

PATOLOGIA GENERALE, LEZIONE 5

Prof. Corsonello – 3/10/2023- Autori: Carmine Buffone, Azzurra Mandolito- Revisionatori: Sofia De Bei

Sodio e cloro rappresentano 2 degli ioni più importanti dell'organismo, il primo con carica +, il secondo con carica -. I loro spostamenti sono generalmente paralleli ed essi viaggiano assieme. I reni e gli ormoni svolgono un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'equilibrio sodico e idrico. Il rene rappresenta l'organo attraverso cui vengono eliminate varie sostanze (ad esempio basi azotate e creatinina) che, se si accumulassero, diventerebbero tossiche per l'organismo. Poiché l'acqua segue i gradienti osmotici stabiliti dalle variazioni della concentrazione di sodio, tra equilibrio sodico ed equilibrio idrico esiste una stretta correlazione. Quindi se ad esempio la pressione osmotica intracellulare sale, ci sarà migrazione di acqua dal compartimento extracellulare allo scopo di mettere in equilibrio l'osmolarità di entrambi i compartimenti (e viceversa). Esistono inoltre dei meccanismi ormonali di regolazione. Tra questi ormoni ricordiamo l'aldosterone (sintetizzato dalla corticale del surrene), i peptidi natriuretici e l'ADH. L'equilibrio idrico è principalmente regolato dall'ormone antidiuretico (arginina-vasopressina) secreto dalla neuroipofisi, attraverso un meccanismo con controllo a feedback.

Il sodio rappresenta il 90% dei cationi del LEC (Liquido Extra Cellulare). Regola, insieme ai relativi contro-anioni, ossia cloruro e bicarbonato, le forze osmotiche extracellulari e conseguentemente l'equilibrio idrico. I cationi hanno in condizioni di equilibrio complessivamente una concentrazione di 154 mEq/L nel LEC. Il fatto che le concentrazioni di potassio, calcio e magnesio siano nettamente più basse rispetto al sodio, non deve fuorviare, visto che essi non sono elementi inutili: lo stesso magnesio, che ha valori più bassi rispetto al sodio nel LEC, ha un'importanza fondamentale nel nostro organismo.

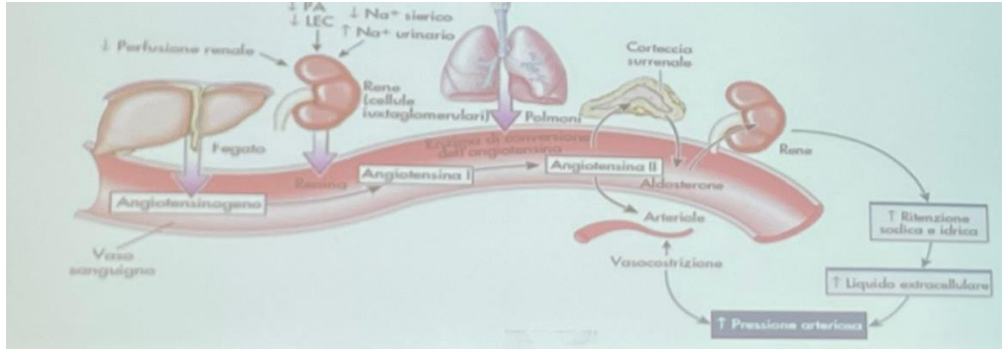
Il sodio è importante anche per la conduzione degli impulsi nervosi, il mantenimento dell'eccitabilità neuromuscolare, la regolazione dell'equilibrio acido-base (mediante il bicarbonato di sodio, e il fosfato di sodio), la partecipazione a reazioni chimiche cellulari e il trasporto di sostanze attraverso la membrana cellulare. Il sodio è maggiormente presente nel LEC rispetto al LIC (Liquido intracellulare), viceversa il cloro (cloruri), risulta essere più presente nel LIC che nel LEC. Fosfati, proteine e altri anioni sono maggiormente presenti all'interno della cellula rispetto al cloro. In condizioni di equilibrio, ossia in un organismo perfettamente sano, le cariche + e quelle - si equivalgono completamente, sia nel LEC che nel LIC. Se si sposta anche di poco il valore, questo può determinare alterazioni importanti a livello cellulare

TABELLA 1-5 DISTRIBUZIONE DEGLI ELETTROLITI NEI COMPARTIMENTI CORPOREI

	LIQUIDO EXTRACELLULARE (mEq/L)	LIQUIDO INTRACELLULARE (mEq/L)
Cationi		
Sodio	142	10
Potassio	5	156
Calcio	5	4
Magnesio	2	26
Totale	154	196
Anioni		
Bicarbonato	24	12
Cloruro	104	4
Fosfato	2	40-95
Proteine	16	54
Altri anioni	8	31-86
Totale	154	196 (media)

ed effetti sistemici importanti. Affinché questo equilibrio possa essere mantenuto, devono funzionare una serie di organi come il rene, il sistema ormonale e quello nervoso.

Il rene insieme ai mediatori nervosi e ormonali, mantiene la normale concentrazione sodica nel siero entro un intervallo ben preciso (da 135 a 145 mEq/L), principalmente attraverso il riassorbimento nei tubuli renali. L'apporto medio di sodio nell'alimentazione varia da 5 a 6 grammi



al giorno.

L'apporto di sodio giornaliero minimo richiesto è di 500mg. La sudorazione riduce la quantità di sodio e quindi il volume di acqua,

aumentando il fabbisogno di sodio dell'organismo. Nei pazienti con ipertensione arteriosa, l'assunzione di sodio viene ridotta a 500mg-1g al giorno in quanto, in eccessive quantità, potrebbe innescare meccanismi patologici che possono contribuire ad alterare gli equilibri del sodio e dell'acqua a causa dell'elevata pressione. Bisogna alimentare l'organismo con un introito di sodio che garantisca il funzionamento di "macchine" come ad esempio la pompa sodio-potassio.

La regolazione ormonale dell'equilibrio sodico è mediata dall'aldosterone, un mineralcorticoide (steroidi) sintetizzato e secreto dalla corteccia surrenale come prodotto finale del sistema RAAS (renina-angiotensina-aldosterone che è anche un importante target farmacologico nella terapia clinica). Quando la pressione del sangue circolante e il flusso sanguigno renale o le concentrazioni di sodio nel siero e nel tubulo renale risultano ridotti, viene rilasciata la renina, un enzima secreto dalle cellule iuxtaglomerulari, presenti a livello dell'arteriola afferente ed efferente del glomerulo renale, poco prima che queste entrino all'interno della capsula di Bowman. Il rene produce anche l'eritropoietina che serve per la maturazione dei globuli rossi. Le cellule iuxtaglomerulari sono dei recettori pressori che se poco compressi, rilasciano renina. Il fegato produce una proteina chiamata angiotensinogeno che viene convertita dalla renina in angiotensina I la quale poi a sua volta viene convertita da una convertasi polmonare (ACE) in angiotensina II che determina vasocostrizione anche a livello dell'arteriola efferente del glomerulo, aumentando la pressione di filtrazione glomerulare e l'ultrafiltrato, inducendo contemporaneamente il rilascio di aldosterone da parte della corticale del surrene. Questo agisce a livello tubulare del rene determinando un maggiore riassorbimento di sodio e rilascio di potassio. Si ricorda che il rene non può riassorbire cariche positive come il Na^+ senza cederne altrettante (di fatto viene rilasciato K^+). La ritenzione di sodio a scapito del potassio determina un riassorbimento maggiore di acqua che compensa l'eventuale caduta pressoria, ripristinando la volemia e la perfusione renale, agendo sulle cellule iuxtaglomerulari, stirandole, determinando la fine del rilascio di renina. Possono verificarsi delle anomalie come:

- Eccesso di stimolazione sistema RAAS
- Eccessiva vasocostrizione
- Eccessiva produzione aldosterone

Potrebbe esserci un eccesso di acqua trattenuta, un eccesso di sodio trattenuto e un eccesso di potassio rilasciato, che si verificano nell'insufficienza cardiaca, uno dei meccanismi che determinano un eccessivo accumulo di acqua nell'organismo, determinando ad esempio edema

polmonare. In questo contesto giocano un ruolo importante i peptidi natriuretici, che sono ormoni in grado di determinare un aumento dell'eliminazione di acqua su base osmotica con una maggiore espulsione di sodio con le urine, quindi maggiore espulsione di sodio da parte delle cellule tubulari, maggiore incremento della pressione osmotica a livello intratubulare renale, maggiore richiamo di acqua verso il tubulo renale e aumento di diuresi. Questi sono il peptide natriuretico atriale, quello cerebrale (identificato per la prima volta in un cervello di maiale) rilasciato dalle cellule mioendocrine ventricolari e l'urodilattina rilasciata a livello renale.

L'interruzione dei meccanismi del sistema RAAS è alla base di alcuni trattamenti farmacologici, come il blocco dell'enzima di conversione dell'angiotensina I in angiotensina II. Altri farmaci sono gli inibitori del sistema renina-angiotensina, come i farmaci bloccanti il recettore per l'angiotensina, ossia i sartani. Il peptide natriuretico tende a far eliminare acqua e sodio, mentre il sistema RAAS fa l'opposto, sono quindi antagonisti fra loro determinando equilibrio fra natriuresi e ritenzione di acqua e sodio. I meccanismi di regolazione dei peptidi natriuretici sono importanti nell'insufficienza cardiaca, visto che quando il cuore va per qualche motivo in sovraccarico a causa di un aumento di pressione, ciò si traduce in un maggiore stiramento delle cellule miocardiche residenti nell'atrio cardiaco, causando un incremento nel rilascio di peptide natriuretico atriale e cerebrale i quali poi agiscono con i meccanismi precedentemente descritti. Le cellule tubulari distali dei reni rilasciano urodilattina in seguito all'aumento di pressione arteriosa e del flusso sanguigno renale. Il ripristino di una pressione atriale inferiore inibisce l'ulteriore rilascio di peptide natriuretico atriale e cerebrale. In questo equilibrio non dobbiamo dimenticare il cloro e il bicarbonato. Il cloro è un elemento cardine poiché garantisce l'elettro-neutralità rispetto al sodio, ed è inoltre l'anione extracellulare maggiormente presente. La regolazione del sodio guida quella del cloro che è prevalentemente passiva, e la concentrazione del cloruro tende anche a variare in relazione a variazioni del bicarbonato che è uno dei sistemi tampone più importanti.

Gli ACE inibitori sono farmaci straordinari come i sartani, molto usati nella terapia ipertensiva. Nel contesto del trattamento dell'insufficienza cardiaca si utilizzano prima gli ACE inibitori e se il paziente non reagisce bene, si passa ai sartani. Non si usano entrambi contemporaneamente, in quanto ciò causerebbe rischi renali di una certa entità. Molti pazienti che fanno uso di ACE inibitori finiscono per non rispondere più dopo un certo periodo di tempo. L'utilizzo di ACE inibitori determina una diminuzione di ACE che determina a sua volta una riduzione nella produzione di angiotensina II ma un aumento di bradichinina che provoca tosse nei pazienti che fanno uso del farmaco. I sartani non modificano la biodisponibilità ma agiscono a monte e non determinano tosse. Gli ACE inibitori si usano comunque perché hanno disponibilità immediata e producono inizialmente effetti benefici ma a lungo andare possono determinare la comparsa di tosse e perdita di funzionalità. Il passaggio da una terapia con ACE inibitori a sartani in molti casi produce un miglioramento nel controllo dei valori di pressione e un miglioramento nell'effetto emodinamico nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca.

La percezione della sete è uno dei modi in cui l'organismo regola il proprio equilibrio idrico. La sensazione di sete stimola l'azione di bere. Si percepisce la sete quando la perdita idrica equivale al 2% del peso corporeo di un individuo, o quando vi è un aumento dell'osmolalità. Secchezza delle fauci, iperosmolalità e diminuzione del volume plasmatico attivano gli osmocettori che stimolano la sensazione di sete.

*Il meccanismo della "sete" si altera solitamente nei **bambini** e negli **anziani** poiché i primi non riescono a comunicare verbalmente il loro bisogno di bere (per cui, in situazioni patologiche come una gastroenterite, è molto facile per un bambino accusare una forte disidratazione tanto da*

necessitare un intervento di assunzione di liquidi endovena) e i secondi perdono lo stimolo della sete a causa di problematiche neurodegenerative. La mancanza di idratazione negli anziani determina condizioni di ipo/ipernatriemia non compatibili con la vita poiché possiamo avere innalzamento dei valori del sodio, della creatinina e anche della glicemia. Modificare la dieta può aiutare nell'assorbimento dell'acqua poiché possiamo, ad esempio, somministrare cibi ad alto contenuto idrico, ma con la sola dieta non è possibile raggiungere il fabbisogno giornaliero.

Il **valore glicemico** che aumenta nei diabetici determina un aumento dell'osmolarità e della richiesta d'acqua: polidipsia e poliuria (si verificano in particolare nei pazienti giovani affetti da diabete di tipo 1. Nel diabete vi è anche produzione di chetoni, specialmente nei diabetici di tipo 1. La chetoacidosi può mandare in coma il diabetico. Il disturbo elettrolitico (sodio, potassio...) non da direttamente acidosi. L'acidosi, infatti, ha una componente elettrolitica, ma è rappresentata dal **bicarbonato** (se ne parlerà nelle lezioni successive).

L'assunzione di acqua ripristina il volume plasmatico e riduce l'osmolalità del LEC.

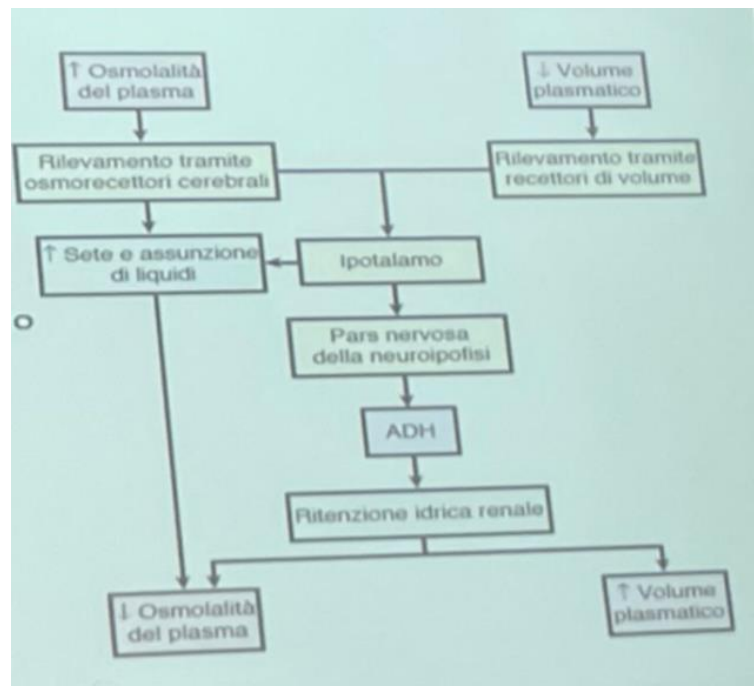
Nella figura alla pagina seguente è riportato schematicamente il meccanismo con cui viene regolato l'apporto di acqua nell'organismo. L'equilibrio idrico è direttamente regolato anche dall'ormone antidiuretico (arginina-vasopressina), secreto quando l'osmolalità del plasma aumenta o il volume ematico circolante diminuisce e si abbassa la pressione arteriosa. Una maggiore osmolalità del plasma si osserva in caso di carenza di acqua o eccesso di sodio rispetto all'acqua. La maggiore osmolalità stimola gli osmorecettori dell'ipotalamo. Oltre a causare la sete, gli osmorecettori stimolano il rilascio di ADH da parte della neuroipofisi.

Se c'è una perdita di acqua si sente secchezza delle fauci, spassatezza, difficoltà a concentrarsi, con aumento di osmolalità del plasma e volume plasmatico... Attraverso meccanismi indiretti, anche la tiroide agisce sulla regolazione idrica. Ipotiroidismi gravi, infatti, sono caratterizzati da mixedema.

(Il **mixedema** è una particolare forma di edema sottocutaneo, che insorge in seguito all'accumulo di mucopolisaccaridi a livello del derma).

Un'eccessiva produzione di acqua, causa una sindrome pericolosissima chiamata "**sindrome da inappropriata secrezione di ADH**", che può determinare dei quadri di vera e propria intossicazione: in pratica abbiamo una diluizione eccessiva, che porta la concentrazione dei soluti a livelli talmente bassi che la vita del paziente viene messa a repentaglio da una severa **iponatriemia da diluizione**, dove si

ha in particolare la concentrazione **cerebrale** a livelli così bassi che si incorre in **edema cerebrale** (condizione che determina il coma in poche ore o giorni se non viene trattato). Per limitare queste problematiche e curare il paziente, si agisce tramite **restrizione idrica**.



Si parla di iponatriemia quando la concentrazione di sodio del sangue scende sotto i 135mmol/L.

- *Valori sotto i 125 causano problematiche neurologiche.*
- *Sotto 115 si ha altissimo rischio di edema cerebrale.*
- *Sotto i 110 è difficile che si riesca a recuperare il paziente.*

L'azione dell'ADH consiste nell'aumentare la permeabilità all'acqua delle cellule tubulari renali, aumentare il riassorbimento idrico e promuovere il ripristino del volume plasmatico e della pressione arteriosa. La concentrazione dell'urina aumenta e l'acqua riassorbita riduce l'osmolalità del plasma, riportandola a un valore normale. Come la maggior parte degli ormoni, l'ADH è regolato da un meccanismo retroattivo. Il ripristino dell'osmolalità del plasma, della volemia e della pressione arteriosa inibisce quindi la secrezione di ADH.

Con la disidratazione, cioè la **perdita di liquidi** (per es. dovuta a vomito, diarrea o eccessiva sudorazione), spesso si verifica una diminuzione della volemia e della pressione arteriosa. Anche i barorecettori (recettori sensibili a volume/ pressione e recettori di stiramento, sensibili alle variazioni di volume arterioso e pressione arteriosa) stimolano il rilascio di ADH.

I **barocettori** sono presenti negli atri dx e sx, nelle grandi vene, nell'aorta, nelle arterie polmonari e nel seno carotideo. Quando la pressione arteriosa e atriale diminuiscono, i barocettori segnalano all'ipotalamo di rilasciare ADH. Il riassorbimento di acqua mediato dall'ADH promuove quindi il ripristino del volume plasmatico e della pressione arteriosa. L'ADH stimola inoltre la vasocostrizione arteriosa.

Breve anticipo degli argomenti che verranno trattati nella lezione successiva:

- Le alterazioni dell'equilibrio di sodio e acqua sono strettamente correlate.
- Gli squilibri idrici possono svilupparsi a causa di variazioni dei gradienti osmotici causate dall'apporto o dalla perdita di sali.
- Allo stesso modo, gli squilibri sodici si manifestano con alterazioni del volume idrico dell'organismo.
- Generalmente le alterazioni sono classificabili come variazioni di tonicità o come variazioni della concentrazione di elettroliti in relazione all'acqua.
- Le alterazioni possono pertanto essere classificate come isotoniche, ipertoniche o ipotoniche.