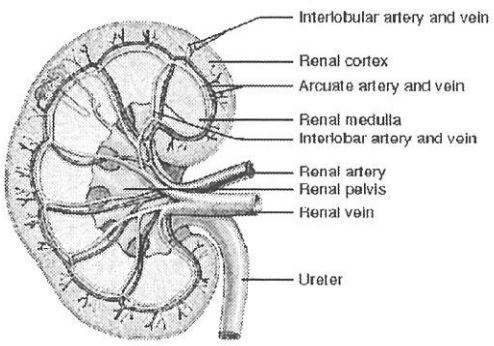
LEZIONE 4/03

RENE

Partiamo dalla fisiologia del rene per capire come si può modellizzare il rene, per poi poter capire quali principi dobbiamo utilizzare nella progettazione di un sistema di dialisi.
Il rene è un organo che presenta sia funzioni ESOCRINE che ENDOCRINE
Ha la forma di un fagiolo, con dimensioni di 10-12 cm di lunghezza, 4-5 cm di larghezza e 1-2 cm di spessore. Il rene destro è shiftato verso il basso rispetto al rene sinistro di 1-2 cm.
La funzione principale del rene è quella di eliminare tutte le scorie prodotte dal corpo umano filtrando il sangue. I principali prodotti di scarto sono l'urea, la creatinina e l'acido urico, che tendono ad alterare la viscosità del sangue (4cP) e il pH, un'alterazione del pH nel sangue altera la forma del globulo rosso e anche la sua capacità di trasportare ossigeno. Elimina tutte quelle sostanze che normalmente non produciamo, ma ingeriamo dall'esterno, quali solfati, fenoli e farmaci. I solfati li troviamo nel momento in cui una sostanza a gradazione alcolica tende a degradarsi, ad esempio il vino quando inizia ad inacidirsi presenta un gran quantitativo di solfati, che possono essere dannosi per il nostro organismo. I fenoli (acido fenico) li troviamo principalmente nei funghi, sono delle componenti nutritizie che se presenti in grandi quantità nell'organismo devono essere eliminate. Inoltre elimina tutti gli eccessi di ioni Na+, Cl-, K+ oppure li recupera nel momento in cui vi è una carenza. Il rene deve mantenere un certo pH non solo a livello del sangue, ma anche all'interno della struttura renale stessa. Il rene contribuisce alla regolazione dei fluidi nell'organismo, regola il bilanciamento acido-base, controllando la regolazione dello ione H+, HCO_3^- e HPO_4^{2-} (Ione idrogeno, ione carbonato e ione fosfato).
È importante in particolare la corretta regolazione dello ione fosfato, questo perchè l'idrossiapatite si ottiene dalla reazione tra calcio e ione fosfato, quindi se perdiamo troppo ione fosfato le ossa si indeboliscono e si va incontro a osteoporosi e osteopenia.
Il rene produce l'eritropoietina, che è fondamentale per l'emopoiesi (sintetizzazione dei GR), produce l'adrenalina. Il rene produce anche la vasopressina (ormone antidiuretico), che regola l'andamento pressorio dei condotti vascolari e a livello renale contribuisce alla regolazione della diuresi.

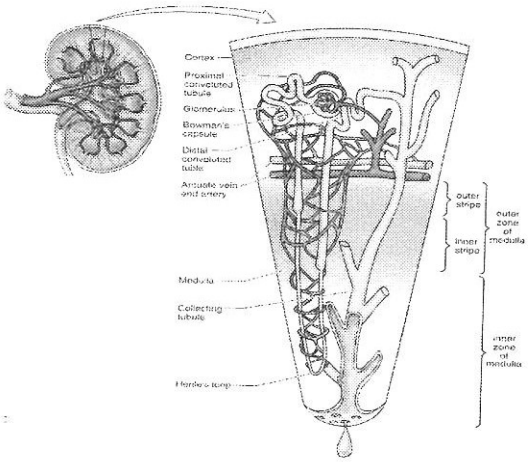
Andiamo a vedere quali sono le patologie connesse con le disfunzioni renali, che normalmente si presentano quando circa il 90% dei nefroni iniziano a non funzionare più correttamente :

- UREMIA : quando l'organismo non è in grado di eliminare urea, creatinina, acido urico e così via sporca il sangue, quindi rende il sangue più viscoso e ne altera il pH
- ANEMIA : quando l'organismo non è in grado di rimuovere i globuli rossi alterati, che restano in circolo, quando un globulo rosso è alterato, cioè non è in grado di legare correttamente ossigeno, e non viene eliminato continua ad andare in giro ostacolando il flusso di sangue
- BASSO LIVELLO DI EMATOCRITO : qualcosa nella combinazione tra piastrine, GB e GR risulta essere alterato, il rene diviene troppo permeabile a queste sostanze e non filtra solo la parte liquida, ma inizia a filtrare anche la parte corpuscolare
- ACIDOSI : quando non siamo in grado di rimuovere ioni
- EDEMA : viene prodotto un ultrafiltrato (acqua e ioni), che in parte deve essere recuperato e in parte deve essere rimosso sottoforma di urina, ma se il rene inizia a impregnarsi eccessivamente di acqua e non riesce a riassorbirla o rimuoverla si forma un accumulo di liquido che può arrivare a scoppiare provocando la morte del paziente
- MORTE

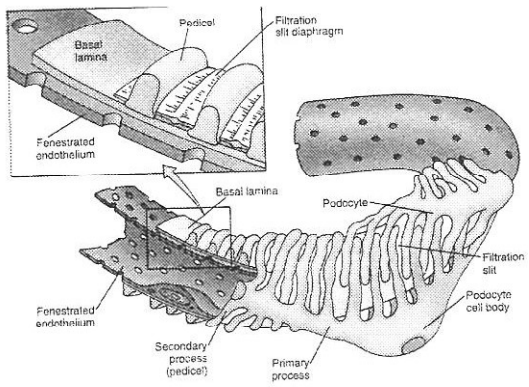


Il sistema renale è collegato sia al SISTEMA ARTERIOSO, sia al SISTEMA NERVOSO. Il sistema arterioso trasporta il sangue proveniente dal cuore che viene filtrato per poi passare nei tessuti periferici e il sistema venoso recupera il sangue filtrato e lo riporta al distretto polmonare per far si che venga riossigenato e rimesso in circolo.
Il rene ha una struttura spugnosa, molto più porosa verso la superficie esterna e molto più micro porosa verso la superficie interna. Abbiamo una zona più esterna, che è la zona corticale e una zona interna che è la zona midollare.

Nella zona corticale sono contenuti la maggior parte dei nefroni (unità funzionale), ce ne sono circa 1 mln per rene, una parte di questi nefroni si trova anche nella zona midollare. La struttura midollare interna è suddivisa in 6/7 piramidi e sono sempre interfacciate da un condotto arterioso e da un condotto venoso.
L'area corticale e in minor parte anche l'area midollare contengono nefroni che sono direttamente collegati al calice, che raccoglie l'ultrafiltrato del nostro sistema e attraverso i condotti uretrali lo manda nell'uretra, da li va nella vescica e alla fine viene espulso tramite l'urina.
La struttura del nefrone, sia che sia nella zona corticale sia che sia nella zona midollare non varia, abbiamo una zona convoluta (capsula di Bowman e capillari glomerurali), poi abbiamo una parte prossimale (tubo contorno prossimale), l'ansa di Henle e poi la parte distale (tubo contorno distale, avvolto da capillari peritubulari) e il dotto collettore, che viene connesso al calice per la filtrazione.
[Perchè la prima parte è convoluta? In un tubo si instaura un flusso laminare, mentre in un tubo convoluto ho i vortici e questi mi mantengono sempre la soluzione ben agitata e distribuita uniformemente, mentre in un tubo vedrei che la soluzione all'inizio è perfettamente distribuita poi le particelle per gravità iniziano a cadere e quindi avrei una sorta di suddivisione in strati delle particelle, in particolare alle estremità mi andrebbero quelle più leggere e quelle più pesanti e le particelle nel mezzo non verrebbero mai filtrate. Con il sistema della convoluzione creo un moto turbolento che mi permette di filtrare tutti i tipi di molecole, sia quelle a basso peso molecolare che a medio ed alto peso molecolare]
Il nefrone è avvolto da una rete di capillari -> VASA RECTA

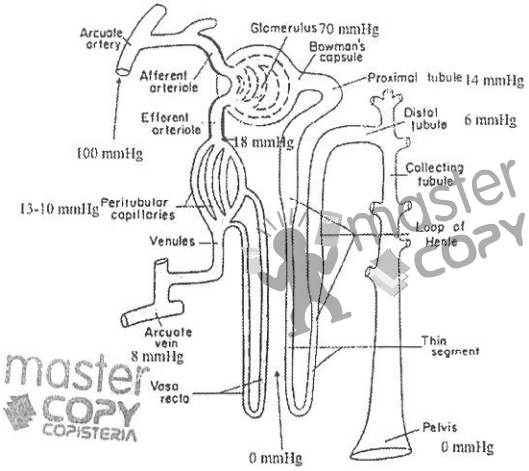


Abbiamo la parete del tubulo renale, lo spazio intrarenale e la parete del vasa recta, quello che succede è che la sostanza fuoriesce dalla parete del tubulo renale, in parte resta imprigionata, ma in parte viene sospinta verso il dotto vascolare e viene rimessa in circolazione. Quando andremo ad analizzare il trasporto, le sostanze che vengono immesse nell'ultrafiltrato vengono recuperate perchè la parete del nefrone è una parete porosa e permette il passaggio delle sostanze che devono essere recuperate. (La prima sostanza che il nefrone recupera è il glucosio che ha un peso molecolare pari a 180D)

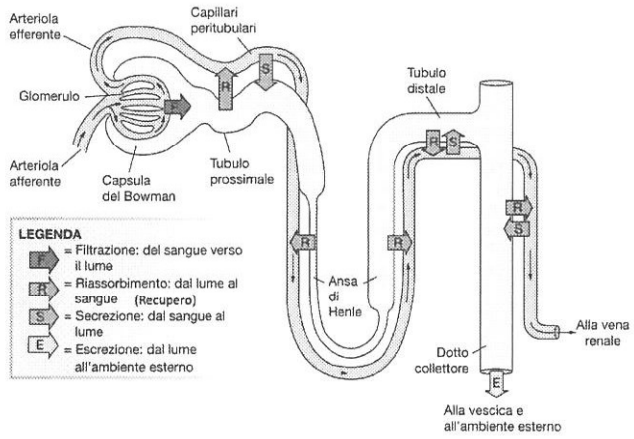


All'inizio del nefrone troviamo la capsula di Bowman, in cui si trova una fitta rete di capillari che prendono il nome di capillari glomerurali. I capillari sono ricoperti da cellule che prendono il nome di podociti, sono simili a millepiedi che abbracciano completamente la struttura del condotto vascolare.
Qual è la funzionalità dei podociti?
Il condotto vascolare che penetra nella capsula di Bowman è un condotto poroso, dove il poro ha un cat-off pari a 69 kD (che è quello dell'albumina), quindi da questi pori fuoriescono tutte le sostanze con un peso superiore a 69 kD. Se fosse fatto solo così fuoriuscirebbe tutto quello che ha peso molecolare maggiore di 69kD oltre l'acqua, il condotto vascolare è infatti rivestito dalla membrana basale, che è fatta da glicossaminoglicani, acido ialuronico e collagene (scottex), che ha la funzione di catturare parte delle sostanze, il podocita schiaccia in momenti opportuni il condotto vascolare per permettere la filtrazione.
Abbiamo la capsula di Bowman che può essere schematizzata con un palloncino, all'interno del quale arrivano i capillari con una certa pressione, che è la pressione pulsatile del nostro sistema, quindi se i capillari iniziano a gonfiarsi ciclicamente e ritmicamente all'interno del sistema, rimanendo la parete della capsula di Bowman bloccata, la differenza di pressione tra l'interno della capsula e l'interno del condotto vascolare fa si che le cellule si schiaccino. Quello che avviene è che il podocita schiaccia il condotto, il quale emette liquido, che è incomprimibile (modulo elastico infinito), quindi aumenta notevolmente la

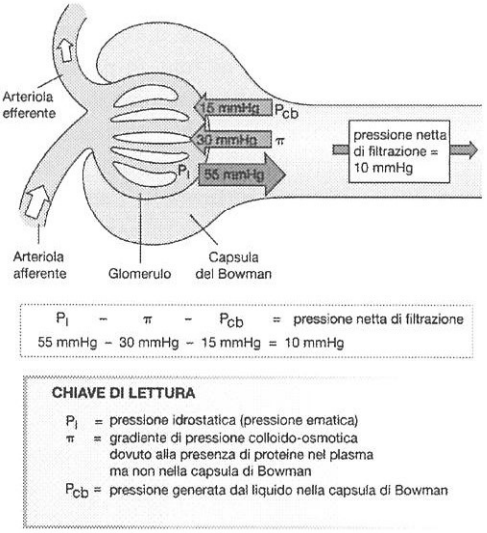
pressione e questo aumento di pressione spinge i podociti ad attivare il processo di filtrazione. Si genera così quello che viene chiamato ultrafiltrato, che non è il sangue, ma è una parte di sangue composto principalmente da H2O, proteine e sali. All'interno della capsula di Bowman troviamo ioni, glucosio, proteine a basso peso molecolare, acido urico e così via. Mediamente in ogni capsula di Bowman entrano 50 capillari. (L'endotelio dei capillari renali è un endotelio fenestrato)



Il fluido che penetra nella capsula di Bowman sarà affetto da una certa pressione, che va via via diminuendo fino ad arrivare ad essere nulla a livello del dotto collettore. A livello del dotto collettore la pressione non può essere maggiore di 0 mmHg, altrimenti avremo lo stimolo di andare al bagno ogni qual volta avviene la filtrazione. C'è una sostanza che se assunta fa in modo di avere rapidamente una pressione maggiore di 0mmHg in corrispondenza del dotto collettore, che ha un effetto diuretico, che è la birra. La birra è l'unico alcol che non viene recuperato completamente dal nostro organismo, ma induce una pressione pari a 0,01 mmHg.



Pressione di filtrazione nel corpuscolo renale



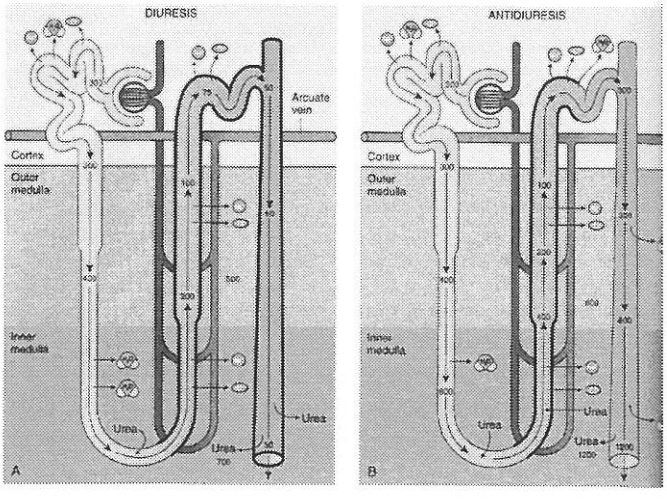
I 50 capillari che entrano nella capsula di Bowman sono dei capillari detti 'FENESTRATI', cioè presentano dei pori che normalmente sono chiusi e che vengono aperti grazie all'azione dei podociti. Questi capillari hanno però un difetto, nel caso di una dieta ricca di sali quello che succede è che all'interno del tubulo si possono accumulare sali, un aumento dell'accumulo di sali porta alla formazione del Calcolo renale, CHE NON è altro che un precipitato di sali insolubili.
Il sangue che arriva al rene è circa 1/4 della gittata cardiaca, quindi è circa pari a 1,25 lt/min, di questo sangue non tutto va nel tubulo, in quanto proteine e cellule non entrano nel tubulo, quindi per avere un'idea della quantità di sangue che filtra bisogna far riferimento al plasma, che è pari circa al 55%, quindi abbiamo un flusso plasmatico pari a 625 ml/min, di questi solo il 20% viene filtrato mentre il restante 80% passerà direttamente nell'arteriola efferente, quindi complessivamente vengono filtrati 180 lt di liquido al giorno e 125 ml/min.
125 ml/min -> PORTATA DI FILTRATO che si genera nella capsula di Bowman
La velocità di filtrazione glomerulare (glomerular filtration rate) è di 125 ml/min, ed è il valore ideale che ogni dializzatore dovrebbe avere per operare una filtrazione ottimale.
La velocità in corrispondenza del dotto collettore è pari a 1/2 ml/min.
Quindi nella capsula di Bowman si forma l'ultrafiltrato, che passa poi al TUBULO CONTORTO PROSSIMALE, questo è un tubulo permeabile che consente il passaggio di proteine a basso peso molecolare, glucosio, cloro, sodio e acqua, quindi in questo tratto si avrà una variazione di volume, perchè perdiamo H2O, quindi diminuisce la pressione all'interno del tubulo. Perdiamo sodio e cloro, ma fino a

quando c'è un equilibrio fra la perdita di queste due sostanze non viene alterato il pH. Abbiamo il recupero degli ioni, abbiamo il recupero dell'acqua, quindi si ha una variazione di volume e una variazione di pressione nel tubulo, però dal punto di vista del pH non ci sono variazioni.
Dal tubulo contorto prossimale si passa all'ansa di Henle, in cui possiamo distinguere 3 zone:
- Tratto discendente
- Tratto di giunzione, che non viene mai considerato perchè molto sottile
- Tratto ascendente

Il tratto ascendente e discendente hanno una lunghezza pari all'incirca a 1 cm.
Nel tratto discendente viene persa acqua, ma ioni cloro e sodio entrano, quindi abbiamo una diminuzione di volume dell'ultrafiltrato, ma un aumento di concentrazione, se gli ioni sodio e cloro entrano nella stessa quantità allora non ci sono variazioni di pH. Il fluido viene poi pompato nel tratto ascendente, che è un tratto semipermeabile o permeabile solo agli ioni, quindi l'acqua non viene più espulsa, ma fuoriescono solo ioni sodio e cloro. Quindi nel tratto ascendente non si ha perdita di volume, la pressione resta uguale.
Dall'ansa di Henle si passa al tubulo contorno distale, il quale è impermeabile all'acqua e dal quale fuoriescono solo ioni cloro, sodio e potassio. Si arriva infine al dotto collettore, il quale non è permeabile e le sostanze che vi arrivano non sono più recuperabili, ma a questo punto è già formata l'urina.

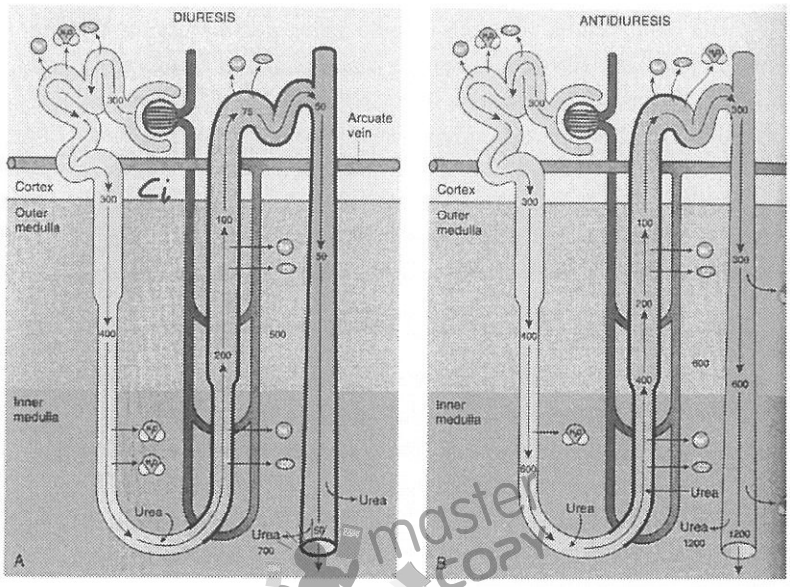
La pressione che arriva al livello del glomerulo è intorno ai 100 mmHg, mentre quella che fuoriesce è pari a 20 mmHg quindi c'è una caduta di pressione di 80 mmHg.
D'estate il nostro organismo va incontro ad un eccessiva sudorazione, quindi dobbiamo recuperare più liquidi e quello che accade è che il rene produce un ormone antidiuretico che è la vasopressina. Viene alterato solamente il tratto distale, in particolare l'ormone antidiuretico apre dei canali per l'acqua e consente la fuoriuscita di una maggior quantità d'acqua con conseguente diminuzione delle urine a livello di volume, ma aumenta la loro concentrazione.
La vasopressina altera solo la permeabilità all'acqua e non agli ioni. Il rene produce anche la renina, che è un enzima, che serve a trasformare l'angiotensina I in angiotensina II (vasocostrittore) che stimola l'assorbimento di cloro e sodio e in particolare va ad agire nel tratto prossimale stringendo il tubo e aumentando la pressione.

COME AVVIENE IL TRASPORTO ?



Nel tratto prossimale l'acqua fuoriesce per osmosi, il sodio e il cloro invece fuoriescono per trasporto passivo. Il cloro segue sempre il sodio nel suo trasporto, sia che il sodio esca per trasporto attivo, sia che il sodio esca per trasporto passivo, questo perchè? La molecola del cloro è molto piccola rispetto alla molecola del sodio, per questo motivo sfrutta il foro lasciato dal sodio ed esce (il cloro non entra e non esce mai per trasporto attivo). Si arriva poi in corrispondenza dell'ansa di Henle, nel tratto discendente dell'ansa di Henle l'acqua fuoriesce per osmosi mentre il sodio e il cloro entrano per trasporto passivo. Nel tratto ascendente il sodio esce per trasporto attivo e il cloro esce per trasporto passivo.

Dobbiamo però fare un osservazione, non tutto il sodio che esce poi viene reinserito all'interno dell'ansa di Henle, altrimenti non avrebbe senso, quello che avviene è che una parte di sodio viene catturato dai vasa recta.



La concentrazione che si trova nella zona tra gli elementi dell'ansa prende il nome di concentrazione interstiziale Ci ed è pari a zero all'inizio. Facciamo un paio di esempi, supponiamo che la Ci sia nulla, può accadere che la concentrazione del sodio nel tratto ascendente sia maggiore della concentrazione del sodio nel tratto discendente? L'ultrafiltrato inizia a perdere sodio, cloro e acqua, quindi si riduce di volume e si riduce anche di ioni. Nel tratto discendente penetrano ioni sodio provenienti dal tratto ascendente, una volta in prossimità del tratto ascendente fuoriescono ioni sodio e cloro.
Quindi la concentrazione nel tratto discendente sarebbe maggiore della concentrazione nel tratto ascendente. Bisogna però prendere in considerazione anche i vasa recta, in particolare il sodio e il cloro che fuoriescono dal tratto ascendente vengono in parte recuperati dai vasi, quindi non viene tutto recuperato dal tratto discendente. Quindi se si ha una concentrazione maggiore nel tratto ascendente rispetto a quella nel tratto discendente ci si trova in una condizione patologica. Se la concentrazione restasse la stessa o aumentasse vorrebbe dire che i condotti vascolari non stanno funzionando. Se i vasa recta non recuperassero più nella peggiore delle ipotesi quello che viene eliminato viene poi reintegrato, ma se un individuo sta mangiando cosa succede?
Aumenta la concentrazione del sodio nella zona interstiziale, quindi la Ci non è più uguale a zero, ma diviene diversa da zero e può accadere che la Ci > Ctubolodisc. -> si inverte completamente il passaggio, ovvero il tubulo discendente inizia a buttare fuori, il tubulo ascendente per sua natura butta fuori e la zona interstiziale si carica sempre più di ioni. Un eccessivo accumulo di ioni porta innanzitutto ad una maggior fuoriuscita di acqua, che esce dal tubulo per osmosi, quindi l'ultrafiltrato si impoverisce e va tutto a finire nel rene, quindi andiamo incontro all'edema.

Nel tratto distale sia il sodio che il cloro fuoriescono per trasporto passivo, il tratto distale è impermeabile all'acqua, come il tratto ascendente. Infine nel dotto collettore non c'è più recupero ne di sodio, ne di cloro, ne di acqua, una volta arrivati al dotto collettore l'urina si è già formata. (L'acqua che è un solvente si muove sempre per osmosi, in particolare l'osmolarità coincide con la pressione osmotica generata dai soluti presenti in 1 lt di soluzione, è una grandezza fisica che misura la concentrazione delle soluzioni, viene utilizzata in chimica, in particolare è il numero totale di molecole e ioni presenti in un litro di soluzione).
(Per quanto riguarda il trasporto attivo le pompe vengono attivate dalla pressione osmotica, in corrispondenza di valori di pressione osmotica più elevati si riescono ad attivare le pompe. Il trasporto passivo avviene invece di natura per la presenza di un gradiente di concentrazione dovuto al fatto che al di fuori del tubulo renale inizialmente c'è una concentrazione nulla di ioni).

Vediamo cosa succede se andiamo a dare la vasopressina (antidiuretico o ADH), nel tratto prossimale il sodio esce per trasporto passivo, il cloro esce per trasporto passivo e l'acqua fuoriesce per osmosi. Nel tratto discendente l'acqua esce per osmosi, il sodio entra per trasporto passivo e il cloro entra per trasporto passivo. Nel tratto ascendente il sodio esce per trasporto attivo, il cloro esce per trasporto passivo e l'acqua non esce, arriviamo nel tratto distale, quello che avviene è che il sodio e il cloro fuoriescono per trasporto passivo e l'acqua fuoriesce -> la vasopressina va ad agire solamente nel tratto distale, in quanto recupera tutta l'acqua che normalmente non viene recuperata. La vasopressiva viene prescritta alle persone che hanno una diuresi elevata, ma il nostro organismo produce vasopressina autonomamente l'estate perchè dobbiamo disperdere meno liquidi possibili, in quanto li disperdiamo già attraverso la pelle, quindi il sistema renale recupera quanta più acqua possibile producendo vasopressina. Il rene produce anche la renina, che è un enzima, che porta alla formazione di angiotensina II (vasocostrittore), che agisce prevalentemente sul tratto prossimale favorendo il riassorbimento del sodio e quindi aumentando la volemia, l'angiotensina inoltre favorisce la contrazione della muscolatura liscia delle arteriole aumentano la pressione. Il sistema renina-angiotensina viene attivato ogni qual volta si ha un elevata caduta pressoria