

CAPITOLO 8.2

Processo di formazione dell'urina:

FILTRAZIONE GLOMERULARE

La filtrazione glomerulare è regolata dalle proprietà strutturali del corpuscolo renale e dalle pressioni (idrostatica ed oncotica) che si generano.

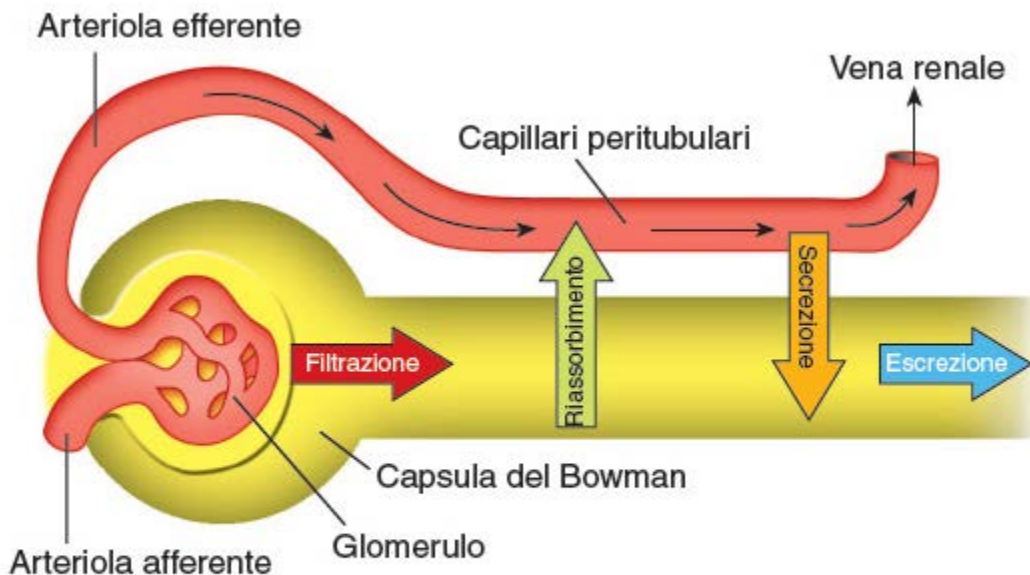


Figura 42.1 Schema dei processi che concorrono alla formazione dell'urina.

Filtrazione: movimento di acqua e soluti dai capillari glomerulari al lume del nefrone. Avviene solo nel corpuscolo renale, tra la parete dei capillari glomerulari e della capsula di Bowman. Si produce il filtrato.

Riassorbimento: movimento di acqua e soluti dal lume dei tubuli renali ai capillari peritubulari e vasa recta. Il filtrato viene recuperato nel sistema circolatorio.

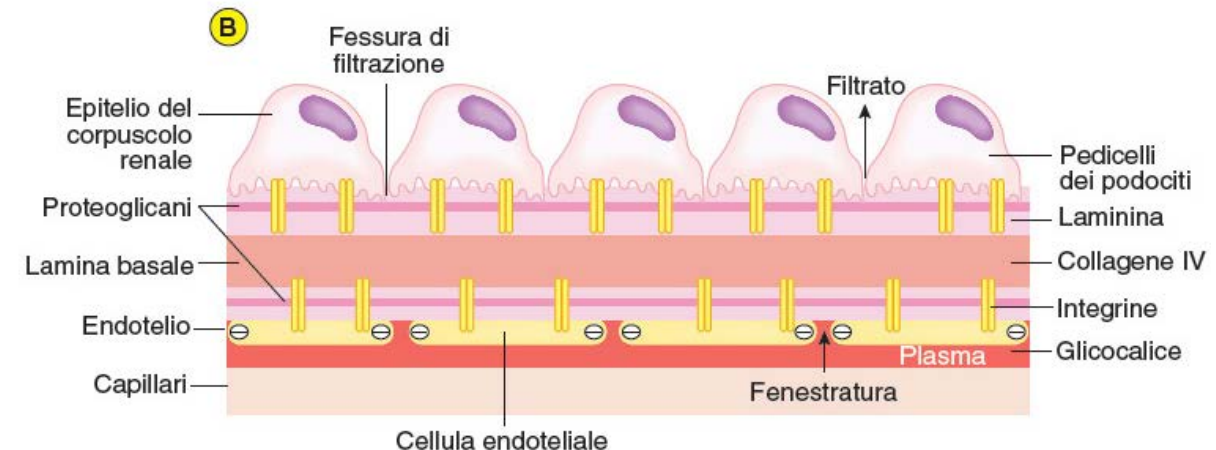
Secrezione: passaggio di soluti dai capillari al lume del tubulo renale (processo inverso al riassorbimento che aggiunge soluti al filtrato)

Escrezione urinaria =

**Filtrazione glomerulare –
Riassorbimento tubulare +
Secrezione tubulare**

IL CORPUSCOLO RENALE: FILTRAZIONE

Il plasma attraversa una barriera di filtrazione composta da: endotelio dei capillari glomerulari, lamina basale e strato di cellule epiteliali (podociti).



Endotelio dei capillari glomerulari: dotato di pori (70-100 nm) che favoriscono il passaggio di plasma durante la filtrazione. La superficie delle cellule endoteliali è rivestita di glicocalice, ricco di proteine cariche neg, che ostacolano il passaggio di proteine, ad es. albumina (ad es. la proteinuria è correlata ad un danno del glicocalice).

Lamina basale: Contiene laminina + proteoglicani (in periferia), conferisce carica negativa; collagene (strati centrali), funge da barriera.

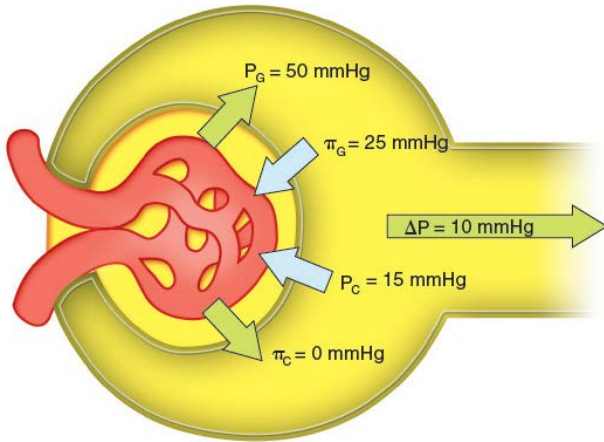
Podociti: circondano i capillari glomerulari. Hanno lunghe estensioni da cui originano i pedicelli. Le fenestrature (40 nm) tra i pedicelli formano un diaframma di filtrazione. I podociti inoltre rimuovono macromolecole e producono VEGF (vascular endothelial growth factor).

Tabella 42.1 Rapporti tra proprietà chimico-fisiche e filtrabilità glomerulare di alcune sostanze di interesse fisiologico.

Sostanza	Peso (Da)	Dimensioni (nm)	Coefficiente di filtrazione ($[X]_{\text{filtrato}}/[X]_{\text{plasma}}$)
Acqua	18,0	0,14	1,0
Na ⁺	23,0	0,13	1,0
Cl ⁻	35,4	0,16	1,0
K ⁺	39,1	0,16	1,0
Urea	60,0	0,18	1,0
HCO ₃ ⁻	61,0	0,14	1,0
Glucosio	180,0	0,36	1,0
Creatinina	113,1	0,45	1,0
Inulina	5500	1,48	0,98
HPO ₄ ²⁻	95,9	0,18	0,95
Mg ²⁺	24,3	0,10	0,80
Mioglobina	17.000	1,95	0,75
Ca ²⁺	40,1	0,13	0,58
Emoglobina	68.000	3,25	0,03
Albumina sierica	69.000	3,55	< 0,0005

La filtrazione del Ca²⁺ è ridotta perchè si lega a proteine plasmatiche

PRESSIONE DI FILTRAZIONE GLOMERULARE



$$\begin{aligned} P_F &= P_G + \pi_C - P_C - \pi_G = \\ &= 50 + 0 - 15 - 25 = \\ &10 \text{ (mm Hg)} \end{aligned}$$

P_G : pressione idrostatica glomerulare
 π_G : pressione oncotica glomerulare
 P_C : pressione idrostatica capsulare
 π_C : pressione oncotica capsulare

La pressione netta di filtrazione glomerulare P_F è il risultato di 4 forze (Starling):

P_G : pressione idrostatica dei capillari glomerulari = 50 mm Hg (favorisce filtrazione)

P_C : pressione idrostatica capsula di Bowman = 15 mm Hg (contrasta la filtrazione)

π_C : pressione oncotica capsula di Bowman = 0 (favorisce filtrazione)

π_G : pressione oncotica glomerulare = 25 mm Hg (contrasta la filtrazione)

Velocità di filtrazione glomerulare (VFG)

VFG, velocità di filtrazione glomerulare, si definisce come il volume di liquido filtrato dai glomeruli nell'unità di tempo:

$$\text{VFG} = K P_F = 125 \text{ ml/min}$$

(K : dipende dalla permeabilità barriera di filtrazione e dalla superficie per la filtrazione)

- **VFG può essere misurata tramite la clearance renale dell'inulina.**
- **VFG può variare in seguito a stimoli nervosi ed ormonali diretti alle arteriole afferenti ed efferenti**

CLEARANCE RENALE

VFG è un indice della funzionalità glomerulare e può essere misurato sperimentalmente tramite la CLEARANCE dell'inulina.

Clearance renale: volume di plasma che viene depurato da una sostanza nell'unità di tempo (minuto)

$$C_s = F_u * U_s / P_s \text{ (ml/min)}$$

P_s = concentrazione plasmatica del soluto s

F_u = flusso urinario

U_s = concentrazione urinaria del soluto s

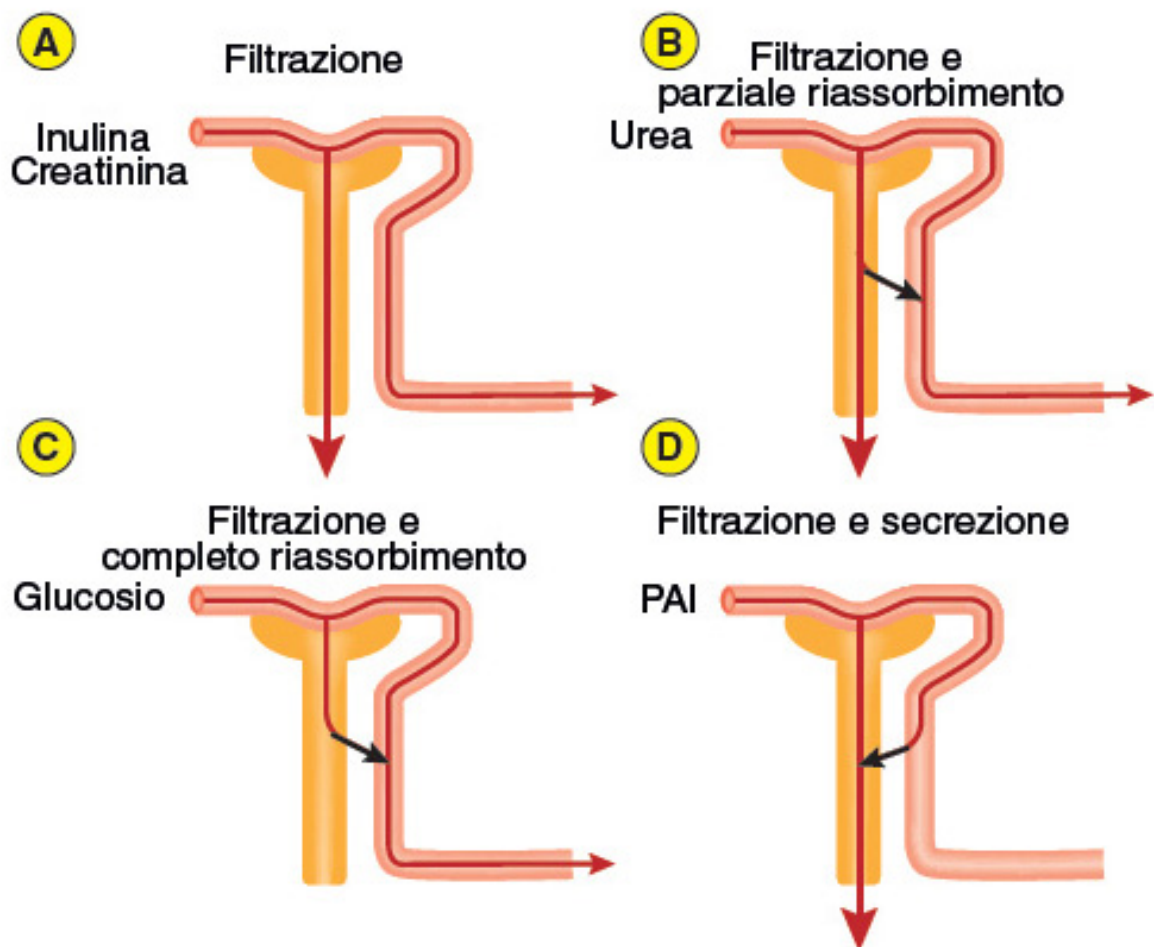
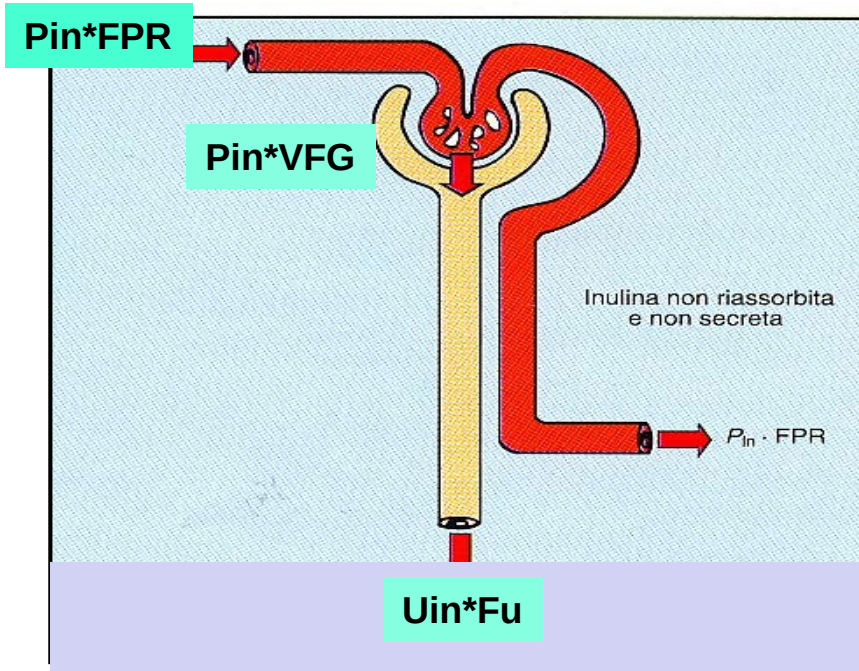


Figura 42.4 Schema che mostra il percorso di una sostanza filtrata dal glomerulo. (A) Inulina e creatinina sono sostanze filtrate, non riassorbite e non secrete. Il quantitativo escreto nell'urina nell'unità di tempo corrisponde al carico filtrato. (B) L'urea è filtrata e parzialmente riassorbita. (C) Il glucosio è filtrato e completamente riassorbito e non si ritrova nell'urina. (D) Il PAI (acido para-aminoippurico) è filtrato, secreto e completamente escreto.

Clearance dell'inulina: polisaccaride filtrato, non riassorbito né secreto (somministrato per via endovenosa): il carico filtrato viene escreto



P_{in} = [inulina]
plasmatica

U_{in} = [inulina] urina

F_u = flusso
urinario

Quantità filtrata = quantità escreta

$$P_{in} * VFG = U_{in} * F_u$$

$$C_{in} = F_u * U_{in} / P_{in} = VFG$$

- se una sostanza x ha $C_x < C_{in}$ significa che è riassorbita (Na^+ , Cl^- , glucosio)
- se $C_x > C_{in}$ la sostanza è secreta (K^+ , NH_3)

Clearance della creatinina (utilizzata nella pratica clinica per misurare VFG)

Proteina endogena che deriva dal metabolismo muscolare, non riassorbita

Quantità filtrata (minuto)=quantità escreta (minuto)

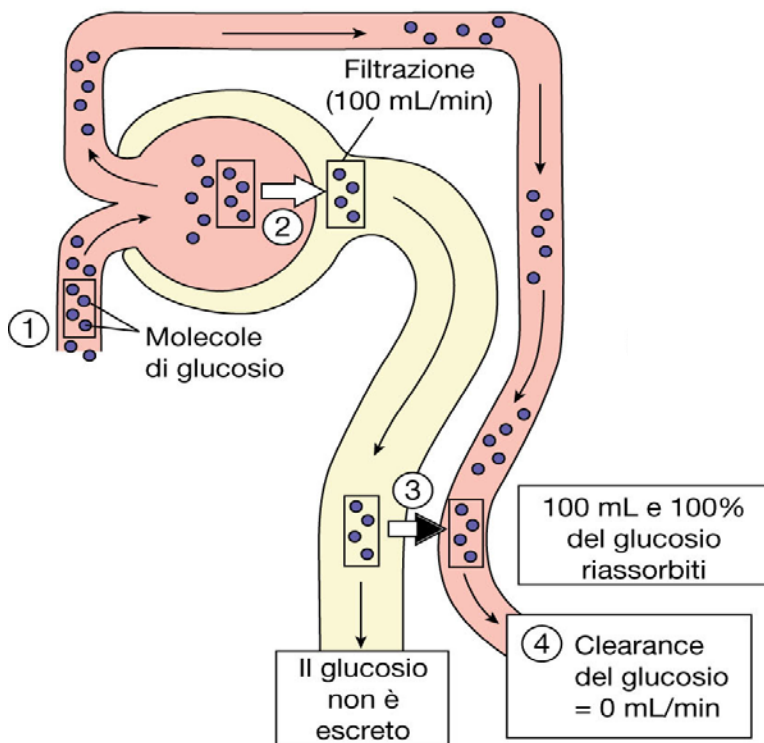
A differenza dell'inulina, il 10% è secreto dal tubulo (piccolo errore compensato da una sottostima della sua concentrazione nell'urina)

Clearance del glucosio

Completamente riassorbito

$$C_{\text{glu}} = F_u \cdot U_{\text{glu}} / P_{\text{glu}}$$

(a) Clearance del glucosio



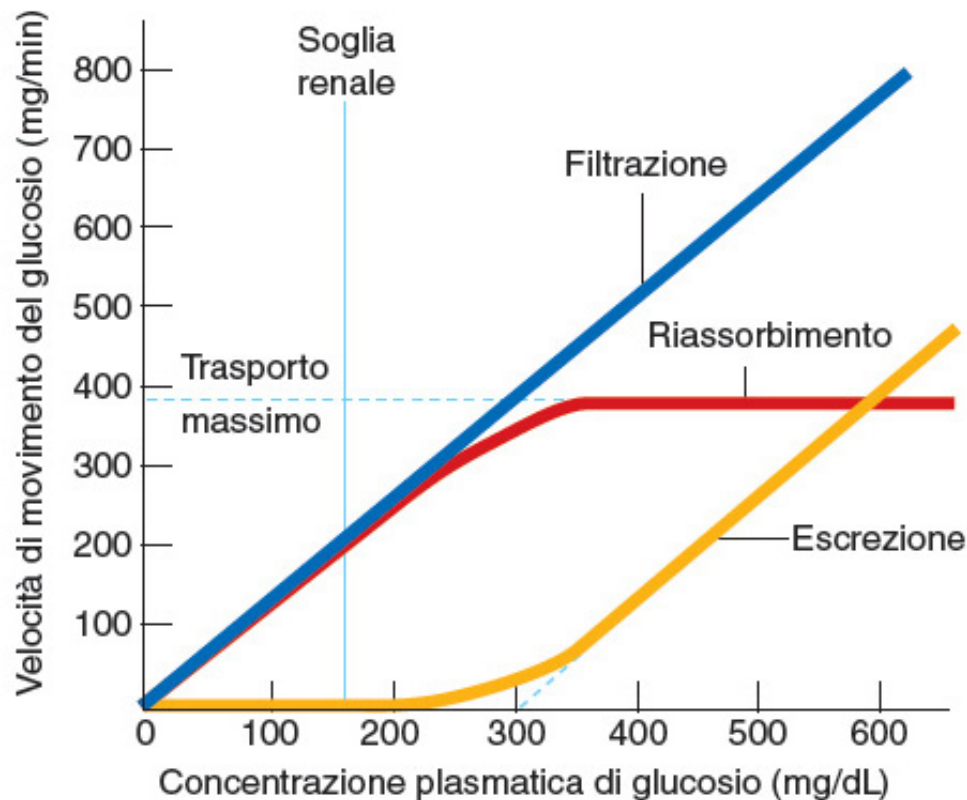


Figura 42.6 Trasporto di glucosio nel nefrone. La molecola è assente nell'urina fino al superamento della soglia renale. La sua presenza aumenta rapidamente dopo il raggiungimento del limite di trasporto massimo.

Superata la soglia renale, la capacità di filtrazione supera quella di riassorbimento perchè tutti i trasportatori sono saturati: il glucosio in eccedenza compare nelle urine (glicosuria, ad es. nel diabete mellito).

Clearance del PAI (acido para-ammino ippurico)

PAI: sostanza esogena filtrata dal glomerulo, non riassorbita, totalmente secreta (se somministrato a basse concentrazioni (0.1 mg/ml)

Il plasma che entra nel rene è ripulito dal PAI.

La clearance del PAI corrisponde al FPR, ovvero all'intero volume di sangue che passa nei reni nell'unità di tempo.

$$C_{\text{pai}} = F_u \cdot U_{\text{pai}} / P_{\text{pai}} = 590-650 \text{ ml/min} \\ = \text{FPR}$$

In alternativa alla clearance del PAI, per misurare il flusso plasmatico renale (FPR), si considera il flusso ematico renale (FER) , che corrisponde al 20% della gittata cardiaca, e lo si moltiplica per il complemento ad 1 dell'ematocrito (45%):

$$\text{FER} = 1.1 \text{ L/min}$$

$$\text{FPR} = \text{FER} \times (1 - 0.45) = 605 \text{ ml/min}$$

FRAZIONE DI FILTRAZIONE

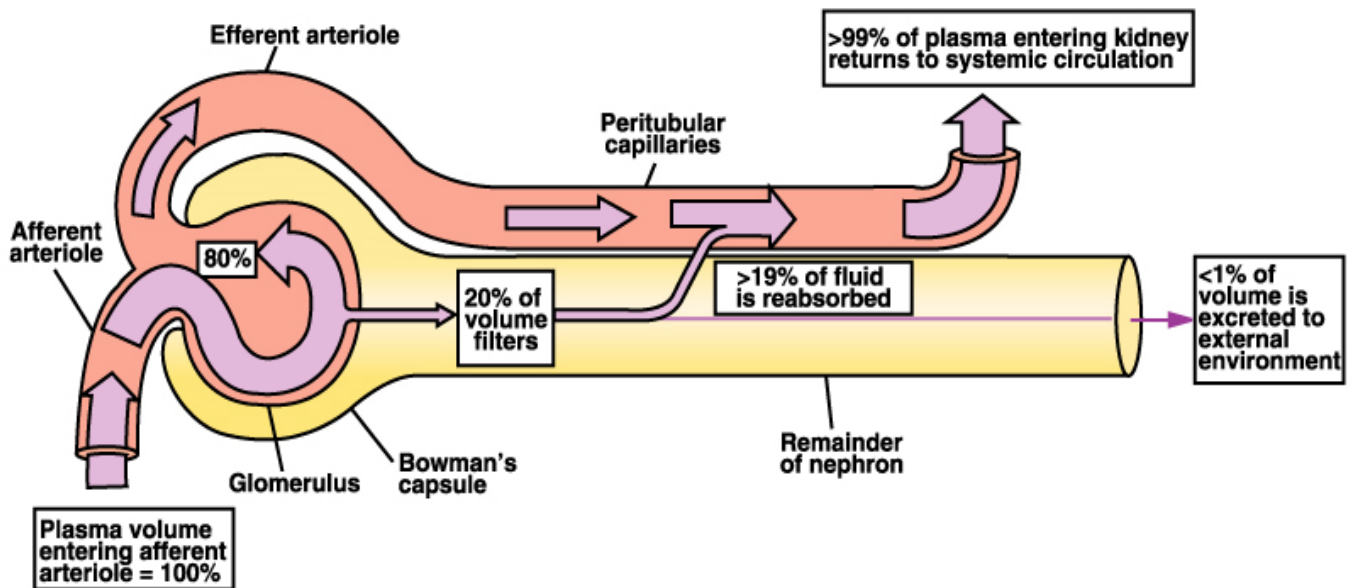
Il volume di plasma filtrato dai reni/unità di tempo è definito frazione di filtrazione, e dipende da VFG e FPR:

$$\text{frazione di filtrazione} = \text{VFG/FPR}$$

Ad es, se VFG= 125 ml/min (clearance inulina) e FPR (clearance PAI)=640 ml/min

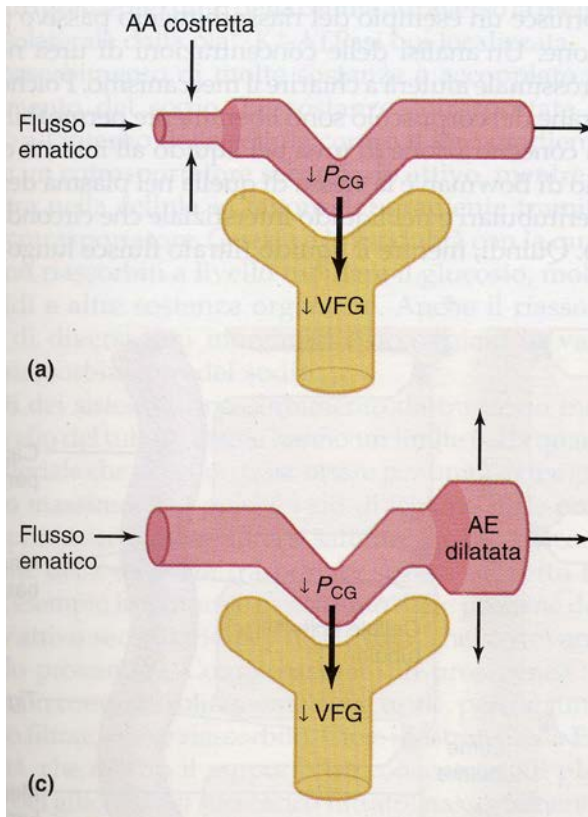
$$\text{VFG/FPR} = 125/640 = 0.19$$

NEI GLOMERULI VIENE FILTRATO ~20% DEL PLASMA CHE ATTRAVERSA I RENI.



- Il plasma non filtrato (80-81%) consente il flusso ematico alle arteriole efferenti
- Se tutto il plasma venisse filtrato, proteine plasmatiche e cellule ematiche si bloccherebbero nelle arteriole efferenti

VELOCITA' DI FILTRAZIONE GLOMERULARE



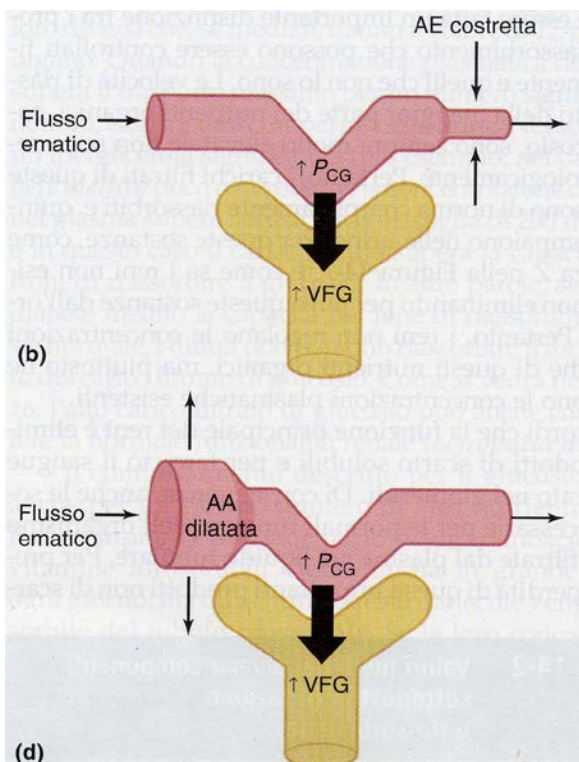
VFG DIMINUISCE se:

costrizione arteriola
AFFERENTE:

riduce PCG e quindi VFG

dilatazione arteriola
EFFERENTE:

riduce PCG e quindi VFG



VFG AUMENTA se:

costrizione arteriola
EFFERENTE:

aumenta PCG e quindi VFG

dilatazione arteriola
AFFERENTE:

aumenta PCG e quindi VFG

REGOLAZIONE DELLA VELOCITA' DI FILTRAZIONE GLOMERULARE

- Il rene mantiene costante il flusso renale e VFG anche se la pressione arteriosa varia (80-180 mm Hg).
- Questo meccanismo di autoregolazione intrinseca serve a proteggere il rene da sbalzi improvvisi di pressione arteriosa che potrebbero aumentare la pressione di filtrazione e danneggiare i capillari glomerulari.

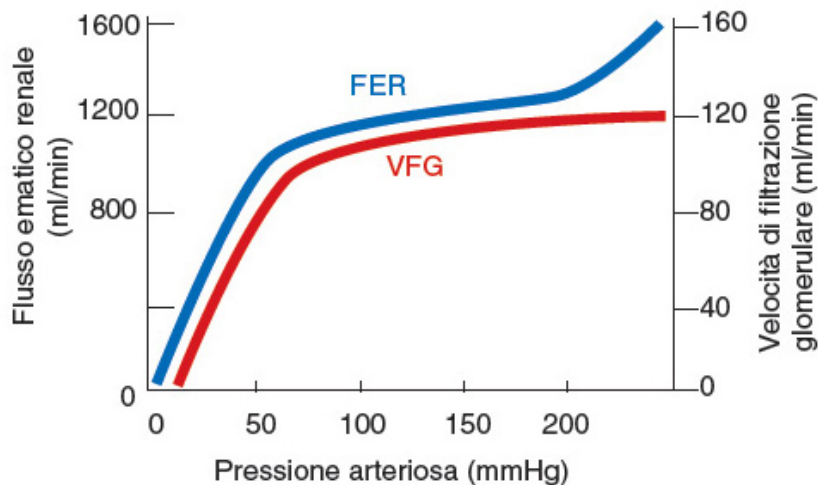
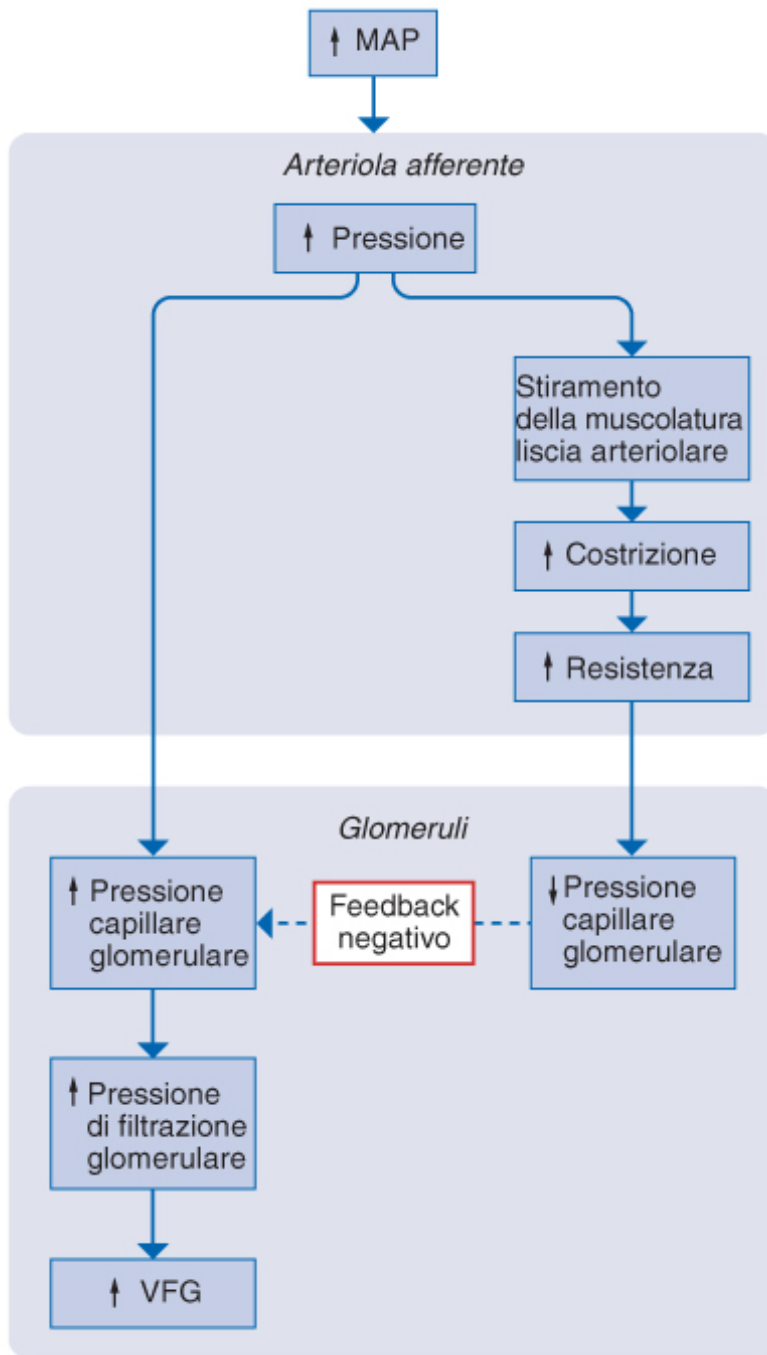


Figura 42.7 Regolazione della filtrazione glomerulare. Il flusso renale (FER) e la velocità di filtrazione glomerulare (VFG) rimangono costanti in caso di variazioni della pressione arteriosa media compresi tra 80 mmHg e 180 mmHg.

- l'autoregolazione della VFG avviene tramite 3 meccanismi:
 1. Regolazione miogenica
 2. Feedback tubule glomerulare
 3. Contrazione cellule mesangiali

1) REGOLAZIONE MIOGENICA, causata dalla contrazione riflessa del muscolo liscio arteriolare dopo lo stiramento.

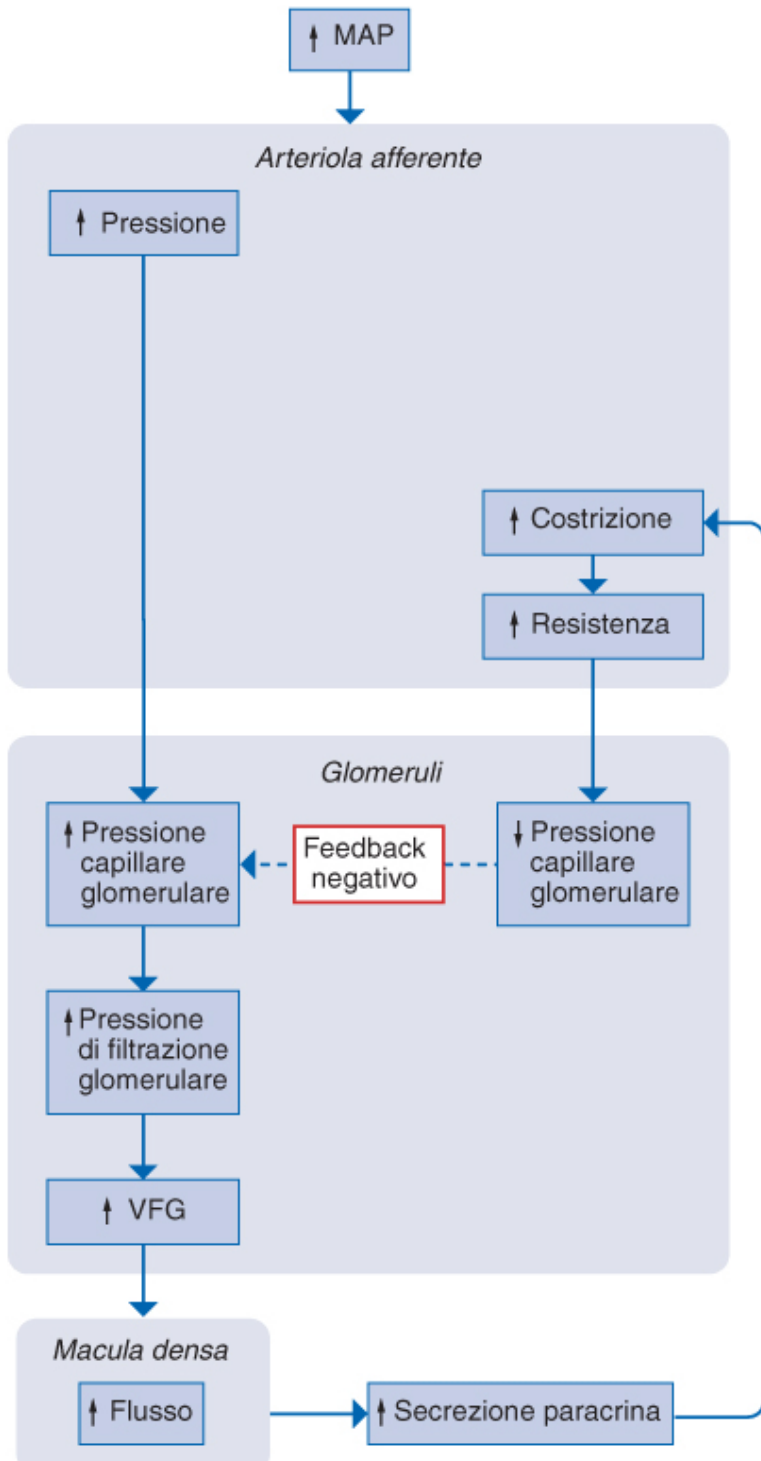


Se MAP (pressione arteriosa media) aumenta, i canali Ca^{2+} attivati da stiramento causano vasocostrizione.

Ne deriva una riduzione del flusso ematico renale che riporta VFG ai valori normali.

Se MAP diminuisce, l'arteriola afferente si vasodilata aumenta VFG.

2) FEEDBACK TUBULO GLOMERULARE



Se aumenta MAP e VFG, aumenta NaCl tubulare: le cellule della macula densa rilasciano ATP, poi convertito in adenosina.

Adenosina: sui recettori A1 della arteriola afferente causa vasocostrizione e questo riduce VFG.

Adenosina: sui recettori A1 delle cellule granulari (Sistema juxtaglomerulare) inibisce la secrezione di renina.

se MAP diminuisce, VFG diminuisce ed anche NaCl del liquido tubulare. Viene rilasciata meno adenosina, causando vasodilatazione dell'arteriola afferente e aumenta la secrezione di renina.

3) CONTRAZIONE CELLULE MUSCOLARI LISCE MESANGIALI

Sono cellule muscolari lisce che rivestono i capillari glomerulari.

L'aumento della MAP, produce dilatazione dei capillari glomerulari e stiramento delle cellule mesangiali, che rispondono con una contrazione.

VFG si reduce

Se MAP diminuisce, le cellule mesangiali si distendono, aumenta VFG.

CONTROLLO ESTRINSECO DELLA VFG

- **Controllo nervoso**

Se la Pa aumenta, i barocettori inibiscono il sistema nervoso simpatico e causano vasodilatazione sistemica.

Nel rene: l'arteriola efferente si vasodilata (causando riduzione della VFG), quella afferente è vasocostritta dalla regolazione miogenica.

Al contrario, in caso di emorragia (riduzione della Pa), i barocettori stimolano il simpatico producendo vasocostrizione sistemica.

Meccanico intrinseco

Meccanico estrinseco

