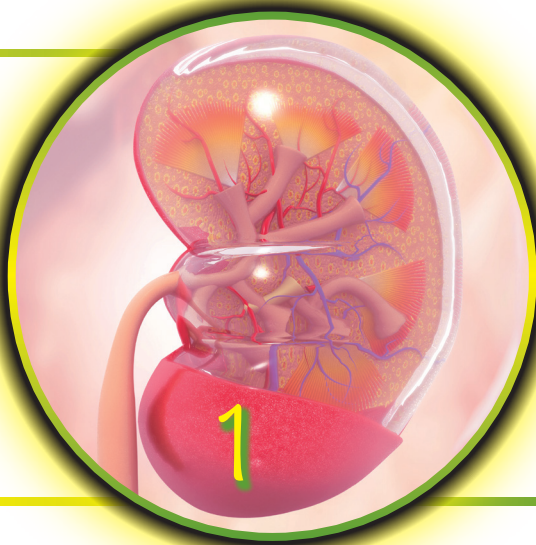


# Principi di anatomia e fisiologia del rene

Francesco Trepiccione, Giovanna Capolongo,  
Giovambattista Capasso



Il rene svolge funzioni emuntorie, metaboliche ed endocrine. Contribuisce, infatti, ad allontanare le sostanze esogene e i cataboliti endogeni, regola l'omeostasi corporea dell'acqua e dei soluti (elettroliti), l'equilibrio acido-base e il metabolismo minerale, interviene nel controllo della pressione arteriosa e nell'emoipoesi. In questo capitolo saranno trattati gli aspetti morfo-funzionali del rene e i meccanismi con cui questo organo assolve le principali funzioni fisiologiche.

## ANATOMIA

### CENNI DI ANATOMIA MACROSCOPICA

I reni sono organi retroperitoneali. Il polo superiore del rene sinistro si trova a livello della XII vertebra toracica, mentre il polo inferiore all'altezza della III vertebra lombare. Il rene destro giace in posizione un po' più caudale rispetto a questi punti di riferimento. Essi hanno una forma di fagiolo con il margine laterale convesso. Il margine concavo mediale rappresenta l'ilo renale, ove emerge il peduncolo renale, una struttura costituita dall'arteria e dalla vena renale, dai linfatici, da un plesso nervoso e dalla pelvi, che si continua con l'uretere. Nella maggior parte dei casi, nell'ilo renale si ritrovano soltanto un'arteria e una vena renale. Non rari sono, invece, i casi di vasi renali accessori. Spesso un'arteria renale accessoria può irrorare il polo inferiore. Altre volte, ramificazioni dell'arteria mesenterica superiore o di quella ovarica/testicolare possono fornire un'ulteriore irrorazione.

Al taglio longitudinale del rene si distinguono una regione laterale, la *corteccia* e una mediale, la *midollare* organizzata secondo strutture piramidali. La corteccia renale rappresenta la parte più vascolarizzata del parenchima ed è la sede unica dei glomeruli. Le caratteristiche ecografiche della corteccia renale sono un indice dell'integrità del parenchima renale e della sua funzionalità residua. La midollare è composta da 8-18 piramidi. La piramide renale è una regione triangolare con base alla giunzione cortico-midollare e apice rivolto verso la pelvi. Subito al di sotto della giunzione cortico-midollare si trova la *midollare esterna* in cui si collocano il sistema tubulare dell'ansa di Henle e il sistema vascolare dei *vasa recta*. L'apice della piramide è anche noto come *papilla renale* o *midollare interna*. La papilla renale comprende le porzioni più profonde dell'ansa di Henle e dei *vasa recta*, nonché i tratti terminali del dotto collettore. All'estremità della papilla renale si individua un'area detta *zona cribrosa* per la presenza di 10-25 piccole aperture che rappresentano l'emergenza dei dotti collettori o di Bellini nei calici renali. La piramide renale è una complessa struttura che garantisce un milieu interstiziale a osmolarità crescente in senso cortico-midollare (300-1200 mOsm/kg H<sub>2</sub>O), fondamentale per i meccanismi di concentrazione dell'urina. Dalla papilla renale l'urina è raccolta nelle vie escretrici. I calici renali sono organizzati in due o tre ordini dalle papille verso la pelvi. La pelvi renale si continua poi nell'uretere attraverso il giunto pielo-ureterale. Anomalie morfologiche di questa zona sono spesso responsabili di forme di calcolosi unilaterale.



## VASCOLARIZZAZIONE

Le arterie renali nascono dall'aorta al di sotto dell'emergenza dell'arteria mesenterica superiore e forniscono ai reni il 25% circa della gittata cardiaca. L'arteria renale si divide in rami segmentari che forniscono ai rispettivi segmenti un'irrorazione di tipo terminale. Le arterie segmentarie si dividono in rami interlobari che penetrano nel parenchima e danno origine alle arterie arcuate e alle arterie interlobulari. Da qui nascono le arteriole afferenti glomerulari e la "rete mirabilis capillare" che costituisce la parte vascolare del glomerulo. Dall'arteriola efferente dei glomeruli corticali origina la rete capillare peritubulare; mentre dall'arteriola efferente dei glomeruli iuxta-midollari originano le arterie rette che penetrano nella midollare, raggiungono l'apice della piramide e si ripiegano assumendo una forma a U e procedendo parallele alle anse di Henle. I *vasa recta* drenano nelle vene arciformi e interlobari che confluiscono nelle vene segmentarie. Queste ultime, infine, si uniscono a formare la vena renale.

## STRUTTURA DEL NEFRONE

Il nefrone è l'unità morfologica e funzionale del rene. Dal punto di vista anatomico ogni nefrone consta di un glomerulo e di un apparato tubulare complesso che confluisce nel dotto collettore. In quest'ultimo giunge la preurina dai singoli nefroni prima di entrare nelle vie escretrici. Dal punto di vista funzionale, invece, il dotto collettore è ancora considerato parte del nefrone.

Il rene adulto origina dal metanefro. Il mesenchima metanefrico dà origine alla gran parte del parenchima renale (glomeruli e struttura tubulare, escluso il dotto collettore). Sin dalla quinta settimana di gestazione il mesenchima metanefrico è invaso dalle diramazioni del tessuto epiteliale della gemma ureterale. Questa struttura deriva dalla porzione terminale dei dotti di Wolff, da cui originano le vie escretrici e gonadiche. Le diramazioni epiteliali della gemma ureterale danno origine ai dotti collettori. Pertanto il nefrone, deriva da due tessuti diversi. L'origine embriologica del rene adulto assume grande rilevanza in quanto recentemente si ritiene che due nicchie di cellule progenitrici renali (staminali) risiedano rispettivamente nella corteccia e nella midollare renale.

Nel dettaglio il nefrone è costituito dal corpuscolo glomerulare o del Malpighi, dal tubulo contorto prossimale, dall'ansa di Henle, dal tubulo contorto distale e dal tubulo connettore, prima di continuarsi nel dotto collettore. Questi singoli segmenti del nefrone hanno una morfologia singolare che predispone alla loro specifica funzione.

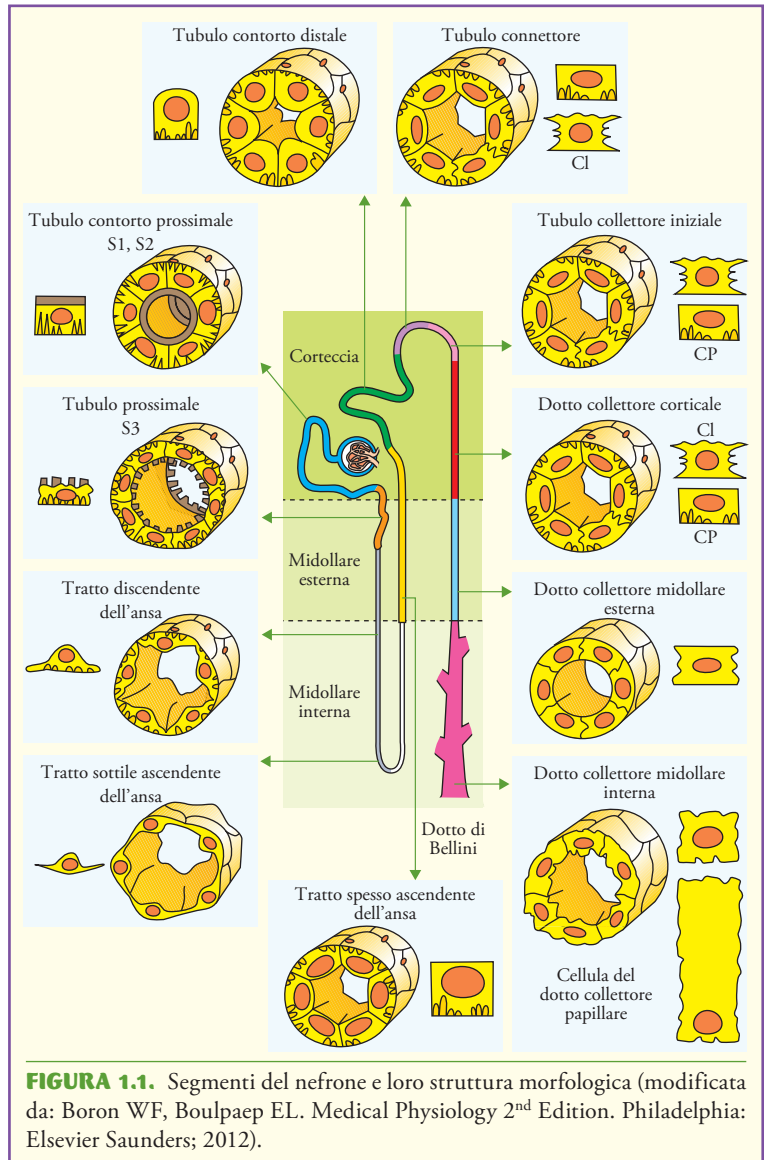
Il *glomerulo* è costituito da un ciuffo di capillari interposti tra l'arteriola afferente ed efferente, rispettivamente. Il plasma passa attraverso la barriera glomerulare costituita dall'endotelio capillare, la membrana basale glomerulare e l'epitelio viscerale della capsula di Bowman rappresentato dai *podociti*. Queste cellule hanno un ampio corpo cellulare con proiezioni citoplasmatiche periferiche, chiamate *pedicelli*, che si estendono nello spazio di Bowman ed entrano in diretto contatto con la membrana basale. Il rivestimento parietale dello spazio di Bowman entra in contatto con il mesangio a livello del polo vascolare del nefrone, dove l'arteriola afferente entra nel glomerulo e quella efferente ne esce, e si continua con le cellule del tubulo prossimale, invece, a livello del polo urinario alla parte opposta. Queste cellule parietali sono state indicate come reservoir di elementi staminali in grado di rigenerare il danno podocitario. Lo spazio tra questi due strati epiteliali è detto spazio urinario o di Bowman. Se gli elettroliti superano il filtro glomerulare senza alcun ostacolo, le altre molecole superano il filtro glomerulare in rapporto alle loro dimensioni e alla carica. Le cellule endoteliali dei capillari glomerulari sono distanziate tra di loro da fessure dette pori (500-1.000 Å di diametro), cui corrispondono gli spazi compresi tra i pedicelli dell'epitelio viscerale. La barriera di filtrazione principale è, però, costituita dalla membrana basale. Sia sulla superficie delle cellule endoteliali che sulla membrana basale sono fissate *glicoproteine* a carica negativa che limitano la filtrazione di macromolecole cariche negativamente, in particolare proteine, e facilitano il passaggio di molecole a carica positiva. La dimensione cut-off non è assoluta e la resistenza alla filtrazione inizia a circa 10.000 Da ed è virtualmente completo a 40-50.000 Da, che equivalgono alla dimensione dell'albumina. Il *mesangio*, costituito da cellule e

matrice, si trova interposto tra i capillari e svolge un ruolo di supporto. Le cellule mesangiali specializzate hanno proprietà contrattili che permettono la regolazione della circolazione sanguigna glomerulare e possono così modificare la superficie capillare preposta alla filtrazione.

Il *tubulo renale* è costituito da cellule epiteliali con caratteristiche varie a seconda dei singoli segmenti del nefrone (Fig. 1.1). Questo epitelio presenta caratteristiche tipicamente riassorbitive (alto *brush-border*) lungo il tubulo contorto prossimale, assume una struttura appiattita lungo i tratti sottili dell'ansa di Henle, fino a essere cilindrico e poi cubico progressivamente lungo il tratto ascendente spesso, il tubulo contorto distale e il dotto collettore. L'epitelio tubulare non svolge solo un ruolo di rivestimento del tubulo renale, ma partecipa con meccanismi di riassorbimento e secrezione alle fondamentali funzioni omeostatiche del rene e alla formazione finale di urina. Il passaggio di sostanze dal sangue al liquido tubulare e viceversa è direzionale. Ciò si realizza perché la cellula tubulare è polarizzata: la membrana a contatto con il liquido tubulare (luminale o apicale) ha proprietà diverse da quella rivolta verso i capillari circostanti (peritubulare o basolaterale). Le *tight junction*,

tra le cellule tubulari adiacenti, garantiscono la polarità dell'epitelio. Allo stesso modo alcune proteine di membrana specializzate sono deputate al trasporto di sostanze all'interno o all'esterno della cellula, per cui si ottiene un movimento direzionale attraverso la cellula (*movimento transcellulare*).

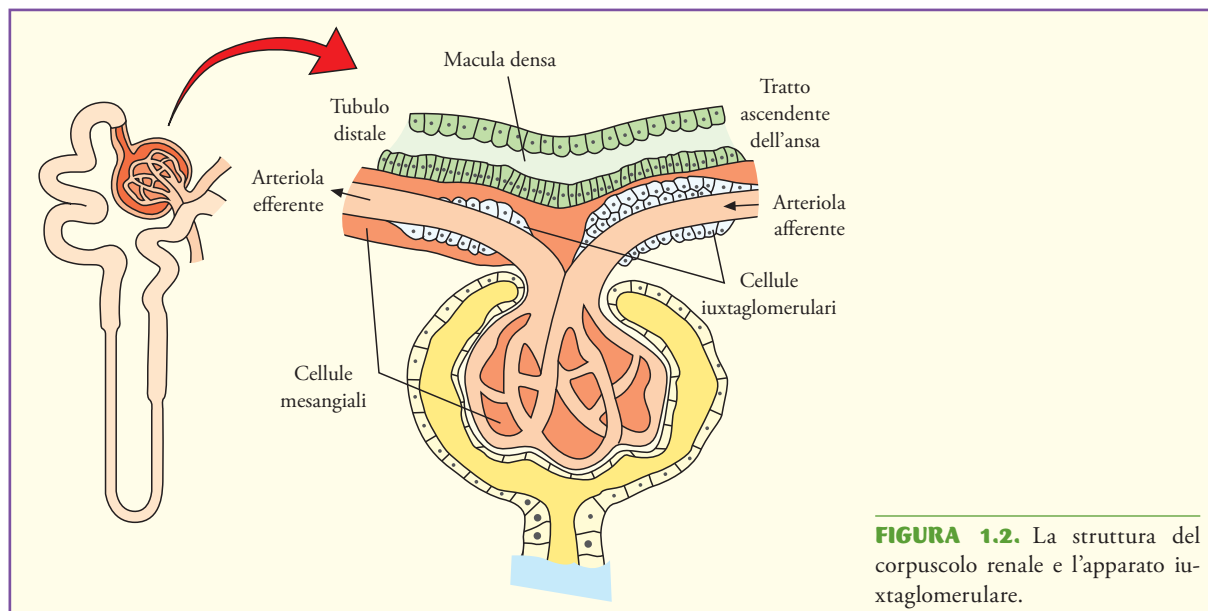
Il *tubulo prossimale* è altamente permeabile all'acqua e attraverso il suo epitelio non viene stabilito un gradiente osmotico significativo (in grandezza). Nel ratto, abbastanza rappresentativo della specie dei mammiferi, il tubulo prossimale, è composto da tre sotto-segmenti, S1, S2 e S3. La porzione S1 è la parte iniziale del tubulo contorto prossimale (TCP) e presenta cellule ricche di mitocondri (concentrati in prossimità della membrana basolaterale, indice del fabbisogno energetico delle cellule per le attività di trasporto) e vacuoli lisosomiali. Queste cellule sono dotate di microvilli (*brush-border*) sulla superficie della membrana apicale che forniscono una vasta area di assorbimento per acqua ed elettroliti. Il segmento S2 costituisce il resto del TCP ed è rivestito da cellule di aspetto simile a quelle di S1, ma con un minor numero di microvilli in superficie. Queste porzioni del tubulo prossimale sono responsabili della maggior parte dell'assorbimento di  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  e  $\text{HCO}_3^-$ , fosforo e del riassorbimento quasi esclusivo di glucosio, aminoacidi e proteine di piccole dimensioni. Queste differenze nella struttura delle cellule da S1 a S3 riflettono le modifiche nell'attività di trasporto, quantitativamente maggiore in S1 e S2 rispetto a S3. I segmenti S2 e S3 sono anche i principali



**FIGURA 1.1.** Segmenti del nefrone e loro struttura morfologica (modificata da: Boron WF, Boulpaep EL. Medical Physiology 2<sup>nd</sup> Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012).

siti di secrezione di acidi organici deboli e basi, tra cui l'acido urico, la maggior parte dei diuretici e dell'acido para-aminoippurico (PAI), il marcatore esogeno utilizzato per stimare il flusso ematico renale. I segmenti S1 e S2 si differenziano, inoltre, per l'inversione della differenza di potenziale transtubulare che si realizza nella transizione tra i due. Il segmento S1 è prevalentemente lume negativo (-2 mV) per l'espressione sulla membrana luminale di trasportatori del sodio elettrogenici (trasportatore sodio/glucosio, prevalentemente); il segmento S2, invece, ha un potenziale lume positivo (+2 mV) per lo più dovuto a una maggiore concentrazione di cloro e a una riduzione di quella del glucosio e degli aminoacidi. Il prevalente riassorbimento di  $\text{Cl}^-$  che si verifica a questo livello, insieme alla maggiore permeabilità dell'epitelio tubulare al  $\text{Cl}^-$  rispetto al  $\text{HCO}_3^-$ , giustifica la differenza di potenziale lume positivo. Ci sono differenze di specie nell'ultima porzione retta (S3) del tubulo prossimale. Il TCP oltre a partecipare attivamente all'omeostasi idrica, salina e di regolazione dell'equilibrio acido-base, svolge funzioni metaboliche fondamentali, quali l'ammoniogenesi, la gluconeogenesi e funzioni endocrine come la conversione della 25 (OH) vitamina D nella sua forma attiva 1-25 (OH) $_2$ -vitamina D. Per queste caratteristiche, le cellule del tubulo prossimale presentano proprietà biochimiche simili a quelle delle cellule epatiche e questo segmento viene considerato una sorta di "piccolo fegato" nell'ambito delle funzioni metaboliche del nefrone. Cellule simili ai fibroblasti, disseminate nell'interstizio corticale sono in grado di sentire le variazioni della pressione di  $\text{O}_2$  e di stimolare pertanto il rilascio di eritropoietina. I sensori dell' $\text{O}_2$  sono costituiti dai fattori di trascrizione inducibile dall'ipossia HIF1 e HIF2, rispettivamente espressi nelle cellule epiteliali tubulari e in quelle interstiziali. Questi mediano cambiamenti metabolici e funzionali per migliorare il flusso di  $\text{O}_2$  che arriva al rene. Nuovi stimolanti dell'eritropoiesi si basano sulla regolazione dell'attività di HIF.

L'ansa di Henle, grazie alla sua struttura, assicura il meccanismo di concentrazione controcorrente. È costituita da un braccio discendente sottile, altamente permeabile all'acqua (*leaky*), e uno ascendente sostanzialmente impermeabile. Il braccio ascendente dell'ansa di Henle si compone dal tratto sottile e dal tratto spesso ascendente. I tratti sottili dell'ansa di Henle svolgono un ruolo chiave nel meccanismo di ricircolo dell'urea. Il tratto spesso ascendente (TAL) partecipa in primo luogo al riassorbimento dei soli elettroliti ed è pertanto conosciuto anche come segmento diluente. Questo riassorbimento di elettroliti, disgiunto dall'acqua, è fondamentale alla generazione della differenza osmolalità interstiziale e del meccanismo di moltiplicazione controcorrente. La regione del TAL che si interpone tra le due arteriole afferente ed efferente del glomerulo è nota come *macula densa*. Questa porzione, pur presentando le caratteristiche cellulari specifiche del TAL (espressione luminale del cotrasporto  $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ , NKCC2) è costituita da un epitelio più alto.



**FIGURA 1.2.** La struttura del corpuscolo renale e l'apparato iuxtaglomerulare.





La macula densa, insieme alle cellule endoteliali dell'arteriola afferente e a quelle mesangiali dell'interstizio perivascolare dello spazio iuxta-vascolare, formano l'*apparato iuxta-glomerulare* (Fig. 1.2). Quest'apparato è fondamentale per la regolazione della pressione arteriosa sistemica. Una riduzione della pressione arteriosa a livello dell'arteriola afferente induce l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e quindi un effetto ipertensivante. Una riduzione e/o aumento della concentrazione di sodio e soprattutto di cloro alla macula densa induce, attraverso un meccanismo che coinvolge la secrezione dell'NO (ossido nitrico) e della renina, rispettivamente un aumento e/o riduzione della velocità di filtrazione glomerulare (*glomerular filtration rate*, GFR), (*meccanismo di feedback tubulo-glomerulare*). La renina in modo paracrino è in grado di modulare le resistenze dell'arteriola afferente ed efferente e modulare così la pressione idrostatica intracapillare e quindi il GFR.

Il *tubulo contorto distale* è il segmento tubulare a valle del TAL. Esso è deputato prevalentemente al riassorbimento di elettroliti ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ). Recentemente, studi sui roditori ne hanno evidenziato una segmentazione interna in tubulo contorto distale 1 e 2. La prima porzione (TCD1) è specificamente deputata al riassorbimento di cloruro di sodio e magnesio; la seconda (TCD2), invece, al riassorbimento di calcio. Il TCD1 esprime il cotrasportatore  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  (NCC), target dei diuretici tiazidici. Il passaggio tra tubulo contorto distale e tubulo connettore non è marcato.

Il *tubulo connettore* presenta caratteristiche funzionali e strutturali simili al dotto collettore; esso partecipa prevalentemente al riassorbimento di acqua dipendente dalla vasopressina e all'omeostasi del potassio e acido base sodio dipendente e risulta particolarmente attivo nelle condizioni di deplezione di sodio o di iperaldosteronismo.

Il *dotto collettore* (DC) si estende dalla corteccia alla parte interna della midollare (papilla). Ha una permeabilità all'acqua strettamente dipendente dai livelli di vasopressina circolanti. Le sue cellule sono esposte in questo percorso a una osmolarità interstiziale crescente in senso cortico-midollare. Il DC è costituito da due tipi cellulari, le cellule principali e quelle intercalate. Le cellule principali sono deputate prevalentemente al riassorbimento dell'acqua, quelle intercalate al trasporto acido-base, entrambe sono coinvolte nella secrezione/riassorbimento del potassio.


## VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE RENALE

### VELOCITÀ DI FILTRAZIONE GLOMERULARE (GFR) E FLUSSO PLASMATICO RENALE (RPF)

Il processo di formazione delle urine inizia a livello del capillare glomerulare per separazione di un ultrafiltrato dal plasma. Tale processo è noto come filtrazione glomerulare e può essere descritto in termini di clearance renale. La clearance renale di qualsiasi sostanza, che non viene metabolizzata dal rene, è definita come il volume di plasma che può essere completamente depurato attraverso i reni nell'unità di tempo. Essa è espressa con la seguente formula matematica:



$$C = U \cdot V / P$$

dove U è la concentrazione urinaria di una determinata sostanza, P è la sua concentrazione plasmatica e V è la velocità del flusso urinario. La clearance di una sostanza rappresenta il volume virtuale di plasma da cui la sostanza stessa è stata completamente rimossa nell'urina in un'unità di tempo. Se una sostanza viene liberamente filtrata dai glomeruli e non viene riassorbita o secreta dal tubulo, allora la sua clearance è uguale alla filtrazione glomerulare (GFR) e cioè misura il volume di plasma filtrato attraverso i glomeruli nell'unità di tempo. La visualizzazione diretta del processo di filtrazione *in vivo* a livello di un singolo glomerulo può essere visualizzata inquadrando con il proprio dispositivo il  qui riportato.

L'inulina, un polisaccaride di fruttosio di circa 5.200 Da, soddisfa i criteri di marcatore ideale per la stima del GFR. Si tratta, infatti, di una sostanza 1) liberamente filtrata a livello glomerulare e non legata alle proteine plasmatiche; 2) non sintetizzata, metabolizzata, riassorbita o secreta dal tubulo renale; 3) fisiolo-



gicamente inerte e 4) facilmente misurabile nel plasma e nelle urine. Il GFR è considerato normale per valori approssimativamente pari a 130 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> per gli uomini e 120 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> per le donne, considerando un'ampia variabilità interindividuale. La normalizzazione per la superficie corporea permette di ottenere una minore variabilità rispetto al peso. Nella popolazione generale il GFR diminuisce con l'età in misura proporzionale alle esigenze dell'organismo. Tuttavia tale calo non è costante: studi longitudinali hanno dimostrato che il GFR non cambia in circa il 30% dei soggetti anziani (età media 60 anni) e che la riduzione del GFR dipende dal livello della pressione arteriosa sistemica, dall'entità dell'introito proteico e dall'associazione con malattie renali e/o cardiovascolari. Anche se l'inulina è stata ampiamente utilizzata negli studi sperimentali, il suo uso nella pratica clinica è limitato dall'invasività della metodica. Metodi alternativi oggi in uso per misurare il GFR sono la clearance dello ioexolo e del (51)Cr-EDTA.

Per la stima routinaria del GFR si utilizza più frequentemente la clearance della creatinina, sostanza di produzione endogena, prodotta dal metabolismo della creatina muscolare. Circa il 2% della creatina totale corporea si trasforma ogni giorno in creatinina. La quantità individuale di creatinina prodotta dipende dalla massa muscolare ed è più o meno costante. Una piccola parte di creatinina è secreta dalle cellule del tubulo prossimale e la quantità secreta aumenta se il GFR si riduce. Dunque la clearance della creatinina rappresenta una misura abbastanza affidabile, ma non perfetta del GFR nei soggetti normali. Essa sovrastima il GFR reale in corso di insufficienza renale e non è quindi un marcatore precoce di danno renale. Molte formule sono in grado di stimare il GFR a partire dai soli valori della creatinina sierica e da alcune informazioni antropometriche (peso, età, sesso, razza). A livello del singolo glomerulo, la *driving force* che determina la filtrazione glomerulare è data dai gradienti idrostatico e colloid-osmotico che si stabiliscono tra il sangue che circola nei capillari glomerulari e il liquido filtrato nello spazio di Bowman. Il GFR del singolo nefrone è calcolato come:



$$K_f [(P_{cg} - P_{sb}) - (p_{cg} - p_{sb})]$$

dove  $K_f$  è il coefficiente di ultrafiltrazione,  $P_{cg}$  è la pressione idrostatica nel capillare glomerulare (45 mmHg),  $P_{sb}$  rappresenta la pressione idrostatica nello spazio di Bowman,  $p_{cg}$  è la pressione oncotica capillare glomerulare (10 mmHg),  $p_{sb}$  è la pressione oncotica nello spazio di Bowman (0 mmHg). Pertanto, la pressione di ultrafiltrazione netta è di circa 10 mmHg alla fine del capillare glomerulare afferente. Man mano che la filtrazione procede lungo il capillare glomerulare, la  $p_{cg}$  aumenta, fin quando a un certo punto la  $p_{cg}$  eguaglia il gradiente di pressione idrostatica e la pressione di ultrafiltrazione netta è pari a zero: si raggiunge il cosiddetto equilibrio della pressione di ultrafiltrazione. L'uso comune delle tecniche di clearance e la disponibilità di sostanze che siano soggette sia alla filtrazione glomerulare che alla secrezione tubulare hanno permesso di misurare il flusso plasmatico renale (RPF). Il para-aminoippurato (PAI) è un acido organico che viene filtrato dai glomeruli e attivamente secreto dal tubulo. La quantità di PAI che si trova nelle urine finali è la somma di quello filtrato e della componente secreta. Quando la concentrazione plasmatica di PAI è inferiore a 10 mg/dl, la maggior parte del PAI che raggiunge i capillari peritubulari è eliminato attraverso la secrezione tubulare e una minima quota appare nel sangue venoso plasmatico. Così, la clearance del PAI è una stima del flusso plasmatico renale. La quantità di PAI trasferito dal sangue al lume tubulare attraverso la filtrazione e la secrezione (pari alla quantità finale trovata nelle urine) eguaglia la quantità di PAI sottratto dal plasma al passaggio nel rene:



$$RPF \cdot P_{PAI} = U_{PAI} \cdot V \text{ o } RPF = (U_{PAI} \cdot V) / P_{PAI} = \text{Clearance del PAI}$$

dove  $U_{PAI}$  e  $P_{PAI}$  indicano le concentrazioni del PAI nelle urine e nel plasma, rispettivamente e  $V$  è la velocità del flusso urinario. Il flusso ematico renale (RBF) può essere calcolato come segue:



$$RBF = RPF / (1 - \text{ematocrito})$$

Esistono tuttavia potenziali problemi nella stima del RPF utilizzando la clearance del PAI. La più importante limitazione è che l'estrazione renale del PAI è sempre inferiore al 100%. Ad alte concentrazioni plasmatiche (>10-15 mg/dl) la secrezione tubulare di PAI declina per cui la clearance del PAI sottostima il flusso plasmatico renale. Ci sono anche condizioni patologiche che determinano la produzione di tossine o acidi



organici deboli (insufficienza epatica o renale) che interferiscono con la secrezione di PAI o causano danno tubulare con inibizione del trasporto del PAI. Infine, alcuni farmaci, come il probenecid, sono acidi organici e competono per la secrezione tubulare con il PAI e ne riducono così la clearance.

## FLUSSO EMATICO RENALE E SUA REGOLAZIONE

Il flusso ematico renale è relativamente costante per un ampio intervallo di livelli di pressione arteriosa. Tuttavia questa relazione non è proporzionale, in parte a causa delle resistenze vascolari renali determinate dall'azione vasocostrittrice dell'innervazione simpatica e dai vasocostrittori circolanti (angiotensina II, adenosina, endotelina) e vasodilatatori (dopamina, bradichinina, alcune prostaglandine e ossido nitrico). Cambiamenti delle resistenze vascolari in regioni diverse della corteccia renale possono alterare la distribuzione del flusso di sangue all'interno del rene stesso; ad esempio, in corso di shock emorragico, la vascolarizzazione viene distribuita dalla zona esterna a quella interna della corteccia. Alterazioni indipendenti della resistenza delle arteriole glomerulari afferenti ed efferenti possono portare a cambiamenti del GFR, senza necessarie alterazioni del flusso ematico renale. Tale meccanismo di autoregolazione dipende principalmente dai cambiamenti del tono dell'arteriola afferente, ma i meccanismi alla base di tale processo sono ancora poco noti. L'autoregolazione non è in grado di sostenere costante il flusso ematico renale per valori di pressione arteriosa sistemica <80 e >180 mmHg.

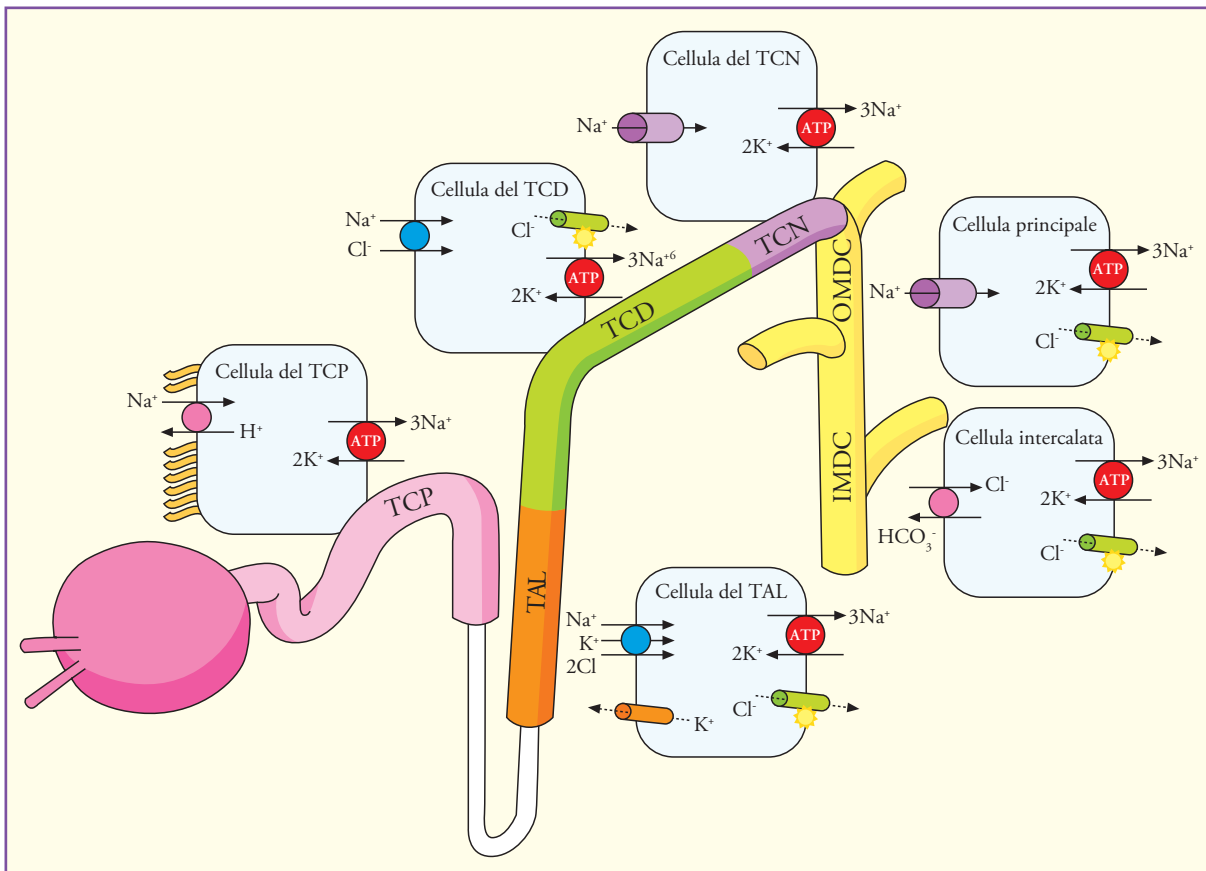
Fondamentale per il controllo globale della funzione renale è il confronto tra il carico di acqua ed elettroliti filtrati a livello glomerulare e la capacità di riassorbimento tubulare. Nel tubulo prossimale si realizza un significativo riassorbimento di NaCl e acqua. A questo livello del nefrone il passaggio dal liquido tubulare al sangue capillare dipende dalle pressioni idrostatica e oncotica (osmotica) nei capillari peritubulari: un aumento della pressione idrostatica diminuisce il riassorbimento netto, mentre un aumento della pressione oncotica l'aumenta. Poiché il processo di filtrazione glomerulare porta alla diminuzione della pressione idrostatica e all'aumento della pressione oncotica nei capillari peritubulari, il riassorbimento nel tubulo prossimale è favorito. Se il flusso plasmatico renale è invariato, una riduzione del GFR si associa a ridotta ultrafiltrazione, a minore concentrazione di proteine nel capillare post-glomerulare e quindi alla riduzione della pressione oncotica e del riassorbimento tubulare prossimale. L'opposto si verifica quando il GFR è aumentato. Il processo grazie al quale nel tubulo prossimale si realizza il riassorbimento di NaCl e acqua dipende dalla quantità dell'ultrafiltrato (e quindi del GFR) ed è detto equilibrio tubulo-glomerulare: esso dipende almeno in parte dai meccanismi precedentemente descritti. Altri fattori in grado di stimolare il riassorbimento tubulare prossimale di liquidi e NaCl sono l'angiotensina II e l'attività del nervo simpatico.

## REGOLAZIONE DELL'EQUILIBRIO IDRICO ED ELETTROLITICO

### TRASPORTO DEL SODIO

Il pool totale scambiabile di Na<sup>+</sup> dell'organismo è liberamente filtrabile a livello glomerulare. Circa il 99% del Na<sup>+</sup> filtrato viene riassorbito nei vari segmenti del nefrone. Il riassorbimento del sodio dipende da vari tipi di trasporto sul versante apicale delle cellule tubulari ed è sostenuto dall'attività della Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasi basolaterale che trasporta il sodio verso lo spazio interstiziale peritubulare e ne garantisce una bassa concentrazione intracellulare (Fig. 1.3).

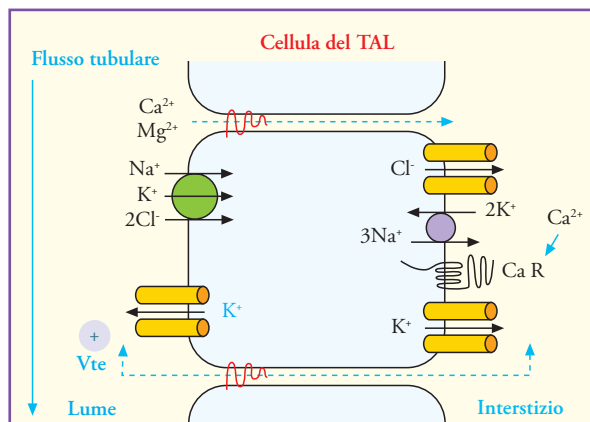
Circa il 60% di Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> e acqua viene riassorbito nel tubulo prossimale. Tale quota si mantiene costante quando il GFR è più o meno costante. Il segmento S1 svolge un ruolo di rilievo nel riassorbimento tubulare del Na<sup>+</sup>. In questo segmento il sodio è riassorbito principalmente mediante due meccanismi molecolari: per scambio con gli H<sup>+</sup> intracellulari e attraverso il cotrasporto con glucosio, aminoacidi, fosfati e altri anioni organici. I principali trasportatori coinvolti nel riassorbimento di Na<sup>+</sup> nel tubulo prossimale sono: il



**FIGURA 1.3.** La distribuzione dei principali trasportatori lungo i segmenti del nefrone. Il gradiente elettrochimico per il riassorbimento del sodio è generato dalla  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasi basolaterale in tutte le cellule dell'epitelio tubulare. I trasportatori luminali invece differiscono nei vari segmenti del nefrone. Il  $\text{Na}^+$  entra nel TP via NHE3 (antiporto  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ ) e vari cotrasportatori; nel TAL grazie al cotrasporto  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  (NKCC2); nel DCT via NCC (cotrasporto  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  tiazide-sensibile); infine nel TCN e nelle cellule principali del DC passa attraverso ENaC (specifici canali epiteliali).

controtrasporto apicale  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  (NHE-3), che per ogni ione  $\text{Na}^+$  riassorbito nella cellula trasferisce un  $\text{H}^+$  nel liquido tubulare; il cotrasportatore basolaterale sodio-bicarbonato (NBCe1), che promuove il riassorbimento di bicarbonato di sodio; i cotrasportatori apicali sodio-fosfato ( $\text{Na-Pi}$ ), sodio/aminoacidi, sodio/glucosio (SGLT-1 e SGLT2).

Il riassorbimento del sodio lungo il tubulo prossimale è stimolato dall'angiotensina II (ATII), che induce la contrazione dell'arteriola glomerulare efferente, aumentando la frazione di filtrazione e riducendo la pressione idrostatica nei capillari peritubulari con incremento del riassorbimento tubulare netto. Inoltre, in risposta all'ATII aumenta il numero di scambiatori NHE-3 presenti a livello apicale e l'attività della pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasi sul versante basolaterale. NHE-3 necessita dell'enzima anidraasi carbonica per funzionare e questo spiega l'azione diuretica e bicarbonaturica dei diuretici inibitori dell'anidraasi carbonica.



**FIGURA 1.4.** Meccanismi di trasporto nel tratto spesso ascendente dell'ansa. Il principale meccanismo di riassorbimento è il cotrasporto  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  (NKCC2). La differenza di potenziale transepiteliale guida il passaggio paracellulare dei cationi bivalenti.