

- Il rene elimina acqua in eccesso attraverso l'escrezione di urina diluita
- Il rene trattiene acqua mediante l'escrezione di urina concentrata
- Il rene controlla l'osmolarità e la concentrazione del sodio extracellulare

La massima capacità di concentrazione dell'urina, da parte del rene, stabilisce il volume minimo di urina che deve essere escreto per eliminare dall'organismo i prodotti di scarto del metabolismo

- La quantità di soluti da eliminare corrisponde a circa **600 mOsm/dì**
- La capacità massima di concentrazione dell'urina è di **1200 mOsm/l**

Il volume minimo di urina, che può essere eliminato giornalmente (**volume obbligatorio**)

$$\frac{600 \text{ mOsm/dì}}{1200 \text{ mOsm/l}} = 0.5 \text{ l/dì}$$

Il processo di concentrazione o diluizione dell'urina, richiede l'escrezione indipendente di acqua e soluti.

- Quando l'urina è diluita, l'acqua è escreta in eccesso rispetto ai soluti.
- Quando l'urina è concentrata, i soluti sono escreti in eccesso rispetto all'acqua

La clearance totale dei soluti può essere espressa come clearance osmolare (C_{osm}), definita come il volume di plasma, che nell'unità di tempo, è depurato completamente dai soluti osmoticamente attivi presenti nel plasma.

$$C_{osm} = \frac{U_{osm} \times V}{P_{osm}} = \frac{600 \text{ mOsm/l} \times 1 \text{ ml/min}}{300 \text{ Osm/l}} = 2 \text{ ml/min}$$

La Clearance dell'acqua libera (C_{H_2O}) = $V - C_{osm}$

Una C_{H_2O} positiva indica escrezione di acqua in eccesso

Una C_{H_2O} negativa indica escrezione di soluti in eccesso

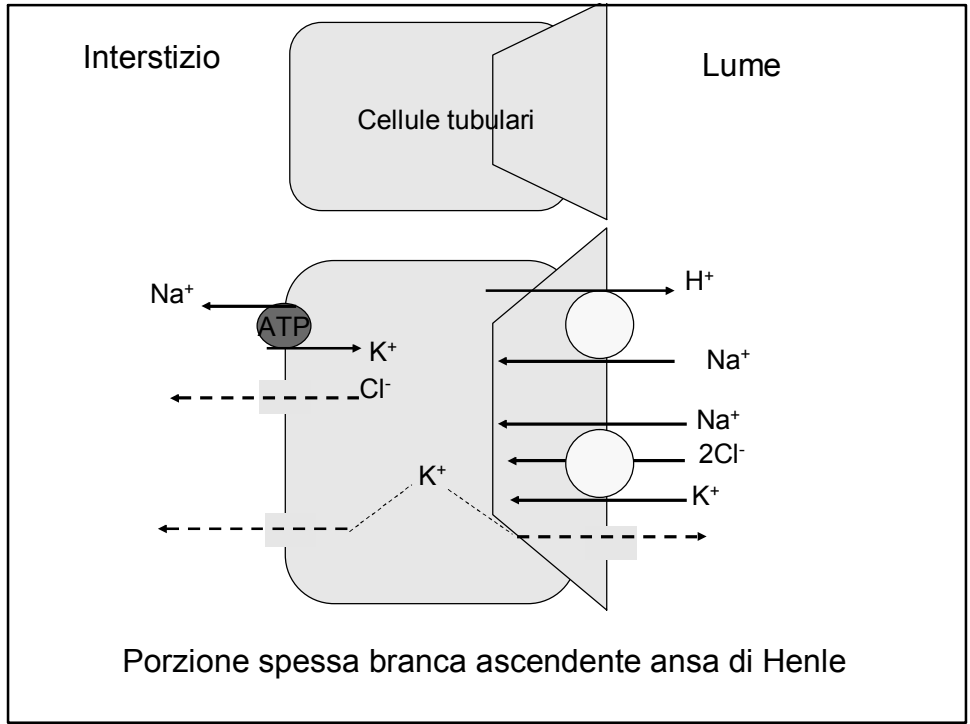
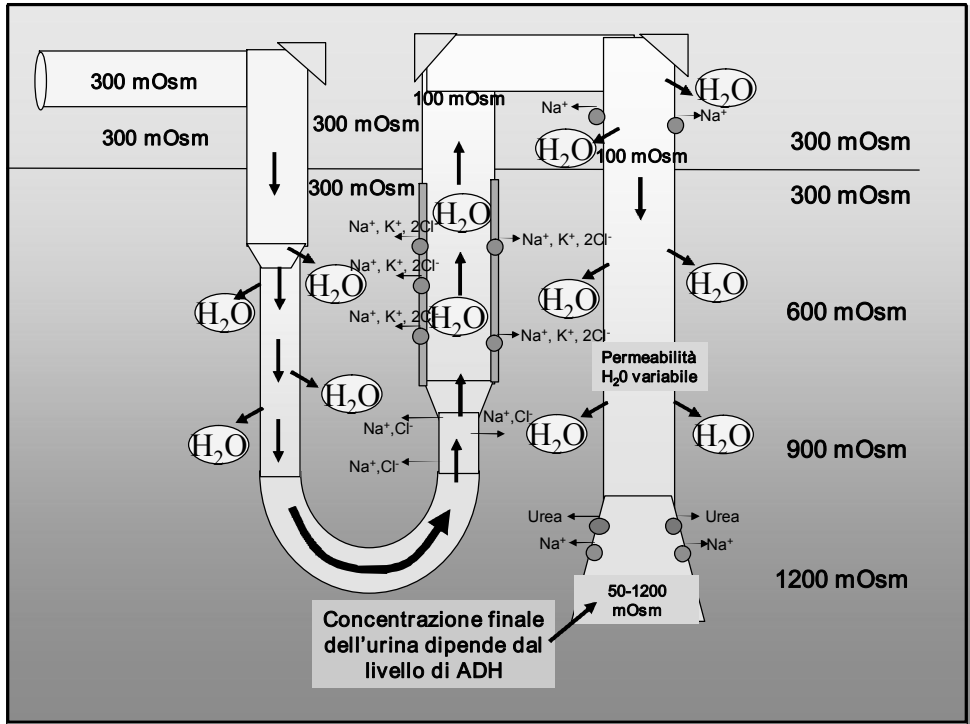
Le condizioni primarie per la formazione di urina concentrata sono:

- ❖ Alti livelli di ADH
- ❖ Elevata osmolarità dell'interstizio midollare

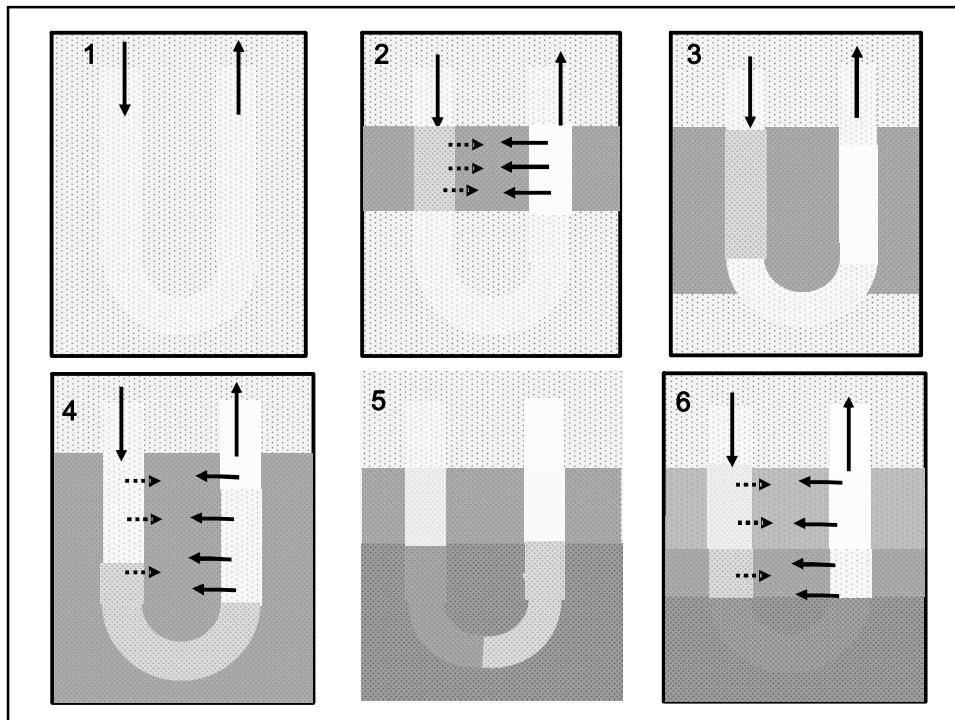
- La midollare diviene iper-osmotica attraverso meccanismi controcorrente, che dipendono dalla organizzazione anatomica dell'ansa di Henle (nefroni iuxtamidollari) e dei vasa recta, i capillari peritubulari della midollare renale.
- La midollare è iper-osmotica, perché accumula soluti in grande eccesso rispetto all'acqua.
- L'alta concentrazione di soluti nella midollare è mantenuta attraverso uno scambio bilanciato di soluti ed acqua

I principali fattori che contribuiscono alla creazione di una midollare iper-concentrata sono:

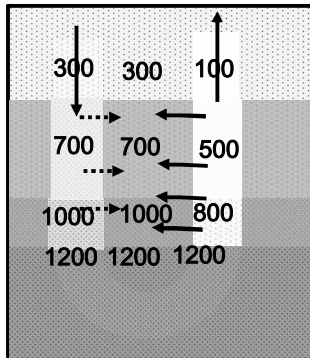
- Riassorbimento attivo di Na^+ e co-trasporto di Cl^- e K^+ dalla porzione spessa della branca ascendente dell'ansa di Henle nell'interstizio della midollare
- Impermeabilità della branca ascendente spessa all'acqua
- Trasporto attivo di ioni dai dotti collettori nell'interstizio midollare
- Diffusione passiva di grandi quantità di urea dai dotti collettori della midollare interna nell'interstizio midollare



<p>1</p> <p>↓ ↑</p> <p>300 300 300</p> <p>300 300 300</p> <p>300 300 300</p> <p>300 300 300</p> <p>↔</p>	<p>2</p> <p>300 400 200</p> <p>300 400 200</p> <p>300 400 200</p> <p>300 400 200</p> <p>↔</p>	<p>3</p> <p>400 400 200</p> <p>↔</p> <p>400 400 200</p> <p>↔</p> <p>400 400 200</p> <p>400 400 200</p>	
<p>Tubulo ripieno di liquido isoosmotico</p>	<p>La pompa crea un gradiente di 200mOsm</p>	<p>Si raggiunge equilibrio tra branca discendente ed interstizio</p>	
<p>4</p> <p>↓ ↑</p> <p>300 300 200</p> <p>300 300 200</p> <p>400 400 400</p> <p>400 400 400</p> <p>↔</p>	<p>5</p> <p>300 350 150</p> <p>300 350 150</p> <p>400 500 300</p> <p>400 500 300</p> <p>↔</p>	<p>6</p> <p>350 350 150</p> <p>↔</p> <p>350 350 150</p> <p>↔</p> <p>500 500 300</p> <p>500 500 300</p>	
<p>Flusso di liquido nuovo dal tubulo prossimale</p>	<p>La pompa crea un gradiente di 200 mOsm</p>	<p>Si raggiunge equilibrio tra branca discendente ed interstizio</p>	

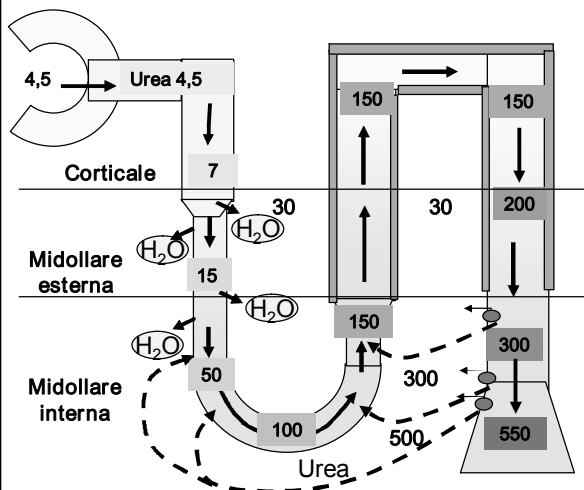


Dopo un tempo sufficiente questo processo intrappola gradualmente i soluti nella midollare e moltiplica il gradiente di concentrazione, inizialmente formato dall'attività della pompa ionica della porzione spessa della branca ascendente dell'ansa di Henle, fino a raggiungere un'osmolarità nella parte più profonda dell'interstizio di 1200 mOsm/l



NaCl riassorbito dalla branca ascendente dell'ansa di Henle si aggiunge continuamente a nuovo NaCl "moltiplicando" la concentrazione nell'interstizio della midollare

Contributo dell'urea alla creazione dell'iperosmolarità dell'interstizio midollare



La concentrazione dell'urea aumenta lungo il nefrone a causa del maggior riassorbimento di acqua.

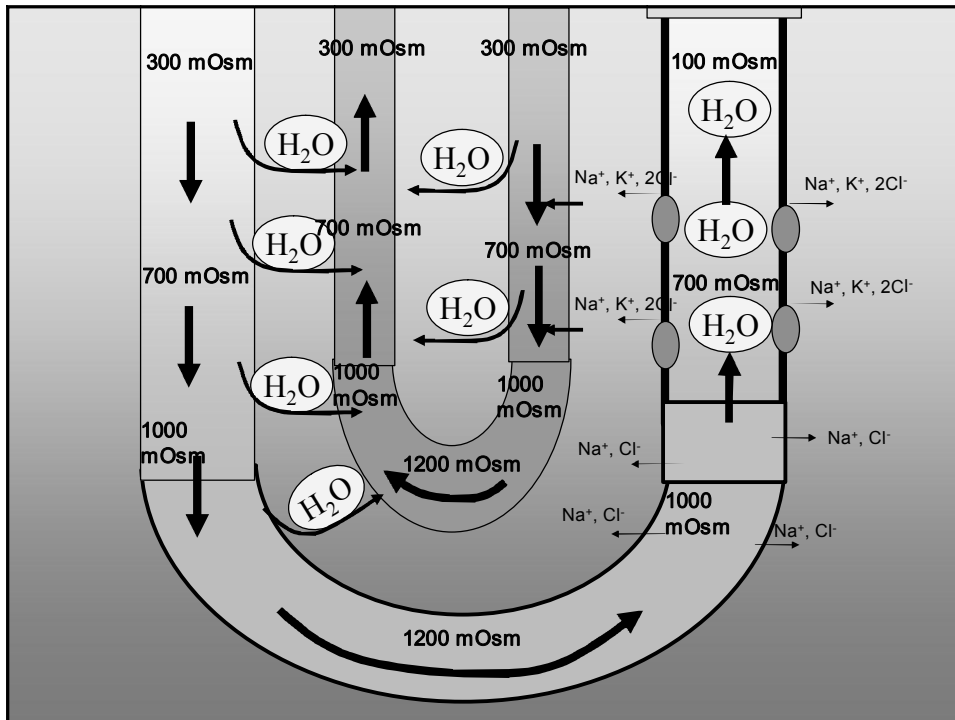
In presenza di elevati livelli di ADH, la concentrazione risulta fortemente elevata nel tubulo distale e collettore corticale, impermeabili all'urea. A livello del dotto collettore interno della midollare, la cui permeabilità all'urea viene aumentata dall'ADH, l'urea diffonde passivamente nell'interstizio.

Una parte di urea rientra nell'ansa di Henle. Il ricircolo nei tratti terminali del nefrone contribuisce ad aumentare la concentrazione dell'urea.

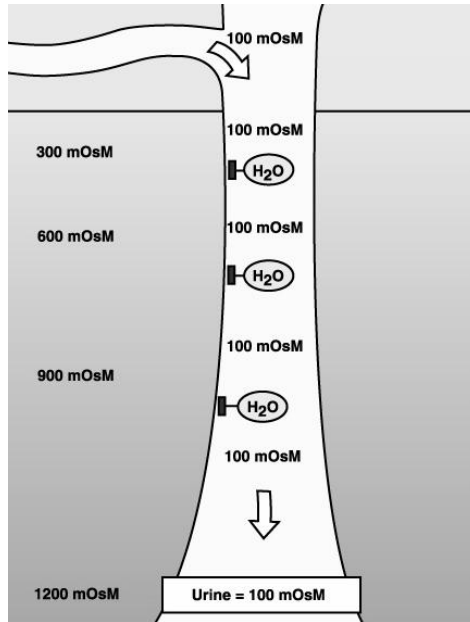
Il flusso ematico nella midollare contribuisce al mantenimento dell'iperosmolarità, minimizzando la perdita di soluti dall'interstizio perché:

- è solo il 2% del FER
- i vasa recta funzionano da scambiatori controcorrente

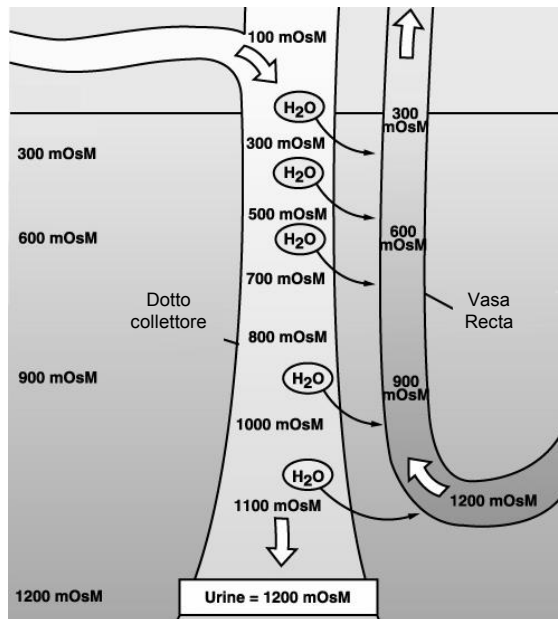
I vasodilatatori che aumentano il flusso midollare riducono la massima capacità di concentrazione dell'urina



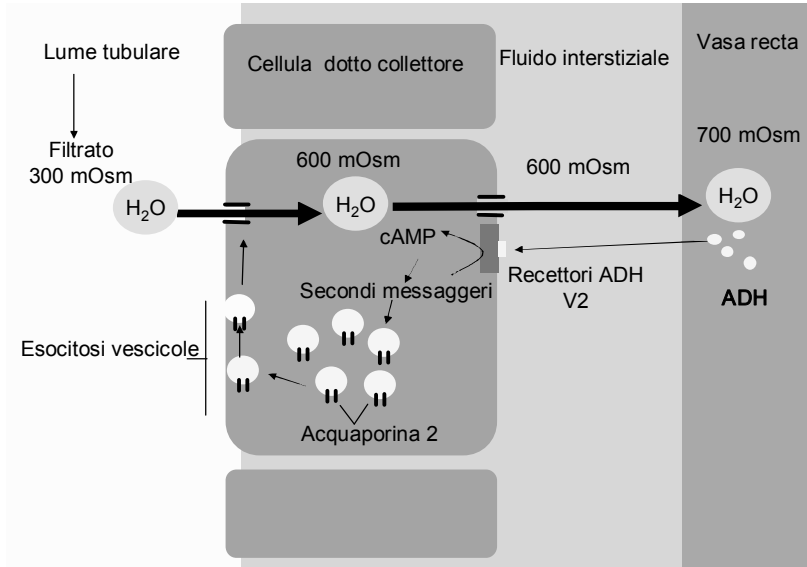
Bassa concentrazione ADH



Elevata concentrazione ADH

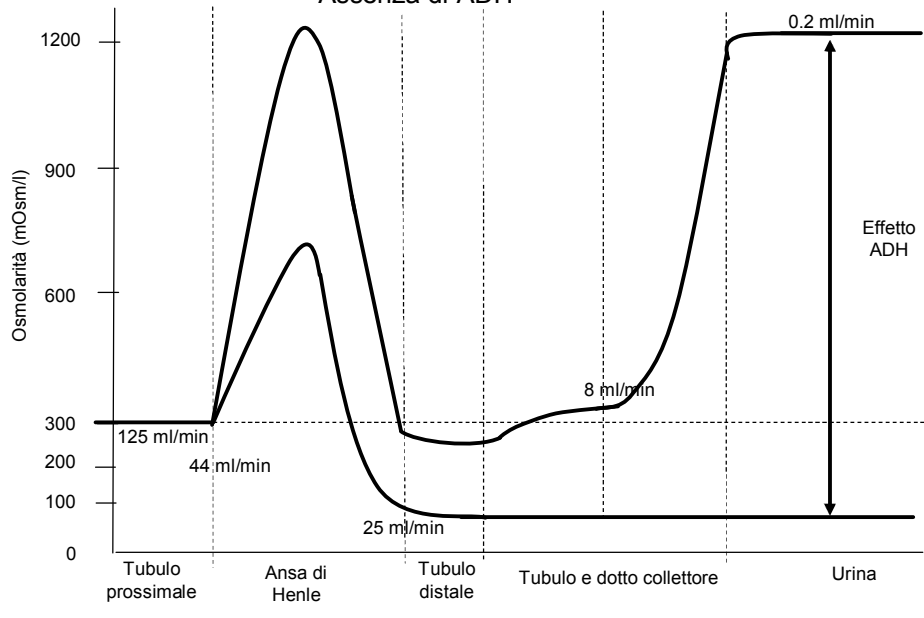


Meccanismo di azione dell'ADH ed aumento di permeabilità del tubulo distale e collettore all'acqua

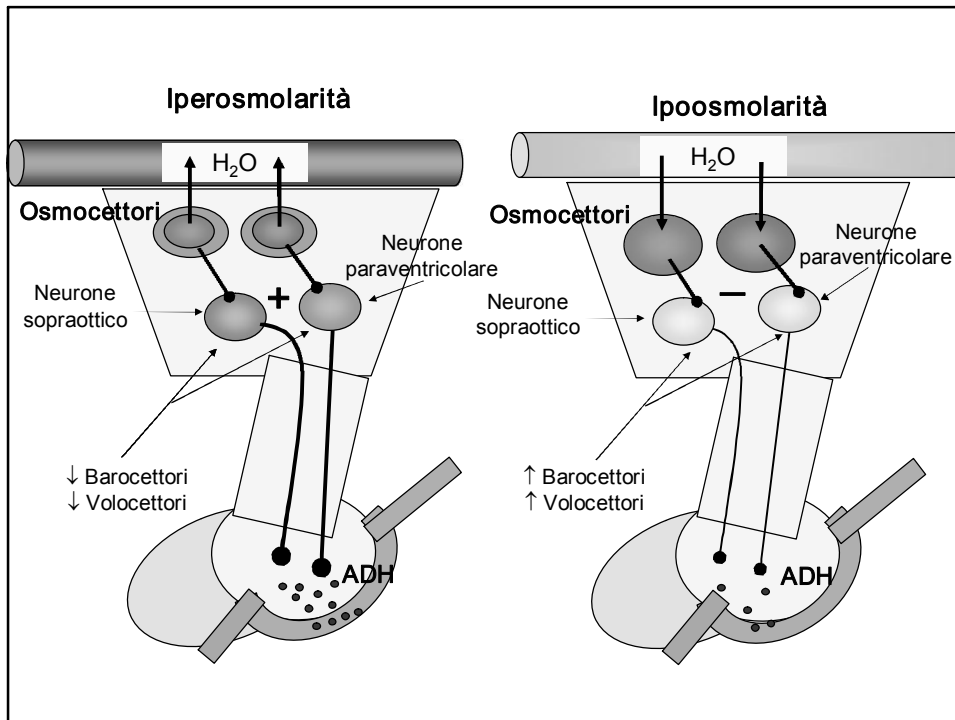
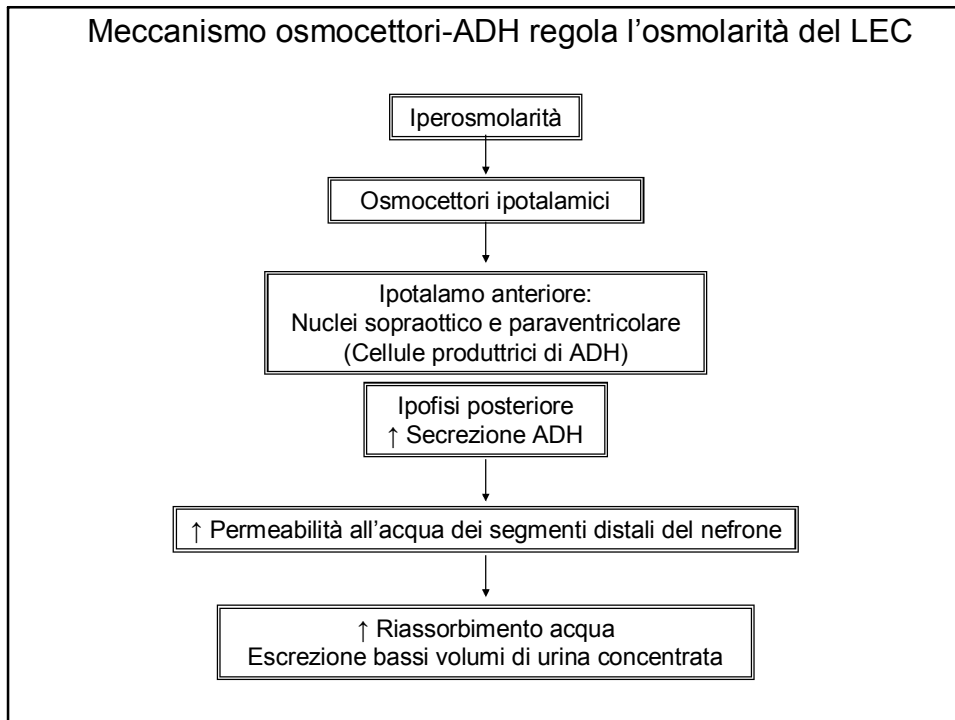


Modificazioni di osmolarità lungo il nefrone in condizioni di:

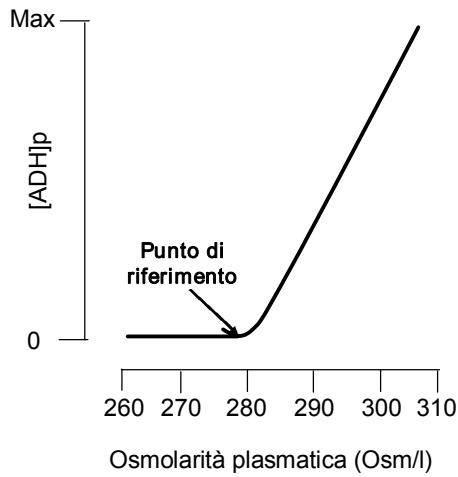
Elevati livelli di ADH —
Assenza di ADH —



Meccanismo osmocettori-ADH regola l'osmolarità del LEC



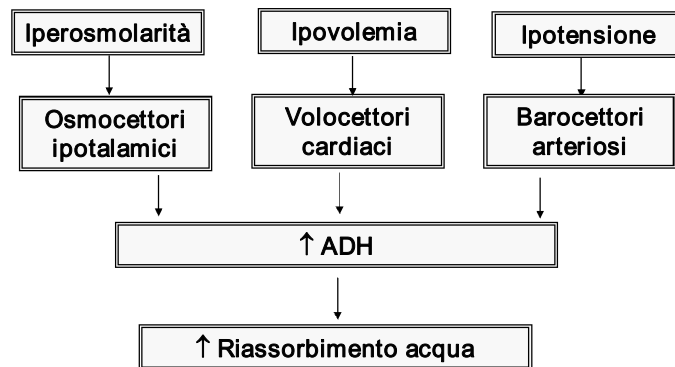
Controllo osmotico della secrezione di ADH



Si definisce **punto di riferimento** del sistema il valore di osmolarità plasmatica per il quale la secrezione di ADH inizia ad incrementare.

Varia da individuo ad individuo ed è determinato geneticamente (280-290 mOsm/l).

Variazioni del volume ematico e della pressione arteriosa possono modificare il punto di riferimento

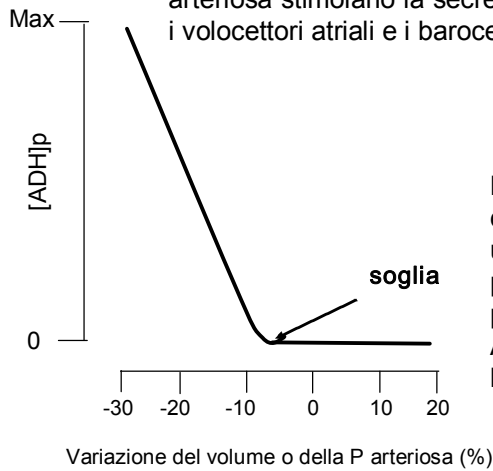


La secrezione di ADH è molto più sensibile a variazioni di osmolarità, che a variazioni paragonabili di volume ematico.

La liberazione di ADH è stimolata da droghe come la morfina e la nicotina ed è inibita dall'alcool

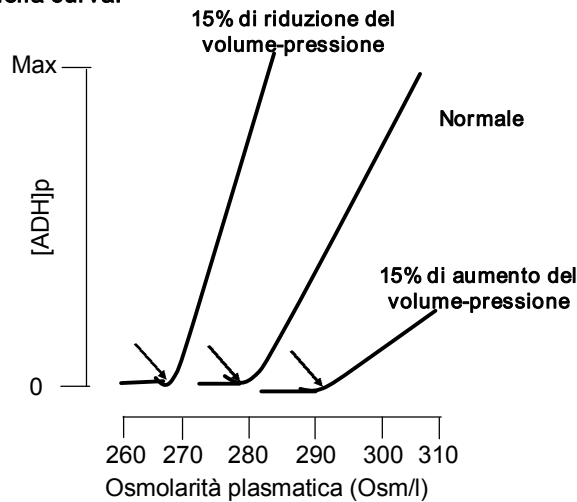
Controllo della secrezione di ADH da parte di variazioni di volume e pressione ematica

La riduzione di volume ematico o della pressione arteriosa stimolano la secrezione di ADH, attraverso i volocettori atriali e i barocettori arteriosi.



La sensibilità è inferiore a quella degli osmocettori, occorre infatti una variazione di volume o di pressione arteriosa del 5-10% per ottenere una secrezione di ADH mediata da volo- e barocettori.

Le variazioni del volume ematico e della pressione arteriosa, influenzano anche la risposta alle variazioni di osmolarità, **spostando il punto di riferimento e la pendenza della curva.**



Questo comportamento spiega perché, in un soggetto con collasso circolatorio, il rene continua a trattenere acqua, anche se la ritenzione di acqua riduce l'osmolarità dei liquidi corporei.

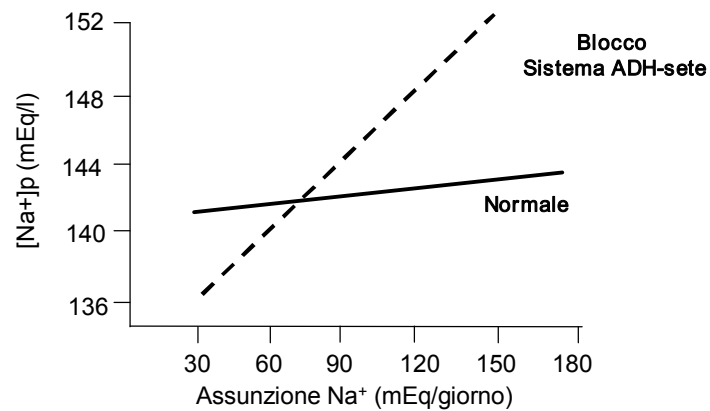
La maggior parte degli stimoli che provocano secrezione di ADH stimolano anche la **sete**, attivando il **centro della sete** (parete antero-ventrale del terzo ventricolo (area AV3V).

La sete è indotta da:

- Iperosmolarità del LEC (attraverso stimolazione dei neuroni del centro della sete)
- \downarrow Pa e \downarrow volume del LEC (attraverso segnali nervosi dai volocettori e barocettori)
- Angiotensina II (agisce sul centro della sete)
- Secchezza del cavo orale e delle mucose esofagee

Soglia della sete: Aumenti della concentrazione di Na^+ di 2 mEq/l rispetto al valore normale, attivano il meccanismo della sete

Il meccanismo osmocettori-ADH-sete controlla finemente la concentrazione di Na^+ e l'osmolarità del LEC



In assenza del sistema di feedback ADH-meccanismo della sete, non c'è controllo della concentrazione del Na^+ extracellulare e quindi dell'osmolarità del LEC