

Metabolismo del potassio

Il metabolismo del potassio è un argomento fondamentale (importante in cardiologia, in neurologia, in anestesia e rianimazione tant'è vero che la morte perfetta si ha quando si ingerisce del potassio in quanto non resta alcun segno nell'organismo; è un killer sicuro e silente che non lascia traccia).

Parleremo delle condizioni cliniche che determinano un accumulo di potassio e soprattutto delle conseguenze della iper e ipopotassemia.

Il K che ingeriamo normalmente con la dieta è di 70-100 mEq; è contenuto in modo cospicuo nei vegetali (frutta e verdura). L'uomo si è cibato per migliaia di anni delle radici degli alberi e della frutta, quindi dieta ricca in potassio; col tempo è diminuita la quantità di K ingerito fino appunto a 100 mEq. Viene assorbito a livello intestinale e finisce nel liquido extracellulare; la potassemia è circa 4 mEq/litro; moltiplichiamo il volume plasmatico circolante per la potassemia e otteniamo la quantità 70-100 mEq quindi la quantità di K contenuta a livello plasmatico è più o meno uguale a quella che ingeriamo ogni giorno con la dieta. Questa però non è tutta la quantità di K presente nel nostro organismo perchè esiste una quantità enorme di K che è contenuta a livello intracellulare (nella cellula muscolare, negli eritrociti, nel fegato e anche nell'osso. Il contenuto di K nella cellula è di circa 150 mmoli o mEq di K monovalente, mentre a livello esterno è circa 4 mmoli; c'è pertanto un grande gradiente di concentrazione tra compartimento intra ed extracellulare grazie alla pompa Na/K che accumula K all'interno della cellula cacciando il Na (e questa pompa si trova anche a livello della cellula muscolare).

I due organi principali di eliminazione del K sono: il rene (urine) e l'app. gastroenterico(con le feci). Il K eliminato giornalmente con le urine è intorno a 90 mEq, con le feci è invece di 10 mEq quindi il rapporto è di 9:1. Abbiamo pertanto una sola via di ingresso del K che è l'app.gastroenterico e due vie di uscita (app.gastroenterico e rene). E' quindi fondamentale capire come il rene interviene nel metabolismo del K.

Come si regola l'omeostasi del K?

Sappiamo che 100 mEq vengono introdotti con la dieta, 100 ne vengono eliminati di cui 90 attraverso il rene e 10 dal GE. Sappiamo che la potassemia è di 4 mEq/lit, ora ipotizziamo di mangiare esclusivamente vegetali(banane, fichi, arance) avremo un surplus di K di circa 200mEq, quanto sarà la mia potassemia dopo mangiato (se il K si accumulasse solo a livello plasmatici)? Teniamo conto che il K nel giro di 2-3 ore è completamente riassorbito, la mia potassemia raddoppierà (essendo 4 mEq/lit quando il K a livello plasmatici e 100) passando da 4 a 8 mEq/litro che è un livello di potassemia non compatibile con la vita, se poi dovesse raggiungere un livello di 12 mEq/lit sicuramente, matematicamente "me ne vado al Creatore". Se così fosse noi saremmo a rischio di vita ogni volta che mangiamo, a seconda della quantità di K introdotta. Così non è. Dopo mangiato la potassemia oscilla di poco (passerà da 4 a 4.3 o 4.5 mEq/lit), questo perché esistono dei meccanismi di difesa, difesa dall'aumento della potassemia che permettono di mangiare senza significativi aumenti della potassemia.

Meccanismi di difesa. (non si capiscono bene, accertatevi dell'attendibilità)

Sono tre e sono:

- meccanismo di xxxschift: il K assorbito invece di restare a livello plasmatico passa in un altro compartimento che è il compartimento intracellulare;
- meccanismo renale
- meccanismo gastroenterico

La quantità di K nelle cellule contando solo eritrociti, fegato e muscolo è circa 3000 mEq, se ce ne aggiungiamo 100 passiamo a 3100 mEq quindi un aumento del 3% mentre ricordiamo che a livello plasmatico raddoppierebbe (se si accumulasse solo nel plasma). Quindi il K ingerito viene “diluito” nella grande massa del K intracellulare e non causa grande danno.

Soprattutto a livello della cellula muscolare e in particolare della cardiaca, la differenza di K tra i due compartimenti intra ed extra determina la eccitabilità della cellula. Quindi se il K aumentasse solo nel compartimento extra la differenza tra i due compartimenti sarebbe grande, mentre se il K entra nella cellula ecco che il rapporto tra le due concentrazioni tende a essere più o meno lo stesso senza avere effetti secondari sulla possibilità di contrazione della cellula.

Questo è un sistema ubiquitario che troviamo in quasi tutte le cellule del nostro corpo comprese le cellule renali, dove, oltre ad avere il compito di mantenere il Na e il K diversi nel compartimento intra ed extra cellulare, permette anche a queste cellule di effettuare un trasporto vettoriale (di cui abbiamo parlato nella prima lezione, cioè a livello tubulare c'è la Na-K ATPasi a livello della membrana basolaterale che permette una direzione del movimento, dal lume all'interstizio, e quando questo non succede abbiamo fenomeni di insufficienza renale acuta).

Vediamo cosa succede.

Questa può essere qualsiasi tipo di cellula, anche una cellula muscolare, o addirittura un eritrocita, e su questa cellula ci sono diversi meccanismi:

- 1) uno è la Na-K ATPasi, che pompa K all'interno della cellula e Na all'esterno. Perché qst meccanismo possa essere attivo occorre che ogni cellula abbia una via di uscita del K e questa è rappresentata dai canali del K, per cui il K si accumula, supera l'equilibrio idro-elettrolitico e quando diventa troppo alto i canali si aprono e il K esce dalla cellula;
- 2) uno è il sistema dell'aldosterone;
- 3) c'è un sistema che permette al Na di poter entrare e questo è lo scambio Na/H;
- 4) poi ci sono recettori ormonali (questo disegnato è il recettore dell'insulina).

Noi cosa abbiamo imparato, che quando mangiamo la potassemia dovrebbe aumentare, ma quella che anche aumenta è la glicemia e l'ormone principe della sua regolazione è l'insulina che agisce a livello delle cellule muscolari e permette un uptake del glucosio all'interno della cellula di modo che la glicemia resti costante evitando di andare incontro all'iperglicemia post-prandiale. Nel caso di insulino-resistenza andiamo incontro ad una patologia che è il diabete.

Ma l'insulina non fa solo questo.

L'insulina legandosi a dei recettori attiva il cotrasporto Na/glucosio, ma ha anche un'altra funzione importante: la Na/K ATPasi che è una pompa che normalmente funziona al 30% (una Ferrari che va lenta) quando arriva l'insulina questa pompa si attiva e di conseguenza abbiamo l'entrata di K all'interno della cellula e l'uscita del Na, e questo è il meccanismo principe con cui in seguito alla somministrazione di zuccheri e quindi all'aumento dell'insulina noi abbiamo l'entrata del K nella cellula.

Ma l'insulina viene secreta solo dopo somministrazione di zuccheri? No.

N.B: l'insulina viene secreta ogni qual volta abbiamo un aumento della potassemia!

Quindi per stimolare la secrezione di insulina non abbiamo bisogno solo e soltanto del glucosio ma anche gli stimoli del K tendono a farla aumentare.

L'insulina oltre ad agire sulla Na-K ATPasi agisce anche su quest'altro trasportatore che Na/H importante a livello del tubulo prossimale dove l'isoforma è NH₃, mentre c'è un'altra isoforma NH₁ che si chiama “House-keeping” (?) che si trova in tutte le cellule ed è responsabile del

mantenimento del pH cellulare costante. Il pH plasmatico è 7.37 mentre quello all'interno della cellula è 7.20, in genere c'è una tendenza del pH della cellula ad essere più basso di quello plasmatico, e questo è dovuto ai processi metabolici che si svolgono all'interno della cellula che portano tutti alla produzione di CO₂. Quindi abbiamo un pH più basso e questo fa sì che ci sia bisogno di eliminare questa acidità, cosa che svolge NH₁. L'insulina oltre ad agire sulla pompa è anche capace di attivare NH₁ e di conseguenza lo ione Na viene portato all'interno della cellula e lo ione H viene escluso dalla cellula.

Ora vediamo che uno dei meccanismi cui la pompa Na/K Atpasi è terribilmente sensibile è l'aumento del Na cellulare, quindi aumento il Na cellulare si ha un'ulteriore attivazione della pompa Na/K. Quindi l'insulina viene sì ritenuto il principe degli ormoni deputati alla regolazione della glicemia, ma in senso storico è un ormone che ha anche il controllo del metabolismo del K e inoltre l'insulina agisce anche sul trasportatore Na/H con cui entra più Na nella cellula e il Na attiva la pompa Na/K Atpasi. E questo è un meccanismo estremamente fine e molto forte che impedisce che il pasto possa comportare un aumento consistente della potassemia e questo perché il K passa all'interno della cellula. Può accadere che il potassio cellulare invece di essere 120 sia 120,3 ma poi deve ritornare a 120 e questo accade perché il K che si è accumulato al di sopra dell'equilibrio elettrolitico può uscire dalla cellula attraverso i canali al K e viene poi eliminato a livello fecale e renale.

Ora andiamo proprio a vedere cosa accade a livello fecale e a livello renale.

Meccanismo con cui centralmente la potassemia influisce sull'escrezione urinaria del K. Sui libri di testo trovate che esiste una regolazione tra il K ingerito con la dieta e il K che viene escreto a livello renale. Prima il K passa nella cellula dove tende ad aumentare e nel momento in cui tende ad aumentare si ha un'attivazione dell'aldosterone che comporta l'escrezione del K (e il riassorbimento di Na). Quindi il meccanismo di qst via che si chiama "feedback regulation del K" è che mangiate e il K non si accumula a livello plasmatico ma a livello intracellulare dove tende ad aumentare e così attraverso la corteccia surrenalica e la produzione dell'aldosterone si ha l'aumento dell'escrezione di K a livello renale e questo permette che ci sia un bilancio tra il K che entra e il K che esce.

E' necessario che ci sia l'aldosterone come mediatore? Sembra di no. Da un lavoro del 2011 si evince che l'escrezione di K nelle urine avviene prima ancora che si attivi l'aldosterone. Questo veniva visto sulle pecore (che brucano erba dove c'è K). Nel momento in cui ingeriamo K con la dieta, esistono a livello gastrico e a livello portale, delle molecole che "sentono" la potassemia, sentono piccole variazioni della potassemia e questi sensori sono in grado di stimolare qualche cosa che comporta l'escrezione del K a livello delle urine indipendentemente dall'aldosterone. Qual è quel "qualche cosa"? Ci sono delle ipotesi sull' AMPciclico ma si vedrà nei prossimi anni.

La cosa importante è che qst meccanismo si chiama "feed- Regulation" invece del feedback regulation, cioè lo stesso K entra ed è in grado di autoregolarsi senza la necessaria escrezione del K attraverso l'aldosterone.

Quindi vedete che esiste un meccanismo shift di K insulino-dipendente, per cui si vede che il K entra all'interno della cellula, così come vi è anche un altro meccanismo, che permette, appena la potassemia tende un po' ad aumentare, di attivare l'escrezione del K nelle urine da parte del rene, perché esistono piccole proteine in grado di sentire la variazione della potassemia e queste molecole sono legate, probabilmente al livello dell'intestino o del sistema portale.

Ok, feed forward regulation (questo è un concetto molto nuovo, che nn trovate nemmeno nel libro che vi ho consigliato).

Adesso passiamo alla regolazione a livello renale, che è fondamentale

Come viene rimaneggiato il K?

Questa è una diapositiva che vi consiglio di ricordare a memoria. IL K che nn è legato alle proteine e quindi, come il sodio, viene abbondantemente filtrato dal glomerulo.

Viene riassorbito in quantità enormi al livello del tubulo prox(70%)

Viene riassorbito nella porzione spessa ascendente dell'ansa di henle(20%)

Quindi ,la stragrande maggioranza del K che viene filtrato viene riassorbito

Quindi vediamo che nel tubulo distale di K ne è rimasto bene poco, eppure nelle urine che eliminiamo certe volte è del 130%!significa che in alcune condizioni possiamo eliminare una quantità di K maggiore si quella che abbiamo filtrato. Questo è unico, nn si verifica per nessun altro ione. Quindi questo significa che il K nn solo viene assorbito, ma anche SECRETO.

E ,infatti, vedete che partendo dal tubulo distale il K viene aggiunto nel lume tubulare.

Quindi il k è un po' simile al bicarbonato(che viene anch'esso secreto)ma a differenza del bicarbonato, può essere ritrovato nelle urine in quantità anche maggiore rispetto a quella che abbiamo filtrato.

Ma perché madre natura ha fatto sì che noi possiamo cacciare nelle urine una quantità di k maggiore di quella che abbiamo filtrato?i nostri antenati cosa mangiavano? Vegetali e noi siamo stati abituati per migliaia di anni ad una dieta ricca in vegetali e quindi ricca di k. E quindi nel corso dell'evoluzione il nostro sistema renale ha sviluppato un meccanismo di difesa rispetto ad eventuali accumuli di K.

E' un meccanismo selettivo per il K perchè la filtrazione rimane invariata e la quantità di k che si riassorbe è in qualche modo la stessa. Questo è un sistema in grado di combattere l'iperpotassemia senza influire sugli altri ioni. Quello che andremo a studiare è perché succede questo.

Cominciamo col dire che lungo il tubulo prox il K viene assorbito insieme al sodio, che a sua volta entra attraverso lo scambio Na/H.

Il primo segmento in cui il trasporto del k avviene in maniera un po' più dignitosa è la porzione spessa della porzione ascendente dell'ansa di henle: qui il K trova un meccanismo di cotrasporto:Na/K/Cl. Questo è uno dei pochi cotrasporti a tre ioni. Il Na entra con il K ed in qualche modo 2 ioni Cl li accompagnano.E' un meccanismo elettroneutro.Questo è importante perché è il target di alcune sostanze, volgarmente definite [diuretici](#).la più importante è la furosemide e poi c'è anche la torasemide. Queste sostanze si legano a queste proteine,spiazzano lo ione K e rendono questo meccanismo inattivo.

Allora questo cotrasporto a 3, funziona perché associato a questo meccanismo c'è un canale al k. Per cui il k entra nella cellula, in parte tende a ricircolare attraverso questo canale. Il k nella cellula è alto e cioè al di sopra del gradiente chimico e tende nuovamente a defluire trovando questo canale aperto. Che senso ha la ricircolazione?questo lo ha scoperto un mio grandissimo amico che ora nn c'è più. Il k ricircola perché il cotrasporto a 3 ha sempre bisogno di una quantità minima di k, almeno 2 mV e se nn ci fosse k si fermerebbe, è dunque Kdipendente e questa minima quantità di k necessaria è assicurata dai canali al K. E perché è importante? Perché nel momento in cui fate ricircolare il k , create un meccanismo per cui il potenziale trans membrana che è lume-positivo, infatti quando il k esce ,rende il lume positivo. Questo è importante perché con il lume positivo succede che altri cationi come il calcio e il magnesio vengono riassorbiti grazie al fatto che si è formato un potenziale lume-positivo. Volete sapere che cosa succede?

Se noi utilizziamo la furosemide, questa blocca il canale, il potassio non ricircola più, il lume positivo nn c'è più ed il Ca ed il Mg nn vengono più riassorbiti ed avete come conseguenza l'IPERCALCIURIA. Provate a dare ad un soggetto la furosemide, voi avrete che nn solo nelle urine si ritrova un aumento di Na ,K e Cl,ma anche un aumento del Ca.Chi di voi farà l'oncologo? Beh, sapete che nei pazienti oncologici la lisi delle cellule provoca ipercalcemia e la crisi ipercalcemica è terribile, perché può portare a morte. La crisi ipercalcemica si cura

dando furosemide. Ovviamente, per evitare che, dando furosemide, aumentiate solo l'escrezione del Ca, che può portare alla formazione di calcoli (attraverso il legame con gli ossalati), aggiungete anche soluzione fisiologica, in modo tale da aumentare anche il flusso urinario. Quindi le crisi ipercalcemiche si curano dando la soluzione fisiologica (che aumentando il flusso urinario permette di diluire il Ca) e furosemide, che viene infusa di continuo. Questa blocca il cotrasporto Na/K/Cl, inattiva il ricircolo di K, rende questo lume non più elettropositivo ma elettronegativo, e favorisce l'escrezione di Ca.

Un'altra cosa importante è che al livello della porzione spessa ascendente dell'ansa di Henle esistono, al livello basolaterale, la Na/K ATPasi e dei canali al K, attraverso cui una parte del K può anche riguadagnare la circolazione sanguigna. Quindi il K può fuoriuscire sia dal canale sulla membrana apicale che dal canale della membrana baso-laterale. Ma sempre al livello della porzione spessa asc. dell'ansa di Henle, al livello baso-laterale, c'è un'altra proteina che si chiama CALCIUM SENSING RECEPTOR, che è un recettore per il Ca. Questa proteina sente il Ca plasmatico, ed è importante perché quando ci sono fenomeni di ipercalcemia, questa proteina sente la variazione della concentrazione del Ca e trasmette un messaggio alla Na/K/Cl, bloccandola. In questo modo evita il ricircolo del K e favorisce l'escrezione di Ca. Ovviamente, se il Ca continua ad aumentare, voi avrete lo stesso una crisi ipercalcemica, a meno che non diate il farmaco, perché questo meccanismo è ad esaurimento. Questo fatto è dimostrabile anche dal punto di vista clinico, infatti, in un paziente con una crisi ipercalcemica, abbiamo un aumento dell'escrezione di Ca, ma questo dal punto di vista clinico si manifesta con una POLIURIA. Ciò avviene perché la Na/K/Cl, che viene bloccata, partecipa all'importante meccanismo della concentrazione delle urine.

Ci tengo a precisare che la porzione spessa asc. dell'ansa di Henle è impermeabile all'acqua. E allora: se io blocco la Na/K/Cl, perché oltre ad avere un'aumentata escrezione degli ioni ho anche un'aumentata escrezione di acqua, visto che questo segmento è impermeabile all'acqua? Allora, normalmente, il Na, il K ed il Cl vanno a finire nell'interstizio, ma l'acqua non può raggiungere l'interstizio (perché questa porzione è impermeabile all'acqua) e dunque l'interstizio diventa iperosmolare. A differenza della porzione ascendente, la porzione discendente dell'ansa di Henle è permeabile all'acqua. Allora vi ricordate come funziona questo meccanismo a forcina? C'è la porzione asc. dell'ansa di Henle in cui si verifica il trasporto degli ioni ma c'è l'impermeabilità all'acqua, e c'è la porzione discendente in cui non c'è trasporto degli ioni ma c'è permeabilità all'acqua. Dunque, la porz. Asc. dell'ansa di Henle, svolge un lavoro accumulando soluti osmoticamente attivi (come Na, K, Cl, ma anche l'ammonio) nell'interstizio, e questo favorisce la sottrazione di acqua dalla porzione discendente dell'ansa di Henle. Questo è un meccanismo fondamentale per la regolazione dell'osmolarità delle urine. Ecco perché, quando date la furosemide, oltre ad avere un'aumento dell'escrezione degli ioni avete anche escrezione di acqua. Questo succede perché la furosemide, bloccando l'assorbimento dei soluti, impedisce anche l'assorbimento di acqua al livello della porzione discendente dell'ansa di Henle. Questo mancato assorbimento di acqua non viene neanche compensato dall'ADH al livello del tubulo collettore, e dunque si verifica poliuria.

TUBULO DISTALE

Nell'uomo è lungo 1 cm, al massimo 2 cm. È piccolissimo, ma è strabiliante, perché a livello di questa porzione esistono così tante funzioni, da renderlo difficilissimo da studiare. Al livello di questo tubulo vi è un particolare meccanismo di regolazione, per cui, in alcune condizioni, il K continua ad essere riassorbito, ma in altre condizioni, (che rappresentano la maggior parte dei casi), il K viene addirittura secreto.

Quali sono le condizioni in cui il K viene riassorbito al livello del tubulo distale?

Quando abbiamo una riduzione dell'intake di K, ad es. quando mangiamo poca frutta, in presenza di una gastroenterite (quando c'è perdita di K con le feci).

Invece in quali condizione c'è un aumento della della secrezione di K?

Quando aumenta l'intake di k, quando c'è iperaldosteronismo, alcalosi. In genere, quando c'è un'alcalosi metabolica vi è un aumento della secrezione del K nelle urine, mentre quando c'è un'acidosi metabolica si verifica un' iperkalemia tranne in alcune condizioni come l'acidosi tubulare renale di tipo 1, che è quella distale, in cui si verifica ipokalemia. Ma una cosa importante è che il K secreto al livello del tubulo distale, dipende fundamentalmente dal flusso e questo ha un'importanza clinica notevolissima, quindi ricordatelo bene. Dunque la secrezione del K è flusso dipendente.

Vi ricordate qual è la caratteristica fondamentale dell'IRA per quanto riguarda il flusso urinario? C'è anuria o [oliguria](http://oliguria.it). La complicanza fondamentale è l'iperpotassemia. C'è iperpotassemia perché si fa poca pipì.

E quando c'è iperpotassemia nel corso di IRC? Nelle fasi finali, quando si contrae la diuresi.

Nelle fasi iniziali, invece, l'IRC è poliurica, ma a differenza di quanto ci aspettiamo, la potassemia si mantiene normale. Questo succede perché in questa fase aumenta il flusso urinario ed essendo la secrezione del K flusso dipendente, il K che si perde con la filtrazione lo si recupera al livello del tubulo distale.

Nell'IRA possiamo di certo tamponare l'iperpotassemia somministrando insulina o bicarbonato, ma se il paziente continua a non urinare dobbiamo metterlo in dialisi.

Per quale motivo il flusso urinario determina un aumento della potassiuria?

Questo meccanismo è stato chiarito recentemente, ed ha contribuito a ciò una collega che sta in America. Al livello del tubulo collettore, abbiamo una cellula detta PRINCIPALE, che trasporta Na e K.

Queste cellule a livello basolaterale hanno la Na/K ATPasi, al livello luminale hanno un canale al Na (ENaC). È una proteina molto importante per capire l'ipertensione arteriosa e fa entrare il Na all'interno della cellula. Vi sono poi 2 tipi di canali al K:

1) RomK, sono gli stessi canali che abbiamo trovato nella porzione spessa ascendente dell'ansa di Henle, quelli che fanno ricircolare

2) Big K, si trovano a fianco agli altri e sono più grandi, perché hanno una caratteristica fisiologica che permette loro di aprirsi notevolmente e quindi di far uscire una notevole quantità di K.

Che succede quando aumenta il flusso?

Al livello del tubulo distale c'è questo cilium, che quando il flusso aumenta tende ad inclinarsi maggiormente. Vi ricordate che quando aumenta il flusso vi è anche l'attivazione del Ca intracellulare che quando c'è la poliestrogeno 1 e poliestrogeno 2 attiva l'apertura di nelle cellule mutate nel rene policistico.

Normalmente invece cosa abbiamo? Abbiamo che il flusso arriva, viene avvertito, il Ca aumenta e attiva i BIG GATE. L'aumento di flusso causa ripiegamento del cilium e ciò implica aumento di Ca e apertura dei canali al K. Quando i canali si aprono, poiché il K nella cellula è generalmente al di sopra dell'equilibrio elettrolitico, il K defluisce dalla cellula e voi avete la potassemia.

Questo meccanismo permette al flusso di regolare la escrezione di K nelle urine, per cui quanto più basso è il flusso tanto più chiusi sono questi canali e quanto più chiusi sono questi canali, tanto minore sarà l'escrezione di K con le urine.

Ora facciamo un breve riepilogo di quanto detto.

Ad un uptake di K normale accade che il K è riassorbito nel... e secreto nel collettore.

Supponiamo ora di passare da una normale potassio uptake ad una alta potassio uptake. Con la dieta il K aumenta, il trasporto prossimale rimane invariato, quello che varia invece è che abbiamo un netto aumento nella secrezione di... e questa secrezione cosa comporta? Comporta 3 fenomeni:

- 1) apertura di canali potassio,
- 2) aumento secrezione di aldosterone (perché aumenta la potassemia che stimola produzione di aldosterone che a sua volta stimola escrezione di K nelle urine)
- 3) diminuzione del trasporto di Na. L'aumento di K con la dieta causa fisiologicamente una riduzione del trasporto Na. Il Na tende ad essere meno riassorbito quando c'è un aumento di K con la dieta. E questa è una cosa di fondamentale importanza.

Come mai l'aldosterone ha un effetto potassi urico e di assorbimento di Na?

Si pensava che l'aldosterone agisse sulla pompa Na/K ATPasi attivandola e determinando così l'uscita del K dalla cellula, l'entrata del Na nella cellula.

L'ALDOSTERONE HA UN'AZIONE GENOMICA E NON GENOMICA.

L'azione non genomica è quella di attivare la Na-K ATPasi e anche di attivare i canali al Na (gli ENaC)

L'azione combinata sulla membrana luminale e sulla baso-laterale x effetto dell' aldosterone è l'entrata di sodio e la fuoriuscita attraverso la Na/K ATPasi, azione semplice ma al tempo stesso complessa perchè se l'aldosterone avesse solo l'azione sulla Na/K ATPasi non spiegherebbe come mai il Na entra, perchè mentre quello che accade a livello della membrana basolaterale è un processo normale, la cosa più importante è quello che accade a livello della membrana luminale; è questo che determina tutta la cascata. Quindi il Na entra nella cellula attraverso i canali ENaC e ne fuoriesce.

C'è una sostanza che blocca i canali al Na ed è la talidomide.

Una volta che il Na entra nella cellula cosa accade? Accade che il lume tubulare diventa negativo e il K di conseguenza fuoriesce. Quindi vediamo che l'aldosterone ha un'azione potassiurica proprio perchè favorisce l'entrata del Na e quindi poi l'uscita del K. Ma nel momento in cui il Na entra nella cellula creando un ambiente negativo nel lume tubulare, questo gradiente elettrico determina non solo l'uscita del K ma anche l'escrezione dello ione H e qst spiega l'acidosi tubulare quando c'è una alterazione dell'aldosterone.

Una delle conseguenze dell' IR è l'ipertensione arteriosa che è volume-dipendente perchè si abbassa il GFR (filtrazione glomerulare) viene eliminato meno Na. Nell'IR qst' ipertensione arteriosa è trattata con ACE inibitori che bloccano l'enzima ACE. Essi abbassano la pressione arteriosa e inoltre sono anche "Reno-protettivi" perchè è stato visto in alcuni studi sperimentali che agiscono sulla proteinuria che abbiamo nella IR, riducendola. Per aumentare la vita media delle cellule renali dobbiamo agire sull'ipertensione arteriosa ma anche sulla entità della proteinuria perchè la proteinuria è un fattore di progressione nella IR e per ridurla possiamo usare proprio gli Aceinibitori.

Tra gli effetti collaterali degli Aceinibitori vi è iperpotassemia perciò con la somministrazione si va cauti soprattutto nello stadio 4 e 5 della IR.

Ma perchè gli Aceinibitori comportano iperpotassemia?

(Ci sono anche altri tipi di farmaci che invece di agire sull'enzima della conversione dell'angiotensina, agiscono bloccando il recettore dell'angiotensina).

In pz con IR in fase iniziale dando l'aceinibitore per un mese, il valore della potassemia non aumenta (la stessa cosa accade con gli antagonisti recettoriali).

Quando invece diamo Aceinibitori in pz con GFR diminuito e con IR in stadio 3 o maggiore, sia ha iperpotassemia già dopo qualche settimana di trattamento. Questo si deve all'effetto che qst farmaci hanno sull'aldosterone e cioè diminuisce la sua produzione diminuisce e quindi diminuisce anche il suo effetto potassi urico con conseguente aumento della potassemia che può mettere a rischio la vita del soggetto.

Questo nn succede con i SARTANI.

Quindi in pz con IR in stadio avanzato e ipertesi dobbiamo stare attenti a dare gli Ace inibitori, questo non vuol dire che non possiamo darli, li possiamo dare ma dobbiamo monitorare la potassemia. Devono invece essere sospesi quando i pz passano dalla fase poliurica ad una diminuzione del flusso urinario.

Ci sono patologie dove il K invece di aumentare è costantemente diminuito?
(Abbiamo detto che in IRA E IRC il K aumenta).

Ci sono patologie del genere e sono le tubulopatie potassio-disperdenti: sindromi di BARTER E GITELMAN. Sono malattie rare ma ci sono.

Nella prima c'è la lesione della porzione ascendente dell'ansa di henle.

Nella seconda c'è lesione delle proteine del tubulo distale.

Quando parliamo di malattie del rene non dobbiamo essere vaghi.

Le malattie del rene sono classificate come: patologie glomerulari, patologie tubulari.

Nell'ambito delle tubulari abbiamo quelle del tubulo prossimale e distale, e poi ci sono anche le malattie cellulari.

La Barter è dell'età pediatrica ma non solo; è caratterizzata da ipokalemia (non c'è sindrome di Barter se nn c'è ipokalemia), alcalosi metabolica, aumento di renina plasmatica nonostante vi sia ipotensione o normotensione, iperplasia dell'apparato glomerulare e Mg plasmatico normale, poliuria, polidipsia (bevono molto perchè fanno molta urina) e iper calciuria. L'età di insorgenza è abbastanza precoce; può essere neonatale e prenatale.

La Gitelman ha delle caratteristiche identiche alla sindrome di Barter e qst sono: ipokalemia e alcalosi metabolica (in realtà c'è anche una tendenza ad avere un aumento di renina). A differenza della Barter invece abbiamo: Mg plasmatico basso x perdita urinaria, ipocalciuria.

Colpisce gli adulti o pz dai 12 anni in su. E' difficile trovarla in età neonatale.

In quali condizioni c'è iper calciuria?

Può esserci in caso di lisi cellulare perchè c'è ipercalcemia che agisce sulla cellula dell'ansa di henle dove c'è il CASR (calcium sensing receptor) che impedisce il trasporto di Ca lungo quel segmento

Altra condizioni in cui c'è iper calciuria è blocco del Na/K e del Cl, questo perchè non c'è attivazione del ricircolo e il lume dell'ansa di henle resta positivo quindi non c'è possibilità di riassorbire Ca.

Essendo una malattia a carattere genico a fatto sì che i genetisti potessero sapere dove andare ad agire.

E' una delle prime malattie genetiche dove si è individuato il gene responsabile.

La sindrome di Barter è caratterizzata dalla lesione specifica della cellula della parte spessa ascendente dell'ansa di henle.

E' in genere una malattia monogenica (è implicato un gene alla volta) e possiamo identificare 5 tipi:

TIPO1: il gene implicato è quello della pompa Na/K con conseguente mancanza di Na nelle urine, perdita di cloro e potassio. La perdita di K vi spiega la ipokalemia. Si avrà anche mancanza del trasporto di calcio e Mg con conseguente iper calciuria.

TIPO 2: se blocchiamo i Rom-K si blocca il ricircolo del K e così il lume non sarà positivo e si blocca il processo avendo clinicamente le stesse conseguenze.

TIPO 3: interessa un canale al cloro. Il Cl entra nella cellula, poi non riesce ad uscire perchè il canale non funziona, si accumula e qst ha un effetto di feed-back negativo su ??? (pompa Na/K Cl ??)

Qst canale al cloro è formato da 2 subunità: la bartina e la sub unità CLC-K. La bartina è essenziale per il funzionamento del canale.

TIPO 4 interessa il gene della bartina che mutata non funziona e determina feed-back negativo sulla (Na/K Cl ??)

TIPO 5 c'è mutazione del gene CASR (calcium sensing receptor); se ha una mutazione non con perdita di funzione ma con acquisto di funzione accade che sente una ipercalcemia anche quando non c'è e di conseguenza c'è blocco del trasporto del calcio e questo spiega la ipercalciuria.

C'è ipokalemia perchè non c'è il riassorbimento di K, ma non solo; i soggetti sono poliurici perchè bevono molto ed essendo poliurici vanno ad attivare il canale al K e ci sarà mancato riassorbimento di K ma anche aumentata escrezione di K. Sono soggetti super-potassiurici. Sull'alcalosi metabolica ci ritorneremo.

La GITELMAN riguarda la cellula del tubulo distale. Riguarda il mancato funzionamento del cotrasportatore Na/Cl con mancato riassorbimento dei due ioni, mancato riassorbimento di acqua

perdita di Na, Cl e anche di K.

E' l'unica forma per il momento riconosciuta.