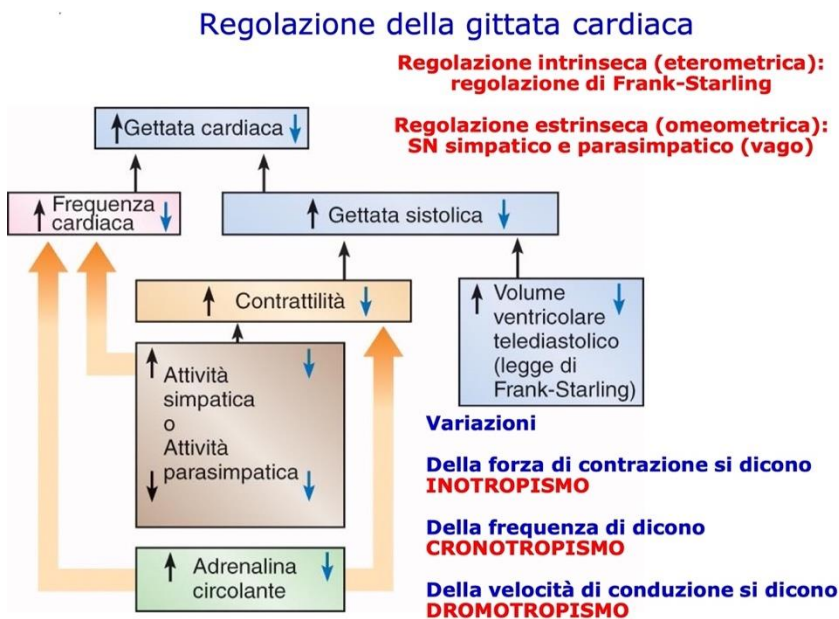


## Network funzionali dei segnali molecolari in Fisiologia

**Regolazione dell'attività cardiaca; Sistema urinario**

Prof. Angelone Tommaso – 20/12/2022- Autori: Rodinò, Borello, Zanella, Galluccio, Vlasdel- Revisionatori: Canino, Panarello, Raponi, Fortino

**Regolazione estrinseca ed intrinseca della Gittata Cardiaca**

La regolazione **estrinseca**, detta anche **omeometrica**, è dovuta all'innervazione del simpatico e del parasimpatico.

La regolazione **intrinseca**, detta **eterometrica**, è descritta dalla Legge di Frank Starling.

La **gittata cardiaca** è data dal rapporto tra la gittata sistolica e la frequenza cardiaca.

La gittata **sistolica** è la quantità di sangue che ogni ventricolo riesce ad emettere durante ogni sistole, moltiplicata per la frequenza nell'unità di tempo.

La gittata sistolica, quindi, viene regolata attraverso il volume sistolico seguendo la Legge di Frank Starling, mediante attività simpatiche e parasimpatiche le quali agiscono soprattutto sulla frequenza, ma anche sulla contrattilità. A questo si sommano l'azione dell'adrenalina circolante e quella che viene liberata dalle ghiandole surrenali.

**Variazioni della Forza di Contrazione, Frequenza e Conduzione**

Come vengono definiti i parametri cardiaci?

Si parla di:

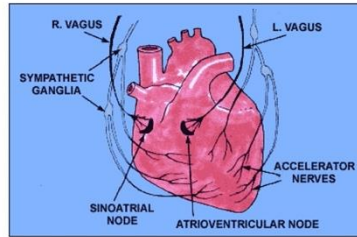
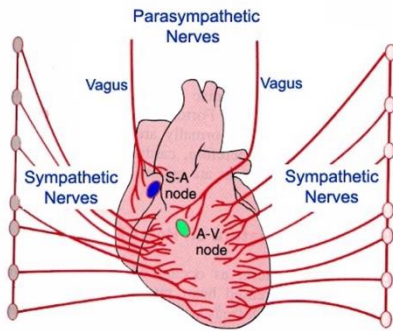
- **inotropismo**: quando la variazione agisce sulla contrattilità;
- **cronotropismo**: quando la variazione influenza la frequenza;
- **dromotropismo**: quando la variazione si riferisce alla velocità di conduzione dell'impulso (dal nodo-seno atriale fino alle fibre).

L'innervazione avviene dunque a livello simpatico e parasimpatico.

A livello della frequenza, l'innervazione maggiore è a carico del **nervo vago**, che induce un cronotropismo negativo; invece, il simpatico induce un cronotropismo positivo.

L'**azione del simpatico** si esplica soprattutto a livello del muscolo ventricolare dove aumenta la forza di contrazione.

#### Innervazione cardiaca



Il vago raggiunge il cuore mediante le branche cardiache superiori ed inferiori e toraciche del vago destro e sinistro. Le fibre terminano al nodo seno-atriale ed in misura minore al miocardio ventricolare

Le fibre simpatiche derivano dai segmenti T2-T4 della corda spinale e sono distribuiti attraverso i gangli cervicali medi e toraco-cervicali (o stellati) e dai primi 4 gangli della catena simpatica toracica. Le fibre passano nel plesso cardiaco e da qui al nodo seno atriale.

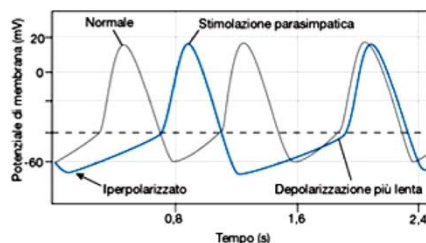
Il **nervo vago** raggiunge il cuore mediante le **branche cardiache** superiore ed inferiore e toraciche destra e sinistra.

Le **fibre simpatiche** originano dai segmenti T2 e T4 e dai primi 4 gangli della catena del simpatico toracica. Anche in questo caso le innervazioni possono arrivare sia alla zona di regolazione della capienza sia alla zona della contrattilità.

### Regolazione della Frequenza

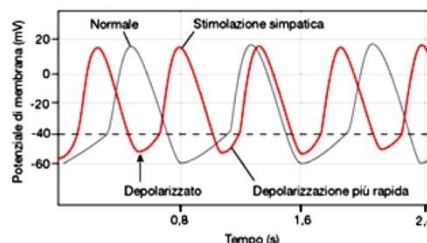
In questa diapositiva sono evidenziati i meccanismi di **regolazione della frequenza** e, pertanto, come si induce il **cronotropismo negativo**.

#### Regolazione nervosa della frequenza



La stimolazione colinergica (parasimpatica) iperpolarizza il potenziale di membrana delle cellule autoritmiche e rallenta la velocità di depolarizzazione, riducendo la frequenza

La stimolazione **adrenergica** (ortosimpatica e a adrenalina circolante) depolarizza le cellule pacemaker e aumenta la velocità di depolarizzazione, incrementando la frequenza



In alto, la linea blu sta ad indicare che il **parasimpatico** riduce la **conduttanza** dell'esordio attraverso i canali funny.

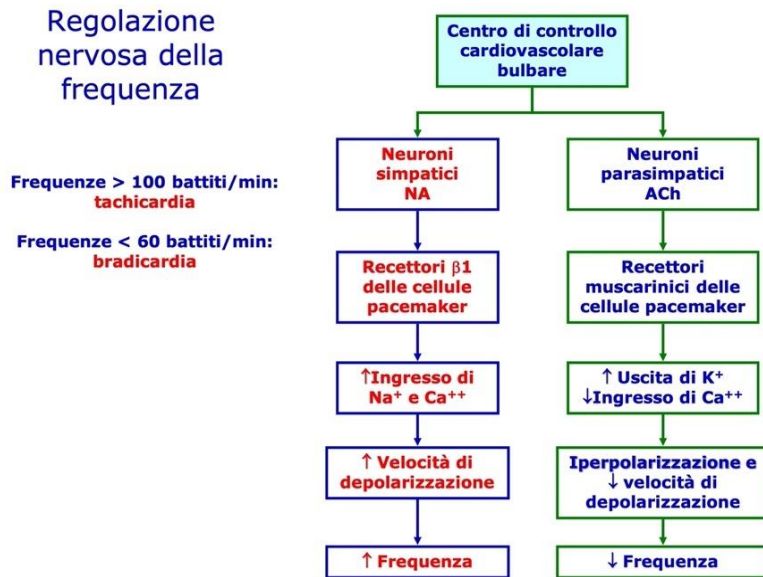
Si abbassa la frequenza del potenziale e ciò determina un'**iperpolarizzazione**: è quindi necessario più tempo per raggiungere la soglia e scatenare il potenziale. Questo abbassamento determina un numero ridotto di stimoli potenziali che si traducono in una **riduzione della frequenza cardiaca**.

Al contrario l'**attivazione adrenergica** aumenta la conduttanza del sodio, quindi si raggiunge subito la soglia del potenziale.

Se si pongono a confronto le onde rosse con quelle normali, è possibile notare un **aumento della frequenza cardiaca**.

Pertanto, il simpatico e il parasimpatico giocano un ruolo fondamentale sulla conduttanza ionica, a livello del **pre-potenziale**, dove agiscono i canali funny.

La frequenza viene quindi regolata attraverso un **controllo cardiovascolare bulbare**, quindi con i neuroni simpatici e parasimpatici.



Il rilascio di **acetilcolina** agisce sui recettori muscarinici presenti a livello del pacemaker; questi recettori aumentano la conduttanza per il potassio e riducono la conduttanza per il calcio. Ciò determina un'**iperpolarizzazione** ed una diminuzione della velocità di raggiungimento del potenziale.

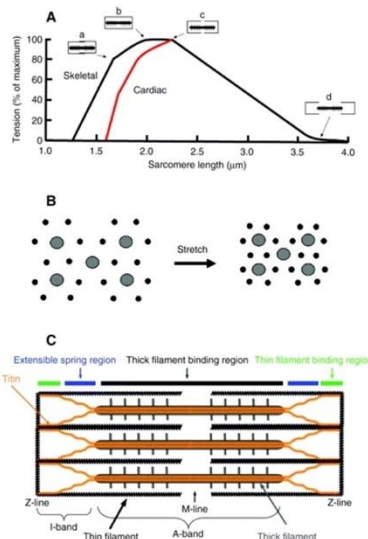
I **neuroni simpatici**, al contrario, attivano i **recettori beta1 adrenergici** che, attraverso l'AMP ciclico e il PKA, aumentano la conduttanza al calcio, la velocità di depolarizzazione e, pertanto, la frequenza positiva.

Si parla di **tachicardia** quando la frequenza supera i 100 battiti al minuto e di **bradicardia** quando la frequenza è sotto i 60 battiti al minuto.

## La Legge di Frank-Starling

### Legge di Frank-Starling

Maggiore riempimento atriale  
↓  
Maggiore volume telediastolico  
↓  
Maggiore distensione delle fibre  
↓  
Maggiore forza di contrazione  
↓  
Sistole più forte  
↓  
Maggiore gittata sistolica



La **regolazione di Frank-Starling** è dovuta alla capacità del cuore intrinseca di autoregolarsi e di autoadeguarsi al precarico.

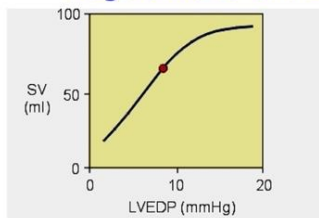
Le **fibre cardiache** hanno la capacità di distendersi (così come quelle del muscolo scheletrico) in base alla forza. Le fibre si distendono e rispondono alla forza. Si è visto, mediante un sistema artificiale che, aumentando il precarico (cioè facendo arrivare al cuore più sangue rispetto normale), si avrebbe un aumento del **volume diastolico** e pertanto

della quantità di sangue che rimane all'interno del ventricolo durante la diastole.

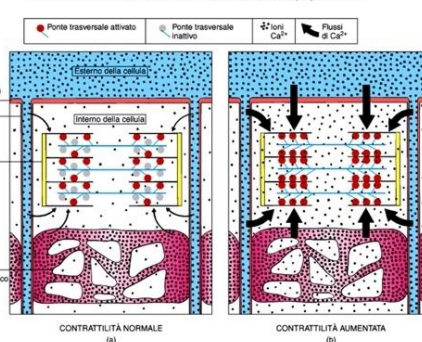
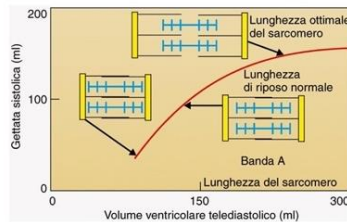
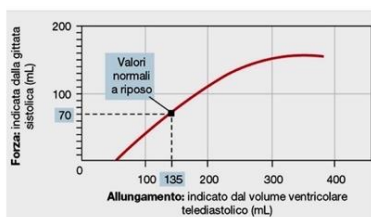
Il ventricolo avverte una maggiore quantità di sangue e ciò determina una distensione delle pareti. È come se il ventricolo si rendesse conto del fatto che è presente più sangue rispetto al normale e ciò porterebbe ad una distensione delle pareti, la quale indurrebbe a sua volta il ventricolo a reagire con una maggior forza di contrazione. Ciò si traduce in una maggiore gittata cardiaca.



### Regolazione di Frank-Starling (eterometrica)



L'incremento del ritorno venoso (volume telediastolico: LVEDP) causa un incremento del volume sistolico (SV). Il punto indica le condizioni "normali" a circa 8 mmHg e 70 ml



Nella **curva di distensione** delle fibre, è possibile notare la riduzione della lunghezza dei **sarcomeri**.

Aumentando la **conduzione**, i sarcomeri si allargano fino ad arrivare ad un massimo definito "**sovradistensione delle fibre**", secondo la **Legge di Frank Starling**.

Le fibre funzionano come un elastico in grado di essere tirato fino al raggiungimento del massimo dell'elasticità, cosicché una volta rilasciato liberi una forza molto elevata.

Se però l'elastico viene allungato eccessivamente, esso si sfibra e pertanto si affloscia.

Il **cuore** funziona allo stesso modo.

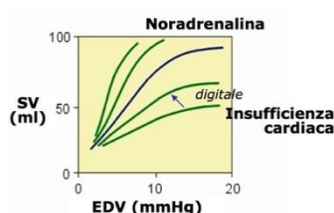
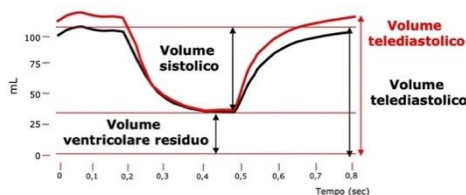
Se si supera la soglia di **massima sovradistensione delle fibre**, le fibre cardiache non sono più in grado di rispondere con *maggior post carico* (cioè con maggiore gittata cardiaca) e quindi il **cuore diventa scompensato**, appunto perché le fibre risultano eccessivamente stressate.

L'**aumento lineare** si ha soltanto fino a quando si raggiunge il massimo della **sovraestensione delle fibre**.

La regolazione di Frank Starling è **eterometrica**: ciò significa che c'è un cambio della lunghezza delle fibre dipendente dalla gittata sistolica e dal volume ventricolare telediastolico.

C'è un andamento lineare dipendente dal volume telediastolico, il quale causa un incremento della **gittata cardiaca**; quindi, le fibre si allungano fino ad arrivare alla massima distensione.

### Legge di Frank-Starling



Famiglia di curve di Starling. Variazioni del postcarico e dell'inotropismo spostano la curva su o giù

Il diagramma mostra il volume che si sposta a livello ventricolare.

In nero c'è il **volume telediastolico** quando il cuore riceve una quantità normale di sangue.

Quando, invece, giunge più sangue, all'inizio la curva è spostata verso l'alto (si passa da 100 ml a 120 ml di liquido).

Le pareti del ventricolo si rendono conto che è presente più sangue e la risposta che si genera di fronte a questo è un maggiore volume telediastolico e, di conseguenza una maggiore gittata cardiaca.

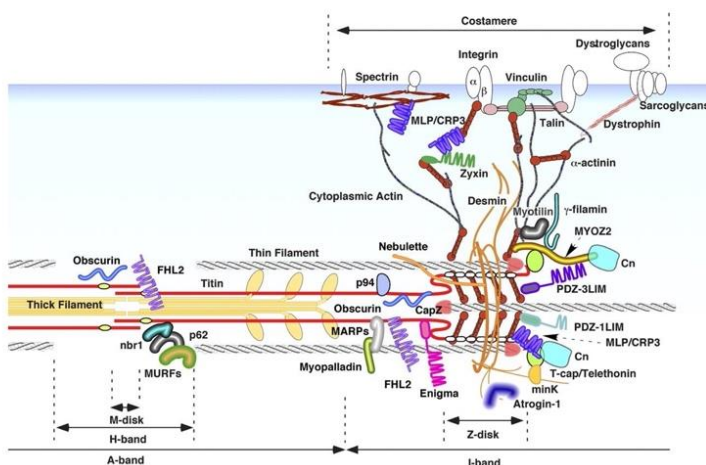
Quando si è in presenza di **insufficienza cardiaca**, ci si trova nella condizione appena riportata nel diagramma, dove in blu è mostrata la condizione normale, in nero, invece, quella in cui il cuore risulta scompensato.

Con “**cuore scompensato**” si intende un cuore che presenta fibre NON più in grado di rispondere all'aumento di precarico e, pertanto, la quantità di sangue espulso è ridotta rispetto al normale. Se si somministra ad un paziente con un **cuore scompensato** un **farmaco** a base di **digitale** il quale, ad esempio, funziona sul trasportatore sodio-calcio, la quantità di calcio aumenterebbe e ciò favorirebbe un *maggior post carico*, sebbene non sia possibile raggiungere del tutto i livelli della normalità.

La **digitale** blocca la pompa sodio-potassio ATP-asi e indirettamente la pompa sodio-calcio; pertanto, più calcio rimane all'interno della cellula e maggiore è la contrazione

Invece, l'effetto della **noradrenalina** è l'aumento della **forza di contrazione**, che di per sé è in grado di aumentare la quantità di sangue che viene espulsa, spostando la curva di Frank-Starling verso sinistra.

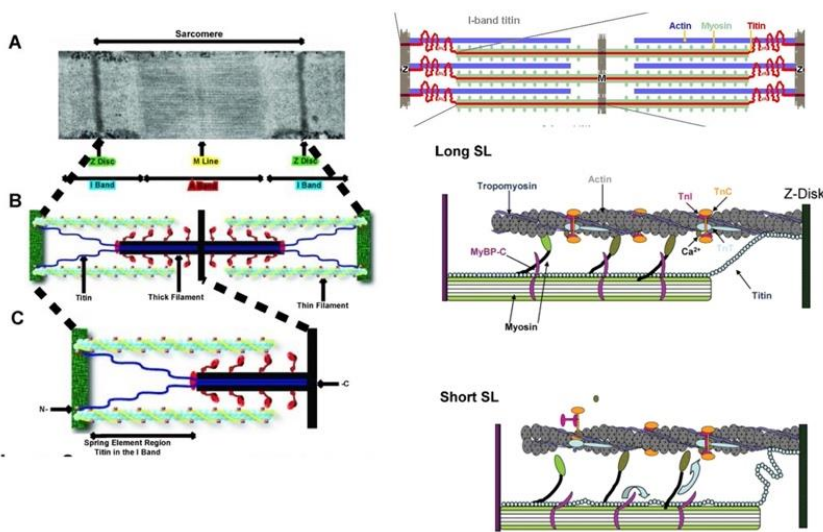
### Legge di Frank-Starling



Nell'azione della **Legge di Frank-Starling** entrano in funzione molte proteine come l'*actina* e la *miosina* con tutte le proteine annesse, tra le quali si ricordano: la *titina* e altre proteine come la *vinculina* l'*integrina*, ecc.

Si tratta di proteine che aiutano il **sarcomero** a distendersi e a contrarsi, favorendone l'elasticità e di conseguenza la capacità di rispondere all'aumento del precarico.

### Legge di Frank-Starling



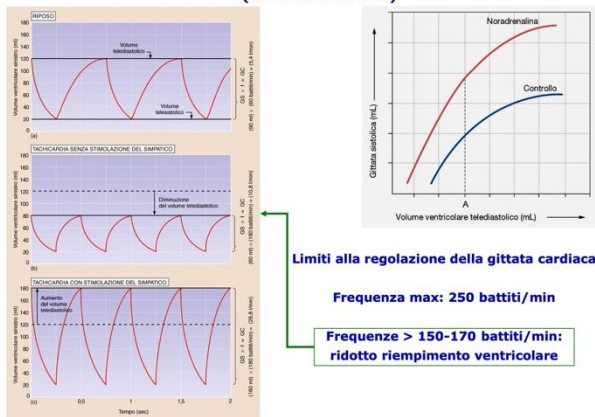
I **filamenti di titina** (in rosso) producono forza elastica e quindi danno al *sarcomero* la capacità di allungarsi o di ridursi in base al precarico.

Il **calcio** gioca un ruolo fondamentale nel processo, in quanto favorisce la **contrazione**.

Gli scambiatori sodio-calcio, i canali del calcio, la calcio ATP-asi e la pompa sodio potassio (bersaglio della *digitale*) favoriscono la permanenza del **calcio** intracellulare, il quale aumenta la capacità di contrazione e quindi regola il **processo di Frank-Starling**.

### La Regolazione Omeometrica

#### Regolazione nervosa della gittata cardiaca (omeometrica)



La **regolazione omeometrica** è dovuta all'innervazione *simpatica* e *parasimpatica*.

“Omeometrica” significa che NON avviene una variazione di lunghezza delle fibre, ma soltanto una variazione della pressione generata all'interno del ventricolo.

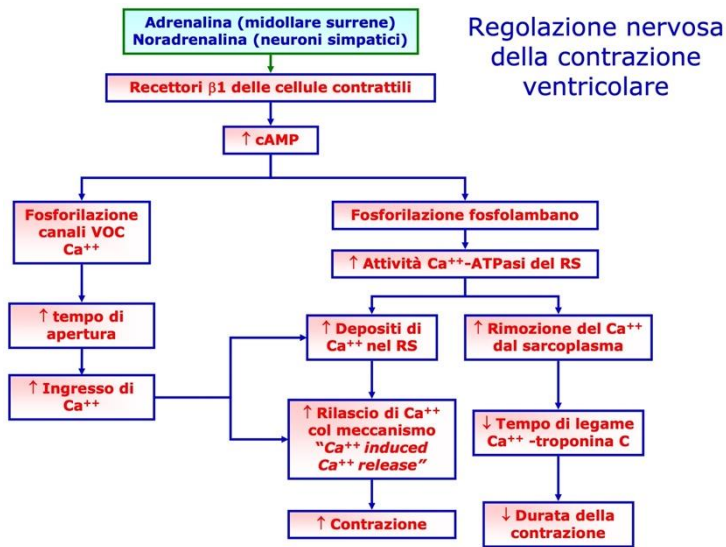
Nell'immagine sono riportati il **volume ventricolare** ed il **volume ventricolare telediastolico** e come essi variano in rapporto, ad esempio, alla *tachicardia*, cioè all'aumento della frequenza a valori superiori alla norma.

È noto che:

- in una **tachicardia senza** stimolazione del simpatico, vi è una riduzione del volume ventricolare (da 120 ml passa 80 ml);
- in una **tachicardia con** stimolazione ventricolare vi è un aumento del volume telediastolico (da 120 ml passa 180 ml).

Naturalmente c'è sempre un limite della regolazione; frequenze troppo elevate, infatti, non consentono una buona regolazione della gittata, impedendo così al cuore di avere la capacità di recuperare la quantità di sangue a livello prediastolico e determinando, quindi, una riduzione del riempimento ventricolare.

## Regolazione della Contrazione Ventricolare



La **noradrenalina** è rilasciata dai terminali nervosi, l'**adrenalina** dalle ghiandole surrenali.

Il rapporto è sempre di **4:1**

Dai terminali nervosi vengono rilasciate quattro molecole di noradrenalina per ogni molecola di adrenalina; dalle ghiandole surrenali si hanno invece, quattro molecole di adrenalina per una di noradrenalina.

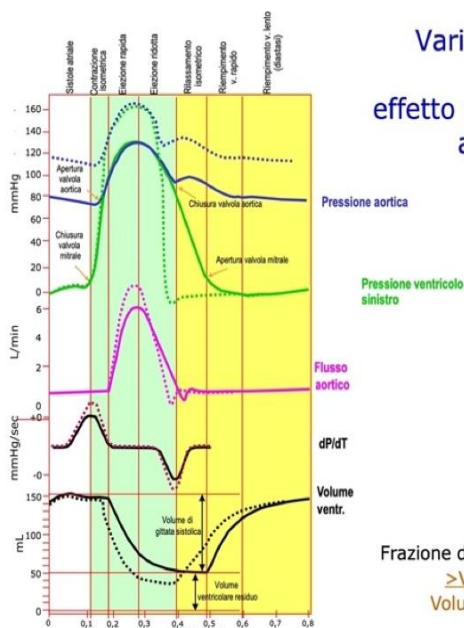
La **noradrenalina** è un neurotrasmettitore, l'**adrenalina** è un ormone.

Quando una molecola si definisce **ormone**?

Una molecola si definisce **ormone** quando viaggia nel sangue; il **neurotrasmettitore**, invece, viene rilasciato dal terminale nervoso.

I **recettori beta1** aumentano l'AMP-ciclico il quale, a sua volta, influenza l'attività dei canali voltaggio dipendenti dal calcio. I canali si aprono ed entra il Ca.

La fosforilazione del **fosfolambano**, invece, aumenta il deposito di calcio nel reticolo sarcoplasmatico, in modo tale che la cellula sia pronta per la contrazione successiva.



Variazioni del ciclo cardiaco:  
effetto della stimolazione adrenergica

$$\text{Frazione di eiezione} > 0,6 \div 0,75$$

$$> \frac{\text{Volume sistolico}}{\text{Volume telediastolico}}$$

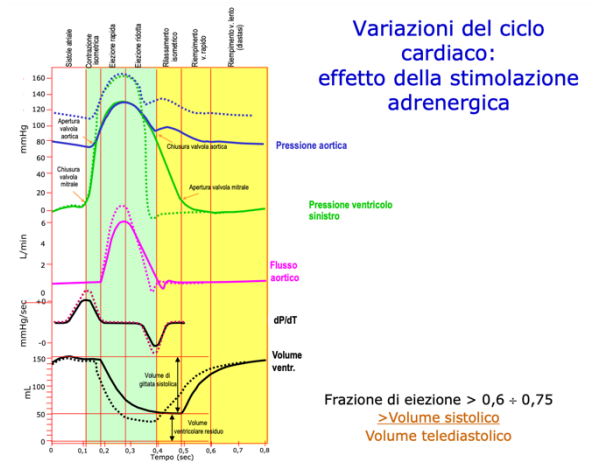
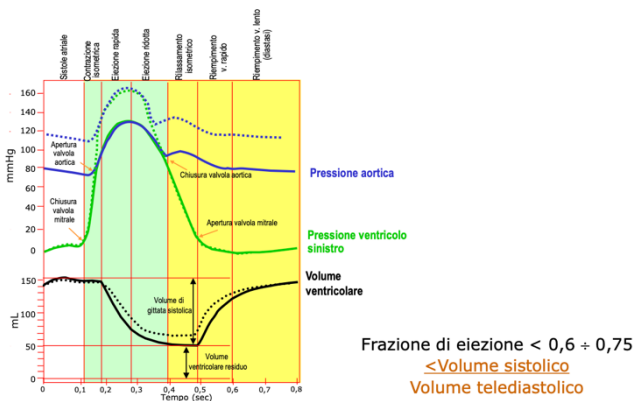
Nel **ciclo cardiaco** con stimolazione adrenergica, la curva tratteggiata rappresenta la variazione significativa rispetto al normale dovuta alla stimolazione simpatica.



*(Come già detto)*

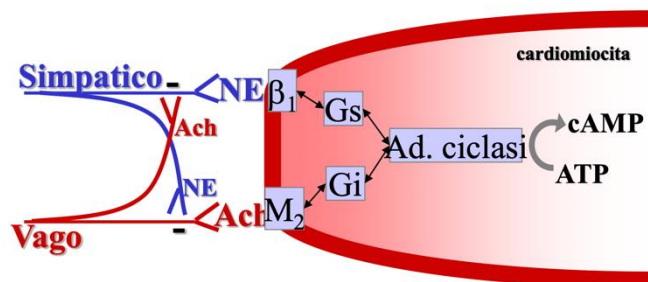
Nella variazione adrenergica, la curva tratteggiata è la **variazione significativa** rispetto al normale, dovuta alla stimolazione simpatica; in verde, con una curva più alta, si ha una maggiore pressione **ventricolare**; in azzurro, una maggiore pressione **aortica** (la quale parte già dalla base di 120 ml).

Il **flusso aortico** aumenta e anche quello ventricolare viene spostato per l'aumento di **volume diastolico**.



L'effetto dell'incremento del post-carico, porta ad un aumento di **pressione ventricolare** e ad uno spostamento della gittata sistolica dovuta alla **frazione di eiezione**, perché in questo caso, il **volume sistolico** viene ridotto.

Il controllo dell'**attività cardiaca** avviene tramite l'aumento del riempimento dell'atrio destro, il quale induce un aumento della pressione. Questo porta ad un ampliamento di stiramento delle pareti che, secondo riflessi semplici, aumentano la **frequenza cardiaca**. Aumenta anche la **gittata** che è la **Forza di Starling**, la quale porta ad un incremento della pressione arteriosa e ad un aumento dei barocettori aortici e dei recettori carotidei.



Quindi, riepilogando, il **cuore** può essere regolato attraverso una regolazione *estrinseca* e *intrinseca*.

La regolazione intrinseca viene detta **eterometrica**, ovvero caratterizzata da una variazione della lunghezza delle fibre.

La regolazione estrinseca, invece, è definita **omometrica** e la lunghezza delle fibre si mantiene costante.

La regolazione intrinseca di Starling è determinata dall'aumento di precarico in quanto, più sangue arriva all'atrio, più sangue giunge al ventricolo, più si incrementa la **contrazione**. Naturalmente, tutto ciò ha un limite.

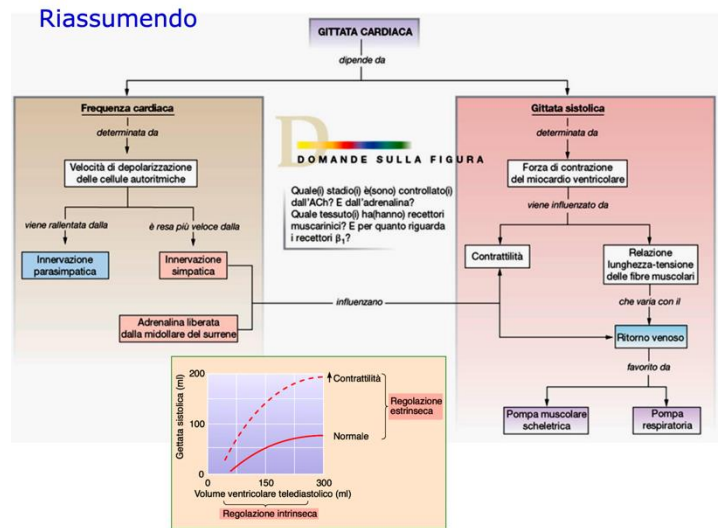


La regolazione **omometrica**, invece, è a carico del simpatico e del parasimpatico.

Il parasimpatico, dunque il **nervo vago**, regola soprattutto la frequenza.

L'ortosimpatico agisce sulla frequenza e sulla contrattilità.

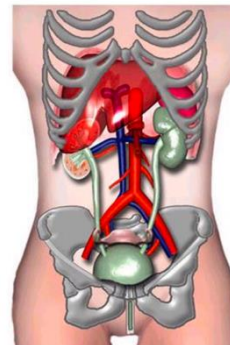
Anche l'**acetilcolina** riduce la contrattilità, tuttavia è più a carico della regolazione dell'ortosimpatico.



## Sistema urinario

Organizzazione anatomica:

1. Reni
2. Ureteri
3. Vescica
4. Uretra



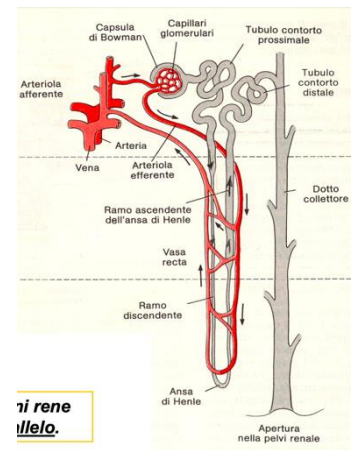
## Il Rene

Il **rene** ha il compito di:

1. regolare il volume ematico;
2. controllare l'osmolarità del liquido intracellulare;
3. regolare il pH;
4. eliminare prodotti del metabolismo quali: la *creatinina*, l'*urea* e l'*acido urico*;
5. eliminare farmaci e tossine ambientali;
6. produrre sostanze quali l'eritropoietina e l'adenina.

Il **nefrone** è l'unità funzionale del rene.  
È formato da:

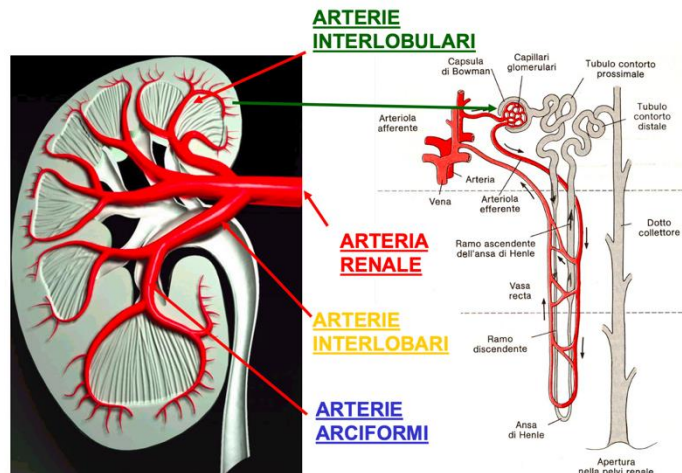
- **corpuscolo renale** il quale è il cuore della funzionalità, all'interno del quale si genera la pre-urina;
- glomerulo;
- capsula di Bowman;
- tubulo condotto prossimale;
- ansa di Henle;
- tubulo condotto distale;
- dotto escretore;



I **nefroni** viaggiano in parallelo e sono accompagnati, nel loro percorso, dai cosiddetti **vasa recta**, i quali giocano un ruolo fondamentale nello scambio con i tubuli e nella formazione dell'urina.

Il **rene** riceve il **sangue** da:

- arteria renale;
- arteria interlobare;
- arteria arciforme;

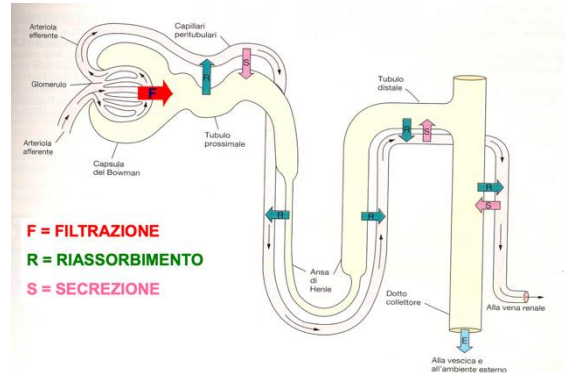


Quest'ultime si vanno a diversificare nel rene stesso.

La **pressione** con cui il sangue arriva a livello delle arteriole e poi nei glomeruli è importante per il processo di **filtrazione**.

I **processi** fondamentali sono:

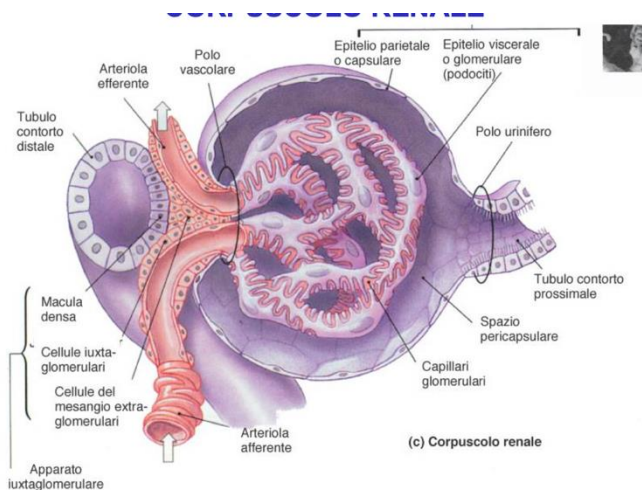
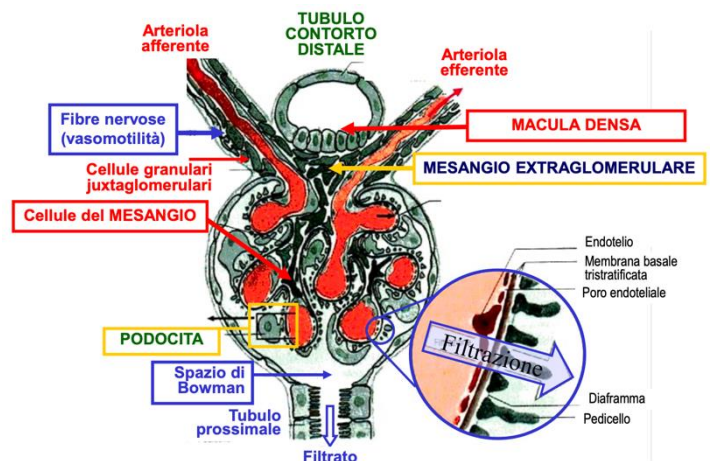
- la **filtrazione** che è il primo processo di raccolta della pre-urina;
- il **riassorbimento**;
- la **secrezione**;



- La **filtrazione** avviene a livello glomerulare.
- Il **riassorbimento** a livello del tubulo condotto prossimale e minima parte nell'ansa di Henle e del tubulo condotto distale.
- La **secrezione**, che è il passaggio delle molecole dal sangue al tubulo, avviene nel tubulo condotto prossimale e distale, in piccola parte anche nel dotto collettore.

Il **glomerulo** è caratterizzato dalla presenza di vari elementi quali:

- la macula densa;
- il mesangio extra glomerulare;
- le cellule del mesangio intercalate;
- i **podociti** i quali, insieme all'endotelio fenestrato e alla presenza di pedicelli, formano il filtro;



Al **corpuscolo renale** arriva una *arteriola afferente* ed esce una *arteriola efferente*, pertanto, è sempre sangue arterioso che entra nel glomerulo, in quanto la filtrazione avviene solo a livello arterioso.

Nella **membrana filtrante** vi è l'endotelio capillare fenestrato, il quale permette il passaggio di parecchie molecole; è presente una **lamina basale** ed i **pedicelli dei podociti**, i quali interconnettono questa seconda barriera.

Questa barriera di filtrazione permette il passaggio di molti elementi del sangue, tranne varie proteine ed elementi figurati; effettua pertanto, un primo processo di grossolana filtrazione.

Solo molecole di piccola filtrazione possono passare.

È presa come riferimento l'**albumina** che, in quanto a dimensioni, potrebbe passare ma, in soggetti sani **NON** passa.

Tutte le altre molecole più grandi dell'albumina non passano.

Le forze responsabili della filtrazione sono le **Forze di Starling**, in quanto la pressione di filtrazione è data dalla pressione arteriosa che, a livello del rene è intorno a 60 mmHg.

A questa pressione deve essere sottratta la *pressione oncotica* presente a livello dello spazio di Bowman.

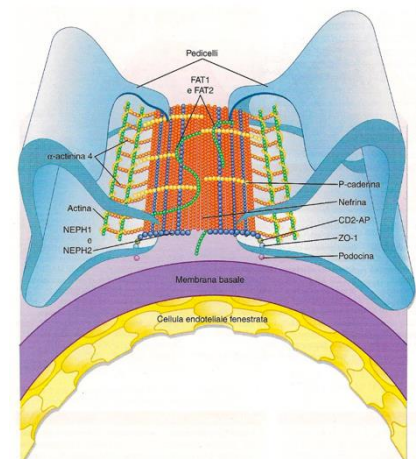
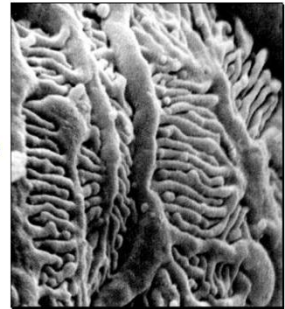
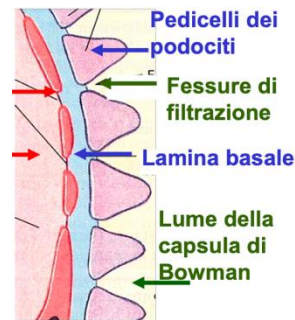
La pressione oncotica è gestita dalle proteine, ma quest'ultime non passano e pertanto, la pressione è uguale a 0.

Inoltre, dobbiamo sottrarre anche la *pressione idraulica*.

La *pressione idraulica* di richiamo è dovuta al fatto che, nel momento in cui si filtra il sangue, l'acqua passa ma le proteine restano, si concentrano e quindi richiamano acqua.

Questa è una pressione che si oppone ed ha un valore di circa 15 mmHg, oltre alla *pressione oncotica* dei vasi che è intorno a 28 mmHg.

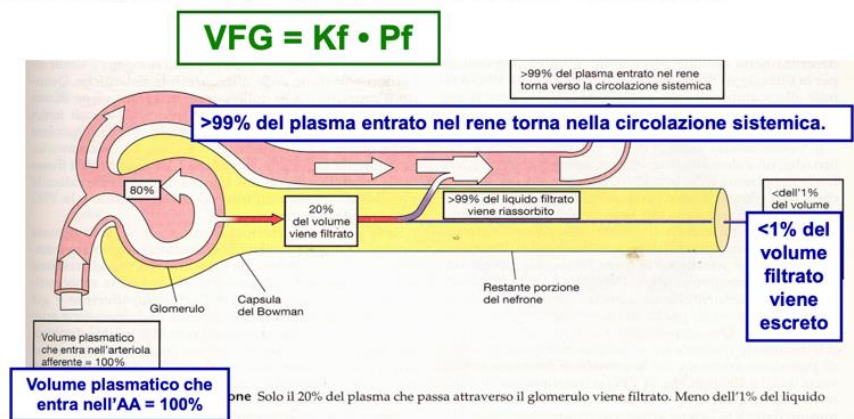
La differenza fra tutte queste pressioni viene chiamata **pressione netta di filtrazione** ed ha un valore di circa 17 mmHg nel cavo afferente ed 8 mmHg nel cavo efferente.





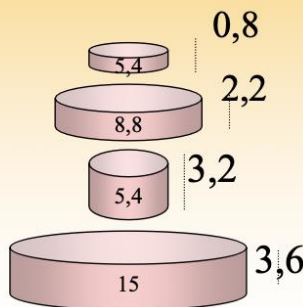
### VELOCITA' DI FILTRAZIONE GLOMERULARE

Il volume totale di plasma filtrato dai reni di un uomo adulto è pari a circa 180 litri/24 ore corrispondenti a 125 ml/min, questo valore è noto come velocità di filtrazione glomerulare (VFG) che è un indice della funzionalità renale.



**Frazione di filtrazione:** solo il 20% del plasma che passa attraverso il glomerulo viene filtrato e meno dell'1% di ultrafiltrato verrà escreto.

Sostanza	Peso molecolare (Da)	Raggio (nm)	Dimensione (nm)	Conc. Ultrafiltrato Conc. Plasmatica
Acqua	18	0,10		1
Urea	60	0,16		1
Glucosio	180	0,36		1
Saccarosio	342	0,44		1
Inulina	5500	1,48	0,8	0.98
Mioglobina	17000	1,95	2,2	0.75
Ovalbumina	43000	2,85	3,2	0.22
Emoglobina	64500	3,25		0.03
Albumina	69000	3,55	3,6	0.005
Globuline	80000	4,4		0



### PARAMETRO PER VALUTARE LA FILTRAZIONE

Un parametro importante per valutare la filtrazione è la velocità di filtrazione glomerulare che ci servirà per valutare la funzionalità renale.

La **velocità di filtrazione glomerulare (VFG)** indica quanto ultrafiltrato viene generato o prodotto a livello dei glomeruli. Il volume di plasma filtrato dai reni è di 180L in 24h, che corrisponde a 125mL al minuto. Questo valore indica se il rene funziona bene oppure no.

Tuttavia, quando noi filtriamo il sangue, e quindi facciamo passare tutti i suoi elementi a livello dell'ultrafiltrato, questo deve essere successivamente recuperato nella maggior parte del suo volume.

Il recupero avviene a livello del tubulo contorto prossimale: infatti, solamente l'1% di ciò che passa viene eliminato sotto forma di urina.

### COME AVVIENE LA REGOLAZIONE DELLA FILTRAZIONE?

Abbiamo un'autoregolazione detta **risposta miogena** ed un **feedback tubulo-glomerulare**.

#### Regolazione Miogena

Avviene grazie alla pressione: un aumento di pressione determina un aumento della filtrazione glomerulare, perché giunge più sangue all'arteriola afferente; essendoci più sangue deve aumentare la velocità di filtrazione. *Il glomerulo vasocostringe a monte l'arteriola efferente* in quanto si rende conto che sta arrivando troppo sangue con eccessiva pressione, e così facendo *riduce la pressione capillare e la velocità di filtrazione*. Dopodiché segue una vasodilatazione, in quanto si rende conto che la pressione si riduce troppo, e quindi riporta tutto all'equilibrio.

**È il vaso stesso che si rende conto di ciò che è necessario**: se la pressione è alta ci sarà vasocostrizione (così si riduce l'afflusso e il rene non è in sofferenza); se la pressione è bassa ci sarà vasodilatazione.

#### Feedback Tubulo-Glomerulare

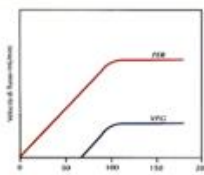
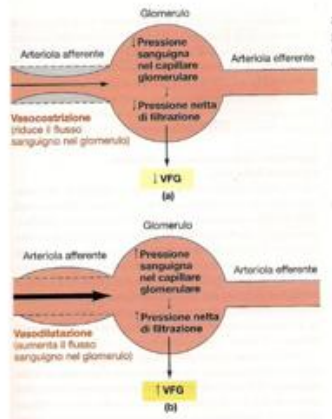
Avviene quando la velocità di filtrazione glomerulare aumenta. Questo aumento, fa aumentare il flusso di sangue nel tubulo e prosegue fino alla **macula densa** che si accorge di questo aumento del flusso. In questo caso la macula densa rilascia delle sostanze che a livello paracrino vanno ad agire sulle arteriole, *vasocostringendole*. La resistenza delle arteriole aumenta, la pressione endostatica diminuisce e la velocità di filtrazione diminuisce.

#### REGOLAZIONE DEL FER E DELLA VFG

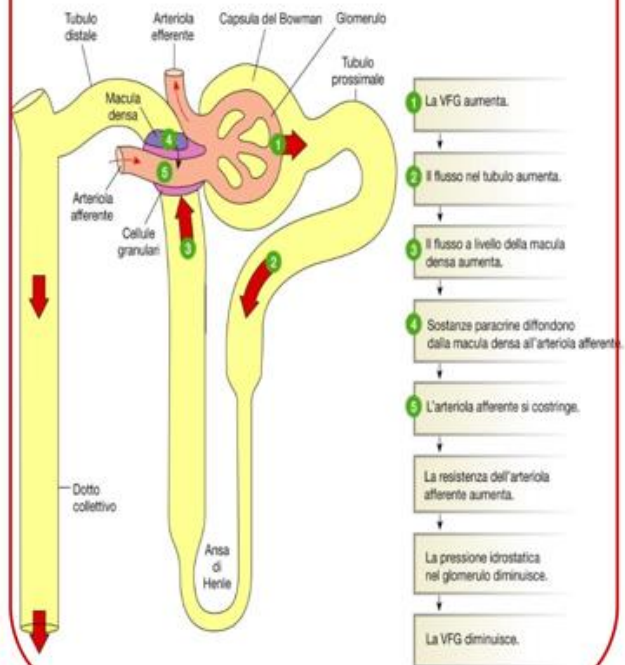


La macula densa è un sensore: in base alla quantità di ultrafiltrato, aumenta o diminuisce la velocità di filtrazione.

## REGOLAZIONE MIOGENA



## FEEDBACK TUBULO GLOMERULARE



## CONTROLLO NERVOSO

Avviene per mezzo del **controllo ortosimpatico**, e in particolare è coinvolta la noradrenalina che, grazie ai **recettori  $\alpha$** , riduce la velocità di filtrazione.

## CONTROLLO UMORALE

L'**angiotensina II** è l'altro peptide che porta a **vasocostrizione**, così come l'**endotelina** (fattore locale) e l'**adenosina** prodotta dalle cellule renali, che rientra nel processo di feedback tubulo-glomerulare. Le **prostaglandine**, invece, inducono **vasodilatazione** assieme all'**ossido nitrico**, alla **bradichinina** e all'**istamina**.

## ALBUMINA

L'albumina è un **indice di filtrazione**. Per il suo peso molecolare potrebbe attraversare i pori, ma sulla membrana filtrante sono presenti delle **sieroproteine**, con carica negativa, che la respingono. Così, quando l'albumina si avvicina al complesso di filtrazione, sebbene con un po' di sforzo potrebbe passare, viene rigettata dalle sieroproteine.

### CONTROLLO UMORALE

#### >CATECOLAMINE, vasocostrizione

>**ANGIOTENSINA II**, (octapeptide che si forma nel sangue per azione della renina) induce **vasocostrizione** dell'arteriola afferente ed efferente con riduzione del FER e della VFG.

>**ENDOTELINA** (secreta dalle cellule endoteliali dei vasi renali e dalle cellule del mesangio e dalle cellule del tubulo distale in risposta all'ANG II, alla Noradrenalina, alla bradichinina) induce **vasocostrizione** dell'arteriola afferente ed efferente con riduzione del FER e della VFG.

>**ADENOSINA** (prodotta dalle cellule renali) provoca **vasocostrizione** dell'arteriola afferente con riduzione del FER e della VFG. Essa svolge un ruolo anche nel feedback tubulo-glomerulare

>**PROSTAGLANDINE**, (prodotte dal rene) **vasodilatazione**. In condizioni basali e nei soggetti sani, le prostaglandine non hanno un ruolo importante nella regolazione del FER. In condizioni patologiche, come durante un'emorragia, le prostaglandine incrementano il FER annullando gli effetti vasocostrittori dei nervi simpatici e dell'ANGII. Questo effetto è importante perché previene ischemia renale

>**OSSIDO NITRICO**, (origine endoteliale) induce **vasodilatazione** dell'arteriola afferente ed efferente contrastando l'effetto vasocostrittore dell'ANGII e delle catecolamine. Il rilascio di NO è indotto dall'ACH, istamina, bradichinina, ATP.

>**BRADICHININA** (prodotto dal rene) induce **vasodilatazione** con incremento del FER e della VFG

>**ISTAMINA** induce **vasodilatazione** sia in condizioni normali sia durante gli stati infiammatori con incremento del FER senza modificare la VFG

## TUBULI RENALI

Il **tubulo contorto prossimale** è cruciale per il riassorbimento, tant'è che le cellule che lo compongono sono specializzate. A livello luminale, esso presenta delle *estroflessioni* che aumentano la superficie assorbente.

Nel tubulo distale e nel collettore, invece, la superficie è quasi piatta in quanto non c'è bisogno di un riassorbimento particolare.

## RIASSORBIMENTO E SECREZIONE

Sono quei processi importanti per il recupero ed il rilascio di sostanze a livello del tubulo. Il riassorbimento è il passaggio di molecole dal lume del tubulo al sangue; la secrezione è invece il passaggio dalla rete capillare al lume del tubulo. In questo caso vi è la presenza di trasporti attivi, passivi e pinocitosi.

Il passaggio invece transcellulare è dato dalle molecole che passano attraverso le cellule da un lato all'altro.



## ALTRO PARAMETRO DI FUNZIONALITA': LA CLEARANCE RENALE

Serve per capire alcune funzioni dei reni a partire dalle analisi del sangue e della concentrazione delle sostanze nelle urine.

Rappresenta il *volume di plasma fluito attraverso i reni che è stato completamente "ripulito" dalla sostanza X e poi escreto nell'unità di tempo*. Consente di capire quanto sangue è stato depurato da una determinata sostanza.

Essa viene quindi calcolata come la concentrazione della sostanza X nell'urina per il volume espleto nell'unità di tempo diviso la concentrazione della sostanza nel plasma.

È il rapporto tra la **velocità di escrezione della sostanza X** (mg/min) e la **concentrazione della sostanza X nel plasma** (mg/mL). Come unità di misura la clearance avrà mL/min.

Si può calcolare per diverse molecole come, ad esempio, il glucosio (che però viene completamente riassorbito, tanto che i valori di glucosio nell'urina devono essere pari a 0), l'urea (viene riassorbita), la penicillina? invece viene secreta.

Una molecola di riferimento è invece l'**inulina** che è una *molecola esogena*: questa viene utilizzata per calcolare la clearance in quanto non viene né secreta né riassorbita; quando somministrata in bolo al paziente, tanta viene data e tanta se ne trova poi a livello renale. Calcolando la quantità di inulina nel plasma diviso il volume di urina che viene prodotta si può calcolare la clearance renale, cioè la capacità del rene di purificare il sangue nell'unità di tempo.



Il riassorbimento avviene grazie a sistemi di trasporto: in particolare risulta importante il riassorbimento di **sodio**, che avviene per il 67% nel tubulo contorto prossimale, per il 25% in quello distale e il 4% nel dotto collettore.

Nel *primo tratto* abbiamo la cooperazione tra scambiatore sodio – idrogeno e anidrasi carbonica (enzima che catalizza la reazione tra CO<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O); solitamente il sodio recupera anche il glucosio per trasporto attivo secondario.

Nel *secondo tratto*, ossia nel tubulo contorto prossimale, sodio e glucosio passano a livello paracellulare: il sodio viene scambiato con l'idrogeno, il quale viene scambiato con il cloro che a sua volta lo fa uscire e rientra poi dall'altro lato. Sono coinvolte la **Na – K ATPasi** (genera il gradiente) e la **Cl – K ATPasi** (butta il Cl dall'altro lato).

Nel quarto tratto dell'ansa di Henle il riassorbimento avviene attraverso un meccanismo fondamentale: la **Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup>**. La Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup> è un co-trasporto a tre, dove uno ione sodio (Na<sup>+</sup>) entra secondo gradiente mentre uno ione potassio (K<sup>+</sup>) e due ioni cloro (Cl<sup>-</sup>) entrano contro gradiente; muovendo gli ioni nella stessa direzione, questo co-trasportatore è anche detto *simporto*. A livello basale abbiamo la Cl<sup>-</sup>/K<sup>+</sup> e la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>. L'ansa di Henle è il bersaglio di una molecola chiamata **furosemide**, conosciuta con il nome commerciale **Lasix**, la quale altera il trasporto delle sostanze (quando questo scambio viene alterato, aumenta il volume delle urine, dato che si stimola l'escrezione di acqua ed elettroliti).

Nel tubulo contorto prossimale il sodio viene trasportato, con lo scambiatore di cloro, nel tubulo contorto distale. Nel dotto collettore è presente un canale al sodio che fa entrare i residui di sodio con conseguente uscita di potassio; una Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasi rigenera il gradiente.

## RIASSORBIMENTO DI ACQUA

Per quanto concerne il riassorbimento di acqua questo avviene per un:

- 67% a livello del tubulo contorto prossimale.
- 23% nella fase discendente dell'ansa di Henle.
- 10% nel dotto collettore (in quest'ultimo tratto il riassorbimento sarà in realtà governato dall'ormone **antidiuretico** che influenza la concentrazione dell'urina).

*L'acqua passa al livello paracellulare per osmolarità.*

Un'attenzione particolare deve essere rivolta al **glucosio**, in quanto passa nell'ultrafiltrato per le sue piccole dimensioni, ma dovrà essere del tutto recuperato a livello del tubulo contorto prossimale poiché non deve verificarsi il suo passaggio nell'urina. Il glucosio ha una concentrazione plasmatica massima di 300mg/ml; perciò, sarà possibile recuperarlo se la sua concentrazione nel plasma non supera i limiti consentiti; se la concentrazione di glucosio dovesse però superare il limite massimo, il rene si troverà davanti a una condizione chiamata **carico tubulare massimo**. Il carico tubulare massimo è la capacità massima del tubulo di recuperare

## CLEARANCE RENALE

Indica il volume di plasma sanguigno che viene completamente ripulito da una determinata sostanza e poi escreta nelle urine nell'unità di tempo.

$$Cx = \frac{U_x \cdot V}{P_x}$$

Cx=clearance

U<sub>x</sub>= conc. della sostanza nell'urina

P<sub>x</sub>= conc. della sostanza nel plasma

V= vol. di urina escreto nell'unità di tempo

➤ **Inulina** né secreta né riassorbita

Cx=VFG

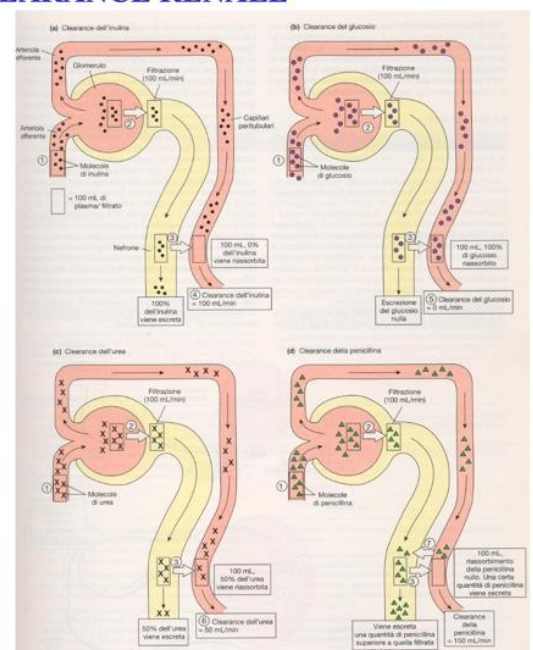
➤ **Glucosio** tutto riassorbito

Cx=nulla

➤ **Urea** parzialmente riassorbita

Cx< VFG

➤ **Penicillina** secreta Cx> VFG



glucosio, strettamente legata ai sistemi di trasporto:

- Supponiamo di avere 200 sistemi di trasporto e 250 molecole da trasportare, 50 di queste molecole passeranno inevitabilmente nell'urina e quando c'è passaggio nell'urina si parla di **diabete**.

Il glucosio viene trasportato mediante:

- Trasporto attivo secondario ( $\text{Na}^+$ /glucosio) a livello apicale;
- $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasi a livello basale, quest'ultima genera il gradiente di sodio ossia:
  - La pompa butta fuori il sodio dalla cellula;
  - Il sodio entra nuovamente a livello apicale portando con sé il glucosio;
  - Il glucosio si concentra nella cellula;
  - Il glucosio esce dalla cellula attraverso GluT, un sistema di trasporto passivo secondario.

L'**urea** è l'altra molecola che viene assorbita, il suo assorbimento avviene soprattutto nel tratto ascendente dell'ansa di Henle (il tratto discendente è impermeabile all'urea perché è permeabile all'acqua). Nel tratto discendente e nel dotto collettore, entrambi impermeabili all'urea, l'urea viene trattenuta nell'urina in maturazione e, così, entrerà a far parte dell'urina matura.

Altro elemento importante è il **potassio**, il suo maggior riassorbimento avviene a livello del tubulo contorto prossimale, il 20% nel tratto ascendente e il 3% nel dotto collettore. Il potassio viene secreto attraverso un canale al potassio; dal lato basale c'è sempre la sodio-potassio ATPasi e dal lato apicale è presente il canale al sodio che consente al potassio di entrare. La quantità di potassio secreta è fondamentale poiché governa numerose funzioni; livelli normali di potassio fanno aumentare la produzione di **aldosterone** a carico della zona glomerulare della corticale del surrene, il quale a sua volta fa aumentare la permeabilità al sodio e al potassio e l'attività della  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  nei dotti collettori; il meccanismo che regola la secrezione di potassio deve essere finemente regolato. Altro elemento è il **calcio**, assorbito dal canale per il calcio, entra nella cellula per poi uscire a livello basocellulare e raggiungere il sangue. A livello basale abbiamo lo scambiatore  $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$  che funziona in modo elettrogenico (il calcio ha due cariche e il sodio ne ha tre), poiché crea un gradiente di trasporto.

Il **fosfato** viene riassorbito a livello apicale, a livello basale viene cotrasportato con un anione e c'è sempre la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasi che genera il gradiente.

La **creatinina** viene in parte rilasciata nel sangue dal catabolismo muscolare, attraverso l'analisi del sangue si può osservare il suo livello e se la sua concentrazione supererà il quantitativo massimo stabilito vorrà dire che il rene ha difficoltà ad eliminare creatinina, dunque, c'è un problema di funzionamento.

L'**antidiuretico (ADH)** viene prodotto a livello dell'ipofisi; questo ormone serve a far sì che a livello del dotto collettore vi sia l'esposizione di proteine chiamate **acquaporine**, contenute a livello cellulare. Nel momento in cui si verifica un aumento dell'ormone antidiuretico:

- Si attiverà la traslocazione delle acquaporine a livello apicale.
- Verrà assorbita più acqua a livello del tubulo contorto distale e del dotto collettore.

Infatti, una disidratazione determina una riduzione del volume plasmatico di acqua, riduzione avvertita dagli osmocettori con conseguente aumento della produzione dell'ormone antidiuretico.

L'antidiuretico:

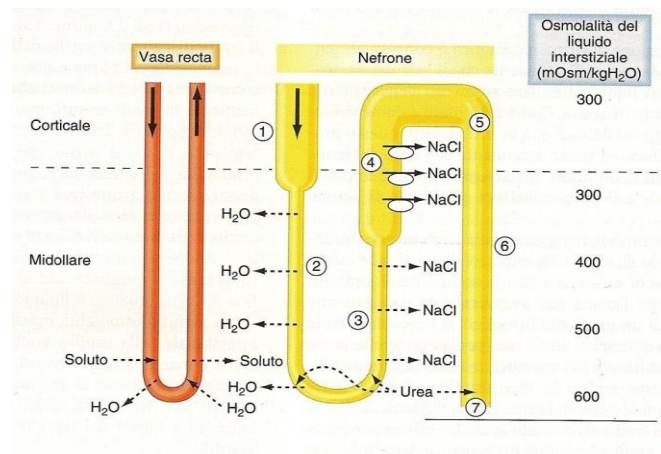
- Aumenta la permeabilità dell'acqua;
- Recupera acqua dall'urina, la quale diventa più concentrata;
- Gli osmocettori fanno aumentare il senso della sete, fin quando il volume plasmatico non risulterà nella norma.

Se si verifica un'eccessiva idratazione, invece:

- Si ha un aumento del volume del liquido extracellulare;
- Gli osmocettori avvertono la presenza di più liquido;
- Viene ridotta la produzione dell'ormone antidiuretico (ciò definisce l'ADH plasmatico), che a sua volta:
  - Riduce l'assorbimento di acqua a livello del dotto collettore;
  - Rende l'urina più diluita;
  - Riduce il senso della sete.

### ALDOSTERONE

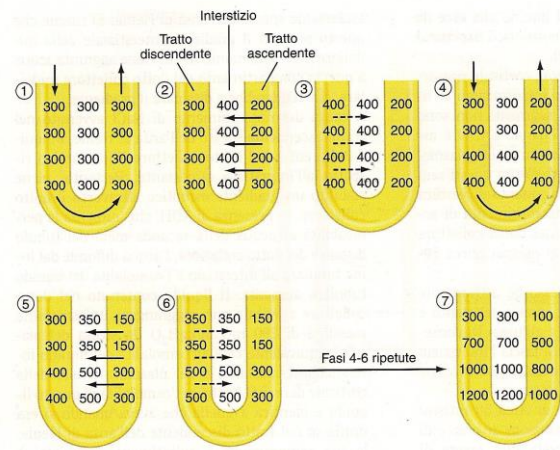
1. L'aldosterone si combina con un *recettore citoplasmatico*;
2. Si forma il complesso ormone-recettore che attiva processi di trascrizione nel nucleo;
3. Sono sintetizzate nuove proteine canale e pompe;
4. Le proteine la cui sintesi è indotta dall'aldosterone modificano proteine esistenti;
5. Il risultato è un aumento del riassorbimento di  $\text{Na}^+$  e della secrezione di  $\text{K}^+$ .



### FATTORI CHE INFLUENZANO IL RILASCIO DI ALDOSTERONE

I fattori che influiscono sul rilascio dell'aldosterone sono:

- **Diretti** sulla corteccia surrenale, per esempio l'aumento di  $\text{K}^+$  extracellulare che aumenta l'osmolarità;
- **Indiretti** attraverso la via RAAS;

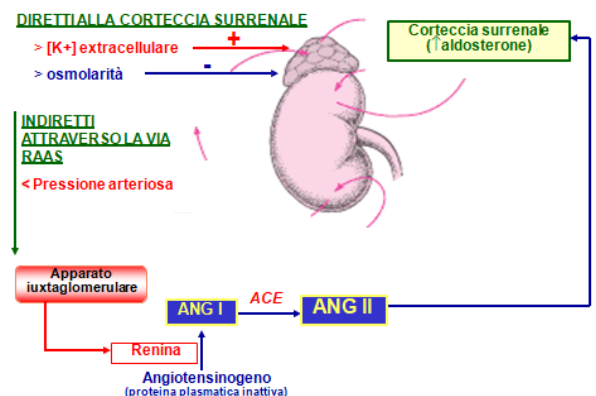


Argomento non approfondito poiché già trattato in anatomia. Da approfondire

### Meccanismi renali per la concentrazione delle urine

L'ultrafiltrato prodotto deve essere riassorbito per la conseguente formazione di urina; questo avviene prevalentemente in prossimità dell'ansa di Henle e nel corpo collettore, grazie alla saturazione dei vasa recta.

In questo caso vi è una differenza di osmolarità tra l'inizio e la parte finale dell'ansa di Henle, dove una perdita di acqua determina una concentrazione dei soluti con un'osmolarità che va da 300 a 1200. Man mano che si risale l'uscita di potassio ripristina l'osmolarità arrivando circa a 300 a livello del corpo collettore.



## Meccanismi renali per la diluizione delle urine

I meccanismi renali di diluizione dell'urina prevedono il passaggio di acqua a livello dei vasa recta, da un lato all'altro.

L'urea da un lato viene scambiata ma dall'altro tende a rimanere nell'ansa perché a livello della parte esterna del ramo ascendente dell'ansa di Henle l'epitelio è impermeabile all'urea.

## MOLTIPLICATORE CONTROCORRENTE

Un meccanismo fondamentale di scambio è quello del moltiplicatore per controcorrente. Esso descrive la situazione che si crea tra l'ansa di Henle e i vasa recta; nello specifico, quando l'urina passa nell'ansa di Henle con la sua osmolarità lo scambio tra i due vasi determina un passaggio da un lato all'altro. Un moltiplicatore va immaginato come un *fluido che circola e si scambia con un altro*, uno va in un senso e uno in un altro. Questo passaggio

controcorrente favorisce l'**aumento dell'osmolarità** a livello della base dell'ansa di Henle e lo scambio di acqua e soluti determinando l'accumulo di urina. Il meccanismo viene ripetuto varie volte fino ad arrivare al punto 7 dove risulta evidente la differenza di concentrazione da 300 a 1200 di osmolarità.

Nell'immagine a lato è rappresentata l'azione dei vasa recta: il filtrato entra nella branca discendente e diviene progressivamente più concentrato mentre perde acqua.

Il sangue nei vasa recta rimuove l'acqua che lascia l'ansa di Henle.

La branca ascendente pompa  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  e  $\text{Cl}^-$  fuori dal lume e il filtrato diventa iposmotico.

Questo meccanismo va inteso come un'autostrada con auto da un lato e dall'altro.

A livello basale aumenta la concentrazione dei soluti di conseguenza l'osmolarità aumenta.

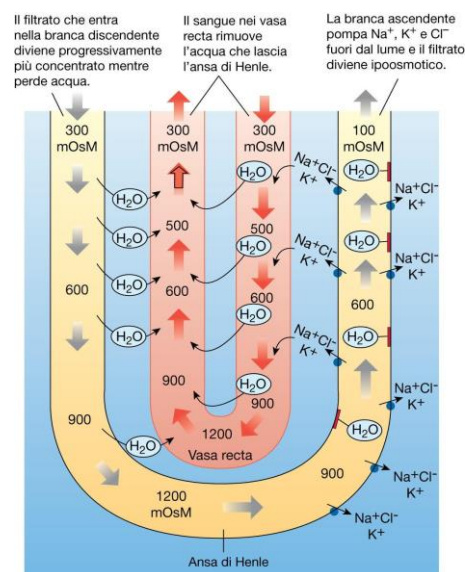
Nell'ansa ascendente di Henle la pompa  $\text{Na}^+ / \text{K}^+ / \text{Cl}^-$  controlla la concentrazione di soluti e riduce l'osmolarità che arriva al valore 100 mOsm in prossimità dell'uscita.

## Ricapitolando (descrizione differente del meccanismo)

Il filtrato isoosmotico dal tubulo prossimale fluisce nella branca discendente dell'ansa (permeabile all'acqua ma non ai soluti); quindi, mentre l'ansa scende nella profondità della midollare, l'acqua si muove per osmosi verso il liquido interstiziale che è sempre più concentrato lasciando i soluti all'interno del lume tubulare. Il filtrato diventa progressivamente più concentrato portandosi verso l'interno della midollare (fino a 1200 mOsm).

Nella branca ascendente dell'ansa cambiano le proprietà dell'**epitelio tubulare**, che in questo segmento diventa impermeabile all'acqua, ma trasporta attivamente  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  e  $\text{Cl}^-$  fuori dal tubulo verso il liquido interstiziale. L'osmolarità passa da 1200 a 100 mOsm entrando nella zona corticale. Come risultato netto si ha la produzione di un liquido interstiziale iperosmotico a livello della midollare e di un filtrato iposmotico alla fine dell'ansa di Henle. Sulla membrana apicale il  $\text{Na}^+$  viene riassorbito in simporto con  $\text{K}^+$  e  $\text{Cl}^-$  e questo trasporto può essere inibito da farmaci detti diuretici dell'ansa come furosemide (Lasix). Una ATPasi  $\text{Na}/\text{K}$  sul versante basolaterale dell'epitelio rimuove  $\text{Na}^+$ , mentre  $\text{K}^+$  e  $\text{Cl}^-$  lasciano la cellula mediante canali aperti o con una proteina di cotrasporto.

I **vasa recta** portano via l'acqua fuoriuscita dal lume del nefrone cosicché non diluisca l'interstizio della midollare, sono quindi degli scambiatori osmotici in controcorrente che mantengono il gradiente osmotico. Questi capillari decorrono parallelamente all'ansa di Henle all'interno della midollare ma il verso di scorrimento del sangue è opposto a quello dell'ansa. Il risultato finale di tale disposizione è che *il sangue che fluisce nei vasa recta rimuove l'acqua riassorbita dall'ansa*.





### Scambiatore controcorrente di calore

Lo scambiatore controcorrente è fondamentale nella dispersione di calore poiché i vasi sono in continuo scambio con i tessuti spessi, inoltre se essi non fossero contigui il calore si dissiperebbe (figura 1).

Lo scambiatore di controcorrente consente al sangue più caldo che entra nell'ansa di trasferire calore direttamente al sangue che fluisce indietro verso l'organismo (figura 2).

### Regolazione del pH

Un'altra funzione importante è la regolazione del pH.

Il pH ematico ha un valore di **7.38-7.42**, piccole variazioni comportano *acidosi* e *alcalosi* (incompatibili con la vita). Il pH deve di conseguenza essere mantenuto costante.

I fattori che influenzano il pH sono

- la **dieta**, nello specifico acidi grassi e amminoacidi;
- **metabolismo**, per la formazione di corpi chetonici o di chetoacidi come l'acido lattico.

Il controllo del pH si basa sull'azione dei sistemi tampone, quindi:

- $\text{HCO}_3^-$  nel liquido extracellulare.
- Proteine, emoglobina e fosfati nelle cellule.
- Fosfati, ammoniaca nelle urine.

### Compensazione renale dell'acidosi

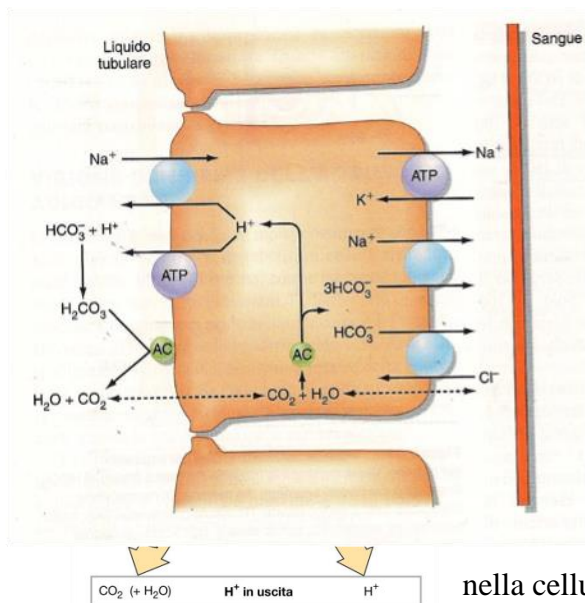
La compensazione renale dell'acidosi avviene a livello del **nefrone distale**.

Se vi è una concentrazione citoplasmatica di  $\text{HCO}_3^-$  superiore alla norma, i reni funzionando come sistema tampone, eliminano l'urina acidificata: escrezione di  $\text{H}^+$ .

Ciò avviene nel quarto tratto dell'ansa di Henle, dove l' $\text{H}^+$  viene secreto mediante un antiporto sodio/potassio (sodio entra, potassio esce).

Gli  $\text{H}^+$  secreti si combinano con l' $\text{HCO}_3^-$  filtrato formando l'acido debole  $\text{H}_2\text{CO}_3$ . Quest'ultimo dissociandosi crea  $\text{H}_2\text{O}$  e  $\text{CO}_2$ ; l'anidride carbonica rientra nella cellula per rigenerare  $\text{H}^+$  e  $\text{HCO}_3^-$ . L' $\text{HCO}_3^-$  viene restituito all'interstizio attraverso uno scambio con ioni cloro o attraverso cotrasporto elettrogenico con Na. Il risultato è un riassorbimento netto di sodio bicarbonato e la preservazione della riserva di  $\text{HCO}_3^-$ , evitandone la perdita nelle urine.

### Acidosi:



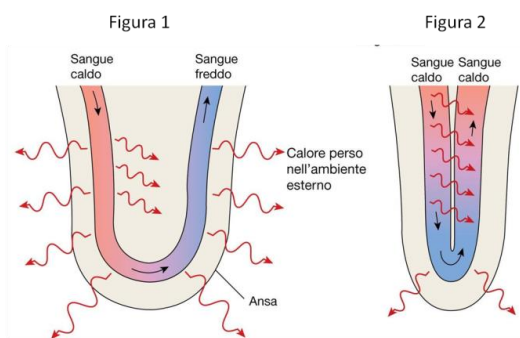
- La cellula

secerne  $\text{H}^+$ ;

- Sodio-potassio ATPasi a livello apicale;

- $\text{H}^+$  secreti si combinano con l' $\text{HCO}_3^-$  filtrato formando l'acido debole  $\text{H}_2\text{CO}_3$ . Quest'ultimo dissociandosi crea  $\text{H}_2\text{O}$  e  $\text{CO}_2$ , l'anidride carbonica rientra

nella cellula per rigenerare  $\text{H}^+$  e  $\text{HCO}_3^-$ .



- L' $\text{HCO}_3^-$  viene restituito all'interstizio attraverso uno scambio con ioni cloro o sodio.

### Alcalosi:

- Perdita di acidi;
- Ritenzione di  $\text{HCO}_3^-$ .

A livello dello stomaco, durante la secrezione gastrica, è richiesta una maggiore produzione di acido cloridrico per la digestione. Il flusso di  $\text{HCO}_3^-$  dal lato basolaterale determina un incremento del pH del sangue venoso refluo (**marea alcalina**).

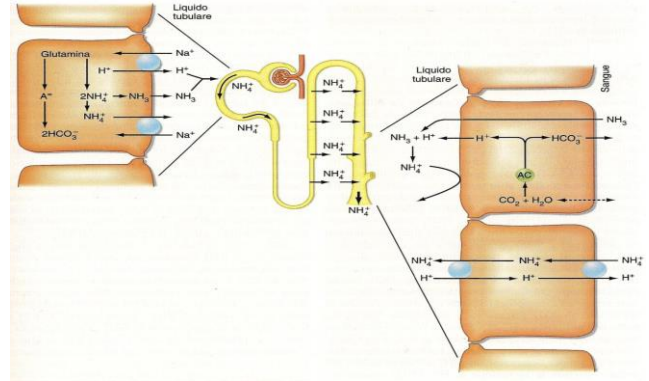
### Fattori che regolano la secrezione di $\text{H}^+$ (riassorbimento di $\text{HCO}_3^-$ ) da parte del nefrone

Il livello dell'acidosi è controllato mediante sistemi tampone presenti nel tubulo contorto distale, tra questi troviamo il meccanismo dei fosfati che sfrutta gli stessi per il controbilancio degli anioni.

Un altro sistema fondamentale per il controllo dell'acidosi è quello dell'ammoniaca.

A partire dalla glutammmina si forma lo ione ammonio  $\text{NH}_4^+$ .

$\text{NH}_3$  e  $\text{NH}_4^+$  sono in equilibrio; tuttavia,  $\text{NH}_3$  può diffondere (liposolubile) per gradiente di



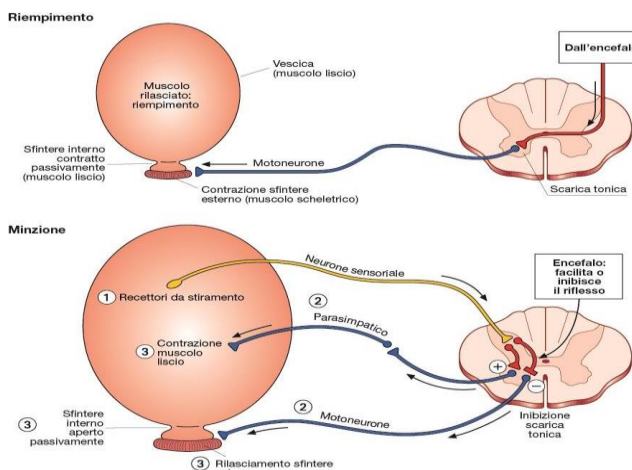
concentrazione mentre  $\text{NH}_4^+$  no (ione).

Di conseguenza,  $\text{NH}_4^+$  attraversa la membrana mediante scambio con il sodio per poi dissociarsi in  $\text{NH}_3 + \text{H}^+$ .

$\text{NH}_3$  attraversa la membrana poiché liposolubile e si riassocia con  $\text{H}^+$  in  $\text{NH}_4^+$ . Quest'ultimo va nel circolo e viene eliminato con l'urina.

Fattori che influenzano il sistema  $\text{NH}_4^+$ :

- Equilibrio acido-base;
- Angiotensina II (+, influenza positiva);



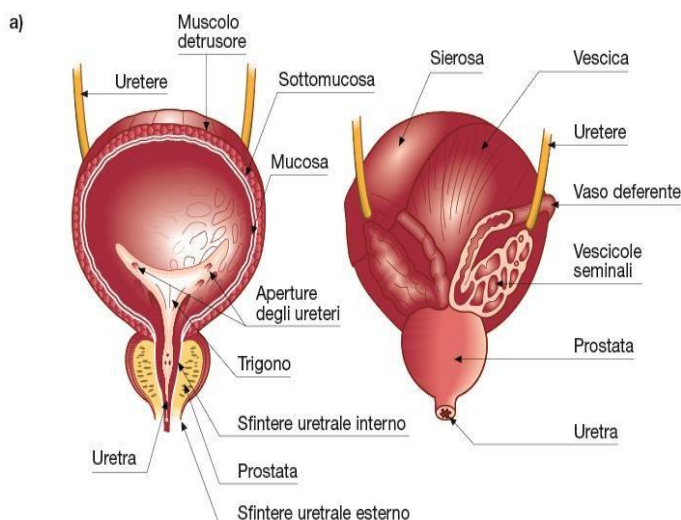
- Prostaglandine (-, influenza negativa);
- Ipokalemia (+);
- Iperkalemia (-);

### Compensazione respiratoria dell'acidosi respiratoria

Per la legge di azione di massa, l'acidosi respiratoria aumenta la pressione parziale dell'anidride carbonica plasmatica. Contemporaneamente, l'aumento della concentrazione plasmatica di  $\text{H}^+$  attiva i chemiorecettori carotidei e aortici; tali recettori comunicano lo stato di acidosi al centro di controllo bulbare, il quale attiva i motoneuroni somatici. Viene indotto l'aumento della frequenza respiratoria, con conseguente riduzione della  $\text{CO}_2$  plasmatica. Successivamente, la riduzione dell' $\text{H}^+$  induce un feedback negativo con disattivazione dei chemiocettori.

Fattore	Sede principale dell'azione
<b>Aumentata secrezione di <math>\text{H}^+</math></b>	
<i>Primaria</i>	
Riduzione della $[\text{HCO}_3^-]$ del LEC (+ pH)	Intero nefrone
Aumento della $P_{\text{CO}_2}$ arteriosa	Intero nefrone
Cortisolo	Tubulo prossimale*
Endotelina	Tubulo prossimale*
<i>Secondaria</i>	
Aumento del carico filtrato di $\text{HCO}_3^-$	Tubulo prossimale
Riduzione del volume del LEC	Tubulo prossimale
Angiotensina II	Tubulo prossimale e distale
Aldosterone	Tubulo distale e dotto collettore
Ipokaliemia	Tubulo prossimale
PTH (cronico)	Tratto ascendente spesso, tubulo distale
<b>Ridotta secrezione di <math>\text{H}^+</math></b>	
<i>Primaria</i>	
Aumento della $[\text{HCO}_3^-]$ del LEC (+ pH)	Intero nefrone
Riduzione della $P_{\text{CO}_2}$ arteriosa	Intero nefrone
<i>Secondaria</i>	
Riduzione del carico filtrato di $\text{HCO}_3^-$	Tubulo prossimale
Espansione del volume del LEC	Tubulo prossimale
Ipoaldosteronismo	Tubulo distale e dotto collettore
Iperkaliemia	Tubulo prossimale
TH (acuto)	Tubulo prossimale

\*L'effetto sul tubulo prossimale è certo. Potrebbe anche regolare la secrezione di  $\text{H}^+$  in altri segmenti del nefrone.



## FUNZIONI ENDOCRINE DEL RENE

I reni hanno anche importanti funzioni endocrine, secernendo diversi ormoni ad azione sistemica, quali:

- *Renina*, per la regolazione della pressione arteriosa sistemica;
- *Eritropoietina*, principale regolatore dell'eritropoiesi;
- *Calcitriolo*, forma attiva della vitamina D3, importantissimo ormone regolatore del metabolismo del calcio.

L'apparato urinario è costituito dai reni, gli ureteri, la vescica e l'uretra.

### Controllo della minzione

È un riflesso nervoso che si attiva quando all'interno della vescica si è raccolta una quantità di urina tale da:

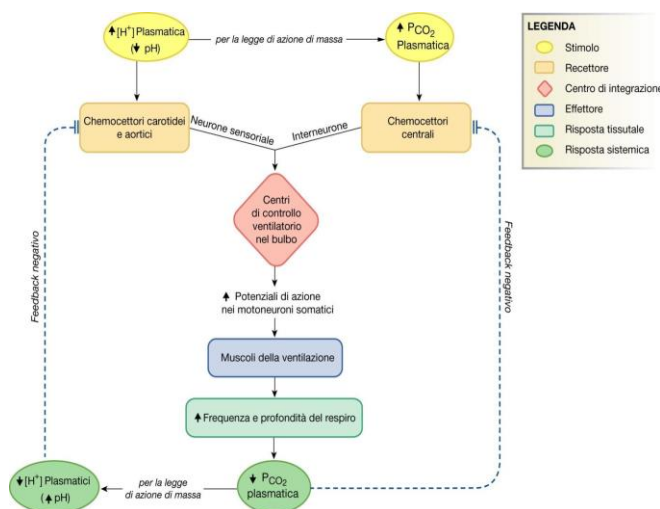
- Distendere le pareti della vescica;
- Stimolare i [recettori](#) dello stiramento presenti sulla stessa;
- Indurre lo stiramento dell'uretra posteriore.

La percezione della necessità di svuotamento della vescica si ottiene mediante la stimolazione dei sopra citati recettori dello stiramento che inviano impulsi - attraverso i [nervi spinali](#) S2, S3 ed S4 - al [midollo spinale](#) e alla corteccia sensoriale dove viene percepita la necessità di svuotamento. La minzione è sia volontaria (è possibile trattenere l'urina) che non, poiché vi è comunque un limite di stiramento.

## COMPENSAZIONE OMEOSTATICA DELLA DISIDRATAZIONE ESTREMA

Quando si ha una notevole riduzione del volume plasmatico (soprattutto negli anziani e nelle persone con scarsa idratazione), si attivano:

- Il sistema renina-angiotensina, con induzione di vasocostrizione riassorbimento dei liquidi;
- Barocettori carotidei e aortici;
- Recettori di volume atriali, che agiscono sui barocettori atriali e aortici e sull'ipotalamo (regolazione della temperatura corporea);



- CCCV che agisce sul cuore (con la sua attività di contrazione) e sulle arteriole (vasocostrizione).

Questo sistema ha, però, un limite: è un meccanismo omeostatico contro la disidratazione, ma se non si interviene si può non sopravvivere.

