

## AUTOREGOLAZIONE

- Minimizzazione delle variazioni di flusso glomerulare e VFG
- Modifica ampiamente il bilancio tubulo-glomerulare, ossia tra la quantità di liquido che si forma e quello riassorbito

Lo scopo è mantenere l'omeostasi della volemia, ossia dei liquidi, e degli elettroliti, presenti nel plasma. L'uomo assume giornalmente NaCl in quantità variabili con la dieta: aggiungendo una certa quantità di NaCl si determina un aumento del compartimento liquido extracellulare, in quanto il cloruro di sodio attira acqua e determina uno spostamento di liquidi. Per evitare l'aumento di liquido nel compartimento è necessario un incremento dell'eliminazione urinaria in modo di mantenere costante la volemia. Non si hanno grosse variazioni della velocità di filtrazione glomerulare. L'autoregolazione non avviene solo a livello renale, ma in questo distretto è particolarmente significativa per mantenere costante la VFG.

I meccanismi responsabili dell'autoregolazione sono due:



1. MECCANISMO DEL RIFLESSO MIOGENICO o RIFLESSO DI BAYLISS: è presente anche in altri distretti del circolo sistemico. La pressione arteriosa sistemica aumentata determina una distensione del vaso, quindi un incremento del raggio che causa un aumento del flusso, poiché la quarta potenza del raggio è correlata inversamente alla resistenza: tanto maggiore è il raggio,

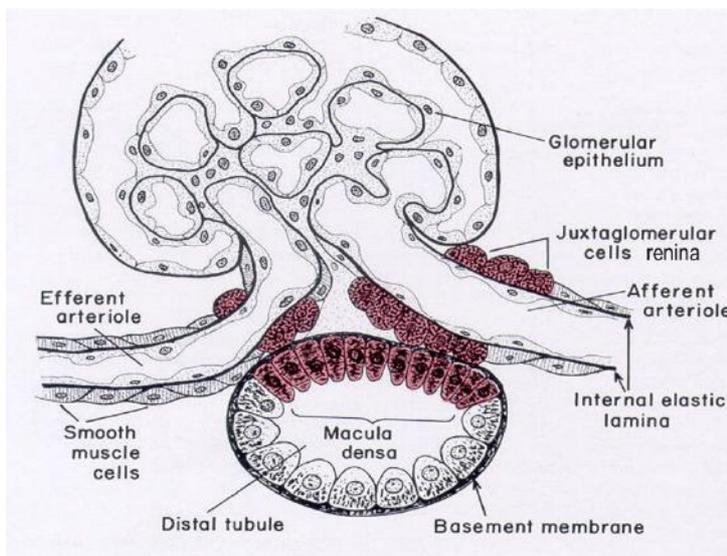
tanto minore è la resistenza. Inizialmente si ha una distensione delle pareti causata dall'aumento della pressione arteriosa sistemica che causa un incremento del raggio, una diminuzione della resistenza e un aumento del flusso. La risposta miogenica comporta l'apertura dei canali del  $\text{Ca}^{2+}$  e un aumento della fuoriuscita di  $\text{Ca}^{2+}$  dalle fibre muscolari lisce con attivazione del meccanismo di contrazione. Si ha una riduzione del calibro vasale dovuto alla contrazione con ripristino del flusso:

- a) Aumento del calibro
- b) Distensione

- c) Contrazione
- d) Ritorno alle dimensioni originali
- e) Mantenimento del flusso, attraverso quel vaso, a velocità costante

2. MECCANISMO DEL FEEDBACK TUBULO GLOMERULARE: è un meccanismo esclusivo del sistema renale che dipende dalla funzionalità dell'apparato Juxtaglomerulare. Questo apparato è costituito:

- a) Dalla macula densa, ossia dalla porzione di epitelio del tubulo distale che, all'uscita della parte iniziale proveniente dal tratto spesso dell'ansa di Henle, prende contatto con il polo vascolare del glomerulo. Il liquido che arriva a contatto con la macula densa è già passato nel tubulo contorto prossimale e nell'ansa di Henle.
- b) Dalle cellule granulari che si trovano a livello della parete delle AA in maggiore quantità e delle AE in minore quantità.



c) Dalle cellule del Mesangio extraglomerulari. Questo apparato iuxtaglomerulare risente delle variazioni del liquido che arriva dall'ansa di Henle e, in particolare, risente del flusso di NaCl che passa a livello del tubulo distale. La quantità di NaCl che arriva dipende in parte dalla quantità di cloruro di sodio che è filtrato ed in parte da quello riassorbito a livello del tubulo contorto

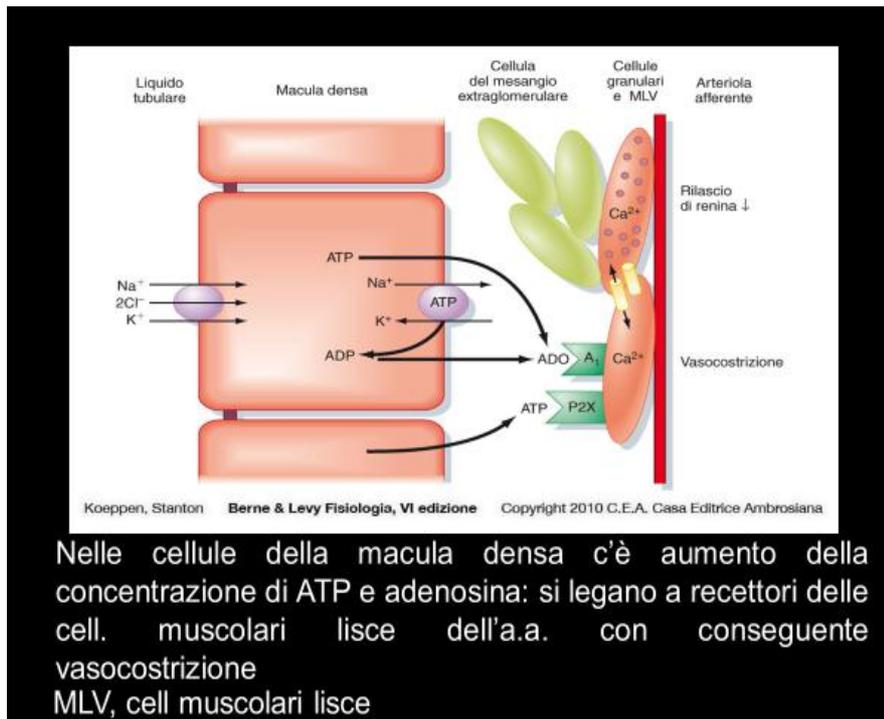
prossimale (parte del nefrone che riassorbe in maggiore quantità NaCl). Questo *meccanismo a feedback* è così costituito:

STIMOLO: quantità di NaCl che arriva nel tubulo contorto distale dall'ansa di Henle.

SENSORE: cellule della macula densa.

RECETTORE: trasportatore  $\text{NaK}_2\text{Cl}$ . Questo viene attivato in presenza del carico di NaCl, la sua attivazione determina una depolarizzazione intracellulare e una liberazione di un mediatore paracrino che causa vaso-dilatazione\costrizione sulla muscolatura liscia dell'arteriola. La velocità di internalizzazione di sodio-potassio-cloro dipende dal carico di NaCl, la velocità aumenta all'aumentare del carico.

RISPOSTA: variazione del tono dell'arteriola afferente e la produzione di renina



Nelle cellule della macula densa c'è un aumento della concentrazione di ATP e di adenosina a seguito dell'attività del trasportatore NaK2Cl. L'adenosina, prodotto del catabolismo dell'ATP, viene liberata nel liquido interstiziale e interagisce con recettori A1 presenti sulle cellule della muscolatura liscia dell'arteriola e sulle cellule granulari determinando vasocostrizione.

dell'arteriola e sulle cellule granulari determinando vasocostrizione.

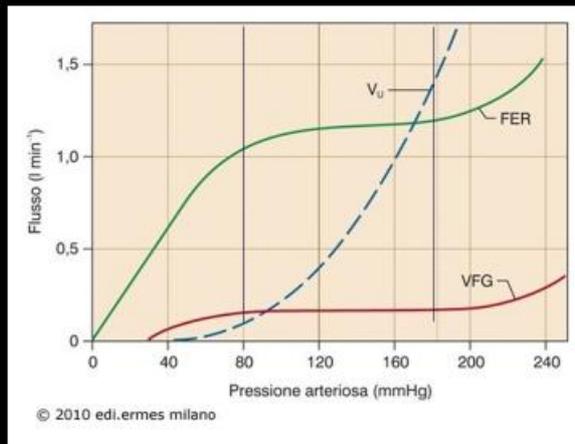
Si ha uno stretto rapporto di continuità tra le cellule della macula densa e le cellule che presentano il trasportatore. Le modificazioni all'interno di queste cellule determineranno la liberazione di adenosina e ATP nel liquido che bagna le cellule granulari dell'AA e dell'AE. Questa vicinanza permette una rapida risposta grazie al meccanismo a feedback.

Il fattore paracrino ad essere liberato sembra essere l'adenosina che ha un effetto vasodilatante a livello sistemico, in particolare a livello del circolo coronarico che presenta il recettore A2. Nel circolo renale, dove il recettore è A1, la conseguenza del legame con il recettore è la liberazione di  $Ca^{2+}$  e quindi vasocostrizione. Inoltre si ha l'inibizione del rilascio di renina da parte delle cellule granulari. Il carico di NaCl aumenta nella macula densa a seguito di un aumento di pressione, quindi di flusso, che causa un aumento della VFG; conseguentemente si ha un aumento della quantità di NaCl che arriva a questo livello. Ciò è determinato anche dal fatto che il riassorbimento a livello del tubulo contorto prossimale sarà ridotto poiché la pressione idraulica a livello dei capillari peritubulari sarà maggiore: si parte da un valore pressorio maggiore. Questa pressione si oppone al riassorbimento e si avrà un maggiore carico. Il rene per opporsi al maggiore carico riduce la pressione a livello del capillare glomerulare, ciò viene svolto dalla costrizione della AA e quindi una riduzione del calibro determina: una maggiore resistenza → una minore pressione idraulica nel CG → minore VFG → minor carico che si ripercuore sul processo di riassorbimento a

livello dei capillari peritubulari. Si ha dunque una risposta a feedback tra il tubulo, quantità di NaCl, e il glomerulo, ossia una risposta che tende a riportare la VFG al valore fisiologico in modo da non aumentare questo parametro.

#### AUTOREGOLAZIONE DEL FLUSSO RENALE E DELLA FILTRAZIONE GLOMERULARE

## AUTOREGOLAZIONE DEL FLUSSO RENALE E DELLA FILTRAZIONE GLOMERULARE



Il flusso urinario (VU) non è soggetto ad autoregolazione

In questo grafico in ordinata è riportato il FER, mentre in ascissa la pressione sistemica. FER: si può notare che la curva verde rappresenta l'andamento del FER in funzione della pressione arteriosa sistemica (PA): all'aumentare di PA anche FER tende ad

aumentare fino a quando si raggiunge una pressione arteriosa intorno agli 80 mmHg. Successivamente il FER tende a rimanere costante; questo mantenimento si ha fino ai 160-180 mmHg di pressione arteriosa, poi, superati i 180 mmHg, FER torna ad aumentare in maniera proporzionale alla PA.

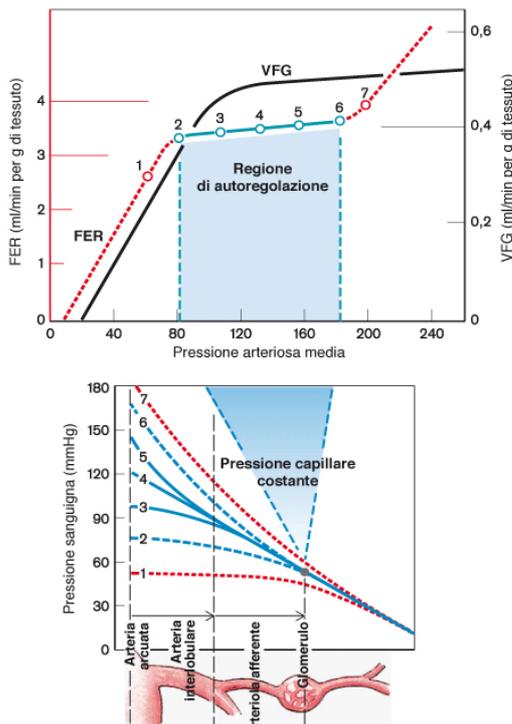
VFG: la velocità di filtrazione glomerulare subisce questo stesso andamento: aumenta fino a 80 mmHg, tra 80-180 mmHg rimane costante (VFG risulta essere ancora più costante di FER), aumenta per valori superiori a 180 mmHg.

FU: è rappresentato anche l'andamento del flusso urinario, ossia il volume di urine prodotte nell'unità di tempo, che non subisce il controllo dell'autoregolazione: aumenta progressivamente all'aumentare della pressione arteriosa.

Si vengono a determinare due fenomeni a causa dell'aumento della PA:

1. DIURESIS, ossia aumento della produzione di urine.
2. NATRIURESIS, ossia aumento della produzione di sodio.

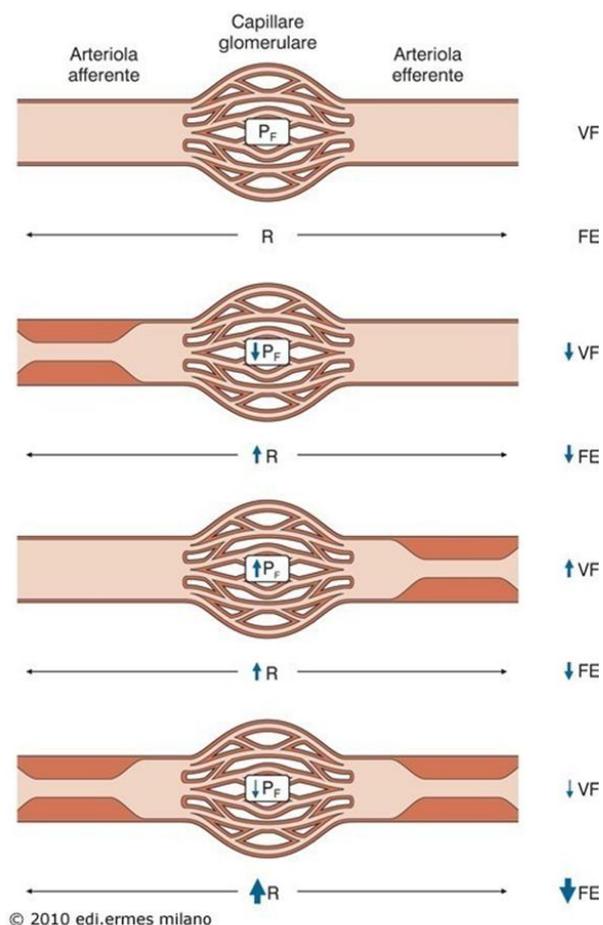
Nel grafico si può vedere come in corrispondenza del punto 1 e del punto 7 la pressione a livello del CG tende a rimanere o più alta o più bassa, mentre nell'ambito di pressione arteriosa tra il punto 2 e il punto 6 la pressione nel CG rimane costante per effetto del meccanismo di autoregolazione.



### Effetti della vasocostrizione dell'aa/ae sull'emodinamica

L'effetto della vasocostrizione sull'emodinamica è diverso a seconda che ci sia variazione del calibro della arteriola afferente (aa) o efferente (ae).

- In caso di vasocostrizione dell'aa: aumenta la resistenza all'ingresso del glomerulo → riduzione flusso ematico renale (FER: quantità di sangue che passa nell'unità di tempo) e riduzione della pressione netta di filtrazione (perchè si riduce la pressione idrostatica). Ne consegue una diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare (VFG).
- Vasocostrizione dell'ae: ancora è aumentata la resistenza e ridotto il FER ma nel capillare glomerulare si ha invece un aumento della pressione netta di filtrazione e conseguente aumento della VFG.



- In caso di vasocostrizione a entrambi i lati del glomerulo: si avrà un aumento di resistenza molto maggiore perché agisce a livello di tutti e due i vasi di resistenza, ma si avrà una riduzione della pressione nel capillare glomerulare. Ne consegue una riduzione del FER di entità maggiore e una riduzione della VFG di entità pari al caso di vasocostrizione di un'arteriola. È quindi aumentato il rapporto di filtrazione. L'effetto dipende dall'entità della vasocostrizione della'aa e ae.

### **Fattori che possono agire sul calibro delle arteriole**

#### Vasocostrittori:

- noroadrenalina (mediatore chimico dell'ortosimatico);
- angiotensina II: interagisce tramite recettori AT1 determinando vasocostrizione prevalentemente sull'ae e conseguente riduzione della pressione idraulica dei capillari peritubulari che favorisce il riassorbimento di Na e acqua;
- endotelina I;
- SN ortosimpatico e adrenalina circolante: tramite i recettori  $\alpha_1$  determinano vasocostrizione soprattutto a livello dell'aa;
- trombossano A2;
- adenosina: essa nel circolo sistemico ha un effetto vasodilatatore, mentre a livello dell'aa si lega a recettori diversi (A1) determinando vasocostrizione soprattutto a livello dell'aa → riduzione pressione nel capillare peritubulare e riassorbimento di Na e acqua. L'adenosina viene liberata a livello dell'apparato iuxtaglomerulare quando arriva alla macula densa un aumentato di carico di Na: questo può essere causato o da un momentaneo aumento di VFG per aumento della pressione sistemica o da un aumento della volemia. Il risultato è comunque l'attivazione del sistema renina-angiotensina con conseguente liberazione di adenosina dalle cellule iuxtaglomerulari che per via paracrina agiscono sulle cellule muscolari lisce dell'aa.

#### Vasodilatanti

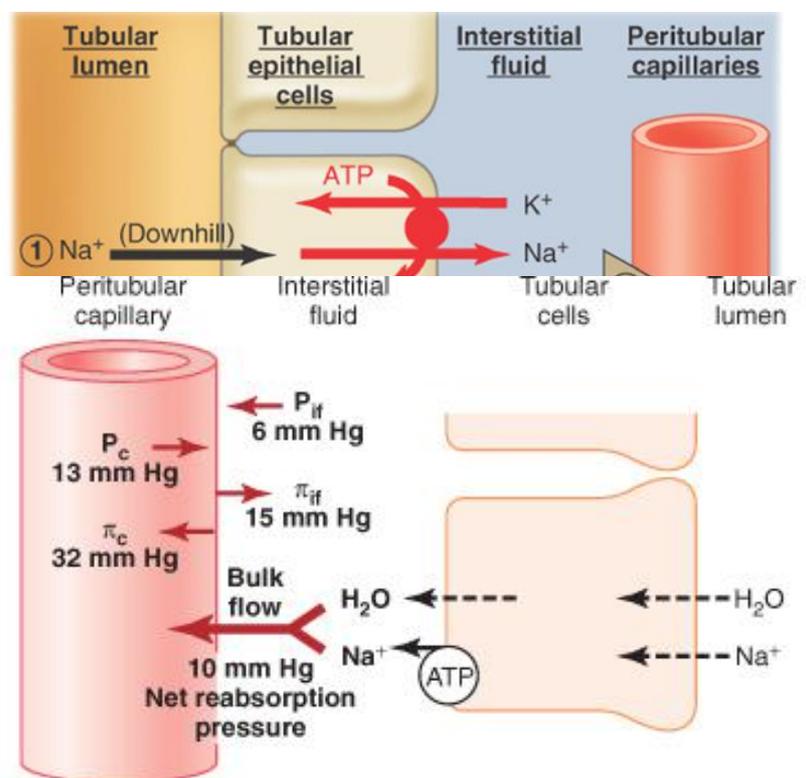
- Ossido nitrico NO: è presente fisiologicamente a livelli basali per normalizzare i parametri dei calibri vasali opponendosi a eventuali vasocostrizioni, per mantenere costante la VFG;
- Prostaglandine PGE2 e PGI2, agiscono soprattutto sull'aa. Si oppongono all'effetto vasocostrittore causato da un'eventuale attivazione (patologica) dell'SN ortosimpatico e dall'angiotensina II;

- Bradichinina;
- Prostaciclina;
- peptide natriuretico atriale;
- dopamina;
- urodilatina. L'NO è vasodilatante necessario per mantenere i calibri vasali e impedire diminuzione VFG.

La differente regolazione delle resistenze dell'aa e ae è necessaria per mantenere costante il FER e la VFG.

### Riassorbimento

Dipende nella maggior parte dei casi dalla differenza di concentrazione del Na tra il lume tubulare e l'interno della cellula: all'interno della cellula infatti la concentrazione di Na è mantenuta bassa dalla pompa Na-K ATPasica. Il Na attraversa la membrana tramite diffusione facilitata (trasportatori) perché è scarsamente permeabile a esso. Quando il Na entra nella cellula si determina una riduzione dell'osmolarità: questa è la forza necessaria per il riassorbimento dell'acqua, che può spostarsi tramite vie transcellulari (acquaporine) o paracellulari, che abbiamo detto essere pervie. Quindi il liquido tubulare torna a essere isoosmotico con quello interstiziale (riassorbimento isoosmotico).



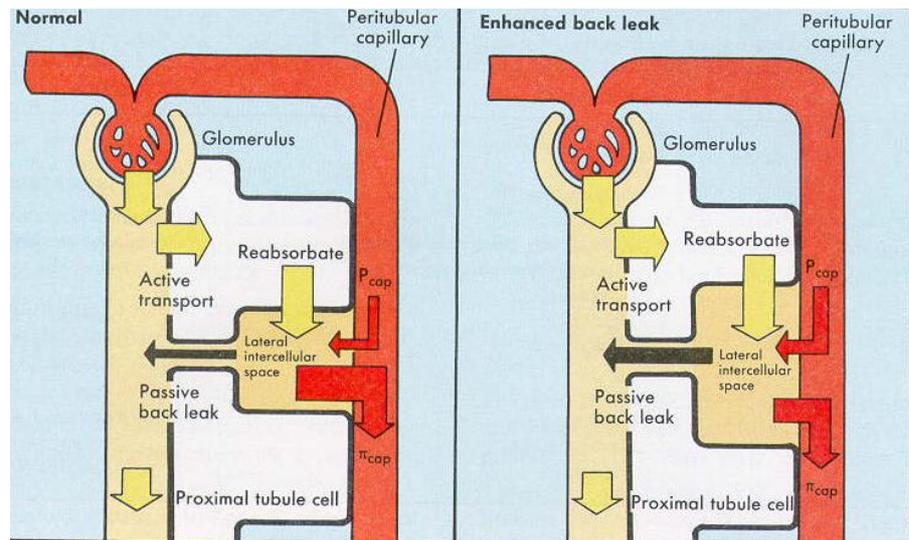
Il riassorbimento dei soluti avviene grazie alle forze di Starling, che favoriscono il passaggio dal liquido interstiziale all'interno del capillare, queste sono: pressione idraulica e pressione oncologica. La pressione idraulica del capillare peritubulare è bassa (la resistenza offerta dall'aa ne determina un brusco calo), circa  $P_c = 13 \text{ mmHg}$ , mentre la pressione interstiziale è circa  $P_{if} = 6 \text{ mmHg}$ , il totale è quindi a favore della pressione idraulica, che si oppone al riassorbimento. Ma all'interno del capillare peritubulare è elevata la pressione oncologica ( $\pi_c = 32 \text{ mmHg}$ ), perché il sangue che vi arriva

ha subito ultrafiltrazione impoverendosi di acqua, per cui la concentrazione delle proteine è aumentata. Invece la pressione oncotica dello spazio interstiziale è più bassa ( $\pi_{if}=15$  mmHg). Il risultato è che la differenza tra le pressioni che tendono a favorire il riassorbimento e le pressioni che tendono invece a opporvisi sono a favore del riassorbimento: la pressione del riassorbimento  $P_r$  è pari a 10 mmHg:

$$P_r = (\pi_c + P_{if}) - (P_c + P_{if}) \rightarrow P_r =$$

$$(32+6) - (13+15) = 10 \text{ mmHg}$$

Si ha quindi lo spostamento di soluti dal liquido interstiziali ai capillari peritubulari, completando quel processo di filtrazione nel capillare glomerulare e riassorbimento nel capillare peritubulare. NB: invece a livello sistemico filtrazione e



riassorbimento avvengono ai due lati dello stesso capillare.

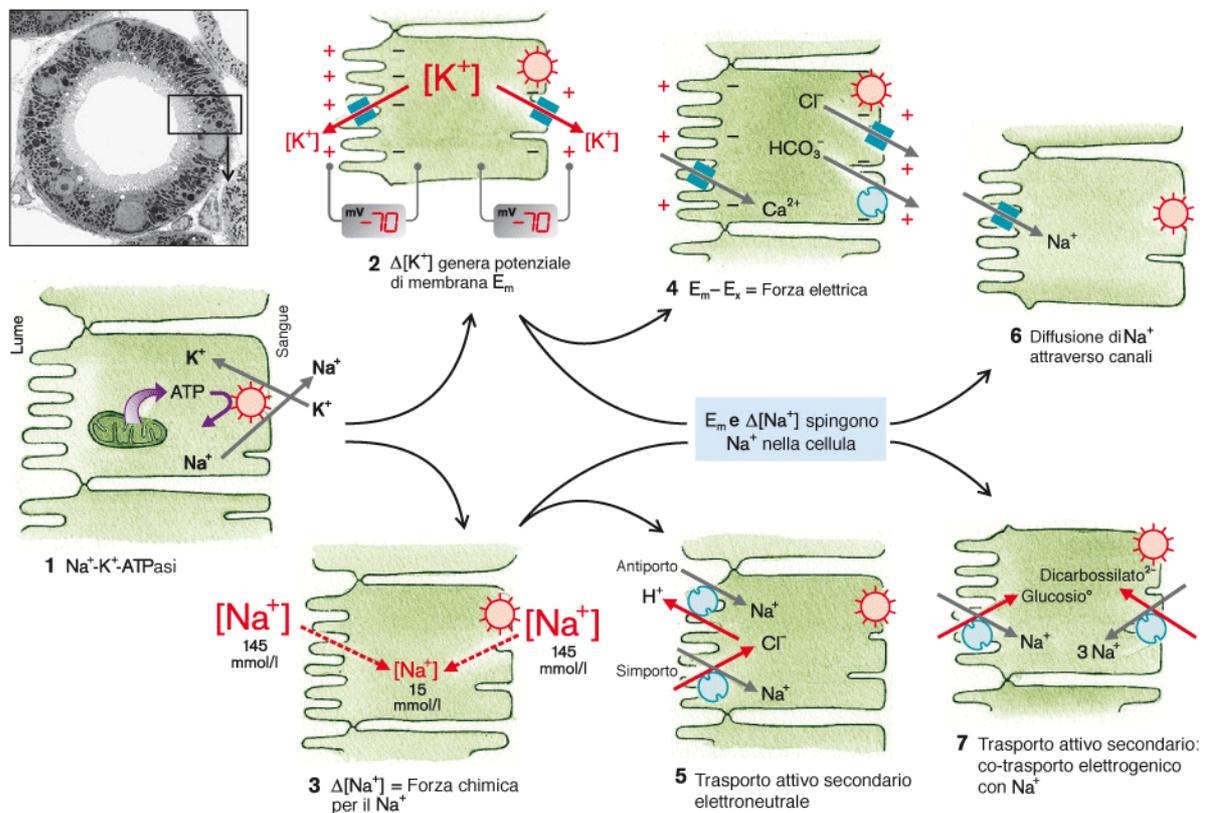
Quindi per determinare il riassorbimento sono importanti i valori di queste forze di Starling, solo una piccola parte può eventualmente retrodiffondere nel tubulo renale. Se le condizioni emodinamiche invece cambiano? Ad esempio se aumenta la pressione sistemica aumenta anche quella del capillare peritubulare. Questa si oppone al riassorbimento, quindi la retrodiffusione dallo spazio interstiziale all'interno del tubulo sarà maggiore. L'aumento della pressione sistemica determina quindi una riduzione del riassorbimento. Pur mantenendo la VFG si ha un aumento del flusso urinario (diuresi da pressione e natriuresi da pressione).

- La quantità di acqua filtrata in un giorno è 180 L, di cui solo 1,8 L viene eliminato, quindi la sua percentuale di riassorbimento è circa 99%;
- Il Na filtrato è 630 g, quello escreto 3.2 g, quindi la percentuale riassorbita 99,5 %. La forma più comune di Na è l'NaCl, il sale da cucina: questo significa che in un giorno filtriamo circa 1,2 kg di sale. I 3,2 g di Na eliminati sono la stessa quantità assunta con la dieta. La percentuale di riassorbimento può comunque variare leggermente in base alle necessità;
- Il glucosio filtrato in un giorno è 180 g (concentrazione plasmatica di glucosio = 100 mg/dl) e non viene eliminato con le urine, viene quindi riassorbito del 100%;

- L'urea viene filtrata nella quantità di 54 g al giorno, di cui troviamo il 44 % riassorbito, nelle urine troviamo quindi 30 g. La quantità di urea filtrata è comunque in parte dipendente dal flusso urinario.

La percentuale di riassorbimento varia in base alle necessità dell'organismo: ad esempio il K può essere riassorbito o addirittura secreto. Il Na e, in particolare il NaCl, rappresenta il soluto più abbondante nei liquidi extracellulari ed è responsabile del valore della pressione osmotica e della volemia. Il Na viene riassorbito con lo ione cloruro  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$  o con lo ione ammonio.

### Forze elettrochimiche che intervengono nel trasporto tubulare



L'acqua si muove solo per gradiente osmotico creato dallo spostamento dei soluti. Le forze responsabili del riassorbimento dipendono in gran parte dalla pompa Na-K ATPasica presente a livello basolaterale. Questa fa sì che si creino dei gradienti elettrochimici: il Na tende a entrare, ed entra attraverso

- antiporto con H<sup>+</sup>;
- cotrasporto con ioni carichi (come il Cl<sup>-</sup>) o sostanze elettricamente neutre (come il glucosio, trasporto elettrogenico\*);

- nella parte terminale del tubulo (tubulo distale e tubulo collettore) ci sono anche canali attraverso cui il Na può passare per diffusione semplice.

Per quanto riguarda il riassorbimento del Na si distingue nel tubulo prossimale una parte iniziale e una distale: nella parte iniziale il riassorbimento del Na è poco accompagnato dal Cl<sup>-</sup>, avviene solitamente in scambio con H<sup>+</sup> e cotrasporto con glucosio e amminoacidi. Il movimento di questi soluti determina il gradiente osmotico responsabile del riassorbimento di acqua e altre sostanze sciolte in essa, come l'urea: l'urea viene riassorbita attraverso questo meccanismo denominato "trascinamento da solvente". Esso è passivo e dipende dalla quantità di acqua riassorbita.

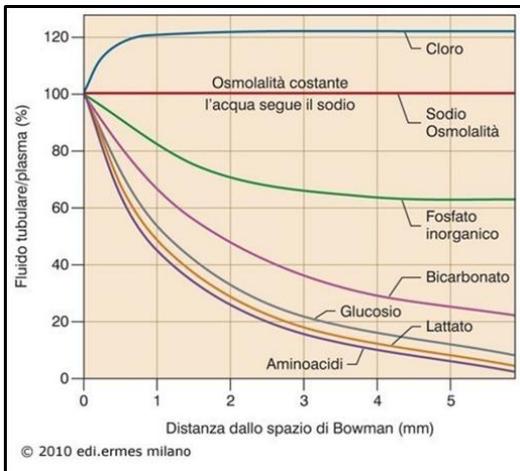
Il cotrasporto di Na con glucosio genera una piccola elettronegatività all'interno del tubulo perché se ne va solo una carica positiva non accompagnata da una negativa: questa elettronegatività sarà responsabile del riassorbimento del cloruro per gradiente elettrico per via paracellulare. La concentrazione di soluti come glucosio, amminoacidi e altri all'interno dell'ultrafiltrato diminuisce soprattutto nella prima parte del tubulo. La concentrazione dell'inulina invece va via via aumentando, perché si ha riassorbimento di Na e acqua con esso, quindi la concentrazione di inulina tende ad aumentare per effetto della riduzione del volume dell'ultrafiltrato. Anche la concentrazione di Cl<sup>-</sup> tende ad aumentare perché nella parte iniziale del tubulo prossimale non viene riassorbito (o poco), perché la permeabilità al cloruro è minore rispetto a quella del Na e altri soluti. Questo aumento di concentrazione causa riassorbimento di Cl<sup>-</sup> nel secondo tratto del tubulo contorto prossimale determinato dal suo gradiente chimico (e eventualmente elettrico). A seguito di riassorbimento di Cl<sup>-</sup> si ha positività nel tubulo e un conseguente riassorbimento di Na (si ha quindi inversione dei ruoli tra Na e Cl) e anche altri cationi come K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, Mg<sup>++</sup>.

## PROCESSI DI RIASSORBIMENTO E SECREZIONE

### **TUBULO CONTORTO PROSSIMALE**

Nel tubulo contorto prossimale abbiamo innanzi tutto riassorbimento di sodio che avviene nella prima parte del tubulo in cotrasporto con soluti come glucosio, aminoacidi e soluti elettricamente neutri. Oppure in cotrasporto con soluti elettricamente negativi ad esempio con anioni come il fosfato. In questo caso, il riassorbimento di sodio, determina una negativizzazione all'interno del tubulo contorto prossimale (piccola differenza di potenziale). Questo potenziale negativo nel lume tubulare, determina un gradiente elettrico che favorisce il riassorbimento passivo del cloruro.

Il sodio viene riassorbito non solo con soluti elettricamente neutri o carichi negativamente ma può andare anche in **controtrasporto con l'idrogeno ione**, con cui ne vengono assorbite grandi quantità. Ma questo meccanismo è responsabile soprattutto della secrezione dell'idrogeno ione.



Il riassorbimento del **sodio** determina un riassorbimento di acqua in quanto crea una relativa iperosmolarità (si crea un piccolo gradiente osmotico comunque sufficiente per determinare uno spostamento di acqua). Invece soluti come il **cloruro**, che si muovono meno velocemente attraverso l'epitelio tubulare, rimangono più concentrati all'interno del lume. Questo aumento di concentrazione del cloruro, ad esempio, è responsabile di un meccanismo di riassorbimento passivo che si

verifica principalmente nella parte successiva del tubulo contorto prossimale. Il riassorbimento del cloruro sarà responsabile dell'aumento relativo della positività all'interno del lume tubulare e quindi del riassorbimento con meccanismo passivo anche di ioni carichi positivamente come il **sodio, il calcio, il magnesio e il potassio**.

Lo stesso discorso fatto per il cloruro può essere fatto per l'**urea**, molecola che in questo tratto è liberamente diffusibile attraverso l'epitelio renale ma ha una permeabilità leggermente inferiore rispetto a quella dell'acqua. La sua concentrazione quindi tende ad aumentare e quindi verrà riassorbita con meccanismi passivi al seguito dell'acqua. Si tratta di un meccanismo da TRASCINAMENTO DA SOLVENTE. In questo modo viene riassorbito circa il 40% dell'urea che viene filtrata.

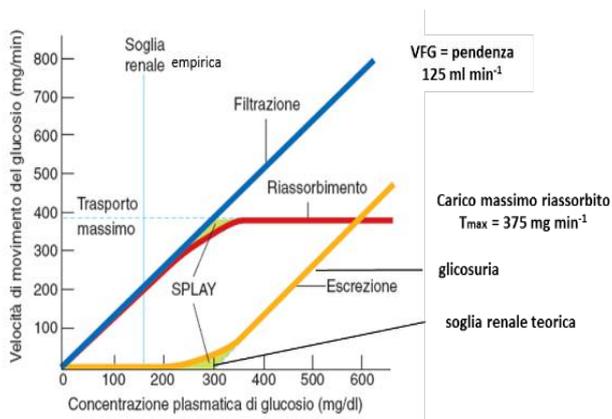
Il risultato è che all'interno del tubulo contorto prossimale la concentrazione delle sostanze si modifica lungo il tubulo (*fig.1*) mentre la concentrazione del sodio e di conseguenza l'osmolalità rimangono costanti. Infatti il riassorbimento a livello del tubulo contorto prossimale è di tipo **isosmotico**. (*come si vede dalla fig.1 l'acqua segue la concentrazione del sodio*).

**Glucosio ed aminoacidi** vengono riassorbiti completamente. La parte che non viene riassorbita all'inizio del tubulo contorto prossimale, viene riassorbita successivamente ma sempre a livello del tubulo contorto prossimale.

### Riassorbimento del glucosio

NB: glucosio e aminoacidi hanno dei meccanismi di riassorbimento del tutto sovrapponibili.

Il glucosio viene trasportato nel tubulo contorto prossimale in cotrasporto con il sodio (esiste una molecola trasportatrice che lega contemporaneamente il sodio e il glucosio). Il sodio si sposta seguendo il proprio gradiente di concentrazione tra l'esterno e l'interno della cellula (il gradiente viene mantenuto grazie all'azione della pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasica) e conseguentemente il glucosio viene internalizzato. La presenza di questo sistema di cotrasporto giustifica alcune variazioni particolari nella velocità di riassorbimento ed eventualmente escrezione del glucosio.



Nella figura due troviamo in ascissa la concentrazione plasmatica del glucosio e in ordinata riportiamo le varie velocità (carico filtrato, carico riassorbito e carico escreto) ottenendo una curva di questo genere.

Il glucosio è una piccola molecola che ha un peso molecolare di circa 180 e filtra liberamente dunque la concentrazione a livello del tubulo

sarà uguale a quella presente nel plasma.

Osserviamo che il carico filtrato che è uguale alla velocità di filtrazione glomerulare per la concentrazione plasmatica della sostanza. Nel caso del glucosio, la curva che esprime questa relazione è la curva disegnata in blu ed è rappresentata da una retta: la velocità di filtrazione glomerulare rimane costante e dunque la quantità di carico filtrato cresce proporzionalmente con l'aumento della concentrazione plasmatica della sostanza.

Grazie a questo sistema di cotrasporto il glucosio viene riassorbito per il 100% (Tanto è filtrato e tanto viene riassorbito). Nella prima parte del grafico vediamo che la curva rappresentante il carico filtrato e quella del carico riassorbito (in rosso) coincidono. Tuttavia la presenza del trasportatore fa sì che ci sia una massima velocità con cui la molecola può essere trasportata. La velocità dipende dalle caratteristiche intrinseche e dal numero di trasportatori che abbiamo a disposizione. Conseguentemente si raggiungerà un valore di concentrazione plasmatica definito come **soglia renale del glucosio** in corrispondenza della quale si avrà la massima velocità di riassorbimento. Superata questa soglia, il carico di glucosio riassorbito rimane costante (parte piatta della curva) e si parlerà di **carico tubulare massimo** (375 mg al minuto).

La soglia renale di glucosio equivale a **300 mg per 100 ml**. Questo significa che una volta che si è superato questo valore, il glucosio che viene filtrato in più non può essere riassorbito e dunque rimane nel tubulo. Avremo dunque la comparsa di glucosio nelle urine: **carico escreto del**

**glucosio.** La quantità del carico escreto aumenterà in maniera direttamente proporzionale alla concentrazione plasmatica (parallelamente al carico filtrato a partire dal valore di soglia).

Nella pratica clinica, se misuriamo la glicosuria in un paziente con glicemia alta, se il suo valore nel plasma è di circa 180-190 mg per 100 (soglia reale di glucosio), troveremo glucosio nelle urine. La differenza tra soglia teorica e la soglia reale è rappresentata nel grafico dalla curva che prende il nome di SPLAY(vedi fig1).

La differenza tra andamento teorico e andamento reale è dovuto dal fatto che noi consideriamo i due reni come un unico nefrone ideale ma in realtà ogni rene è costituito da circa 1-1,2 milioni di nefroni. Per cui ci saranno alcuni nefroni che avranno una soglia renale più alta e altri con una soglia renale più bassa. Inoltre non è detto che i trasportatori leghino con la stessa velocità o affinità il glucosio costantemente. Quindi questa eterogeneità di comportamento dei nefroni (alcuni con una soglia più alta e altri con una soglia più bassa) spiega i perché dell'andamento (reale) rappresentato dallo SPLAY.

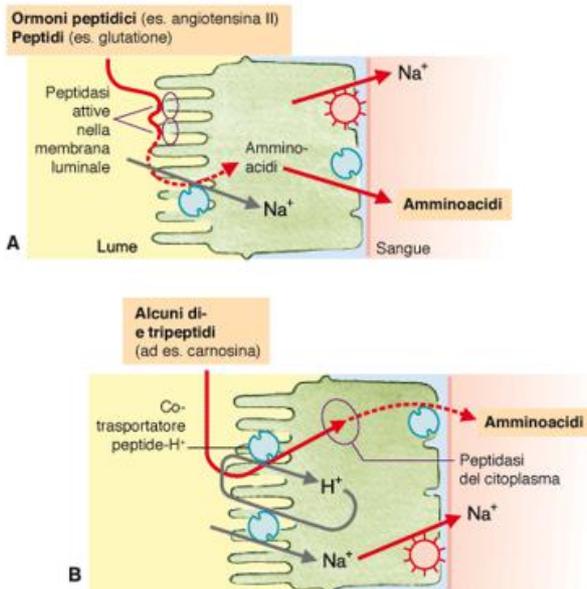
Questa condizione si verifica nel caso del **diabete mellito**. In questa patologia a carico del pancreas endocrino si verifica un'insufficiente secrezione di insulina o l'insulina non riesce a legarsi con i propri recettori ed esplicare le proprie funzioni. La glicemia non viene mantenuta nei valori fisiologici (80-100 mg per 100ml) e tende ad aumentare. Aumentando questo valore di glicemia si può raggiungere la soglia renale e dunque si può presentare glucosio nelle urine.

Il comportamento del glucosio è abbastanza rappresentativo in quanto esso viene riassorbito per il 100% e dunque la presenza di esso nelle urine è indice di una condizione alterata e quindi di aumento di concentrazione di glucosio a livello plasmatico.

Se la concentrazione del glucosio è nell'ambito fisiologico il suo trasportatore, che ha un certo numero di legami per la molecola, riesce a legarle tutte e viene riassorbito completamente all'interno del torrente circolatorio. Quando la concentrazione aumenta la velocità di riassorbimento aumenta fino ad arrivare alla soglia renale (siamo ancora nella fase rettilinea del carico riassorbito-fig.1), ancora tutte le molecole di glucosio che vengono filtrate riescono a legarsi al trasportatore e vengono tutte riassorbite.

Se aumentiamo ancora la concentrazione di glucosio, oltre la soglia renale, il trasportatore che va già alla massima velocità di riassorbimento trovandosi con un numero maggiore di molecole filtrate non riesce a legarle tutte e quindi non sono riassorbite. Il liquido all'interno del lume scorre e ciò che non viene immediatamente riassorbito a questo livello passa nell'ansa di Henle, tubulo contorto distale e quindi verrà eliminato.

## Riassorbimento tubulare di peptidi



All'interno del tubulo renale possiamo trovare anche dei peptidi di origine endogena o ormoni di origine peptidica. Essi in generale non vengono eliminati con le urine ma sono riassorbiti a livello del tubulo contorto prossimale. Il riassorbimento avviene grazie ad una parziale degradazione dei peptidi stessi da parte di enzimi che sono presenti sull'orletto a spazzola. Queste attività peptidasiche scindono dal peptide gli aminoacidi che sono riassorbiti in cotrasporto con il sodio.

In analogia a quello che avviene nell'intestino

tenuo, il peptide non viene degradato completamente ad aminoacido ma viene ridotto a dipeptide o tripeptide e riassorbito con un sistema di cotrasporto con l'idrogeno ione. Si sfrutta il gradiente tra l'interno e l'esterno di idrogeno. Questo gradiente viene formato da un meccanismo di controtrasporto sodio- idrogeno. In questo caso parliamo di un meccanismo di riassorbimento che avviene tramite un **trasporto attivo di tipo terziario**. Abbiamo un trasporto secondario per cui l'idrogeno ione scambia con il sodio; poi l'idrogeno viene nuovamente internalizzato con un tripeptide o un dipeptide. I dipeptidi e tripeptidi verranno degradati da peptidasi citoplasmatiche e riassorbiti all'interno del capillare peritubulare in forma di aminoacidi.

Possono essere filtrate anche **piccole proteine** che vengono riassorbite al 100% con un meccanismo attivo di endocitosi. La soglia renale di questo riassorbimento è bassa. Questo fa sì che se non ne filtrano in grande quantità, come succede fisiologicamente, allora il riassorbimento è efficace al 100% e tutte le proteine vengono riassorbite. Ma dal momento che la soglia renale di riassorbimento è molto bassa, se la quantità di proteine che vengono filtrate aumenta, a causa ad esempio di un'alterazione del setto filtrante, allora la soglia viene superata facilmente e le proteine vengono eliminate. In generale le proteine non filtrano perché sono trattenute dal setto filtrante e la quantità di proteine che passa è molto bassa. Anche se moltiplichiamo il carico filtrato per le 24 ore, considerando i 180 l di ultrafiltrato che si formano, se queste proteine non venissero riassorbite ne perderemmo una quantità giornalmente enorme.

## Secrezione a livello del tubulo contorto prossimale

A livello del tubulo contorto prossimale avremo dei meccanismi di trasporto in senso opposto al riassorbimento dovute alla secrezione tubulare. Il meccanismo di secrezione è un meccanismo attivo che consente di eliminare quelle sostanze di scarto che altrimenti verrebbero rimosse semplicemente attraverso il meccanismo di filtrazione.

Il meccanismo di secrezione è in generale un meccanismo attivo che aumenta la velocità con cui sostanze di scarto vengono eliminate dai liquidi dell'organismo. Questo meccanismo ha caratteristiche di minore specificità rispetto ai meccanismi di riassorbimento. Nel senso che mentre per i sistemi di riassorbimento i trasportatori sono specifici per poche molecole e ben definiti, nel caso della secrezione abbiamo pochi trasportatori che lavorano su grosse famiglie di sostanze (sostanze con caratteristiche affini).

Questo perché l'epitelio renale non può sapere con esattezza le sostanze da eliminare. Alcune vengono riconosciute, altre come le sostanze di natura esogena, no; di qui la necessità di un sistema ad ampio spettro che consenta comunque di eliminare queste sostanze di scarto.

Le sostanze che vengono secrete all'interno del tubulo renale sono sia di natura endogena che di natura esogena.

Di natura endogena abbiamo: neurotrasmettitori, pigmenti biliari (prodotti dal fegato, immessi a livello del duodeno, trasformati dai batteri intestinali e riassorbiti a livello intestinale, entrano nel torrente circolatorio e vengono eliminate attraverso l'urina. Urobilina e urobilinogeno sono quelle sostanze che danno la tipica colorazione alle urine), acido urico (prodotto di degradazione delle purine), idrogeno ione o ione ammonio.

Possiamo avere anche sostanze di natura esogena come: la penicillina, la tropina, la morfina. La secrezione avviene con sistemi di trasporto che presentano un carico tubulare massimo.

### **Secrezione di anioni e cationi organici**

**L'acido praminoippurico (PAI)** che fa parte della famiglia degli anioni organici, è un acido che per le caratteristiche con cui viene secreto, viene utilizzato per misurare il flusso plasmatico renale e conseguentemente il flusso ematico renale.

La secrezione che interessa alcuni farmaci che noi somministriamo ai pazienti può essere anche da ostacolo rispetto al mantenimento della concentrazione plasmatica efficiente del farmaco stesso. Ad esempio, la penicillina essendo secreta, viene eliminata dal rene rapidamente e quindi questo fa sì che venga mantenuta ed abbassata la sua concentrazione plasmatica. Di questo fatto il medico ne deve tener conto perché in caso di insufficienza renale, i meccanismi di secrezione sono meno efficaci e quindi il paziente potrebbe andare in contro ad un sovradosaggio del farmaco in

quanto la sua secrezione risulta ridotta e con aumento della sua concentrazione plasmatica. La posologia del farmaco è stata sperimentata tenendo conto dell'attività secernente che avviene a livello renale in un rene funzionante, quindi se il paziente presenta un'insufficienza renale bisogna tener conto che attraverso questo meccanismo si può avere un accumulo del farmaco all'interno del plasma.

Lo stesso discorso può essere fatto se somministriamo dei farmaci con caratteristiche differenti che appartengono alla stessa famiglia perché essendo i trasportatori unici per le varie famiglie di sostanze esogene, in presenza di due o tre molecole, si rallenterà la velocità con cui esse vengono secrete e questo porterà ad un possibile accumulo del farmaco all'interno del torrente circolatorio con conseguenti manifestazioni di segni dovuti ad un sovradosaggio.

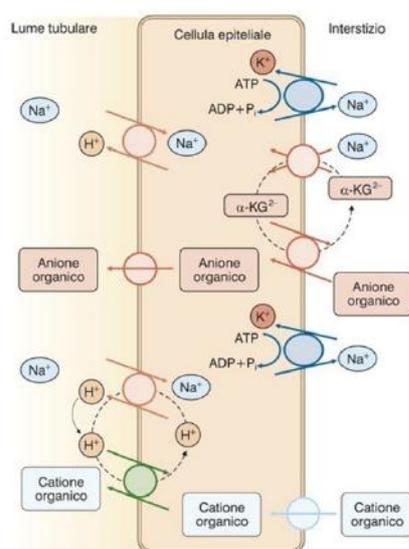
Anioni organici	Cationi organici
<b>Farmaci</b>	<b>Farmaci</b>
Penicillina	Atropina
Aspirina	Morfina, chinina
Diuretici	Amiloride
<b>Composti endogeni</b>	<b>Composti endogeni</b>
cAMP	Nor(adrenalina)
Prostaglandine	Dopamina
Sali biliari	Creatinina

Per i meccanismi di secrezione possiamo distinguere due grandi famiglie: la famiglia dei **cationi organici** e la famiglia degli **anioni organici**. All'interno di queste due famiglie possiamo distinguere le sostanze di natura esogena e le sostanze di natura endogena.

### Meccanismo di secrezione di cationi ed anioni organici

Il meccanismo di secrezione degli **anioni organici** prevede un sistema di ingresso attraverso la membrana basolaterale. L'ingresso avviene in controtrasporto con l'alfa-cheto-glutarato. Esso presenta una concentrazione intracellulare maggiore rispetto a quella dell'interstizio in quanto viene trasportato con il sodio attraverso la membrana baso laterale. Il gradiente di concentrazione

dell'alfa chetogluturato che si è creato grazie al sodio con l'interstizio è sfruttato per un controtrasporto con l'anione organico. Si determina così l'internalizzazione dello ione organico che può così fuoriuscire a livello della membrana apicale dalla positivizzazione del lume tubulare.



© 2010 ed.ermes milano

Per la secrezione del **catione** il meccanismo di trasporto è opposto. Avremo un meccanismo di internalizzazione attraverso un di trasportatori localizzati a livello della membrana apicale. L'internalizzazione avviene in controtrasporto con l'idrogeno ione. Esso viene secreto in contotrasporto con il sodio in questo scambio sodio-idrogeno.

L'idrogeno ione dunque è relativamente più concentrato all'esterno piuttosto che all'interno e

rientra spostando in fuori il catione organico. Il catione organico entra invece e supera la membrana basolaterale attraverso un meccanismo di diffusione semplice.

I meccanismi che includono cationi e anioni sono simili ma disposti nelle membrane opposte.

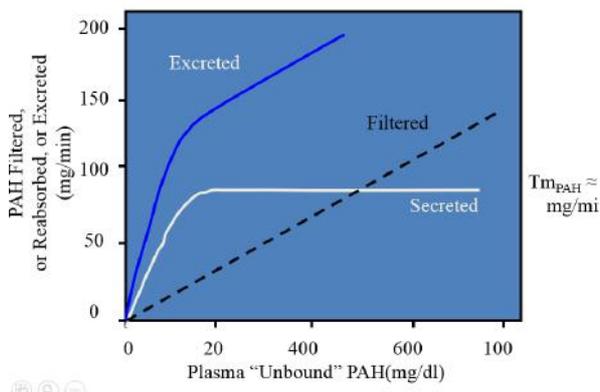
### Trattamento renale del PAI

Il PAI (acido paraminoippurico) è una sostanza di tipo esogena utilizzata per misurare il flusso plasmatico renale e il flusso ematico renale. Ha la caratteristica di essere filtrata liberamente in maniera proporzionale alla sua concentrazione plasmatica e (dipendente dalla velocità di filtrazione glomerulare).

Una parte del PAI che noi iniettiamo (circa un quinto) viene eliminato per mezzo del meccanismo di filtrazione, mentre una parte viene secreta attraverso un meccanismo di trasporto attivo secondario. Questo meccanismo di secrezione è estremamente efficiente per cui se la sua concentrazione plasmatica viene mantenuta al di sotto di un certo valore che è la soglia renale (intorno ai 15 mg per 100ml), il PAI che è rimasto dopo il processo di filtrazione all'interno dei capillari peritubulari viene secreto tutto all'interno del tubulo renale. Questo significa che non rimane PAI nel sangue che abbandona il nefrone.

Questa secrezione è tale per cui il tutto il PAI che passa all'interno dei capillari peritubulari viene secreto fino a quando si raggiunge il valore di soglia renale per effetto del quale la velocità e quantità con cui il PAI viene secreto rimane costante, questo perché la secrezione dipende da un trasportatore che è soggetto ad una velocità massima di trasporto.

Conseguentemente, il carico escreto di PAI sarà dato dalla somma del PAI che passa nelle urine per effetto di filtrazione (un quinto) più il PAI che viene secreto attivamente. La curva che rappresenta il carico escreto, è direttamente proporzionale alla concentrazione plasmatica dei PAI fino a che si raggiunge il valore di soglia renale.



Quando si raggiunge la soglia renale, il carico escreto tenderà ad aumentare solo per effetto del carico filtrato. La curva tenderà anche in questo caso ad assumere un andamento parallelo a quello del carico filtrato. Man mano che la concentrazione di PAI aumenta, il carico escreto sarà formato maggiormente dalla quantità filtrata rispetto alla

quantità secreta. Nella parte iniziale della curva prevale il carico secreto mentre quando si supera questa soglia, progressivamente, la quantità che viene escreta è data sempre più dalla quantità filtrata piuttosto che dalla quantità escreta

### **Acido Urico**

Un'altra sostanza che possiamo trovare nelle urine è l'acido urico o anche detto **urato**. Esso è un prodotto di scarto che deriva dal metabolismo delle purine. Questa sostanza viene filtrata e, pur essendo una sostanza di scarto che deve essere allontanata dall'organismo, viene riassorbita nel tubulo contorto prossimale data la presenza di un trasportatore chiamato URAT1. La velocità con cui avviene il riassorbimento è elevata, tanto che soltanto il 10% di questo acido urico che viene filtrato viene eliminato con le urine. L'acido urico e i suoi sali hanno la caratteristica di essere poco solubili, quindi se la loro concentrazione aumenta, si può avere una precipitazione dei cristalli di acido urico. Essi possono depositarsi a livello di vari tessuti dando per esempio, a livello renale, calcoli oppure possono precipitare a livello delle articolazioni, in particolar modo a livello delle piccole articolazioni quali quelle delle mani e dei piedi causando la gotta.

### **Conclusioni riguardo il tubulo contorto prossimale**

Per concludere il discorso sul tubulo contorto prossimale, possiamo dire che questa parte del nefrone è quella che viene maggiormente implicata nel processo di riassorbimento e possiamo considerare che circa i due terzi dell'ultrafiltrato che si è formato vengono riassorbiti a livello del tubulo contorto prossimale. La sostanza che viene riassorbita in maggiori quantità è rappresentata dal sodio che è il soluto principale dei liquidi extracellulari. Esso è anche responsabile del movimento di molte altre sostanze. Il sodio viene riassorbito sia per via transcellulare che per via paracellulare quando avviene a seguito del cloruro. Abbiamo anche il riassorbimento di calcio, cloruro, magnesio che vengono assorbiti principalmente per via paracellulare e quindi attraverso un meccanismo passivo; il riassorbimento di bicarbonato e acqua a seguito del sodio; Fosfato, glucosio, acido urico in cotrasporto con il sodio e riassorbimento di peptidi, proteine, urea (quest'ultima per diffusione a seguito dell'acqua). Abbiamo la secrezione di idrogeno, ammoniaca, ione ammonio e diversi acidi/basi organiche.

Alla fine del tubulo contorto prossimale, per effetto di questi processi di riassorbimento e di secrezione, la composizione del liquido tubulare è cambiata rispetto alla composizione di ultrafiltrato che si è formato all'interno della capsula del Bowman. E' modificato non solo in termini quantitativi (è ridotta in volume) ma anche in termini qualitativi perché alcune molecole

sono state riassorbite mentre altre sono state secrete per cui la composizione cambia radicalmente.

**ANSA DI HENLE**

L’ansa di Henle è la parte del tubulo fondamentale per la formazione e l’eliminazione di urine con osmolarità diversa rispetto agli altri liquidi dell’organismo. All’interno dell’ansa possiamo distinguere tre porzioni diverse dal punto di vista morfologico e funzionale. Seguendo l’ordine con cui il liquido tubulare percorre l’ansa di Henle troviamo:

- Ramo discendente sottile → con epitelio piatto che ricorda l’endotelio dei vasi. Questo ramo da un punto di vista funzionale è caratterizzato da essere permeabile all’acqua, impermeabile ai soluti fatta eccezione per l’urea che però non viene riassorbita ma viene secreta.
- Ramo ascendente sottile → ha la caratteristica di essere assolutamente impermeabile all’acqua e consente il riassorbimento solo con meccanismi passivi di alcuni soluti tra cui in particolare il cloruro di sodio. In questo tratto non troviamo dei meccanismi di trasporto attivo.
- A metà del ramo ascendente si passa al segmento spesso dell’ansa di Henle → presenta un epitelio cubico, un gran numero di mitocondri e continua ad essere impermeabile all’acqua. Il riassorbimento di cloruro di sodio avviene tramite un sistema di trasporto attivo particolare: un cotrasporto di sodio-potassio-2cloro (NKCC-meccanismo di trasporto elettricamente neutro) guidato dal gradiente elettrochimico del sodio

Per via paracellulare avviene il riassorbimento di sodio, potassio, calcio e magnesio e dello ione ammonio (esso si sostituisce al potassio nel sistema di cotrasporto per cui avremo un trasporto di sodio-ione ammonio-2cloro).

PROCESSI DI TRASPORTO NELL’ANSA DI HENLE	
Ramo discendente sottile	<ul style="list-style-type: none"> <li>• riassorbimento di acqua</li> <li>• secrezione di urea (ricircolo)</li> </ul>
Ramo ascendente sottile	<ul style="list-style-type: none"> <li>• riassorbimento di NaCl (passivo)</li> </ul>
Ramo ascendente spesso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• riassorbimento di Na e Cl (attivo, NaKCC apicale, pompa Na/K ATPasi e canali Cl basolaterale)</li> <li>• riassorbimento di Na e K (paracellulare)</li> <li>• riassorbimento di Ca e Mg (paracellulare)</li> <li>• riassorbimento di NH<sub>4</sub> (co-trasporto Na<sub>2</sub>/2Cl/NH<sub>4</sub>)</li> </ul>

*Breve schema sui vari sistemi di trasporto all’interno delle diverse parti dell’Ansa Di Henle*

**Attività dei trasporti nel tratto ascendente spesso dell’ansa di Henle**

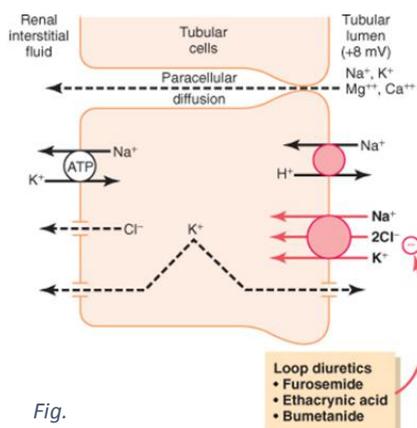


Fig.

Il cotrasportatore NKCC è il principale trasportatore che caratterizza il tratto ascendente spesso, e media l'ingresso di sodio potassio e 2 cloro. La pompa sodio-potassio ATPasica è responsabile della forza che rende possibile questo cotrasporto.

Il potassio non rimane all'interno della cellula ma in parte esce sia dal lato basale che dal lato apicale. Il rientro nel lume tubulare del potassio tramite questi canali detti ROMK fa sì che si determini una parziale positività del lume tubulare quindi

avremo anche un riassorbimento per via paracellulare (meccanismo passivo) di cationi come sodio, potassio<sup>1</sup>, magnesio e calcio (riassorbimento che dipende dal gradiente elettrico). Il cloro ione esce attraverso la membrana basolaterale attraverso il canale ClC-kb.

Il tratto spesso viene definito **segmento diluente** perché in questo tratto abbiamo il riassorbimento di cloruro di sodio ma essendo impermeabile all'acqua non si verificherà un riassorbimento di quest'ultima, nonostante la presenza di un gradiente osmotico determinato dal riassorbimento del cloruro di sodio. Quindi il liquido che rimane all'interno del lume tubulare diventa progressivamente iposmotico rispetto all'interstizio.

Questo sistema di trasporto può essere inibito dai farmaci definiti come diuretici dell'ansa che bloccando questo cotrasporto inibiscono il riassorbimento del cloruro di sodio e quindi poi in ultima analisi vanno ad impedire anche il riassorbimento dell'acqua, non a questo livello ma successivamente.

In campo patologico, nella sindrome di Bartter possiamo avere modificazioni di questi tre sistemi di trasporto: sia del cotrasportatore, sia del canale ROMK che del canale del cloro. Si possono determinare delle alterazioni nel riassorbimento del cloruro di sodio a questo livello. Si ha una conseguente ipovolemia legata ad un mancato riassorbimento di cloruro di sodio o ipocalcemia per mancato riassorbimento di calcio per via paracellulare o iperaldosteronemia secondaria legata al fatto che abbiamo un aumento del potassio e quindi una ipersecrezione di aldosterone.

Il liquido tubulare, diventato iposmotico a causa dell'impermeabilità all'acqua del tratto ascendente, fuoriesce dall'ansa di Henle e imbecca il tubulo contorto distale

NB: nell'ansa di Henle il riassorbimento del cloruro di sodio ammonta al 25% del sodio filtrato mentre il riassorbimento di acqua dell'ansa che avviene nel ramo discendente è attorno al 20%.

Questa disparità percentuale è alla base del fatto che il liquido tubulare all'uscita dall'ansa di Henle è diluito e quindi ha pressione osmotica minore.

### TUBULO CONTORTO DISTALE

La parte **iniziale** del tubulo contorto distale passa in prossimità del polo vascolare del nefrone quindi a ridosso della macula densa, la struttura che capta le variazioni del carico di sodio.

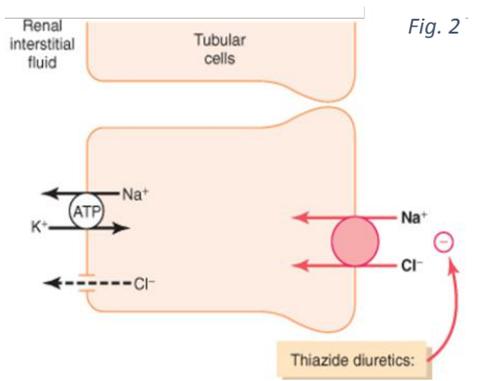


Fig. 2

In questa parte del tubulo distale abbiamo un riassorbimento del cloruro di sodio che ammonta all'8% del carico filtrato. Questo sistema di riassorbimento avviene tramite un cotrasporto sodio-cloro sempre dipendente dalla pompa sodio-potassio ATPasica. Il sodio fuoriesce nel lume interstiziale tramite la pompa sodio-potassio ATPasica mentre il cloro fuoriesce attraverso un canale presente a livello basolaterale.

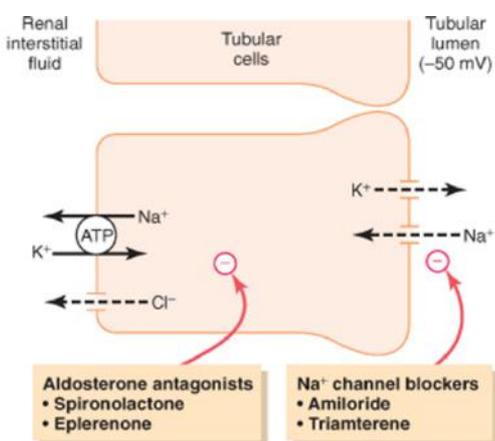
Questo tratto è caratterizzato dal fatto che la permeabilità all'acqua è variabile nel senso che possiamo averne o no.

Nel caso che **non** ci sia permeabilità all'acqua, il riassorbimento del cloruro di sodio determinerà una ulteriore diluizione del liquido che passerà a livello delle parti successive del tubulo renale.

Questo cotrasportatore sodio cloro può essere inibito dai farmaci tiazidici che agiscono da diuretici inibendo questo trasportatore.

In campo patologico, la sindrome di Gitelman si può verificare per effetto di modificazioni genetiche che coinvolgono il trasportatore. Anche in questo caso il paziente sarà caratterizzato da ipovolemia, iperaldosteronismo, ipocalcemia, ipomagnesemia.

### TUBULO COLLETORE



In questa parte abbiamo due popolazioni cellulari: cellule principali e cellule intercalate.

Nelle **cellule principali** avviene il riassorbimento di sodio e la secrezione di potassio. In questo livello, il riassorbimento del sodio avviene tramite i canali ENaK che hanno la caratteristica di essere controllati dall'ormone aldosterone che ne aumenta l'espressione e permeabilità.

Naturalmente alla base del riassorbimento del sodio c'è sempre il gradiente del sodio mantenuto dalla pompa sodio-potassio ATPasica. Anche la pompa sodio-potassio ATPasica è bersaglio dell'aldosterone che ne aumenta l'espressione e l'attività.

Aumentando la velocità con cui la pompa funziona, aumenterà anche il gradiente del sodio e dunque anche il suo riassorbimento. Il

riassorbimento del sodio viene accompagnato dal riassorbimento del cloruro tramite dei canali posizionati a livello della membrana basolaterale. La quantità di sodio che viene riassorbita con questo meccanismo è molto piccola (siamo intorno al 2-4%). Infatti si dice che a questo livello avviene la regolazione fine della concentrazione di sodio nel mantenimento della quantità di liquido all'interno dell'organismo.

Contemporaneamente all'assorbimento di sodio possiamo avere anche la secrezione, attraverso un altro canale, di potassio (fortemente stimolata dall'aldosterone).

I canali ENaK del sodio sono inibiti da farmaci diuretici come l'aminoride.

Le **cellule intercalate** hanno la funzione del mantenimento dell'equilibrio acido-base e si dividono in due famiglie A e B che hanno gli stessi sistemi di trasporto disposti però in maniera speculare. Le cellule intercalate di tipo A sono caratterizzate dal presentare un meccanismo di secrezione attiva dell'idrogeno ione data la presenza di due ATPasi: una idrogeno-ATPasi o una idrogeno-potassio ATPasi. Quindi a questo livello può avvenire un importante aumento della concentrazione di idrogeno ione all'interno del liquido tubulare mentre in tutto il resto del tubulo renale, la secrezione del idrogeno, avviene in controtrasporto con il sodio (in particolar modo a livello del tubulo contorto prossimale), questo fa sì che non si vengano a creare grandi differenze di concentrazione tra il lume tubulare e il liquido interstiziale.

Il cloro segue il movimento del sodio che viene riassorbito.

Nelle cellule intercalate di tipo B invece abbiamo le ATPasi idrogeno-potassio posizionate a livello baso laterale che saranno dunque responsabili del riassorbimento dell'idrogeno ione piuttosto che della secrezione. Ma il processo che avviene maggiormente è quello di secrezione di idrogeno ione piuttosto che di riassorbimento perché in condizioni fisiologiche il nostro organismo produce costantemente idrogeno ione che dobbiamo eliminare dall'organismo per mantenere in equilibrio il bilancio acido-base e un pH di 7.4

**Sistema renina-angiotensina-aldosterone:** parte dalla *renina*, ormone sintetizzato ed escreto dalle cellule granulari situate nella parete dell'arteriola afferente e può essere secreto sia in risposta ad una diminuzione della pressione arteriosa (=> minore distensione delle pareti dell'arteriola) e quindi in seguito ad uno stimolo barocettivo locale, ma anche in risposta ad una stimolazione del sistema nervoso ortosimpatico da parte di meccanismi sistemici. La renina agisce su un precursore sempre presente nel torrente circolatorio, sintetizzato dal fegato, l'*angiotensinogeno*, e ne

determina l'attivazione trasformandolo in *angiotensina I*. Essendo l'angiotensinogeno è sempre presente nel torrente circolatorio, quindi la quantità di angiotensina che si forma dipenderà solo da quanta renina è stata secreta. L'angiotensina I viene poi attivata dall'enzima convertente l'angiotensina ACE (angiotensin converting enzyme), presente a livello delle cellule endoteliali dei capillari sistemici, che la converte in *angiotensina II*, l'ormone che è poi a tutti gli effetti l'attivatore del sistema renina-angiotensina-aldosterone.

L'angiotensina ha varie funzioni:

- stimolare il sistema nervoso ortosimpatico, innescando una vasocostrizione a livello sistemico;
- stimolare, a livello tubulare, il riassorbimento di sodio, cloro e acqua e la secrezione di potassio;
- stimolare la surrenale per la liberazione dell'ormone *aldosterone*. Questo a sua volta agirà favorendo ulteriormente il riassorbimento tubulare di sodio e la secrezione di potassio;
- azione vasocostrittrice arteriolare sistemica che determina un aumento delle resistenze periferiche, con conseguente aumento di pressione;
- stimolare l'ipotalamo a secernere l'ormone antidiuretico ADH (vasopressina), che renderà possibile il riassorbimento dell'acqua, completando così la funzione ultima dell'intero sistema, cioè l'aumento della volemia e della pressione.

Quando vi è diminuzione del volume plasmatico, in risposta vi sarà un'augmentata attività ortosimpatica a livello renale, riduzione della pressione arteriosa in conseguenza alla riduzione della volemia e la riduzione della VFG (velocità di filtrazione glomerulare) con riduzione di flusso e di carico di sodio a livello della macula densa. Questa riduzione del carico di sodio, insieme alla riduzione della pressione arteriosa ed all'attività ortosimpatica, stimola le cellule granulari a secernere renina. Ci sono quindi tre stimoli diversi che concorrono per attivare il sistema sopracitato, il cui scopo finale è il ripristino di valori normali della volemia e quindi della pressione sistemica.

L'aldosterone è un ormone steroideo mineralcorticoide che ha come azione caratteristica la stimolazione del riassorbimento di sodio e della secrezione di potassio ed agisce in maniera specifica sulle cellule del tubulo e del dotto collettore, sui canali ENaC, presenti nella parte terminale del tubulo collettore distale, regolando il riassorbimento di sodio. La secrezione di aldosterone da parte della surrenale corticale dipende da due stimoli: la liberazione di

angiotensina II e l'aumento della concentrazione plasmatica di potassio. – Come si diceva prima, non ci sono recettori veri e propri che sentano l'aumento o la diminuzione della  $[Na^+]$ , anche perché non c'è mai veramente aumento della concentrazione di sodio, visto che questo richiama sempre acqua: l'organismo, invece, sente le variazioni di volemia e pressione –. L'aldosterone, come tutti gli ormoni steroidei, attraversa senza problemi la membrana cellulare ed interagisce con un recettore citoplasmatico, la cui attivazione attiva a sua volta la trascrizione di mRNA che codificano per specifiche proteine, aumentando il numero di canali ENaC e loro attività, e quindi la permeabilità della cellula al potassio. Inoltre, l'aldosterone agisce sulla pompa  $Na^+/K^+$ , che è responsabile del gradiente di concentrazione tra lume e interno della cellula, stimola la sintesi della pompa (anche se necessita di un tempo relativamente lungo per questa attività) e determina anche l'inserimento di altre pompe sulla membrana basolaterale, aumentandone l'attività. Tutti questi effetti hanno come conseguenza la diminuzione della  $[Na^+]$  intracellulare e l'aumento del gradiente. L'aldosterone agisce in maniera simile anche sulla secrezione di potassio, che viene pompato all'interno della cellula più velocemente (sempre per effetto dell'aldosterone sulla pompa  $Na^+/K^+$ ) e quindi aumenterà il gradiente di concentrazione del potassio, che ne comporta l'espulsione dalla cellula verso il lume.

L'angiotensina II, come appena visto, non ha come unica funzione “indiretta” quella di attivare la secrezione di aldosterone, ma ha anche diverse funzioni dirette, che in generale servono per creare condizioni favorevoli al riassorbimento di sodio (vasocostrizione, riduzione della pressione ecc.) ed inoltre aumenta la frazione di filtrazione, cui conseguirà l'aumento della pressione oncotica e diminuzione della pressione idraulica nei capillari peritubulari.

Il peptide natriuretico atriale (ANP), ormone polipeptidico che viene liberato in risposta ad un aumento di volemia (che determina a sua volta uno stiramento delle pareti atriali per aumento del precarico) inibisce il riassorbimento di sodio a livello dei tubuli renali, in particolare del tubulo collettore. È l'antagonista fisiologico del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Il suo funzionamento è un esempio di meccanismo a feedback negativo: la sua secrezione è stimolata dall'aumento di volemia ed il suo effetto è di ridurla. Può essere considerato come diuretico endogeno. Questa è la risposta all'aumento di volume plasmatico. Comporta anche una riduzione nella secrezione di aldosterone agendo indirettamente sulla corticale del surrene.

La urodilatina ha le stesse funzioni dell'ANP, ma è un ormone locale prodotto direttamente dalle cellule tubulari; non è presente nel torrente circolatorio. Agisce tramite formazione del cGMP,

andando ad inibire il riassorbimento di NaCl a livello del tubulo collettore. È stimolata dall'aumento del carico di Na<sup>+</sup>.