il liquido tubulare, che arriva in questa zona, ha un'osmolarità molto alta di cloruro di sodio (perché non viene

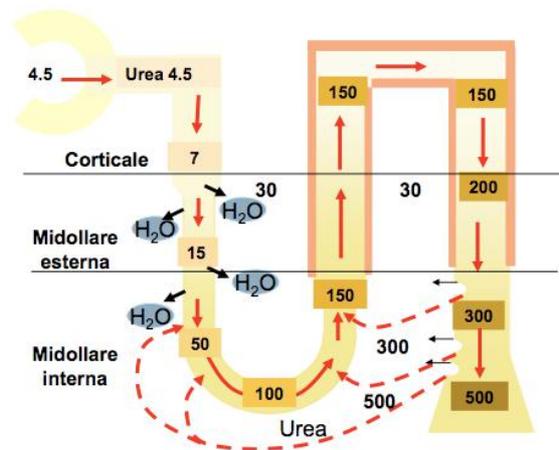
¹ *: Non è proprio corretto dire nulla; è approssimativo

riassorbito) ma l'interstizio, presenta una concentrazione di cloruro di sodio che non è di 1200 mOsm/litro ma è più bassa. C'è un gradiente osmotico per il sodio che viene riassorbito e contemporaneamente l'urea presente nell'interstizio in elevata concentrazione, viene secreta.

L'urea viene riassorbita nel tubulo contorto prossimale; nel ramo discendente, l'acqua viene riassorbita e, nella prima parte del tratto discendente, l'urea si concentra per effetto del riassorbimento di acqua.

L'urea presente nel liquido tubulare, rimane intrappolata all'interno del tubulo; tende a rimanere nell'ansa perché a livello della parte esterna del ramo ascendente dell'ansa di Henle, del tubulo distale e della parte esterna del dotto collettore

l'epitelio è impermeabile all'urea. In aggiunta, quando poi si arriva nella parte più profonda del dotto collettore, abbiamo un aumento della permeabilità dell'urea che dipende dalla presenza di trasportatori e, per il fatto che l'urea si è concentrata, essa esce nell'interstizio seguendo il gradiente di concentrazione. A questo livello, le



concentrazioni di urea del dotto collettore e dell'interstizio si bilanciano perché l'urea passa per meccanismo di diffusione facilitata, per meccanismo passivo; tanta ce n'è nel dotto collettore, tanta ne passa nell'interstizio. Quindi, la concentrazione dell'urea nell'interstizio è elevata; questo determina una secrezione di urea perché la concentrazione dell'urea nella regione più profonda dell'interstizio, è maggiore rispetto alla concentrazione dell'urea presente all'interno del tubulo. Si assiste al passaggio di urea all'interno dell'ansa in corrispondenza dell'apice della forcina, per cui la sua concentrazione nel liquido tubulare dell'ansa, tende ad aumentare per effetto del processo di secrezione. L'elevata concentrazione dell'urea viene poi mantenuta per effetto dell'impermeabilità dell'epitelio alla stessa, fintanto che, successivamente, abbiamo riassorbimento di acqua e dunque la concentrazione dell'urea sarà aumentata; l'urea viene riassorbita.

Si parla di ricircolo dell'urea perché l'urea che viene secreta all'interno dell'ansa di Henle, nella porzione più profonda, viene poi restituita nell'interstizio midollare sempre nella regione del dotto collettore. Il suddetto ricircolo, mantiene elevata la concentrazione di urea nel dotto collettore e anche nell'interstizio (nella porzione più profonda). In questo modo l'urea, che esce dalla regione midollare interna, aumenta l'osmolarità dell'interstizio; rende conto di una parte di osmolarità di

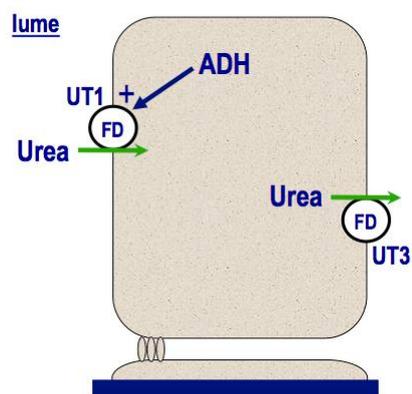
questa porzione di parenchima. Nella regione interstiziale della midollare interna, l'iperosmolarità è dovuta: in parte al cloruro di sodio (50%); in parte all'urea (50%). Ricordiamoci che, a questo livello, non abbiamo un meccanismo di trasporto attivo del sodio; abbiamo solamente meccanismi passivi per cui si avrà riassorbimento di sodio in parte dovuto alla differenza di concentrazione tra tubulo e interstizio. In aggiunta si ha anche il riassorbimento dell'urea dovuto al fatto che, essendoci il ricircolo, la concentrazione di urea nel dotto collettore e quindi nell'interstizio, rimane molto alta. L'urea riassorbita viene restituita al tubulo per cui ricircola rimanendo alta nelle sue concentrazioni; nonostante questo, una parte di urea (circa il 15-20%) verrà espulsa attraverso le urine perché l'urea è comunque un prodotto di scarto.

Il gradiente osmotico dell'interstizio è dovuto al cloruro di sodio (costituito da 2 particelle osmoticamente attive; ecco perché la sua concentrazione non è di 300 mOsm/litro ma 600 mOsm/litro) e all'urea la cui concentrazione è di circa 600 mOsm/litro.

L'urea viene riassorbita nel tubulo contorto prossimale per effetto del riassorbimento di acqua quindi, anche se c'è il riassorbimento di

Transporto dell'urea nel dotto collettore midollare interno

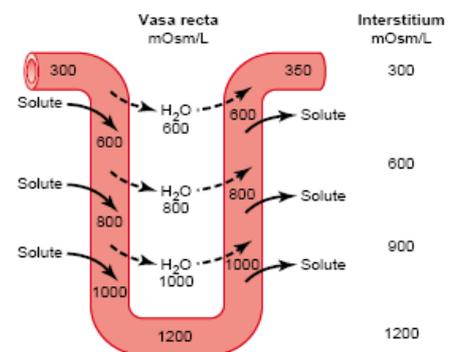
di acqua, l'urea non può passare perché l'epitelio rimane impermeabile e solamente nella parte più profonda della midollare, quando la concentrazione di urea ha raggiunto un livello molto elevato, può essere riassorbita e andare a determinare il



riassorbimento di acqua nella parte discendente dell'ansa. A livello del dotto collettore, l'urea viene riassorbita con un meccanismo di diffusione facilitata attraverso 2 trasportatori che sono: UT1 che si trova a livello del lume del tubulo, quindi a livello apicale della cellula; UT3 che media la fuoriuscita di urea a livello basolaterale. La caratteristica peculiare di questi trasportatori, è che UT1 aumenta la propria permeabilità in presenza dell'ormone vasopressina (o antidiuretico o ADH): quando siamo in condizioni di antidiuresi, il trasportatore UT1 dell'urea viene fosforilato e aumenta la permeabilità dell'urea nonché l'assorbimento della stessa a fronte di un riassorbimento di acqua. Il trasportatore UT3 è sottoposto anch'esso al controllo dell'ormone antidiuretico. Non sembra che ci sia una traslocazione del trasportatore, ma semplicemente una fosforilazione che determinerebbe un aumento della permeabilità.

Non è importante solo il meccanismo che crea l'iperosmolarità, ma è importante anche il meccanismo che la mantiene perché se noi avessimo un'irrorazione normale, cioè un'arteriola (un vaso afferente) e un capillare che poi fuoriesce e porta via il sangue per andare a livello della vena, che passa poi a livello midollare, accadrebbe che il gradiente osmotico della midollare renale verrebbe dissipato poiché ci sarebbe scambio di sodio e di acqua (e soluti) con i capillari. Se ciò accadesse, il sangue entrerebbe all'interno dei capillari con una pressione osmotica di 300 mOsm/litro ma uscirebbe con una pressione osmotica pari a quella del liquido interstiziale; questo sarebbe inutile dal punto di vista funzionale e sarebbe un grosso spreco di energia per il nostro organismo.

Invece, possediamo un sistema di capillari che sono i cosiddetti vasa recta che funzionano con un meccanismo controcorrente: abbiamo un ramo discendente e un ramo ascendente. Questi capillari, con la forma a forcina, che corrono parallelamente alle anse di Henle, scambiano acqua e soluti nel ramo discendente e nel ramo ascendente, perché la permeabilità di questi capillari è elevata e uguale sia per il ramo ascendente che per il ramo discendente ma succede che: nel ramo discendente entrano i soluti ed esce l'acqua perché progressivamente il sangue incontra un interstizio che è iperosmotico, quindi ci sarà uno spostamento per gradiente osmotico dell'acqua e per gradiente di concentrazione dei soluti; nel ramo ascendente abbiamo il processo opposto perché, man mano che si sposta il sangue verso l'alto, troverà un interstizio più povero di sodio, quindi il sodio tenderà a tornare nell'interstizio e porterà invece via l'acqua sempre perché il sangue sarà iperosmotico rispetto a quello che si trova all'interno del capillare.

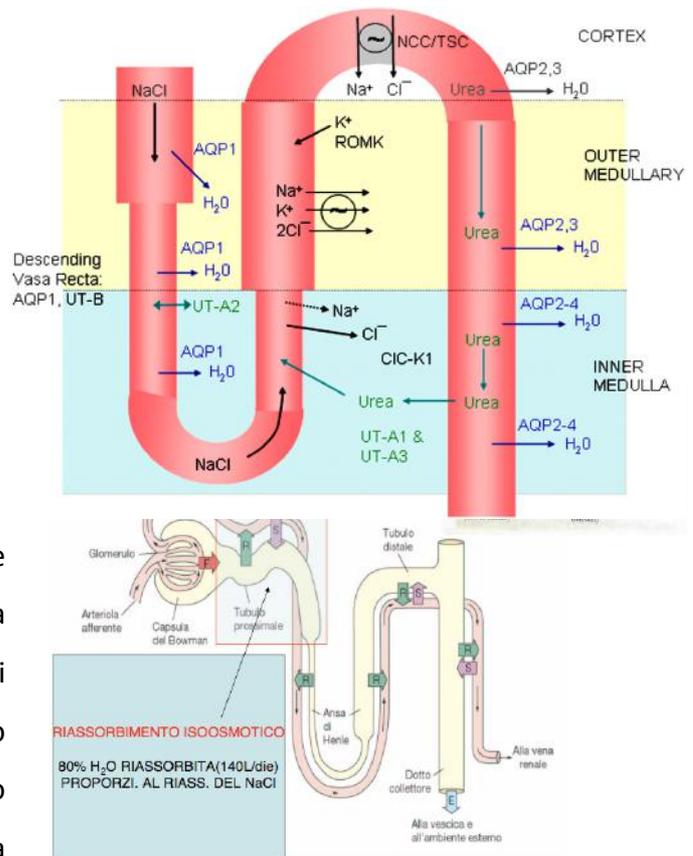


Il risultato è che, di fatto, il sangue dei vasa recta che abbandonano la midollare, è solo leggermente più osmotico rispetto alla pressione osmotica del sangue che è entrato; è un notevole vantaggio rispetto a quello che si avrebbe se non ci fosse un sistema di scambio controcorrente e venissero allontanate tutte le osmoli presenti. Questo sistema di scambiatori, fa in modo che l'acqua non venga trattenuta dall'interstizio ma venga allontanata con il sangue; mentre i soluti, che pure abbandonano l'interstizio nella parte discendente, ritornino al suo interno. L'osmolarità dell'interstizio viene mantenuta grazie allo scambiatore controcorrente. Da un parte, l'ansa di Henle crea l'iperosmolarità con il meccanismo di moltiplicazione controcorrente; dall'altra parte i vasa recta mantengono l'iperosmolarità creata dall'ansa di Henle.

In più, bisogna tener presente che la velocità del flusso all'interno di questi capillari (vasa recta), è molto bassa perché il flusso, specialmente nella parte più profonda della midollare è estremamente piccola: circa il 9-10% del flusso ematico renale si distribuisce alla midollare ma, al suo interno, c'è un gradiente per la distribuzione del sangue per cui, nella regione più profonda, il flusso ematico è ancora più basso. Questo fa in modo di agevolare il mantenimento dell'iperosmolarità a livello dell'interstizio. In aggiunta, i vasa recta che originano dalle arteriole efferenti, quindi quelli che si formano dopo un processo di filtrazione, sono caratterizzati dalla presenza di una bassa pressione del sangue e una elevata pressione oncotica; variazioni di queste pressioni facilitano il riassorbimento di acqua (tramite la pressione oncotica) e il passaggio di ioni; anche la bassa pressione idraulica facilita sempre un riassorbimento: facilitano il mantenimento dell'iperosmolarità dell'interstizio. Questi sono i cosiddetti vasa recta spuri (piccola parte); ci sono anche i vasa recta veri che originano dalle arterie arcuate a livello dei quali, la pressione oncotica non è così elevata ma permette comunque che il meccanismo di scambio funzioni esattamente allo stesso modo.

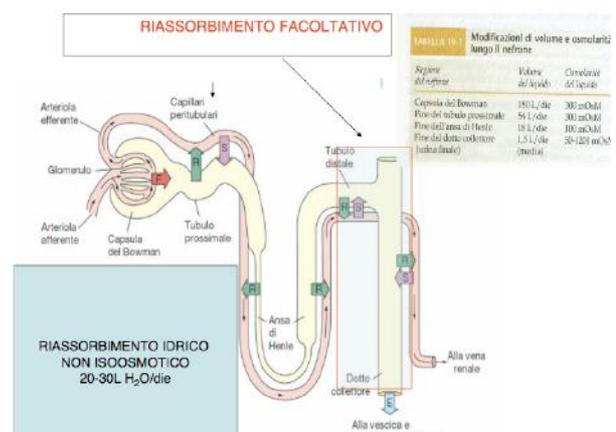
Quando l'organismo ha bisogno di trattenere acqua e quindi di eliminare urine molto concentrate, si ha anche la possibilità di ridurre ulteriormente il flusso all'interno dei vasa recta attraverso una vasocostrizione: ulteriore meccanismo che consente di creare urine iperosmotiche al massimo valore possibile.

Mettendo insieme tutte le informazioni, è stato costruito quello che viene definito **modello di Kokko- Rector** che spiega questo meccanismo di creazione e mantenimento dell'iperosmolarità dell'interstizio. Questo modello è un'evoluzione del primo modello che era stato ipotizzato, ovvero il modello di Wirtz, che attribuiva il compito di creare l'iperosmolarità dell'interstizio alla sola pompa NKCC; questa è un'evoluzione che giustifica anche l'iperosmolarità dell'interstizio nella parte più profonda. Si vede ancora la pompa NKCC come primo attore di tutto il sistema: nel ramo discendente dell'ansa di Henle, che presenta un'elevata permeabilità all'acqua, grazie alla presenza dell'acquaporina 1, si ha quindi riassorbimento di acqua. Nella parte più profonda dell'ansa, c'è un altro trasportatore dell'urea che è un trasportatore di tipo UT-A2 che è quello che consente la secrezione dell'urea, e quindi la sua conservazione, all'interno del liquido tubulare. Nel segmento sottile abbiamo riassorbimento con meccanismo passivo del sodio e, nel tratto sottile, ancora secrezione dell'urea che è stata riassorbita tramite i due trasportatori già menzionati UT-A1 e UT-A3.



Nel tubulo distale, abbiamo sempre riassorbimento di cloruro di sodio tramite il cotrasporto sodio-cloro; anche a questo livello quindi abbiamo riassorbimento di cloruro di sodio mentre non abbiamo riassorbimento di urea. Il liquido poi passerà nel dotto collettore e a questo punto, potremo oppure non potremo avere riassorbimento di acqua a seconda delle condizioni dell'organismo.

Riassumendo: quello che è importante per eliminare urine che siano diluite o concentrate, è sempre un'adeguata funzionalità dell'ansa di Henle; in particolare del tratto spesso dell'ansa di Henle. Questo livello dell'ansa di Henle viene



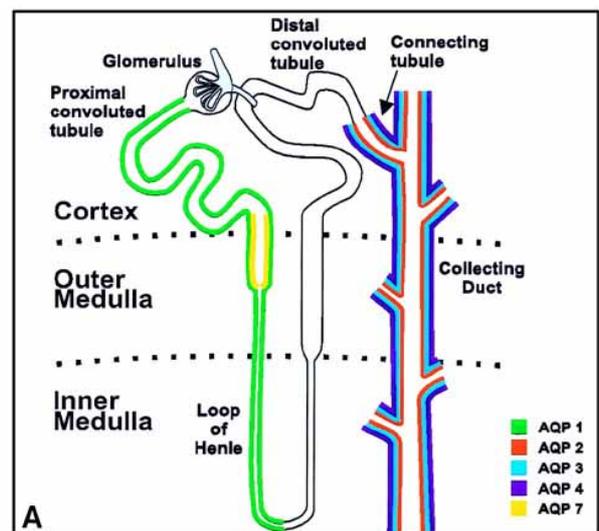
volumi di urine iposmotiche. Anche se noi assorbiamo molto sodio, abbiamo talmente tanta acqua che l'osmolarità delle urine è comunque molto bassa. L'osmolarità all'apice della forcina è sempre elevata ma, mano a mano che ci si sposta verso l'alto, l'osmolarità delle urine tende a diminuire per effetto del riassorbimento di sodio. Abbiamo sempre riassorbimento di urea che non sarà così intenso come nel caso dell'eliminazione di urine concentrate, ma comunque importante.

Eliminazione urine concentrate:

Se viene espresso l'ormone antidiuretico, allora cambia la permeabilità all'acqua dell'epitelio del tubulo contorto distale, del tubulo collettore e del dotto collettore (parte terminale del tubulo renale). Quando l'epitelio del dotto collettore è permeabile all'acqua, essa verrà riassorbita fino a raggiungere un valore di osmolarità dei liquidi tubulari pari a quella dei liquidi dell'organismo quindi intorno a 300 mOsm/litro; il tubulo distale è all'interno della corticale quindi sarà isosmotico. Il riassorbimento di acqua farà in modo di far diventare il liquido tubulare isosmotico con il plasma e quindi con i liquidi dell'organismo. Quando poi il liquido tubulare imbecca il dotto collettore, e abbiamo secrezione di vasopressina, allora l'acqua che passa in questo dotto collettore, si equilibra con l'interstizio e quindi con la sua osmolarità; l'acqua verrà riassorbita e conseguentemente, l'osmolarità del liquido tubulare, diventa uguale a quella del liquido interstiziale e potrà raggiungere il massimo valore di osmolarità che è stato raggiunto all'interno dell'interstizio; nel caso estremo di 1200 mOsm/litro.

È la presenza o meno della vasopressina che rende possibile l'equilibratura tra l'interstizio e liquido tubulare e quindi l'eliminazione di urine iperosmotiche.

Nel tubulo renale (e non solo) esistono nei tessuti dei canali per l'acqua, le cosiddette acquaporine: a livello del nefrone, è presente un numero molto elevato di acquaporine; in particolare (**vedi fig. 14**):



l'acquaporina 1 e 7 a livello del tubulo contorto

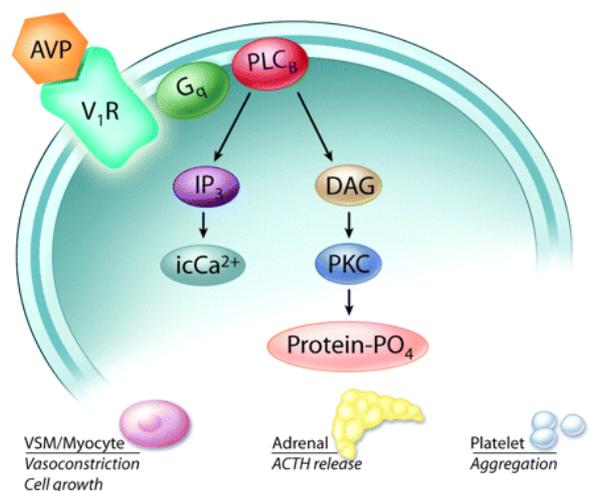
prossimale; l'acquaporina 1 nel ramo discendente dell'ansa di Henle; non ci sono acquaporine nel ramo ascendente (non c'è permeabilità all'acqua); l'acquaporina 3 e 4 nel tubulo distale e dotto collettore a livello basolaterale, e l'acquaporina 2 che ha un ruolo centrale nel modificare la permeabilità dell'epitelio all'acqua. L'acquaporina 2 è presente nelle cellule ma, quando noi

eliminiamo delle urine diluite quindi non abbiamo permeabilità all'acqua, essa non è inserita sulla membrana luminare ma si trova in una posizione intracitoplasmatica contenuta in vescicole. Quando viene secreta vasopressina, l'acquaporina 2 viene esocitata e inserita sulla membrana luminale rendendo l'epitelio permeabile all'acqua; la sua inserzione modifica la permeabilità.

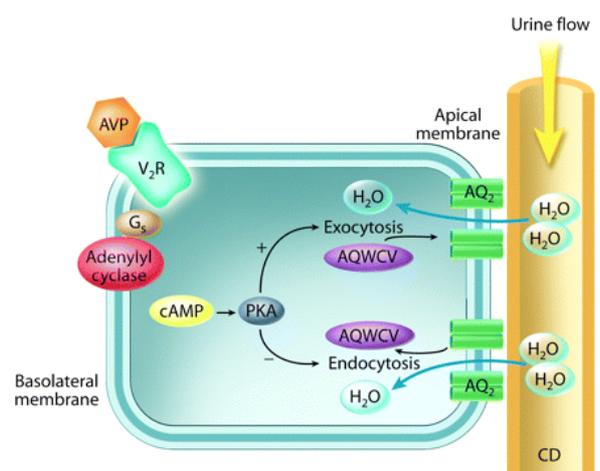
La vasopressina è l'ormone che regola lo spostamento dell'acquaporina 2; essa è secreta dalle cellule dei nuclei supraottico e paraventricolare localizzati a livello ipotalamico. La vasopressina, insieme all'ossitocina, viene trasferita mediante trasporto neuronale e poi viene secreta a livello dell'ipofisi posteriore ed entra nel torrente circolatorio, raggiungendo l'organo bersaglio, ovvero le cellule del tubulo renale. La secrezione della vasopressina dipende dall'attivazione di recettori sono di due tipi:

- Osmocettori: risentono della variazione di osmolarità dei liquidi dell'organismo. sono localizzati in prossimità delle cellule che secernono la vasopressina stessa;
- Recettori di volume e recettori di pressione: possono attivare la liberazione della vasopressina. Questi recettori richiedono variazioni maggiori per determinare la liberazione della vasopressina.

Una volta liberata, la vasopressina, può avere degli effetti a livello sistemico interagendo con dei recettori di tipo V1 (**vedi fig. 15**): l'attivazione di questi recettori, determina l'attivazione di un proteina G di tipo q, attivazione della fosfolipasi C con conseguente aumento della concentrazione intracellulare di calcio. Questo aumento della



concentrazione intracellulare di calcio, è responsabile delle risposte a livello cellulare quindi della fosforilazione delle due proteine che danno come risposta: vasocostrizione, stimolazione della ricrescita cellulare, stimola la liberazione dell'ACTH a livello surrenale e può stimolare l'aggregazione piastrinica. L'azione principale della vasopressina tuttavia è mediata da un altro recettore che è il V2 (**vedi fig.16**): tramite una proteina G di tipo S, il recettore V2 va ad attivare l'adenilato ciclasi causando un aumento della concentrazione intracellulare dell'AMPc; l'aumento di AMPc attiverà la fosfochinasi A e l'effetto è



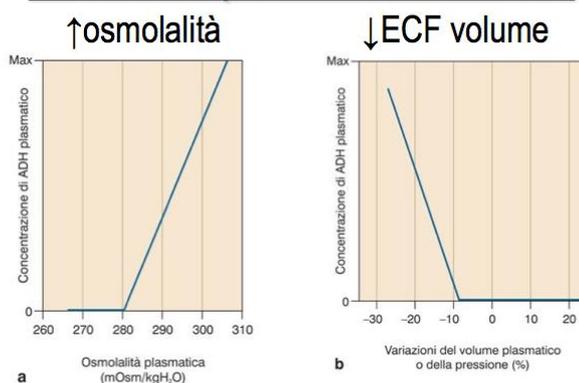
duplice: da una parte attiva il meccanismo di esocitosi e quindi migrazione e fusione delle vescicole con la membrana cellulare dove è presente l'acquaporina 2 (trasferimento sulla membrana e quindi presenza di un canale per l'acqua che ne aumenta la permeabilità); dall'altra viene inibito il meccanismo di endocitosi consentendo quindi alle molecole di acquaporina 2 presenti sulla membrana luminale, di rimanere sulla membrana e consentire il passaggio dell'acqua attraverso di esse.

La risposta alla vasopressina, è estremamente fine e facilmente regolabile nel senso che bastano piccole variazioni della concentrazione di vasopressina, per dare delle modificazioni di permeabilità corrispondenti; non c'è una risposta del tipo tutto o nulla perché la concentrazione di vasopressina è responsabile della variazione di permeabilità, perché non è detto che abbiamo bisogno del riassorbimento di acqua che ci consenta di eliminare sempre le urine a 1200 mOsm/litro. C'è una gradualità nella secrezione di vasopressina in base all'entità dello stimolo che l'ha determinata. La vasopressina è secreta in risposta agli osmocettori e lo stimolo è l'aumento di osmolarità: i recettori sono estremamente sensibili quindi basterà una variazione del 2-3% dell'osmolarità per determinare un aumento della secrezione di vasopressina. In condizioni fisiologiche, abbiamo una secrezione di base di vasopressina che è intorno ad un valore di osmolarità di 285 mOsm/litro: se si scende sotto questo valore, la secrezione di vasopressina si riduce; se abbiamo un innalzamento

dell'osmolarità, aumenterà la quantità di vasopressina che viene prodotta. È importante che ci sia una secrezione di tipo basale: per valori che sono già leggermente più bassi rispetto all'osmolarità fisiologica, possiamo ridurre ulteriormente la produzione di vasopressina; se la vasopressina fosse 0 a 280 mOsm/litro e noi scendessimo a 270 mOsm/litro non ci sarebbe nessuna

risposta, non ci sarebbe la possibilità di alcuna segnalazione. Abbiamo poi altri 2 tipi di stimoli: la volemia e la pressione arteriosa. Questi sono risentiti, sia dai barocettori (per la pressione arteriosa) che dai volocettori presenti all'interno dell'atrio che scaricano in base alle variazioni di volume. Per questi due parametri, è necessario che ci sia una variazione dell'ordine del 15-20% per essere efficaci nel determinare un a risposta a livello ipotalamico sulla produzione e secrezione della vasopressina. L'aumento dell'osmolarità determina un aumento della vasopressina (**vedi fig.17**): 280 è il valore per cui abbiamo un aumento della vasopressina; in condizioni fisiologiche, l'osmolarità dei liquidi dell'organismo è intorno a 290-295 mOsm/litro e abbiamo già la produzione di un a certa quantità di vasopressina. Viceversa, gli altri stimoli sono rappresentati dalla volemia e dalla pressione nel senso che: la riduzione della volemia e della pressione arteriosa

Due stimoli per il rilascio di ADH :

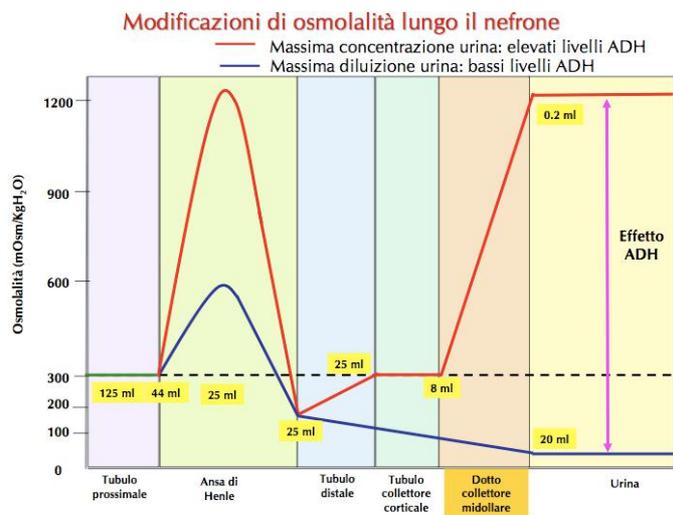


- Lo stimolo normale, primario per il rilascio di ADH è ↑dell'osmolalità.
- Massima antidiuresi: 1200 mOsm/kg H₂O con un volume di 0.5 litri/die
- Massima diuresi: 30 mOsm/kg e un volume di 20 litri/die

sono stimoli per determinare l'aumento della produzione di vasopressina; l'aumento della volemia e della pressione causeranno una riduzione della produzione di vasopressina. In ascissa abbiamo riportato il valore della variazione del volume o della pressione; in percentuale abbiamo la necessità di raggiungere almeno il 15-20% di variazione per avere una variazione nella secrezione di vasopressina.

Due stimoli, osmolarità e volemia, si possono in qualche modo condizionare: se abbiamo una riduzione del volume o della pressione, il valore di osmolarità in corrispondenza del quale abbiamo attivazione della secrezione di vasopressina, si abbassa e arriva ad un valore intorno ai 270. Questo è importante perché quando abbiamo una ipovolemia, e quindi viene secreta vasopressina e trattenuta acqua, succede che la volemia del nostro organismo tende a diminuire; questa diminuzione tuttavia andrebbe a contrastare l'aumento della secrezione di vasopressina ma invece l'abbassamento del set point fa in modo che ci possa essere un'aumentata secrezione di vasopressina, in presenza di una diminuzione di volemia anche in presenza di un valore di osmolarità più basso. Discorso opposto quando abbiamo un aumento del volume: il set point viene aumentato.

Di solito l'iposmolarità riduce la secrezione di vasopressina, ma se noi abbiamo bisogno di aumentare il liquido dell'organismo, bevendo regoliamo l'osmolarità fino a ridurre la secrezione di vasopressina; questo meccanismo di adattamento, permette di rispondere in maniera più efficace a queste condizioni.



Andamento del flusso (**vedi fig.18**): l'ultrafiltrato che progressivamente fluisce all'interno del tubulo, è l'effettivo volume di liquido su cui può lavorare la vasopressina provocando anche una grossa variazione a livello del flusso urinario: possiamo passare da un volume minimo di 0,2 ml, quando è presente secrezione massima di vasopressina; ad un valore massimo di flusso urinario di 20 ml/minuto quando invece non è presente vasopressina. Abbiamo un ampio range di valori di flusso.

L'ormone antidiuretico è importante perché non solo modifica la permeabilità all'acqua degli epitelii della parte distale del tubulo renale, ma ha anche la capacità di aumentare l'attività della

pompa NKCC; quindi aumenterà l'iperosmolarità dell'interstizio. Essa inoltre rallenta il flusso nei vasa recta, facilitando ulteriormente l'iperosmolarità dell'interstizio, e aumenta anche il riassorbimento dell'urea fosforilando il suo trasportatore presente nel tubulo collettore.

In conclusione, la vasopressina non solo agisce sulle variazioni di permeabilità ma può modificare i meccanismi che determinano il gradiente osmotico dell'interstizio; questo ha il significato di: da una parte aumentare l'osmolarità dell'interstizio in caso di bisogno di acqua; dall'altra, se non abbiamo bisogno di trattenere così tanta acqua, allora rallenterà l'attività della pompa, aumenterà il flusso e diminuirà il riassorbimento di urea riducendo il gradiente osmotico dell'interstizio risparmiando energia (creare il gradiente osmotico costa infatti energia). Quando non si è in estrema necessità di trattenere acqua, l'interstizio renale avrà valori intorno a **600-700 mOsm/litro**: mantenendo questa pressione osmotica il rene e le nostre cellule risparmiano energia; anche questo dipende dalla variazione di vasopressina che ha la possibilità di modulare tutti questi meccanismi responsabili dell'iperosmolarità.

Se noi assumiamo una grande quantità di acqua, abbiamo un aumento della volemia e una diminuzione dell'osmolarità: queste due modificazioni, vanno ad agire a livello ipotalamico determinando una riduzione della secrezione di vasopressina; conseguentemente, si ridurrà la permeabilità all'acqua, diminuirà il suo riassorbimento e aumenterà la sua escrezione. Come risultato avremo la formazione di grossi volumi di urine. L'aumentata escrezione di acqua riporta ad un valore normale gli stimoli che hanno indotto la secrezione di vasopressina.

In un condizione opposta, per esempio in caso di emorragia, abbiamo una riduzione del volume plasmatico: perdere sangue, significa perdere liquido che è isosmotico con il plasma; in questo caso lo stimolo non sarà una variazione di osmolarità, ma esclusivamente una variazione di volemia e variazione di pressione arteriosa. Ci sarà una riduzione dell'attività dei recettori di volume, con aumento della secrezione di vasopressina e aumento della permeabilità all'acqua; è bene anche ricordare che è necessario che la variazione di volume, superi il 10-15% di cui abbiamo già parlato. Non è uno stimolo così efficace ma è anche da considerare il fatto che la perdita di sangue e quindi della volemia, determinerà una riduzione del flusso di sangue che a sua volta determinerà l'attivazione dell'apparato iuxtaglomerulare, attivazione del sistema nervoso ortosimpatico e attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone; questo causerà un aumento del riassorbimento di sodio con conseguente diminuzione della sua escrezione. La diminuzione della secrezione del sodio e la diminuzione della secrezione di acqua, consentiranno di trattenere un liquido isosmotico. Se abbiamo una elevata sudorazione, abbiamo invece la

perdita di un liquido iposmotico: da una parte abbiamo sempre la riduzione della volemia e quindi l'attivazione di meccanismi già visti anche nel caso precedente; dall'altra abbiamo però anche un aumento dell'osmolarità perché abbiamo perso un liquido iposmotico che determinerà un importante aumento della secrezione di vasopressina con conseguente importante aumento della permeabilità all'acqua e quindi avremo riassorbimento e diminuzione della secrezione. Questa variazione dell'osmolarità determinerà anche, oltre alla ridotta secrezione, un aumento dell'assunzione di acqua attivando il meccanismo della sete in modo da aumentare la quantità di acqua assunta.