



La regolazione ormonale dell'attività del nefrone

a cura di Antonio Incandela



Le caratteristiche dell'urina umana

La corretta gestione dell'acqua è fondamentale per tutti gli organismi terrestri, sempre a rischio di disidratazione e, pertanto, la selezione naturale ha favorito le specie in grado di disperdere meno acqua con l'escrezione.

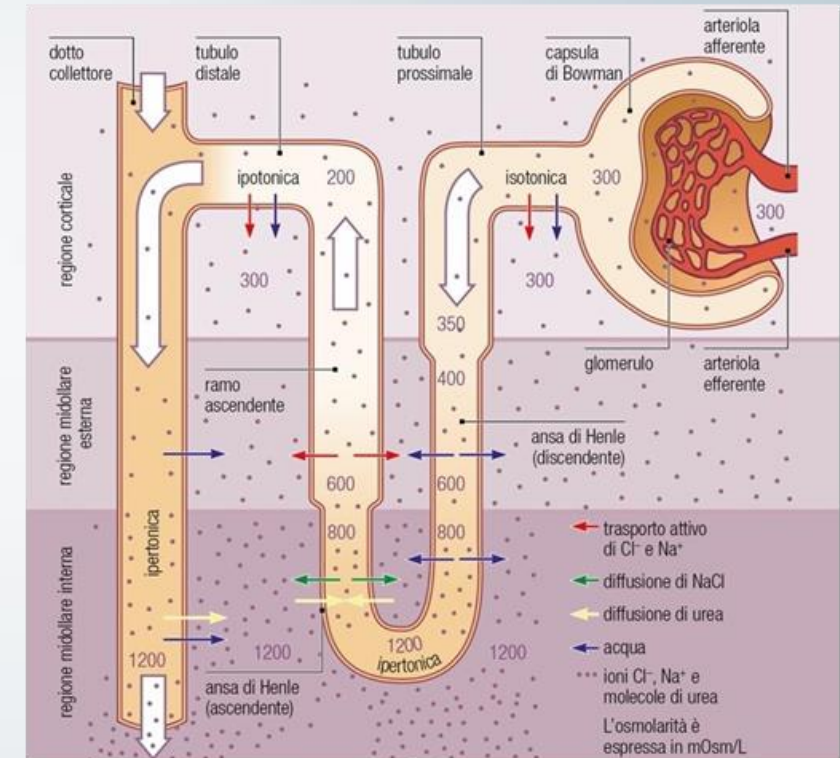
Nell'uomo, come in tutti i mammiferi, viene prodotta un'**urina isotonica** rispetto ai fluidi corporei.

La produzione di un'urina isotonica è possibile grazie a tre caratteristiche del nefrone:

1. **differente permeabilità all'acqua, ai sali e all'urea dei vari segmenti del tubulo renale e del dotto collettore**
2. **trasporto attivo di sali fuori dal tubulo, grazie a specifiche proteine integrali di membrana**
3. **discesa in profondità dell'ansa di Henle, che penetra nella parte midollare del rene attraversando regioni a diverso gradiente osmotico**

La differente permeabilità all'acqua dei vari tratti tubulari dipende dal numero di **acquaporine**, proteine di membrana che costituiscono i canali attraverso cui passano le molecole d'acqua

Tali proteine abbondano nelle cellule del **tubulo prossimale** e del **tratto discendente dell'ansa di Henle**, ma non nel tratto ascendente.



La scoperta delle **acquaporine** (1988) è valsa nel 2003 il premio Nobel per la chimica al biologo statunitense Peter Agre.

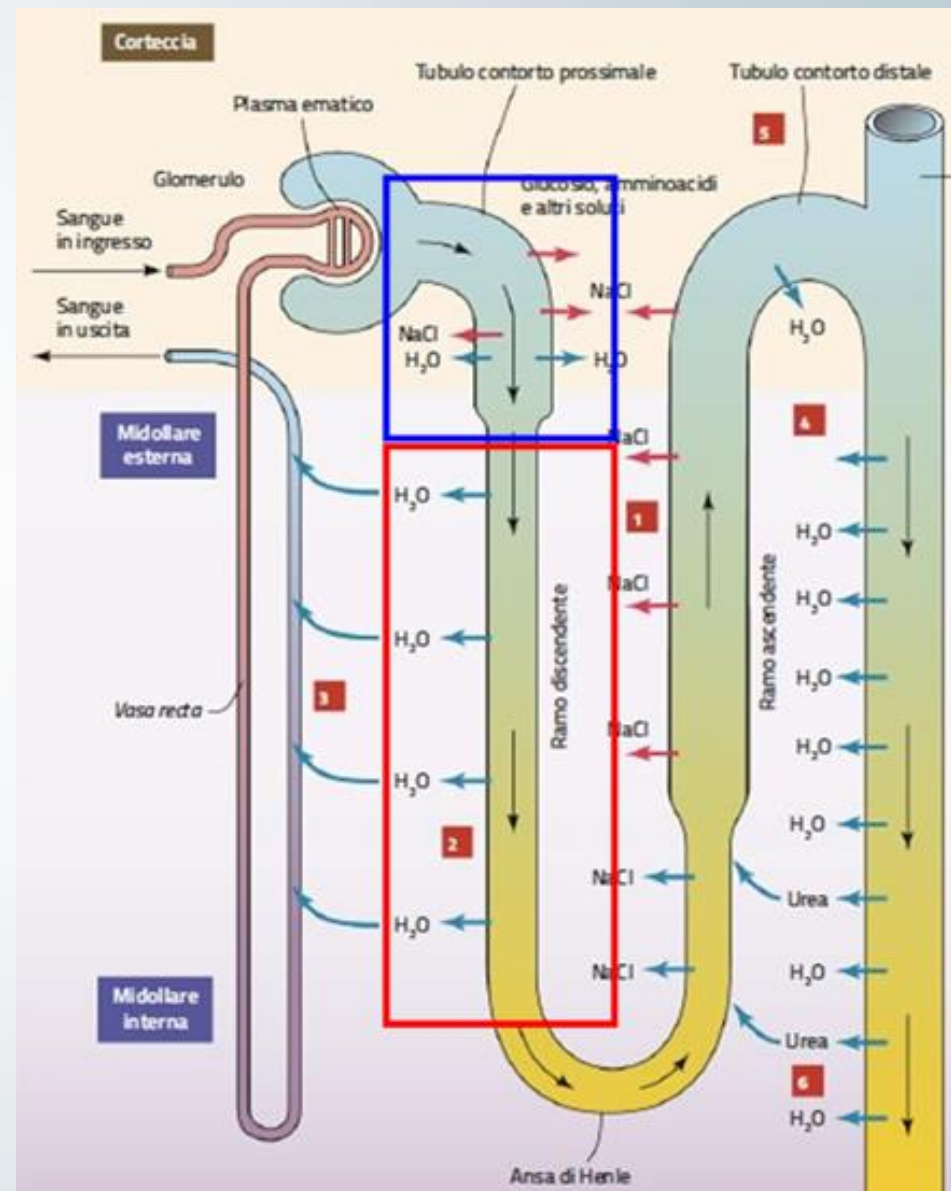
L'effetto combinato delle tre caratteristiche permette che nelle varie regioni del tubulo e del dotto collettore, la concentrazione dei soluti del fluido non sia uniforme, ma aumenti rapidamente andando dalla parte superiore a quella inferiore dell'ansa.

Nel **tubulo contorto prossimale**, il filtrato è isotonico rispetto al plasma sanguigno, perché la fuoriuscita di ioni Na^+ dal tubulo per trasporto attivo (seguiti per diffusione dagli ioni Cl^-) è accompagnata da una fuoriuscita di acqua per osmosi.

A livello del **ramo discendente dell'ansa di Henle**, che penetra nella midollare, il filtrato diventa sempre più concentrato, perché l'acqua tende ad uscire dal tubulo per osmosi.

Ciò avviene per due motivi:

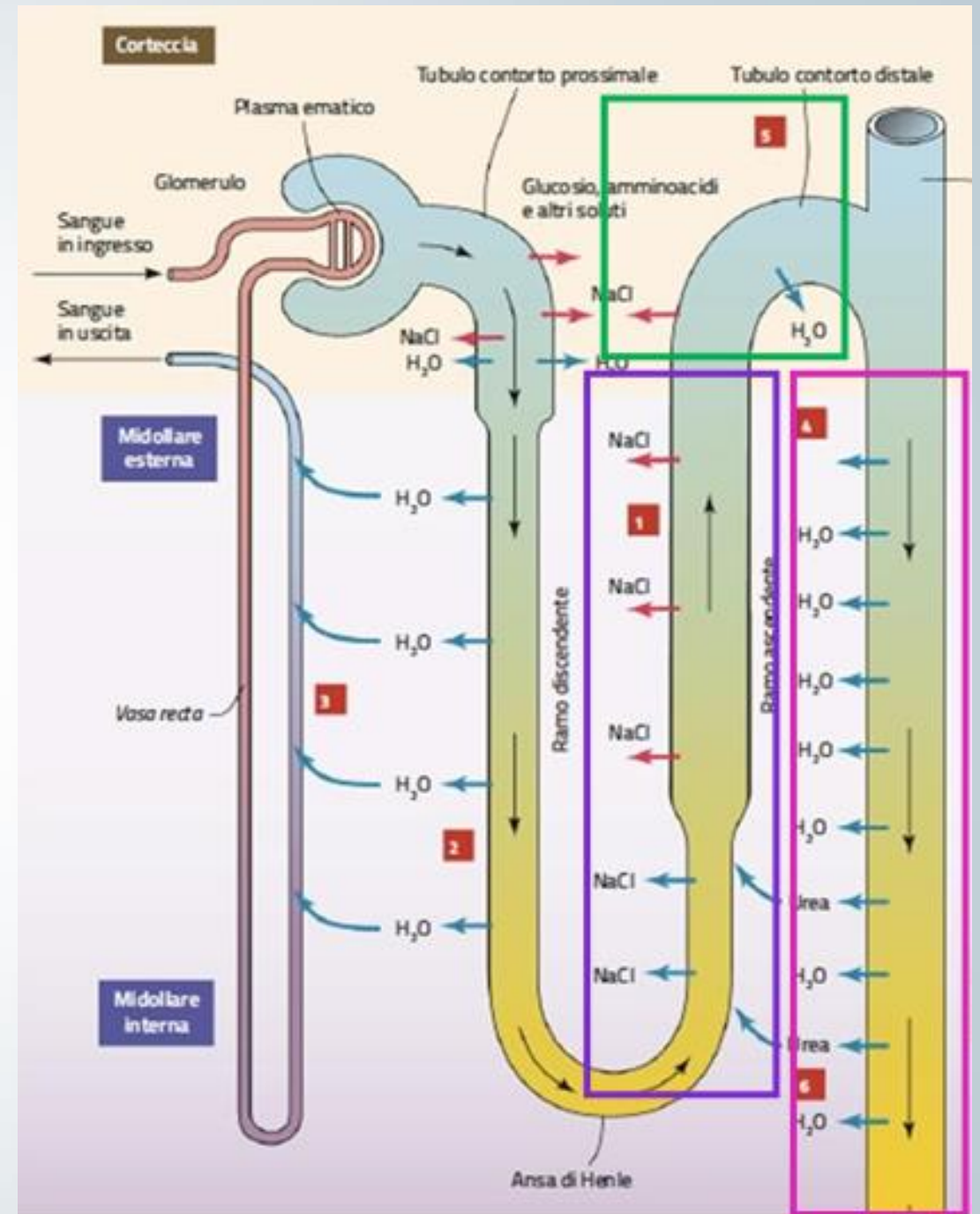
1. l'elevata concentrazione salina dell'ambiente circostante, prodotta dall'azione della parete del ramo ascendente dell'ansa di Henle, che pompa all'esterno ioni Na^+ e ioni Cl^-
2. La diffusione di urea che avviene nella parte inferiore del dotto collettore.



Nel **ramo ascendente dell'ansa di Henle**, impermeabile all'acqua, il filtrato diventa meno concentrato, perché la parete del tubulo pompa all'esterno ioni Na^+ e Cl^-

Nel **tubulo contorto distale**, il filtrato diventa e resta isotonico rispetto al plasma sanguigno.

Il filtrato passa infine nel **dotto collettore** tornando di nuovo nella zona ad elevata concentrazione salina. A questo punto, l'eliminazione o meno di acqua dipende dall'azione di numerosi ormoni.



I reni e la concentrazione dei fluidi corporei

Compito fondamentale dei reni è quello di regolare la concentrazione dei fluidi corporei e, in tal senso, essi producono ogni giorno quantità diverse di urina, e con concentrazione variabile, a seconda dello stato di idratazione dell'organismo.

Tale capacità dipende dall'attività del tubulo renale, nel quale l'acqua viene riassorbita in misura maggiore o minore in base alla pressione osmotica e al volume del plasma presente nei capillari.

Quando il nostro corpo è in equilibrio idrico, si formano circa 1,5 L al giorno di urina isotonica

Se assumiamo troppa acqua, i reni producono un grande volume di urina diluita (fino a 25 L al giorno di urina, in alcune patologie)

Se l'organismo è disidratato, i reni producono piccoli volumi di urina molto concentrata (fino a 0,3 L al giorno)

Il 65% dell'acqua filtrata è riassorbita nel tubulo prossimale

Il 15% nell'ansa di Henle

Il restante 20% passa nel tubulo distale e nel dotto collettore, dove avviene un ulteriore riassorbimento soggetto a regolazione ormonale, in particolare per azione dell'**ormone antidiuretico** o **ADH** prodotto dall'ipotalamo ma accumulato e rilasciato dal lobo posteriore dell'ipofisi (neuroipofisi), ghiandola endocrina collocata alla base del cranio, nella fossa ipofisaria dell'osso sfenoide, sospesa all'ipotalamo mediante un sottile peduncolo.

L'ADH e la regolazione ormonale del riassorbimento di acqua

L'**ormone antidiuretico** favorisce la produzione di urina ipertonica rendendo permeabile all'acqua il **dotto collettore** del nefrone.

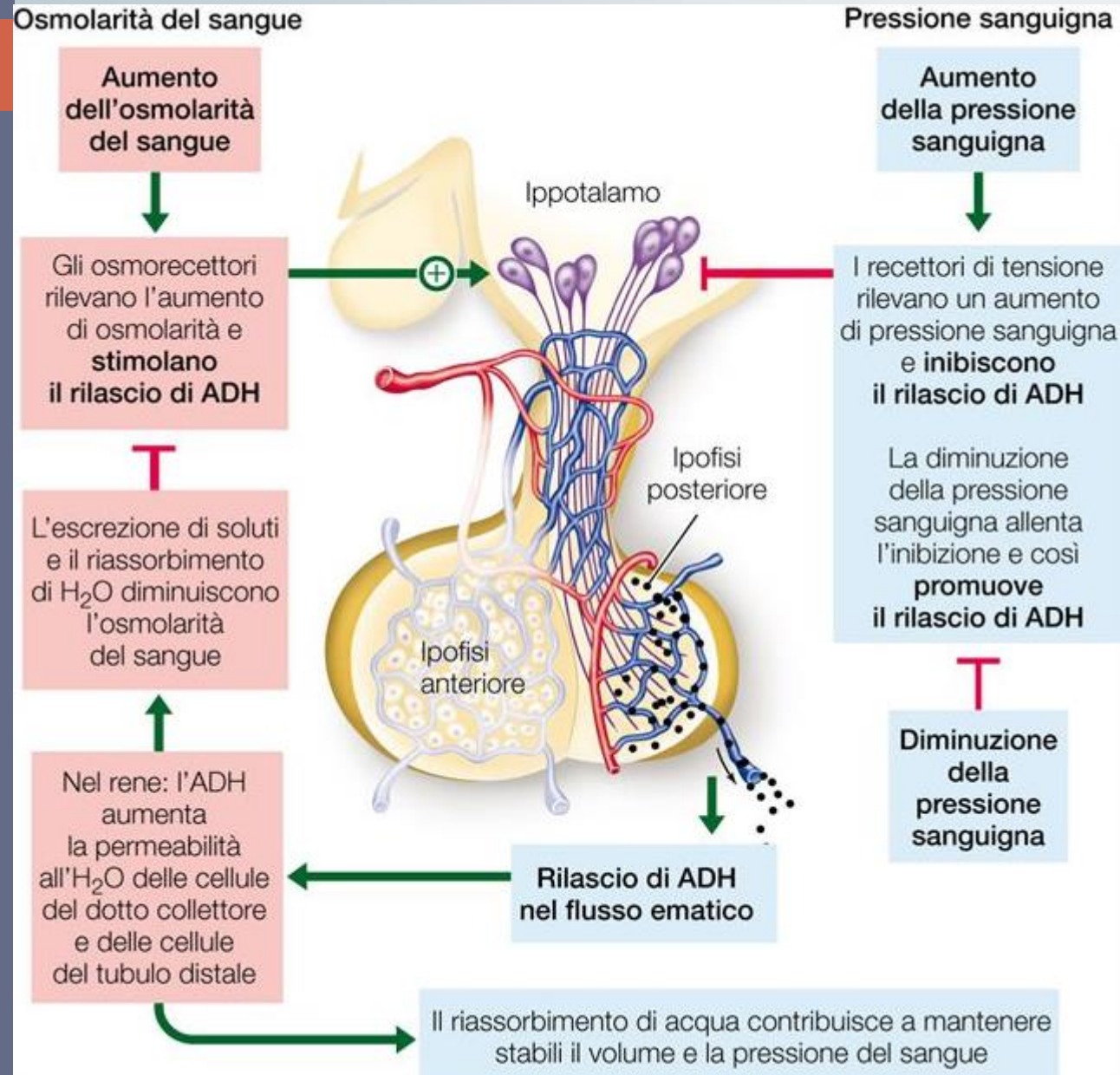
La quantità di ADH liberato dipende dalla **concentrazione di soluti** presenti nel sangue e dalla pressione sanguigna. L'ADH agisce sulle **acquaporine** presenti sulle membrane plasmatiche aumentando la permeabilità all'acqua delle membrane stesse

Più sono alti i livelli di ADH in circolo, maggiore è il numero di canali dell'acqua attivi

I fattori che **aumentano** la concentrazione di soluti nel sangue, quali la disidratazione o che riducono i valori della pressione sanguigna (emorragie) **stimolano la liberazione di ADH**, con la conseguenza di un maggior riassorbimento di acqua e la produzione di urine ipertoniche.

I fattori che **diminuiscono** la concentrazione di soluti nel sangue, quali un'eccessiva ingestione di acqua o che aumentano i valori della pressione sanguigna **riducono la liberazione di ADH**, con la conseguenza di un minor riassorbimento di acqua e la produzione di urine ipotoniche.

La regolazione del rilascio di ADH



I **recettori osmotici** che rilevano l'aumento della concentrazione dei soluti nel sangue sono situati nell'ipotalamo. Essi **stimolano il rilascio di ADH** e la sete.

La ritenzione idrica e l'assunzione di acqua contribuiscono così a diluire il sangue e ad aumentarne il volume, determinando la produzione di urina concentrata.

I **barocettori** che registrano i cambiamenti di pressione del sangue sono presenti nelle pareti del cuore, dell'arco aortico e delle arterie carotidi.

Se rilevano l'aumento della pressione sanguigna, i barocettori **inibiscono il rilascio di ADH** e la minore quantità di ADH in circolo provoca un minore riassorbimento di acqua, una diminuzione del volume ematico e della pressione sanguigna, con produzione di urina diluita.

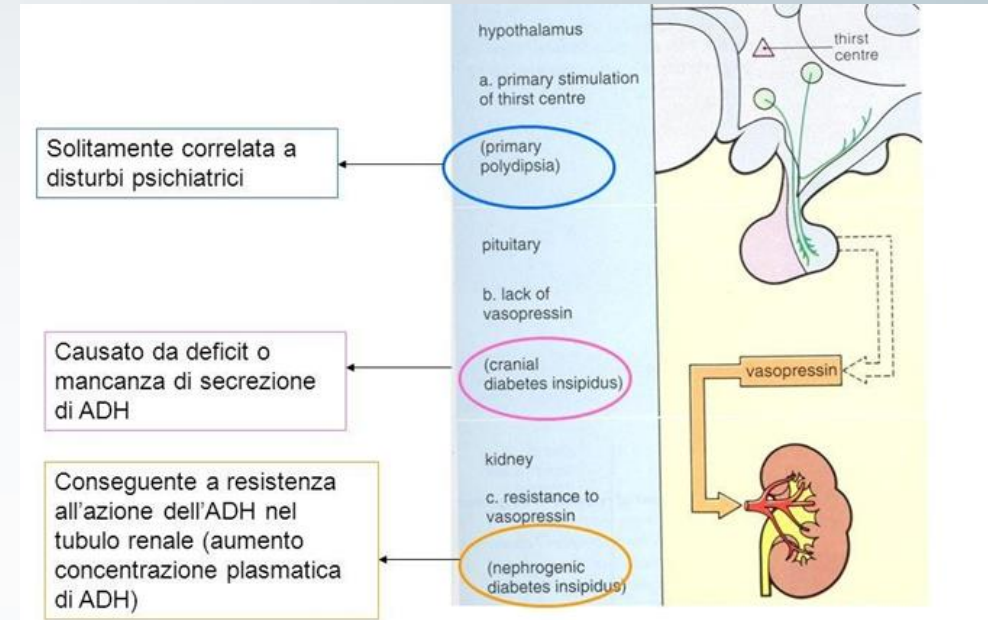
Diabete insipido

Si tratta di un raro disturbo metabolico provocato da una mancata o insufficiente secrezione dell'ADH da parte dell'ipotalamo o dell'ipofisi (**diabete insipido centrale**) o da una ridotta sensibilità dei reni all'azione dell'ADH (**diabete insipido nefrogenico o ADH-insensibile**)

Sintomi:

- **Poliuria** ovvero produzione di grandi quantità di urina, anche oltre 10 L al giorno
- **Sete abnorme** e, quindi, continua richiesta di liquidi (polidipsia)

L'aggettivo "insipido", riferito alle urine molto abbondanti e diluite, differenzia questo tipo di diabete dalla forma più comune di diabete, quello mellito, in cui le urine per la presenza di glucosio in eccesso sono "dolci".



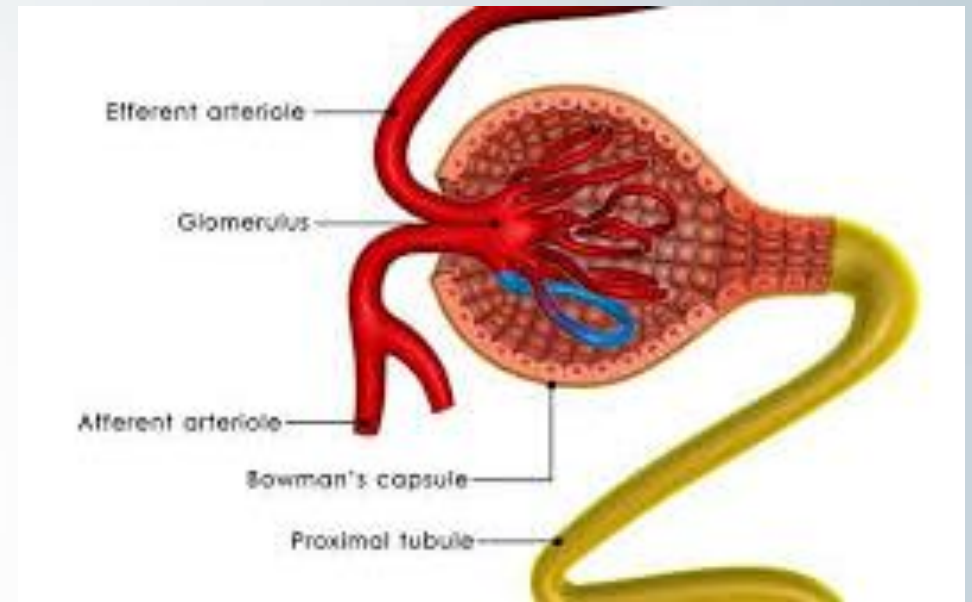
La regolazione dell'attività renale

Il corretto funzionamento dei nefroni è assicurato da specifici meccanismi autoregolatori che garantiscono al rene un rifornimento adeguato di sangue alla giusta pressione, indipendentemente da ciò che avviene nel resto del corpo.

Il mantenimento di una velocità di filtrazione glomerulare (VFG) costante dipende infatti:

- dall'apporto di un'appropriata quantità di sangue ai reni
- dal mantenimento di un valore corretto della pressione sanguigna

Quando la pressione sanguigna diminuisce o aumenta leggermente, un meccanismo autoregolatore che permette di mantenere costante la pressione del sangue all'interno del glomerulo è la variazione di diametro delle arteriole afferenti ed efferenti.



La **costrizione dell'arteriola afferente**, diminuisce il flusso sanguigno attraverso il glomerulo, **riducendo la pressione di filtrazione**.

La **costrizione dell'arteriola efferente**, rallenta invece il flusso del sangue in uscita dal glomerulo **umentando la pressione di filtrazione**.

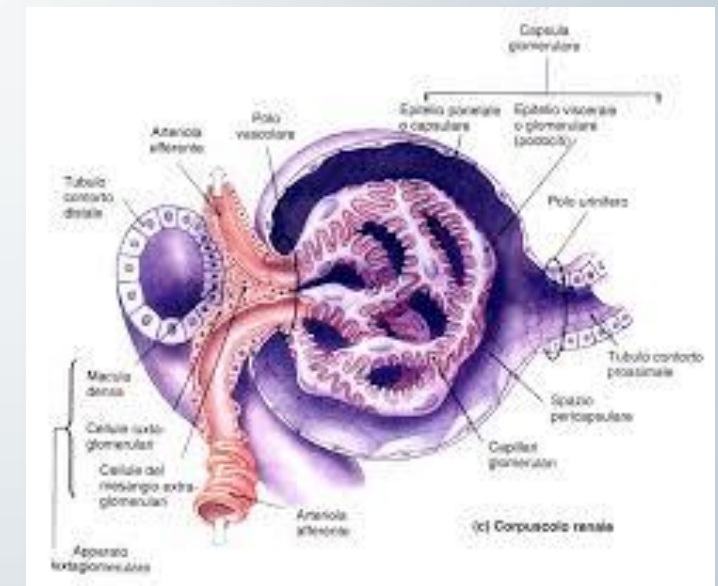
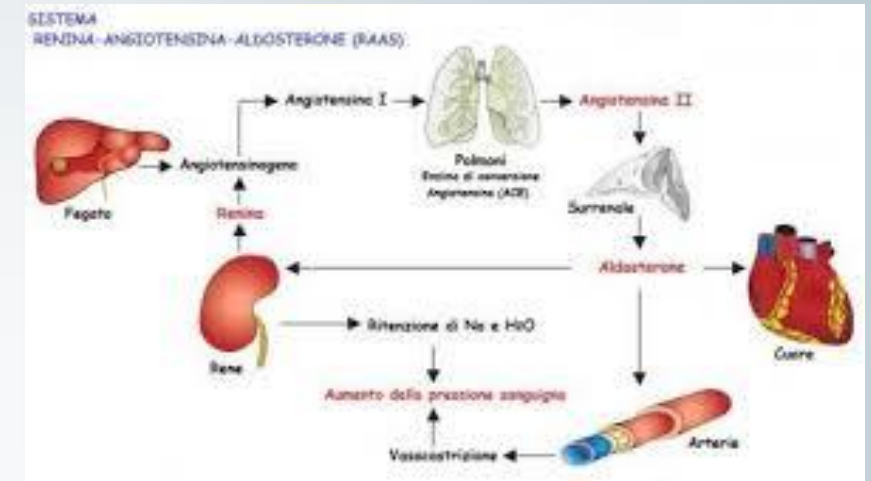
La via renina-angiotensina-aldosterone

Se la pressione sanguigna cala bruscamente, come in seguito ad una notevole emorragia, la variazione del diametro delle arteriole risulta insufficiente, per cui il rene produce e rilascia nel sangue la **renina**, un enzima che attiva il **sistema renina-angiotensina-aldosterone**.

La renina, infatti, è un enzima proteolitico secreto dalle **cellule juxtaglomerulari** del rene che agisce su una proteina plasmatica prodotta dal fegato, l'**angiotensinogeno**, attivandola nell'ormone **angiotensina I**, il quale viene convertito nei capillari polmonari in **angiotensina II**

Tale sistema svolge un ruolo importante nella regolazione del volume del sangue e della resistenza vascolare sistemica, che insieme influenzano la gittata cardiaca e la pressione arteriosa.

La **renina** catalizza il clivaggio del decapeptide angiotensina I nell'ottapeptide angiotensina II, grazie al taglio degli ultimi due amminoacidi C-terminali.



APPARATO IUSTAGLOMERULARE

Insieme di formazioni in rapporto con il polo vascolare del corpuscolo:
funzione regolatrice della filtrazione glomerulare.

1) Macula densa

cellule modificate nell'epitelio di un breve tratto del TCD.
Nell'angolo fra art aff ed eff in contatto con le c. iustaglom.

Sono cellule alte con nuclei grandi e meno citoplasma, così i nuclei appaiono sovrapposti

- **chemocettori**, avvertono il volume e la concentrazione del filtrato (Na) → stimolano produzione di renina da c. juxta

2) Cellule juxtaglomerulari

nella parete dell'arteriola afferente - cellule muscolari lisce modificate (si possono ritrovare anche nella parete dell'art. efferente per un breve tratto)

- **recettori di volume/pressione** dell'art. afferente

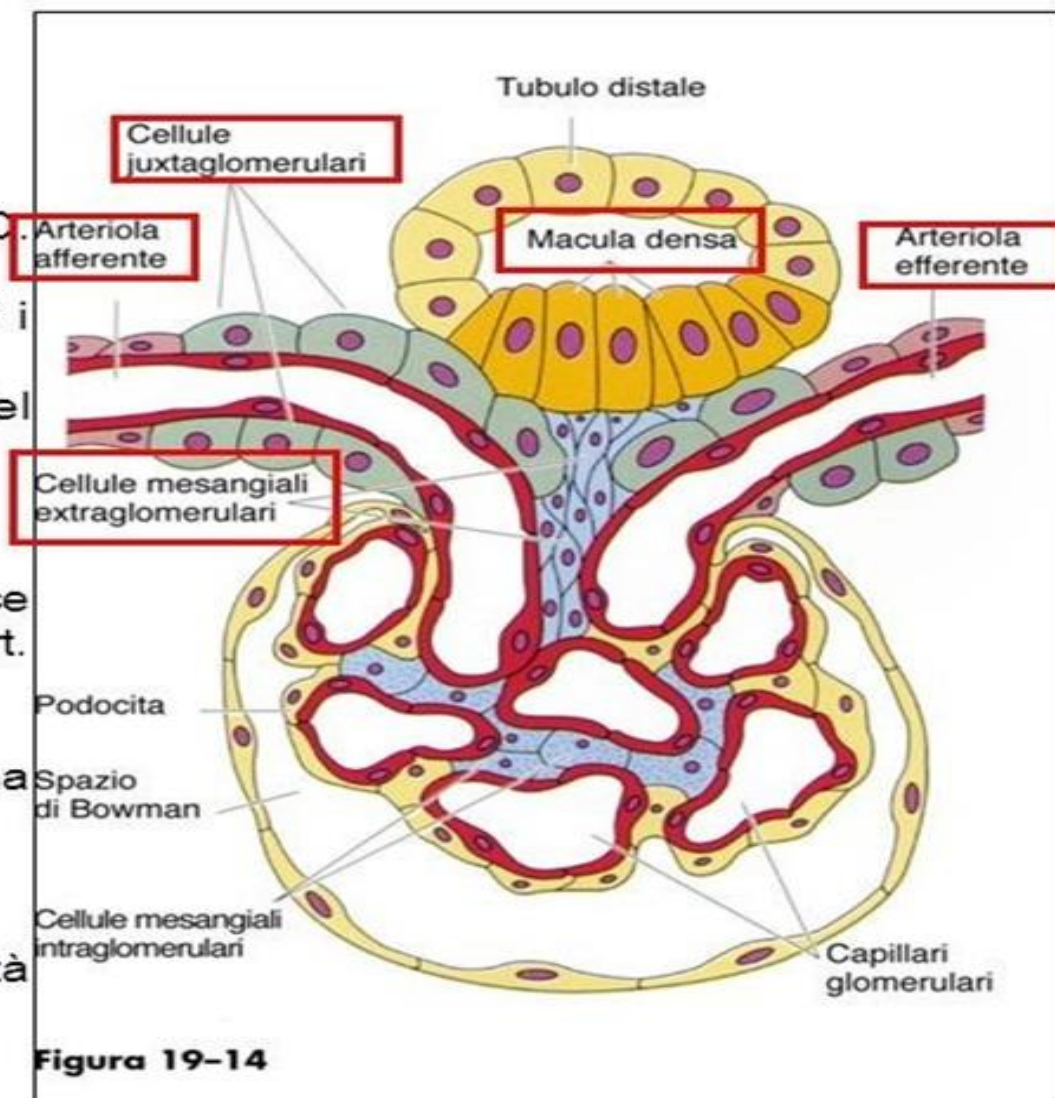
producono **renina** quando diminuisce la pressione (angiotensina II -vasocostrittore)

3) Cell mesangio extragl.

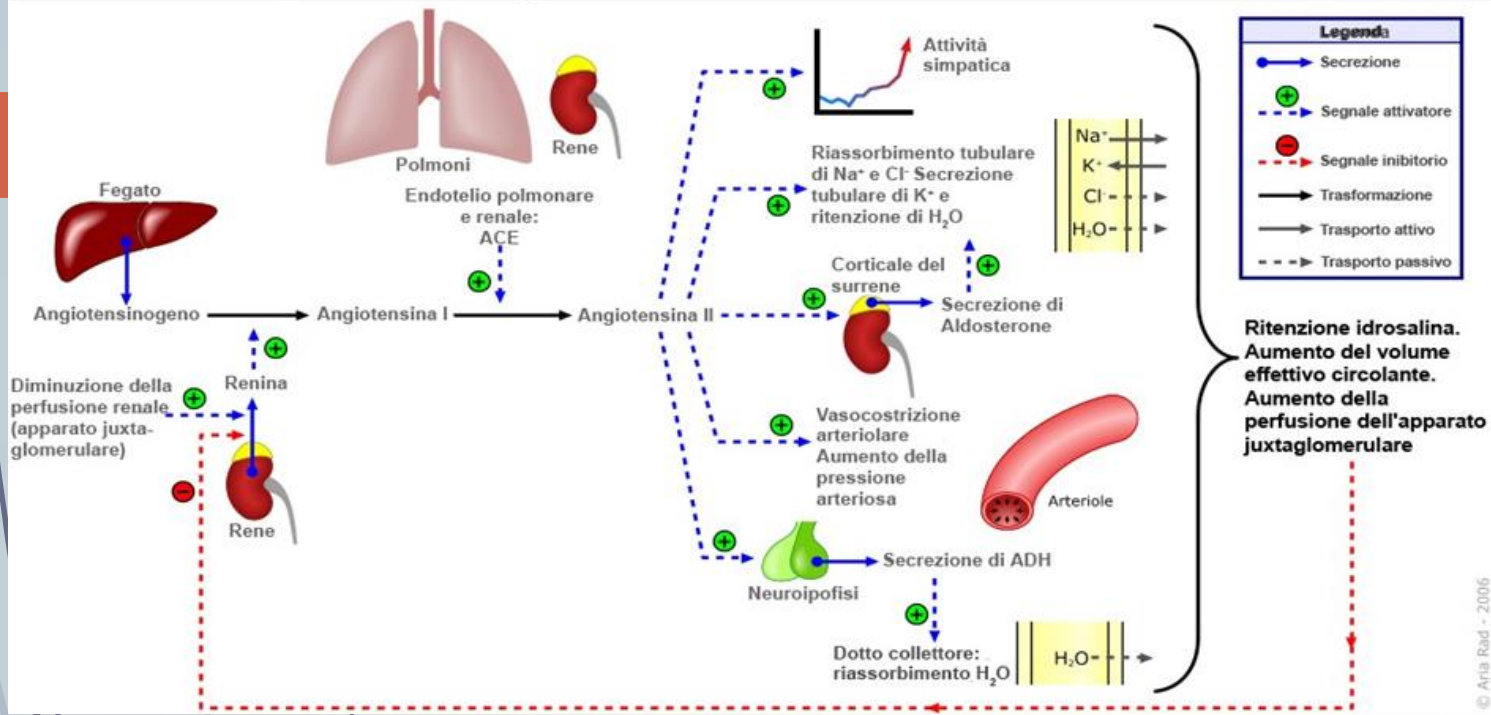
Situate nel punto di biforcazione delle due arteriole, in continuità con le cells mesangiali intraglomerulari

Renina: azione sia sistemica sia locale

Cell mesangiali: capacità contrattile e recettori per l'angiotensina II e per altre molecole vasoattive (contraendosi regolano il flusso nei cap)



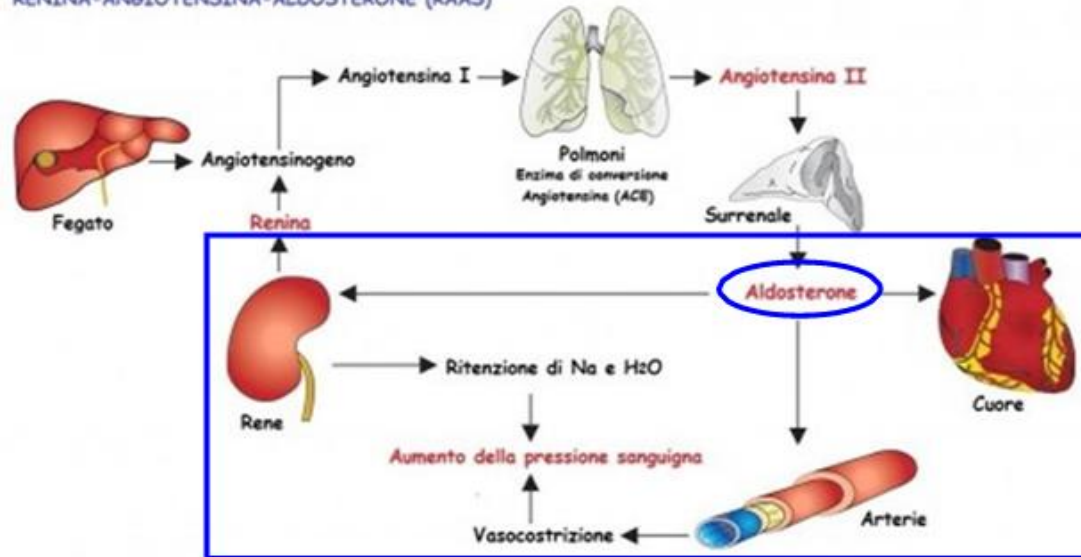
Sistema renina-angiotensina-aldosterone



L'**Angiotensina II** ha diversi effetti che contribuiscono ad aumentare la pressione sanguigna sistemica e renale:

- 1- Provoca vasocostrizione in tutti i vasi periferici del corpo (anche nelle arteriole del glomerulo)
- 2- Agisce a livello cardiaco aumentando la forza della contrazione e la frequenza dei battiti
- 3- Stimola il centro ipotalamico della sete.
- 4- Induce la secrezione di ADH da parte della neuroipofisi
- 5- Induce il rilascio da parte delle ghiandole surrenali dell'ormone **Aldosterone**

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONE (RAAS)



L'**Aldosterone**, a sua volta, agisce:

- 1- Sulla pompa cardiaca, incrementandone l'attività
- 2- Sulle arterie, provocando vasocostrizione
- 3- Stimola, a livello renale, il riassorbimento di ioni sodio e di acqua e l'eliminazione di ioni potassio, con conseguente aumento del volume sanguigno e dei valori pressori

Quando il contenuto ematico di ioni K⁺ è elevato, la corteccia surrenale produce l'**aldosterone** che ne favorisce l'eliminazione con le urine. Un elevato livello di K⁺ nel plasma, infatti, può interferire con la frequenza cardiaca e determinare perfino un arresto cardiaco

Il peptide natriuretico atriale

Noto anche come **atriopeptina**, è un ormone antagonista dell'aldosterone prodotto e rilasciato da particolari miociti degli atri cardiaci in seguito alla distensione delle pareti atriali causata da un eccessivo volume di sangue (**ipervolemia**).

La sua azione consiste nell'aumentare la velocità di filtrazione glomerulare e nell'inibire il riassorbimento di Na^+ , di Cl^- e di acqua attraverso i tubuli renali.

Ciò determina, pertanto, la **perdita di sodio** e di **acqua nell'urina**, in modo da riportare il volume sanguigno e la pressione sanguigna a valori normali.

