



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν

Πανεπιστήμιον Αθηνών

—ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837—

ΚΑΤ' ΕΠΙΛΟΓΗΝ ΜΑΘΗΜΑ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ

“ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΝΕΦΡΟΥ ΝΕΡΟ ΚΙ ΗΛΕΚΤΡΟΛΥΤΕΣ”

ΒΙΡΓΙΝΙΑ ΑΘΑΝΑΣΙΑΔΟΥ
ΝΕΦΡΟΛΟΓΟΣ
ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ - ΕΚΠΑ

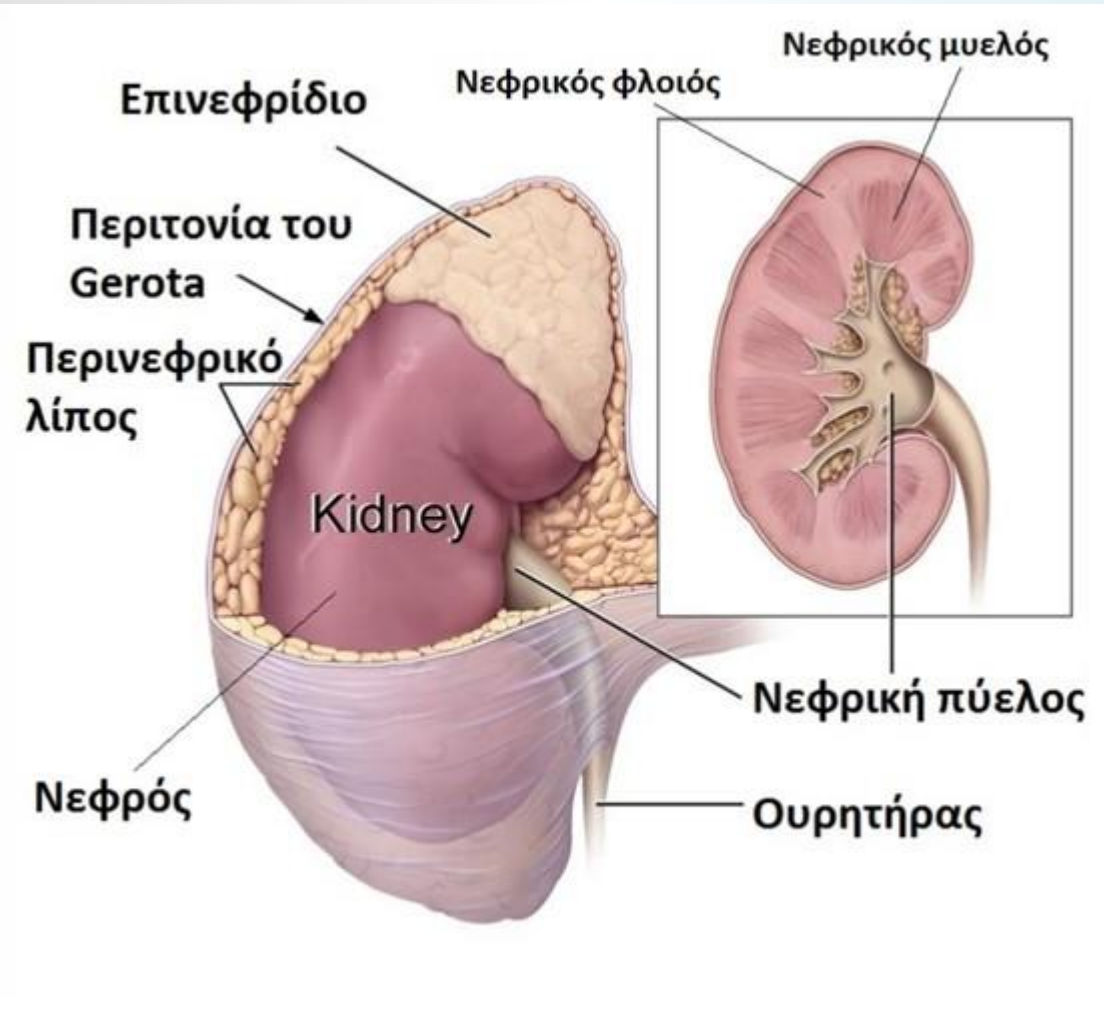
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ

Οι νεφροί είναι ζωτικά όργανα που διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στη διατήρηση της ομοιόστασης του οργανισμού.

Οι βασικές λειτουργίες τους περιλαμβάνουν:

- Τη ρύθμιση της ισορροπίας του νερού και των ηλεκτρολυτών
- Την απέκκριση μεταβολικών αποβλήτων
- Τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης
- Τη σύνθεση και έκκριση ορμονών
- Τη διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας

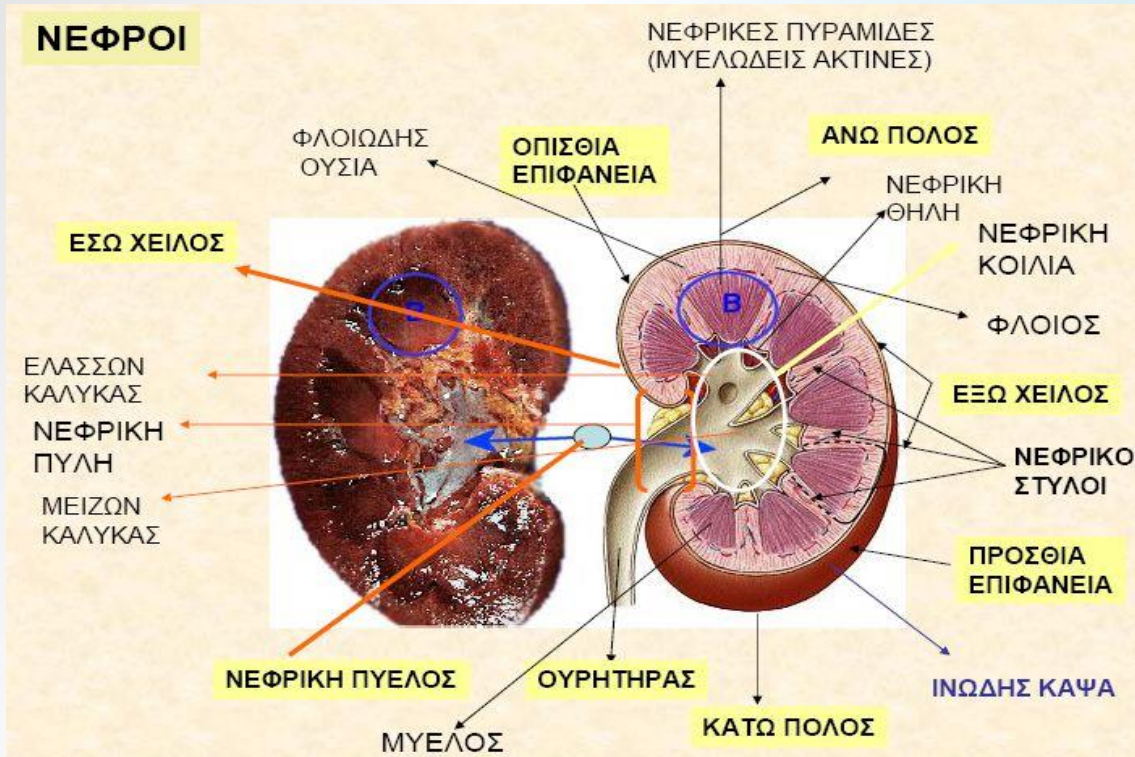
ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ



Οι νεφροί είναι οπισθοπεριτοναϊκά όργανα

- Βρίσκονται εκατέρωθεν της σπονδυλικής στήλης, στο ύψος των Θ12-Ο3 σπονδύλων.
- Ο δεξιός νεφρός είναι ελαφρώς χαμηλότερα λόγω της παρουσίας του ήπατος.
- Κάθε νεφρός περιβάλλεται από:
 - Ινώδη κάψα (εσωτερικά)
 - Περινεφρικό λίπος
 - Νεφρική περιτονία (Περιτονία Gerota) η οποία εκτός του νεφρού περιβάλλει και τα επινεφρίδια

ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ



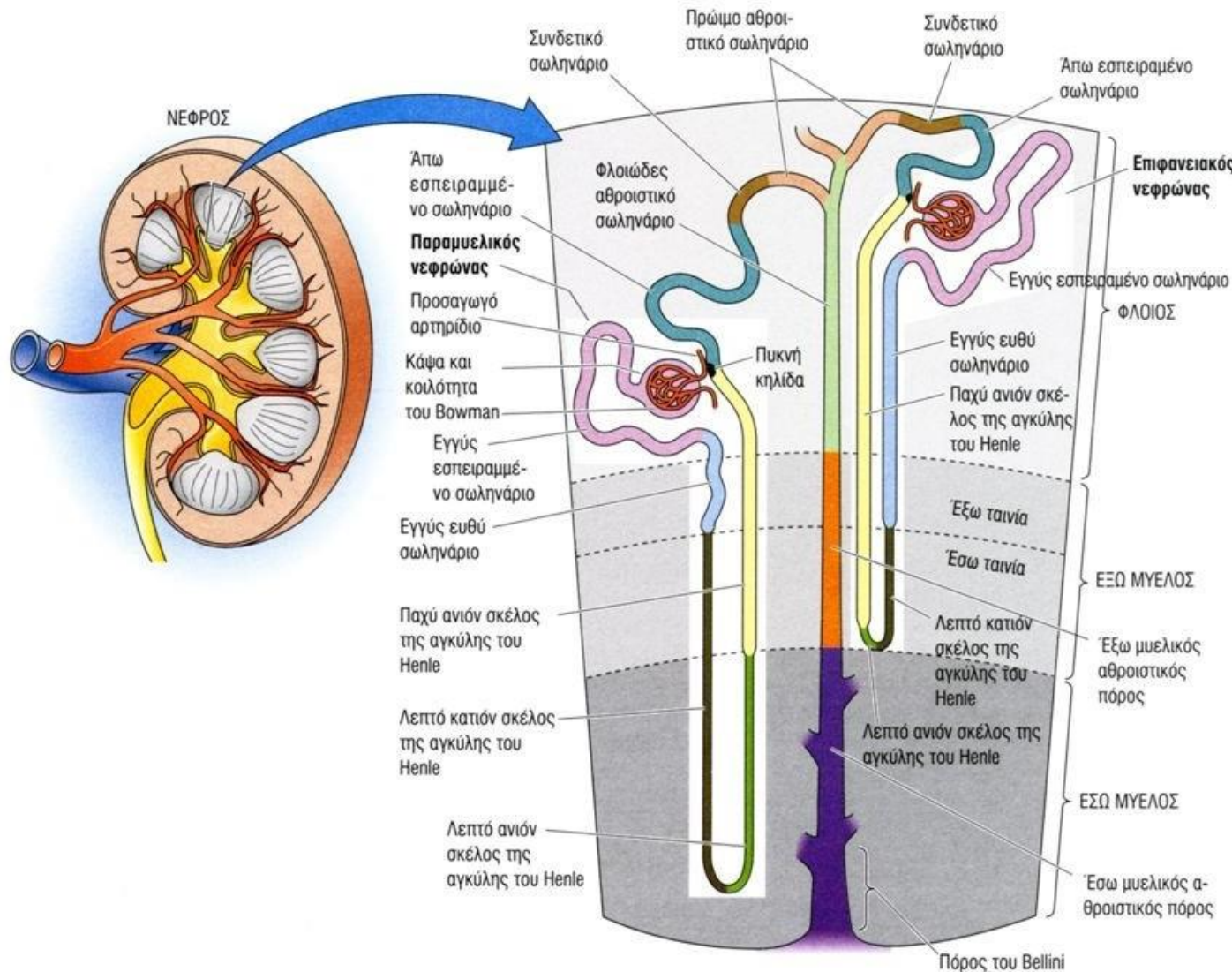
Σε εγκάρσια τομή αναγνωρίζονται:

- ❖ 2 πόλοι, άνω και κάτω
- ❖ 2 χείλη, έξω και έσω. Στο έσω χείλος παρουσιάζεται μια εσοχή μέσω της οποίας εισέρχονται κλάδοι της νεφρικής αρτηρίας και των νεύρων ενώ εξέρχονται κλάδοι της νεφρικής φλέβας μαζί με την νεφρική πύελο
- ❖ 2 στοιβάδες ο φλοιός εξωτερικά, που περιλαμβάνει τα σπειράματα, και τμήματα του σωληναριακού συστήματος και ο μυελός που περιλαμβάνει τα υπόλοιπα τμήματα του σωληναρίου

ΝΕΦΡΩΝΑΣ

Η ανατομική και λειτουργική μονάδα του νεφρού είναι ο νεφρώνας.

Αποτελείται από:



A) Το Νεφρικό Σωματίο

- Σπείραμα
- Κάψα του Bowman
- Παρασπειραματική συσκευή

B) Το νεφρικό Σωληνάριο

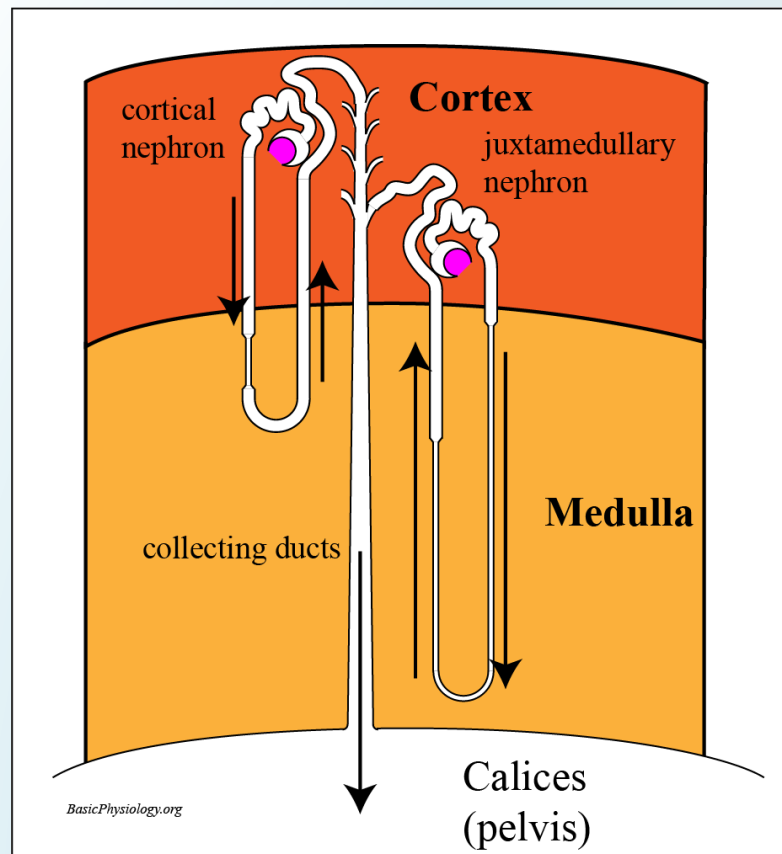
- Εγγύς εσπειραμένο
- Αγκύλη του Henle
- Άπω εσπειραμένο
- Αθροιστικό

ΕΙΔΗ ΝΕΦΡΩΝΩΝ

Υπάρχουν δύο είδη νεφρώνων

A) Οι **Φλοιώδεις νεφρώνες** (cortical nephrons)

B) **Εν τω βάθει ή μυελοειδείς νεφρώνες** (juxtamedullary nephrons)

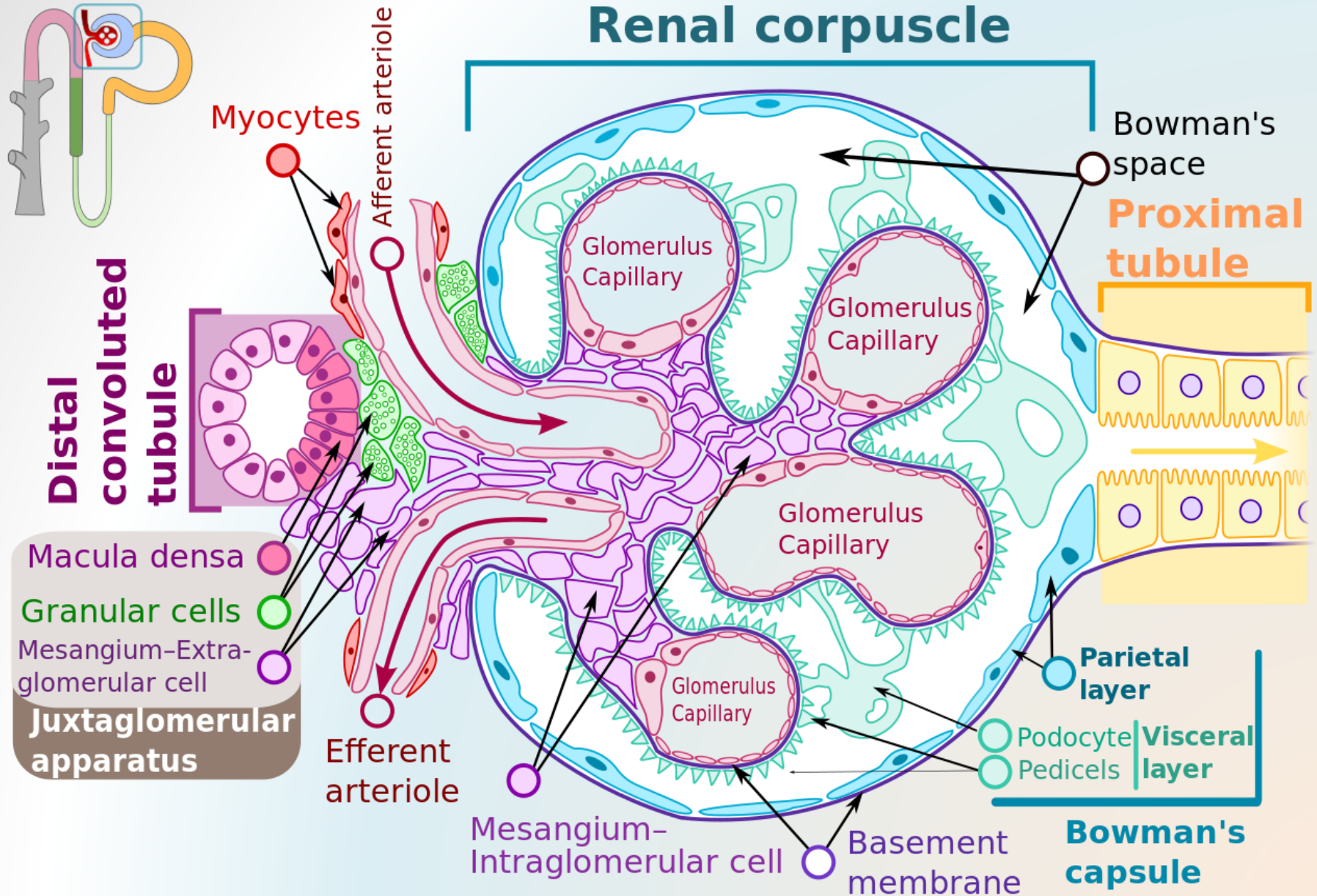


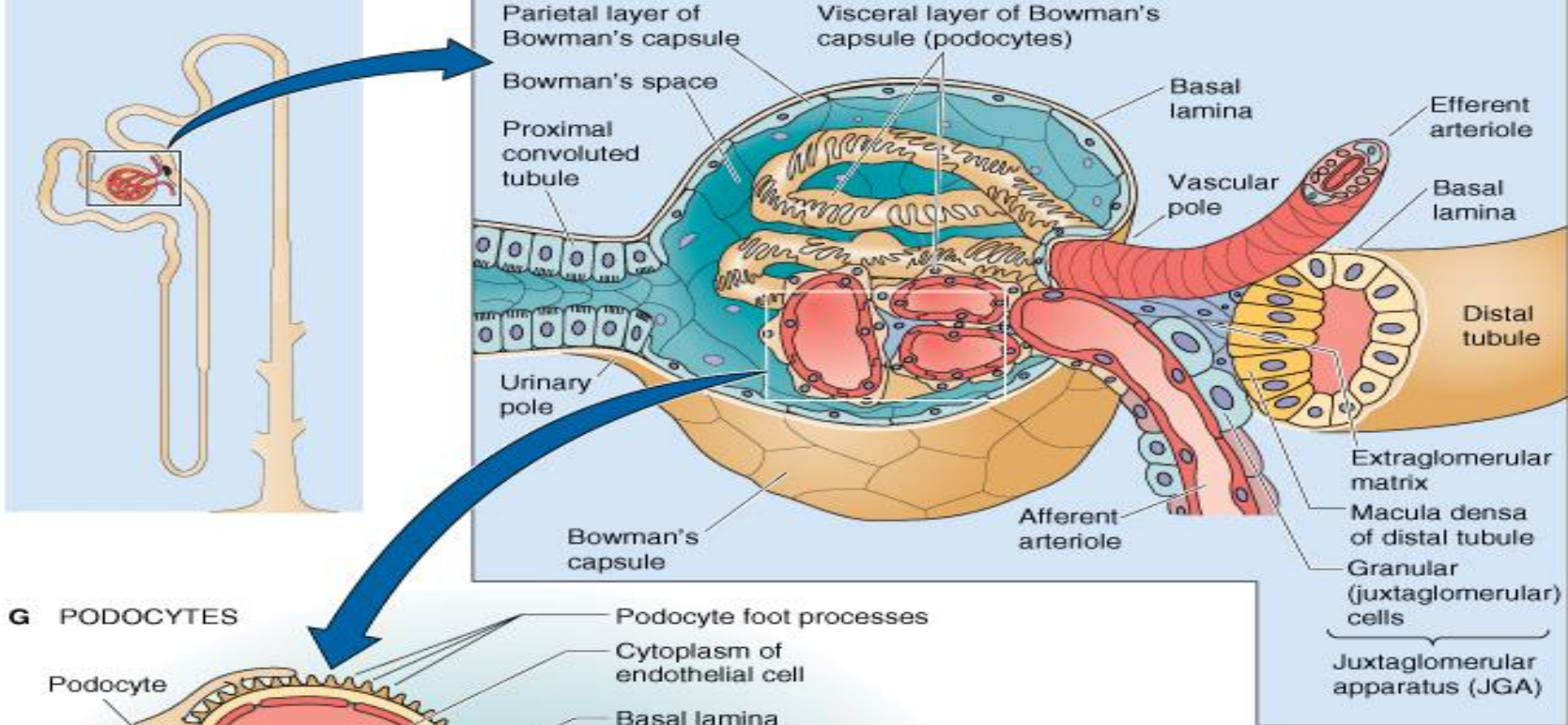
ΕΙΔΗ ΝΕΦΡΩΝΩΝ

Χαρακτηριστικά	Φλοιώδεις νεφρώνες	Εν τω βάθει (μυελοειδείς) νεφρώνες
Θέση	Κυρίως στον φλοιό του νεφρού	Κατώτερο τμήμα του φλοιού, επεκτείνονται βαθιά στον μυελό
Μήκος αγκύλης του Henle	Κοντή αγκύλη Henle, φτάνει ελάχιστα στον μυελό	Μακριά αγκύλη Henle, φτάνει βαθιά στον μυελό
Λειτουργία	Συμμετέχουν κυρίως στη διήθηση και απέκκριση	Ρυθμίζουν την ισορροπία νερού και αλάτων (συγκέντρωση ούρων)
Αγγείωση	Αρτηρίδια του φλοιού	Αγγειώνονται από το αγγειώδες πλέγμα (vasa recta) που βοηθά στη συγκέντρωση των ούρων

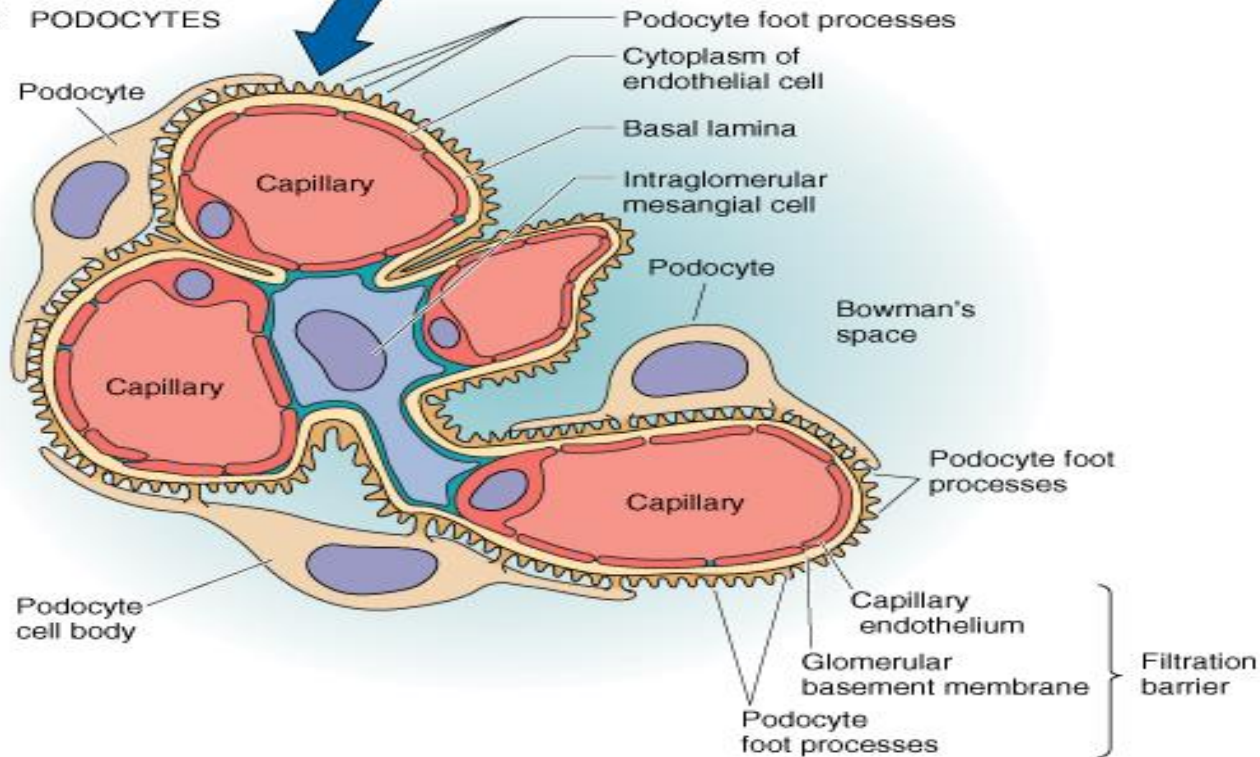
- Οι φλοιώδεις νεφρώνες είναι πιο συχνοί (~85%) και σχετίζονται με τη βασική λειτουργία του νεφρού
- Οι μυελοειδείς νεφρώνες (~15%) παίζουν κρίσιμο ρόλο στη συγκέντρωση των ούρων και στη διατήρηση της υδατικής ισορροπίας του οργανισμού

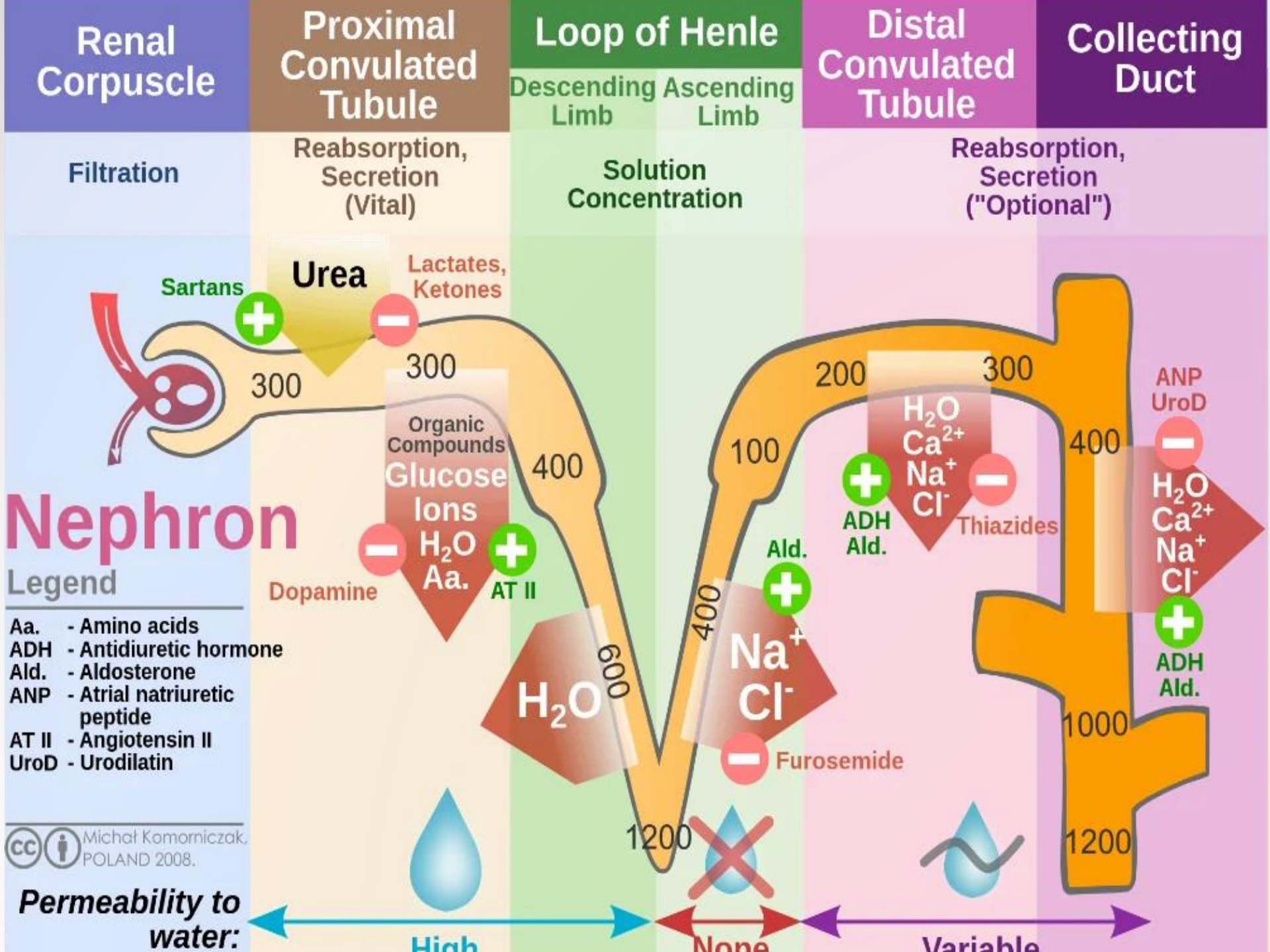
ΝΕΦΡΙΚΟ ΣΩΜΑΤΙΟ



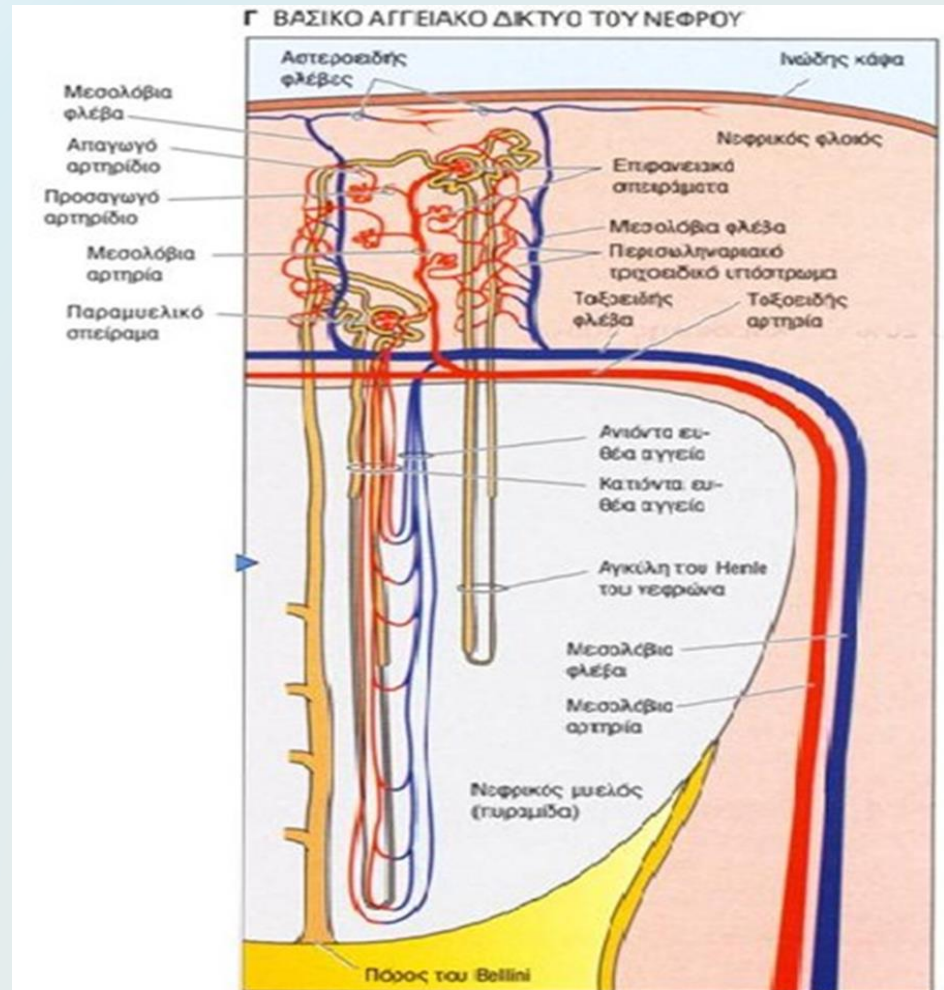
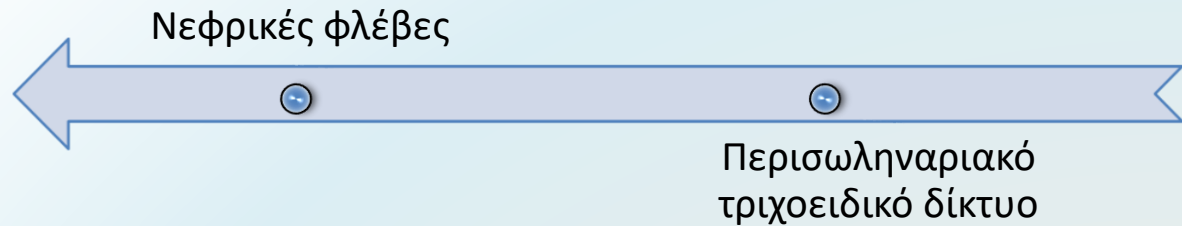


G **PODOCYTES**





ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ



2. ΝΕΦΡΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΚΑΙ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΗΘΗΣΗ

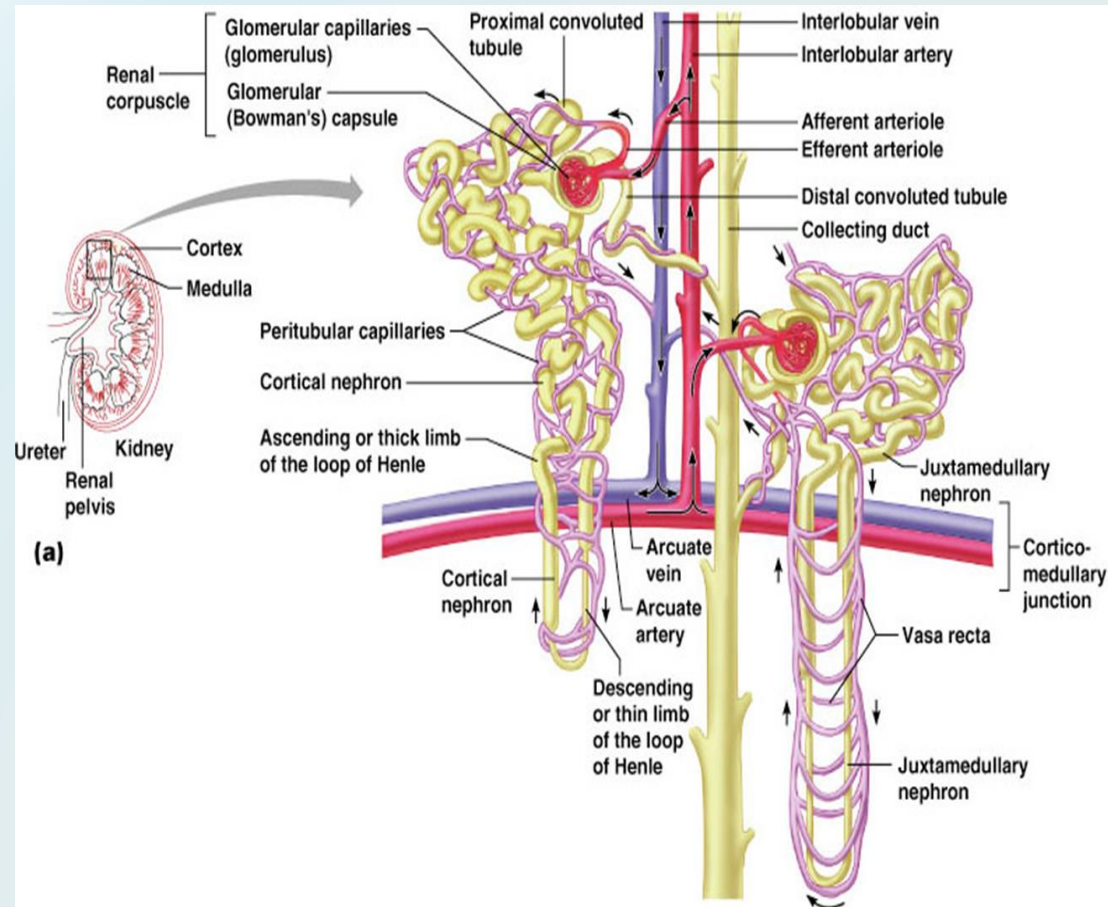
ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΓΓΕΙΩΣΗ => 2 τριχοειδικά δίκτυα που βρίσκονται σε συνέχεια

ΥΨΗΛΗΣ ΠΙΕΣΗΣ

- ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΤΡΙΧΟΕΙΔΗ
 - Διήθηση αίματος
 - Παραγωγή Προούρου

ΧΑΜΗΛΗΣ ΠΙΕΣΗΣ

- ΠΕΡΙΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΑ ΤΡΙΧΟΕΙΔΗ
- ΕΥΘΕΑ ΤΡΙΧΟΕΙΔΗ
 - Μεταφορά οξυγόνου/θρεπτικών ουσιών στα επιθηλιακά κύτταρα
 - Επαναρρόφηση ύδατος προς συστηματική κυκλοφορία



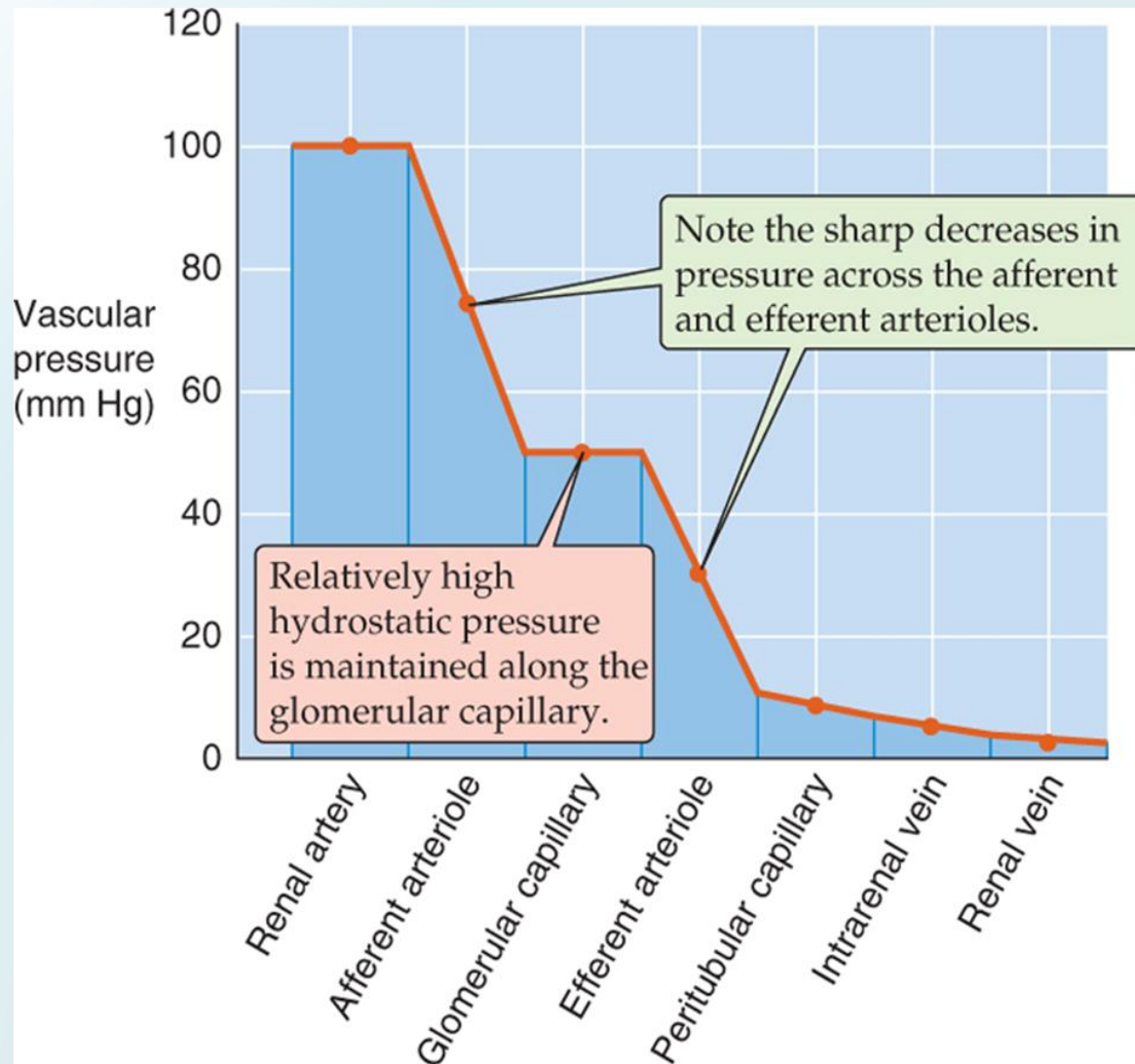
2. ΝΕΦΡΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΚΑΙ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΗΘΗΣΗ

Τα προσαγωγά και τα απαγωγά αρτηρίδια προσφέρουν υψηλή αντίσταση στη ροή του αίματος

Η αρτηριακή πίεση μειώνεται από 95 mm Hg στις νεφρικές αρτηρίες σε 8 mm Hg στις νεφρικές φλέβες

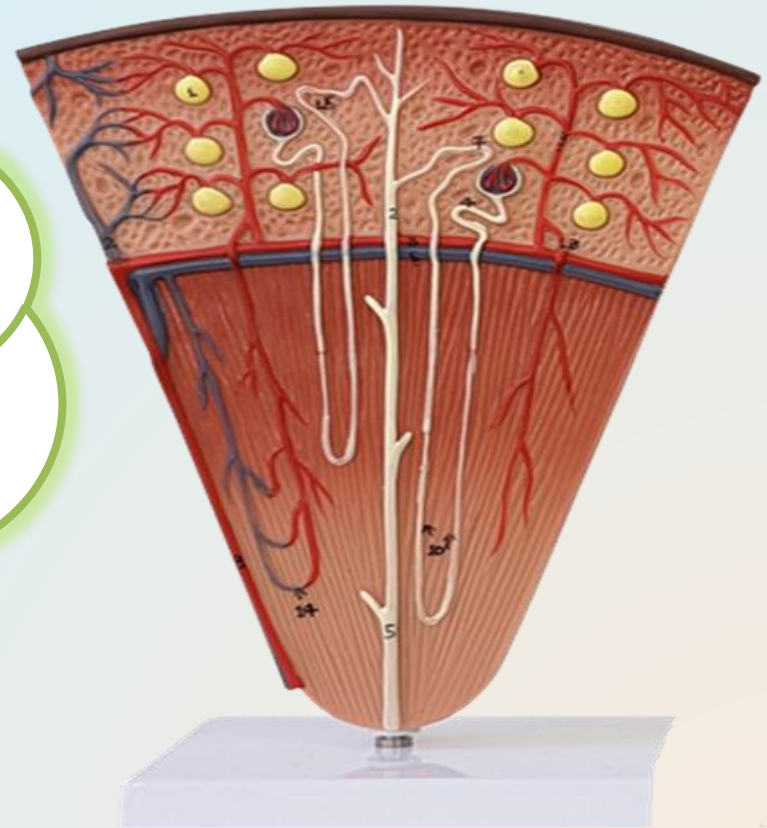
Αντίσταση στα προσαγωγά αρτηρίδια:	Προστατεύει τα σπειράματα από τις διακυμάνσεις της συστηματικής αρτηριακής πίεσης
------------------------------------	---

Αντίσταση στα απαγωγά αρτηρίδια:	Ενισχύει την υψηλή σπειραματική πίεση
	Μειώνει την υδροστατική πίεση στα περισωληνάρια τριχοειδή αγγεία



ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ

Τα τριχοειδή της μυελώδους μοίρας
ανέρχονται απευθείας στην έξω
στιβάδα αυτής με αποτέλεσμα το
αίμα που εισέρχεται στην έσω
στιβάδα του μυελού να μην έχει
εκτεθεί προηγουμένα στα σωληνάρια
της έξω στιβάδας ελαχιστοποιώντας
τις απώλειες ηλεκτρολυτών στην
μυελώδη μοίρα.



ΡΟΗ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΤΟΝ ΝΕΦΡΟ (RBF)



Η ροή αίματος στον νεφρό (Renal Blood Flow, RBF) ρυμίζεται από διάφορους μηχανισμούς, όπως η αυτορρύθμιση και οι τοπικοί νευρο-ορμονικοί παράγοντες.

Δίνεται από τη σχέση:

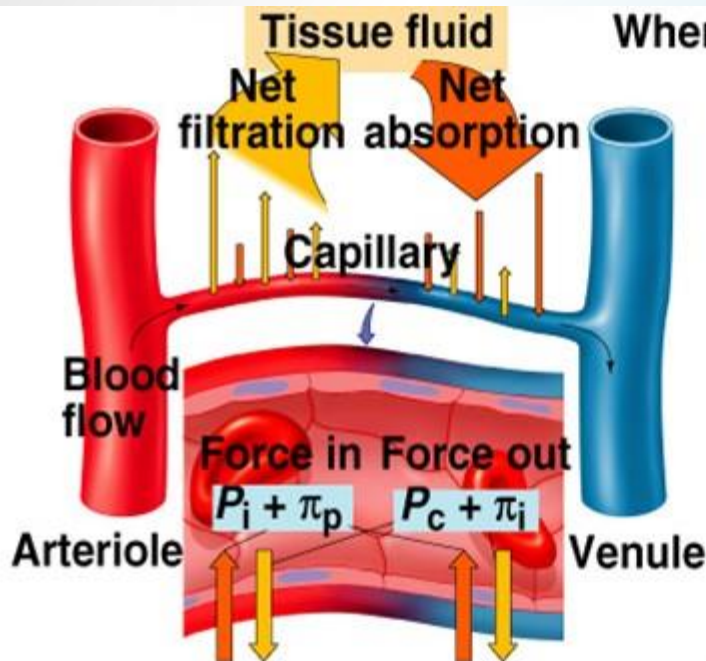
$$RBF = \Delta P / R$$

ΔP είναι η διαφορά πίεσης μεταξύ της νεφρικής αρτηρίας και φλέβας,
 R η συνολική νεφρική αγγειακή αντίσταση.

Παράγοντες που Καθορίζουν το RBF

- Οι μεταβολές στο **τόνο των προσαγωγών και απαγωγών αρτηριολίων**
- Η αυτορρύθμιση μέσω **μυογενούς μηχανισμού** και **σωληναριοσπειραματικής ανατροφοδότησης**.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΗΘΗΣΗ



Where P_c = hydrostatic pressure in the capillary

π_i = colloid osmotic pressure of interstitial fluid

P_i = hydrostatic pressure of interstitial fluid

π_p = colloid osmotic pressure of blood plasma

Arterial end of capillary Venous end of capillary

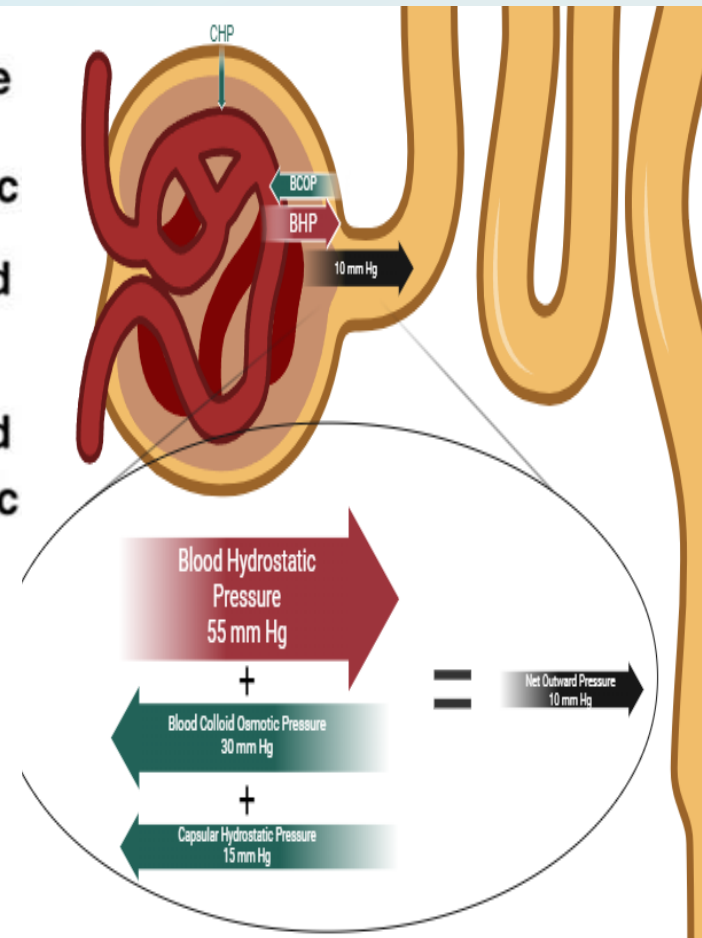
$(P_c + \pi_i) - (P_i + \pi_p)$
(Fluid out) (Fluid in)

$(37 + 0) - (1 + 25)$
 $= 11 \text{ mmHg}$

Net filtration

$(17 + 0) - (1 + 25)$
 $= -9 \text{ mmHg}$

Net absorption



ΡΥΘΜΟΣ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΔΙΗΘΗΣΗΣ. GFR

Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης είναι ο όγκος του αίματος που φιλτράρεται από τα σπειράματα στη μονάδα του χρόνου (GFR = περίπου 125 ± 25 mL/λεπτό) κι είναι ανάλογος της υδραυλικής διαπερατότητας του φραγμού διήθησης και της συνισταμένης της υδροστατικής και της κολλοειδωσμητικής πίεσης στα σπειραματικά τριχοειδή.

Ο GFR ελέγχεται μέσω τριών μηχανισμών:

της Νεφρικής Αυτορρύθμισης
(Μηχανισμός Μυογονικής Απόκρισης)

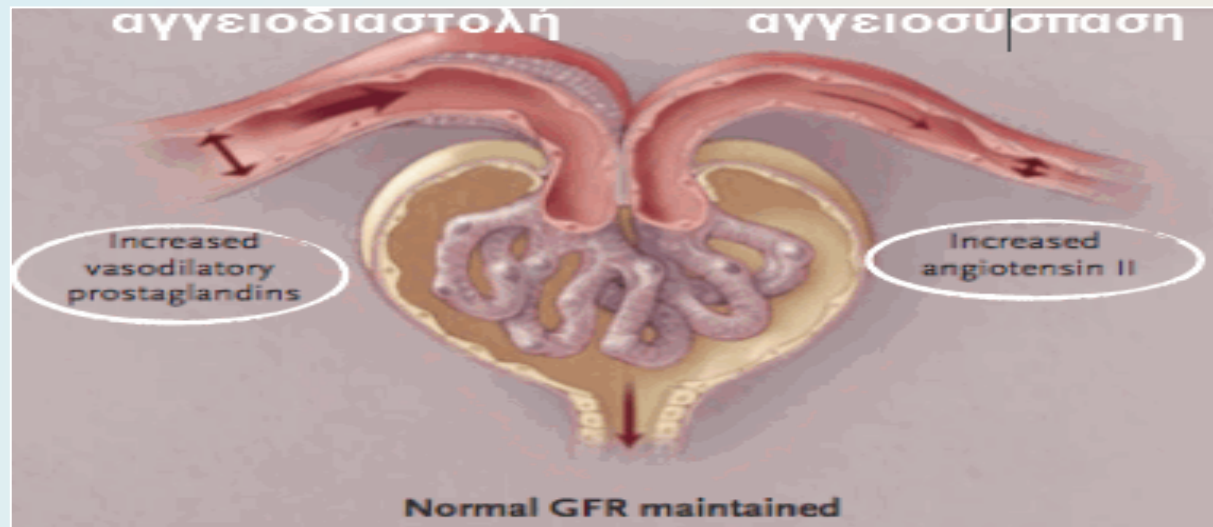
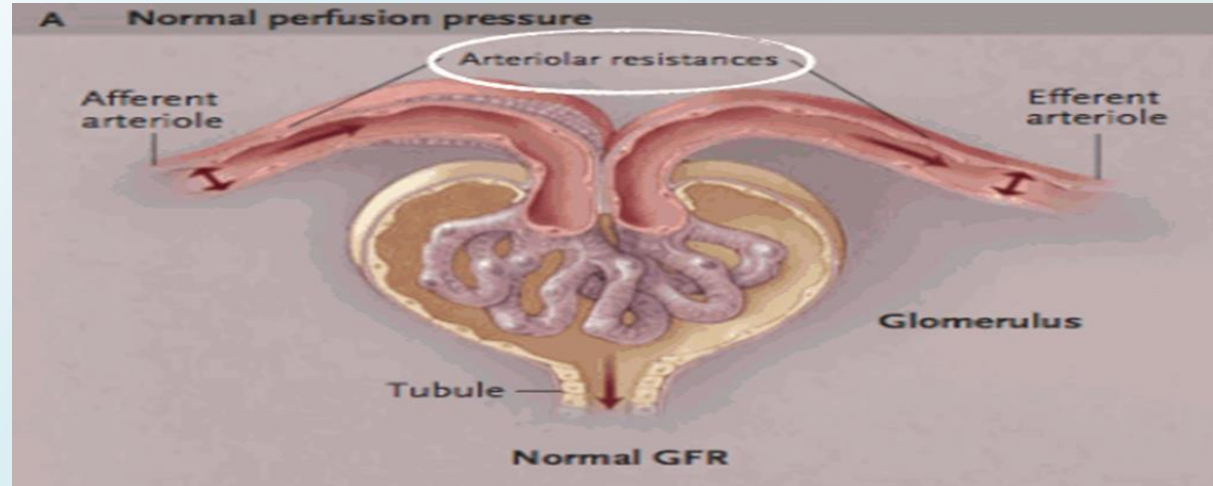
της Ρύθμισης μέσω του άξονα Ρενίνης –
Αγγειοτενσίνης – Αλδοστερόνης (RAAS)

του Συmpαθητικού Νευρικού Συστήματος

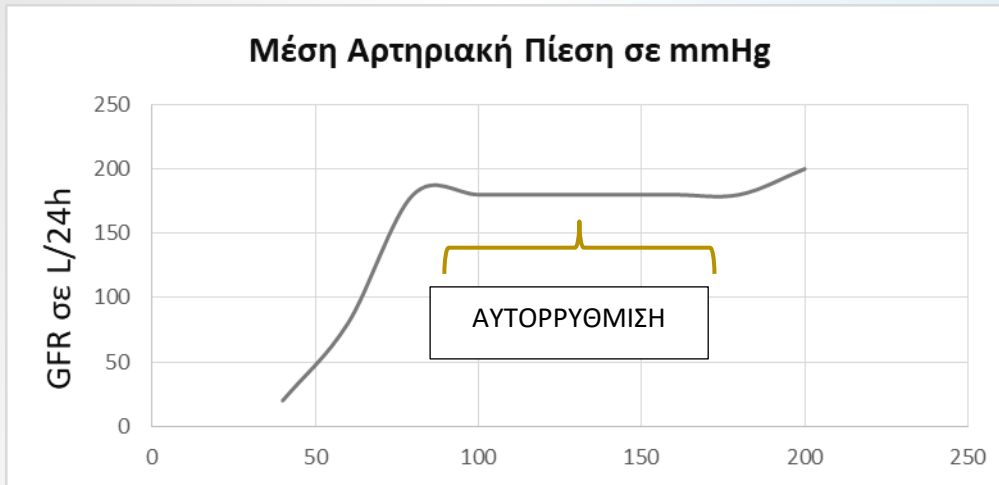
ΑΥΤΟΡΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΑΙΜΑΤΩΣΗΣ (Νεφρική Αυτορρύθμιση)

↑αρτηριακής πίεσης: Το προσαγωγό αρτηριόλιο => συσπάται αντανακλαστικά (αύξηση της αντίστασης του αγγείου) έτσι ώστε η αιμάτωση να μένει τελικά σταθερή.

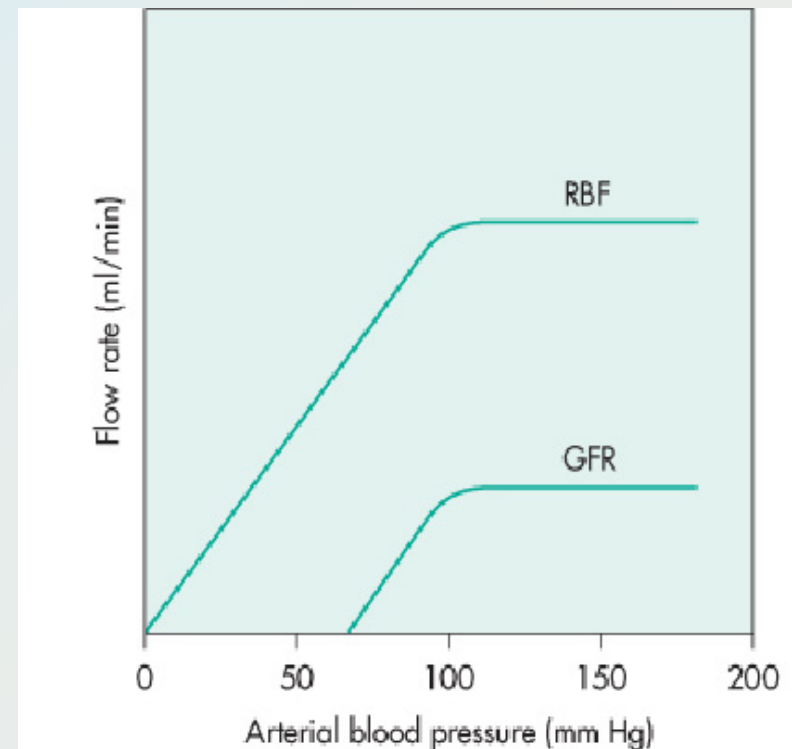
↓αρτηριακής πίεσης =>αγγειοδιαστολή =>μείωση της αντίστασης, επιτρέποντας μια συνεχή ομοιόμορφη ροή αίματος.



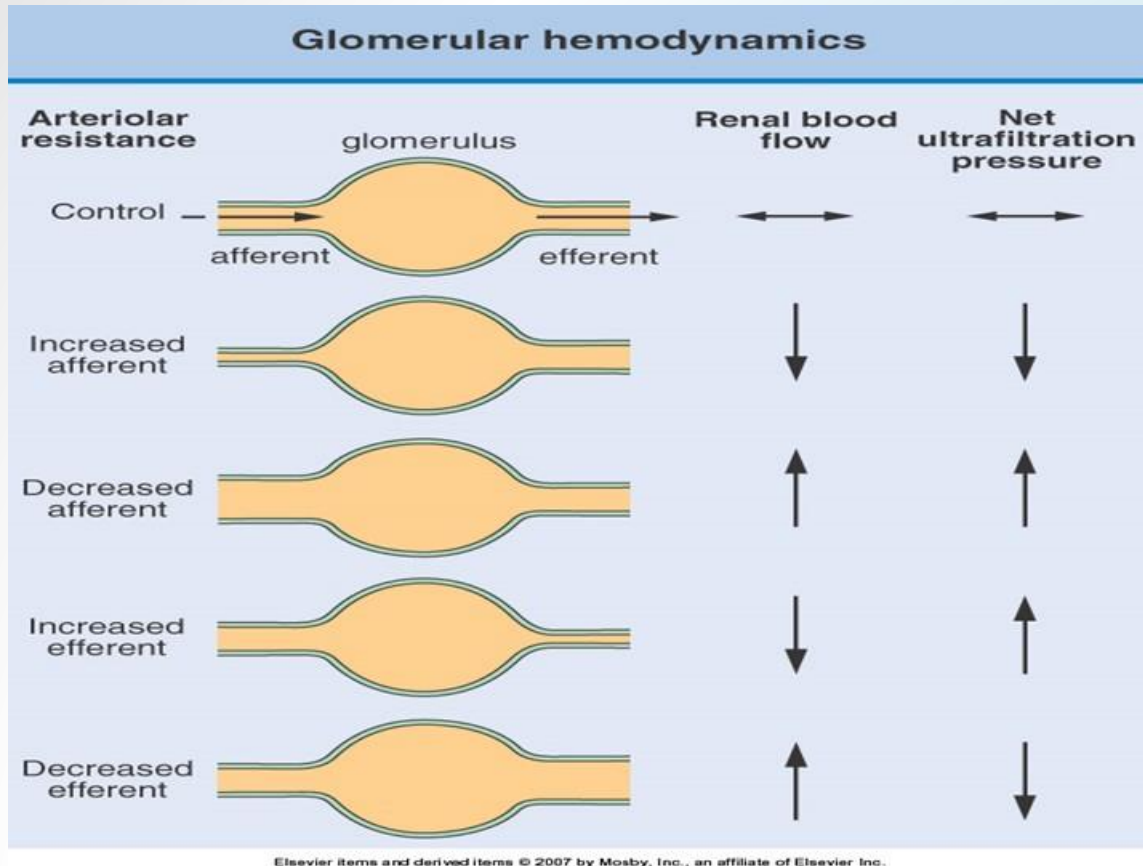
ΑΥΤΟΡΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΑΙΜΑΤΩΣΗΣ



Η ικανότητα του νεφρού να διατηρεί σταθερό τον GFR παρατηρείται σε τιμές ΑΠ: 90-190mmHg και παύει να υπάρχει όταν η ΜΑΠ πέσει κάτω από τα 70mmHg.



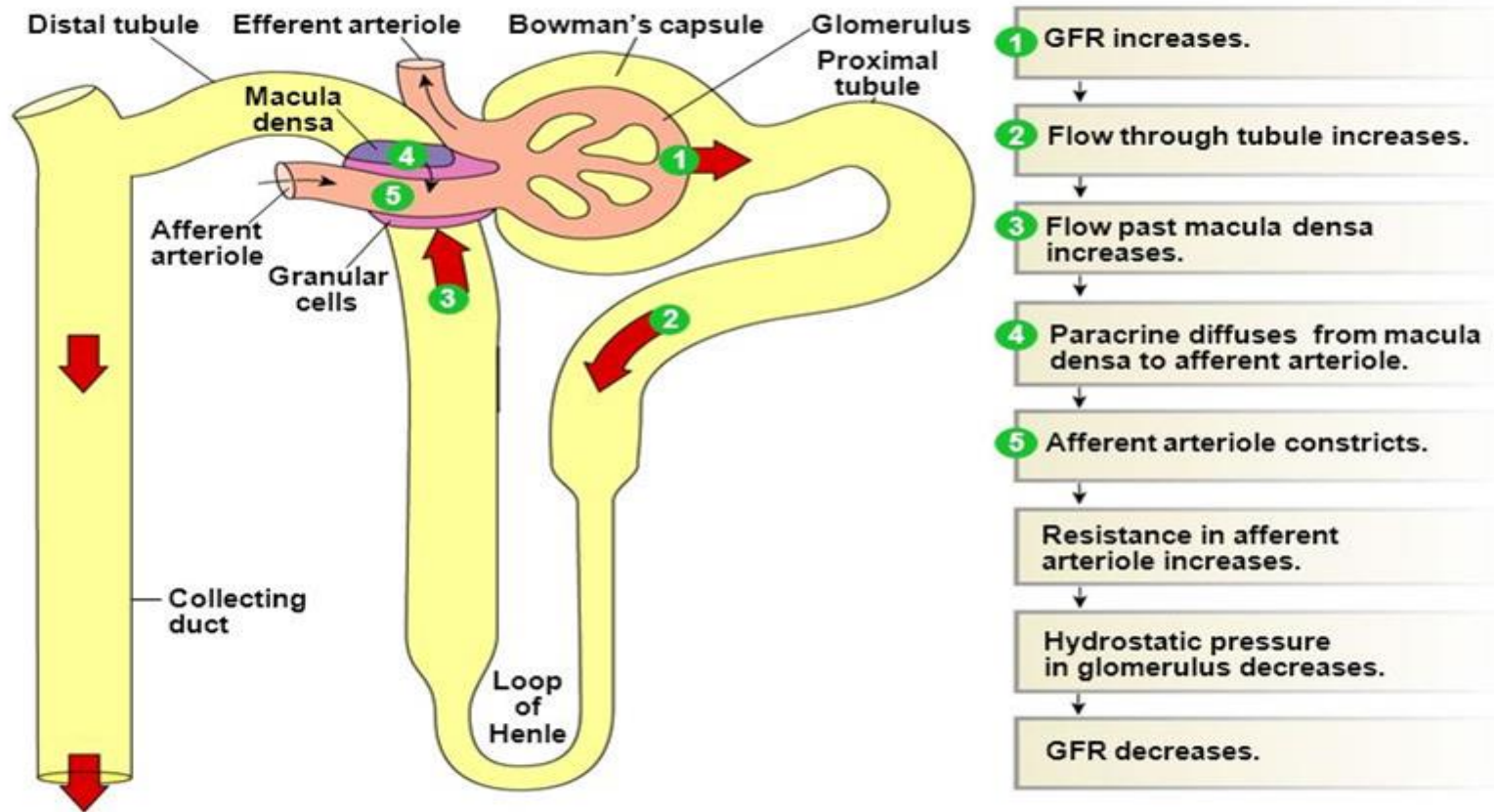
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΜΥΟΓΟΝΙΚΗΣ ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ



Εξασφαλίζει σταθερή ροή αίματος στο σπείραμα, μέσω αντανακλαστικής σύσπασης του προσαγωγού και διαστολής του απαγωγού αρτηριολίου, όταν αυξάνεται η αρτηριακή πίεση και το αντίθετο, όταν μειώνεται, με αποτέλεσμα ο GFR να παραμένει σχετικά σταθερός σε ένα ευρύ φάσμα αρτηριακών πιέσεων

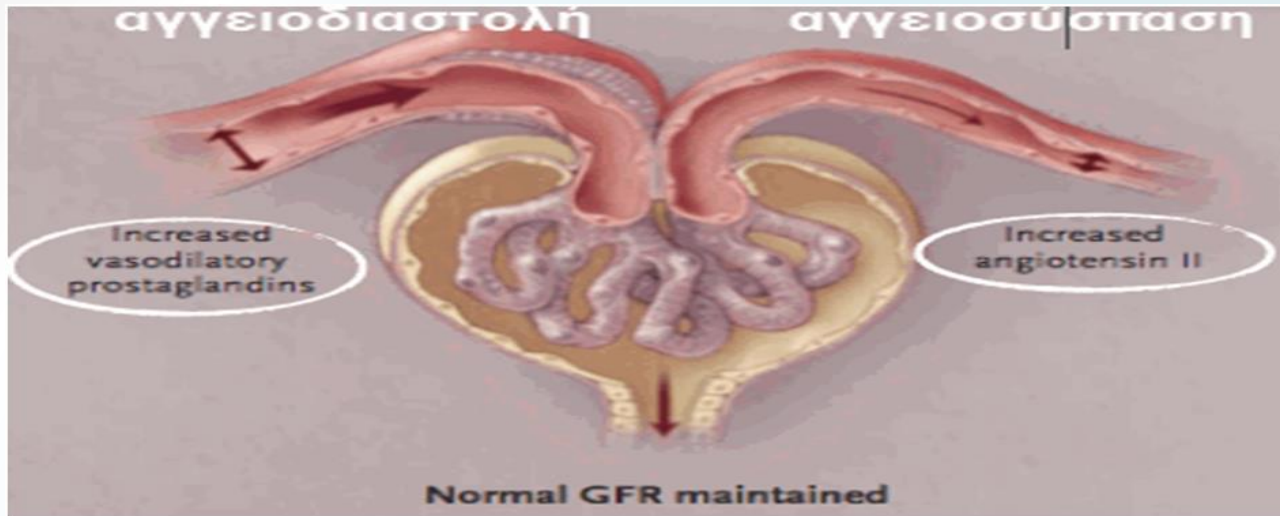
- Μεταβολές του τόνου του προσαγωγού αρτηριδίου προκαλούν μεταβολή της RBF και της GFR προς την ίδια κατεύθυνση. Το FF δεν μεταβάλλεται.
- Μεταβολές του τόνου του απαγωγού αρτηριδίου προκαλούν μεταβολή της RBF και της GFR προς αντίθετη κατεύθυνση. Το FF μεταβάλλεται.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΣΩΛΗΝΑΡΙΟ-ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΑΤΡΟΦΟΔΟΤΗΣΗΣ



Ο μηχανισμός της σωληναριο-σπειραματικής ανατροφοδότησης στηρίζεται στην ικανότητα των κυττάρων της πυκνής κηλίδας να λειτουργούν ως χημειοϋποδοχείς.

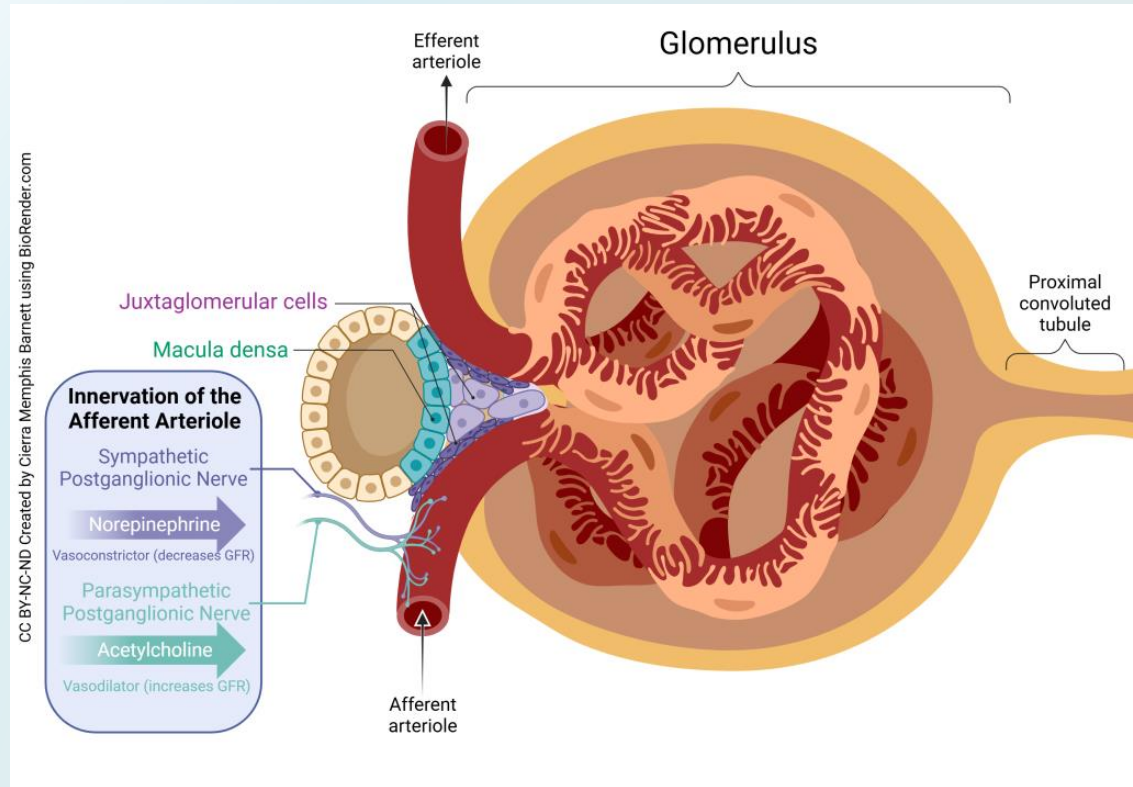
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΣΩΛΗΝΑΡΙΟ-ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΑΤΡΟΦΟΔΟΤΗΣΗΣ



1. Αυξηση της συγκέντρωσης χλωρίου (Cl) στην πυκνή κηλίδα
2. Απελευθέρωση παρακρινικών μεσολαβητών, ATP, αδενοσίνης και θρομβοξάνης
3. Συστολή των λείων μυϊκών κυττάρων του προσαγωγού αρτηριόλιου, με σκοπό τη μείωση της νεφρικής ροής του αίματος και την επαναφορά του GFR σε φυσιολογικό εύρος.
4. Μείωση στη συγκέντρωση του χλωριούχου νατρίου (NaCl) στο άπω σωληνάριο => απελευθέρωση της ρενίνης από τα παρασπειραματικά κύτταρα
5. Αγγειοτενσίνη II. => Αλδοστερόνης => Κατακράτηση νατρίου //Απέκκριση καλίου
6. Απελευθέρωση προσταγλανδινών PGE₂, PGI₂ και μονοξειδίου του αζώτου (NO) => διαστολή του προσαγωγού αρτηριόλιου
7. Διατήρηση νεφρικής αιμάτωσης και GFR.

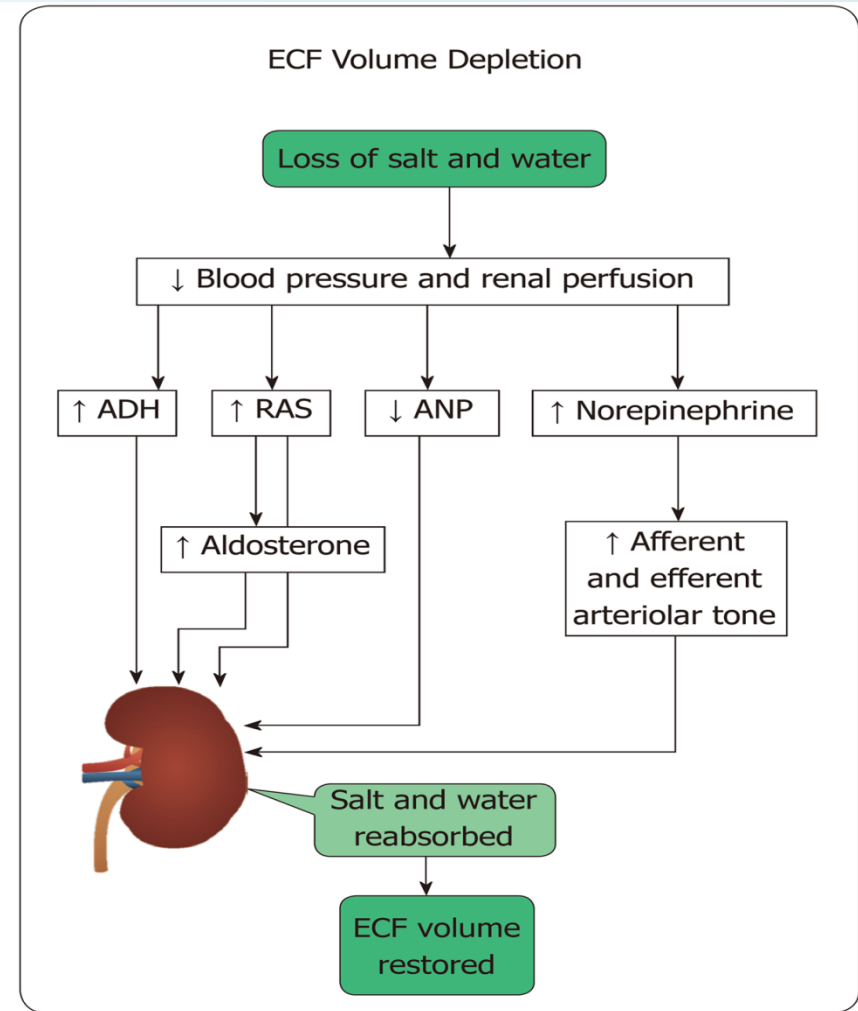
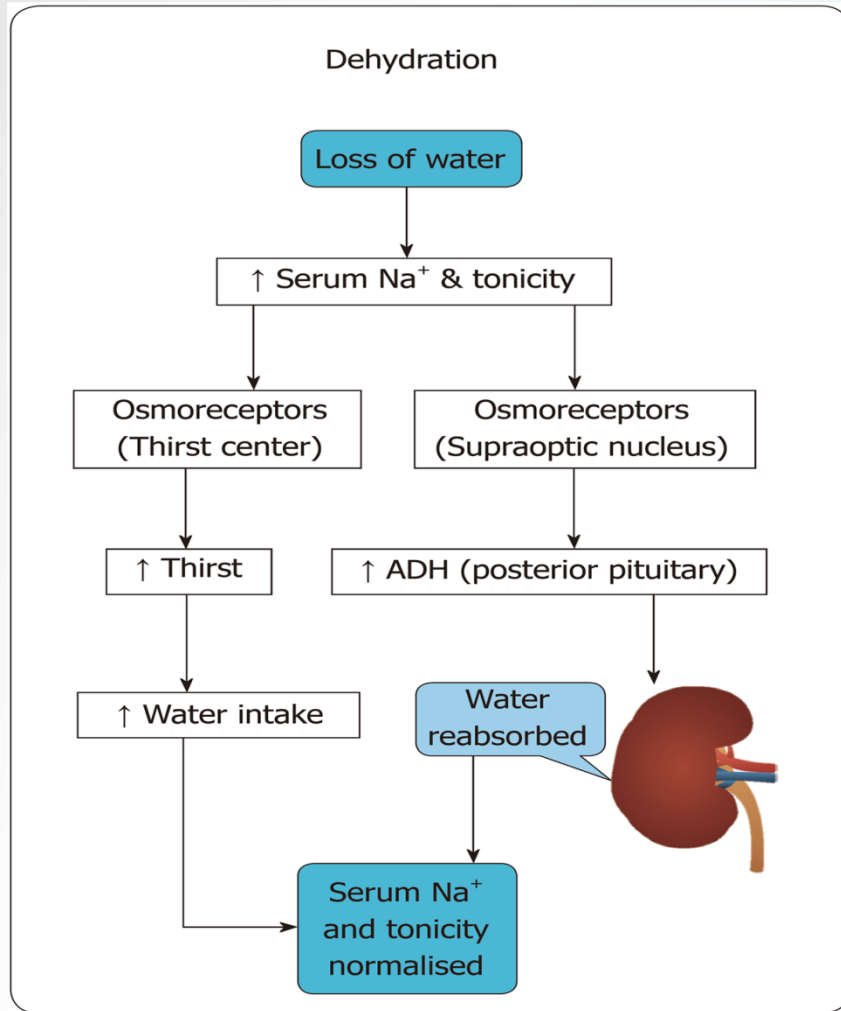
ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ ΝΕΦΡΙΚΗ ΡΥΘΜΙΣΗ

- Τα νεφρικά αγγεία νευρώνονται από νευρικές ίνες του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ). Υπό φυσιολογικές συνθήκες, το ΣΝΣ συμμετέχει στην ομοιόσταση του νατρίου και του ύδατος κι ως εκ τούτου, στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης.
- Σε καταστάσεις στρες, η νορεπινεφρίνη απελευθερώνεται από το ΣΝΣ κι η επινεφρίνη από τον μυελό των επινεφριδίων, με αποτέλεσμα τη συστολή του προσαγωγού αρτηριολίου και τη μείωση του GFR



ΕΝΔΟΝΕΦΡΙΚΗ ΑΥΤΟΡΡΥΘΜΙΣΗ

ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑ



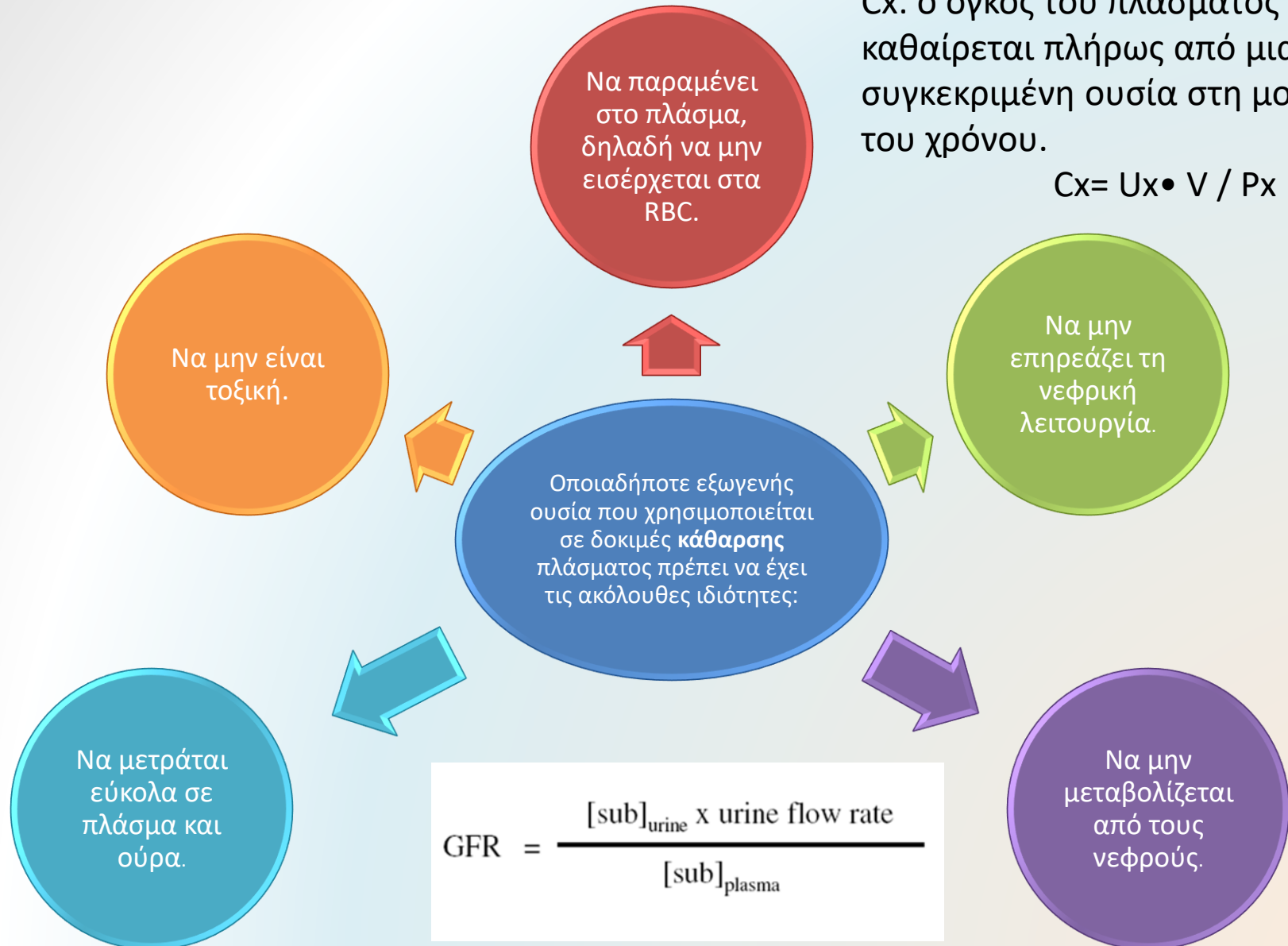
➤ Σε ελάττωση του εξωκυττάριου όγκου (ECF) και του GFR, αυξάνει το επανααρροφούμενο Na^+ και H_2O από τα εγγύς σωληνάρια.

➤ Το αντίθετο συμβαίνει σε αύξηση του ECF.

3. ΚΑΘΑΡΣΗ ΟΥΣΙΩΝ– ΝΕΡΟ ΚΙ ΗΛΕΚΤΡΟΛΥΤΕΣ

Cx: ο όγκος του πλάσματος που καθαίρεται πλήρως από μια συγκεκριμένη ουσία στη μονάδα του χρόνου.

$$Cx = U_x \bullet V / P_x$$



ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟΣ ΗΘΜΟΣ

1. Ενδοθηλιακά κύτταρα

2. Σπειραματική βασική μεμβράνη (GBM)

Αποτελείται από κολλαγόνο τυπου IV

3 στιβάδες

έσω διαυγής υμένας

έξω διαυγής υμένας

σκοτεινός υμένας

Ηλεκτρικά φορτισμένη

Ημιδιαπερατή μεμβράνη (διήθηση αίματος / πλάσματος)

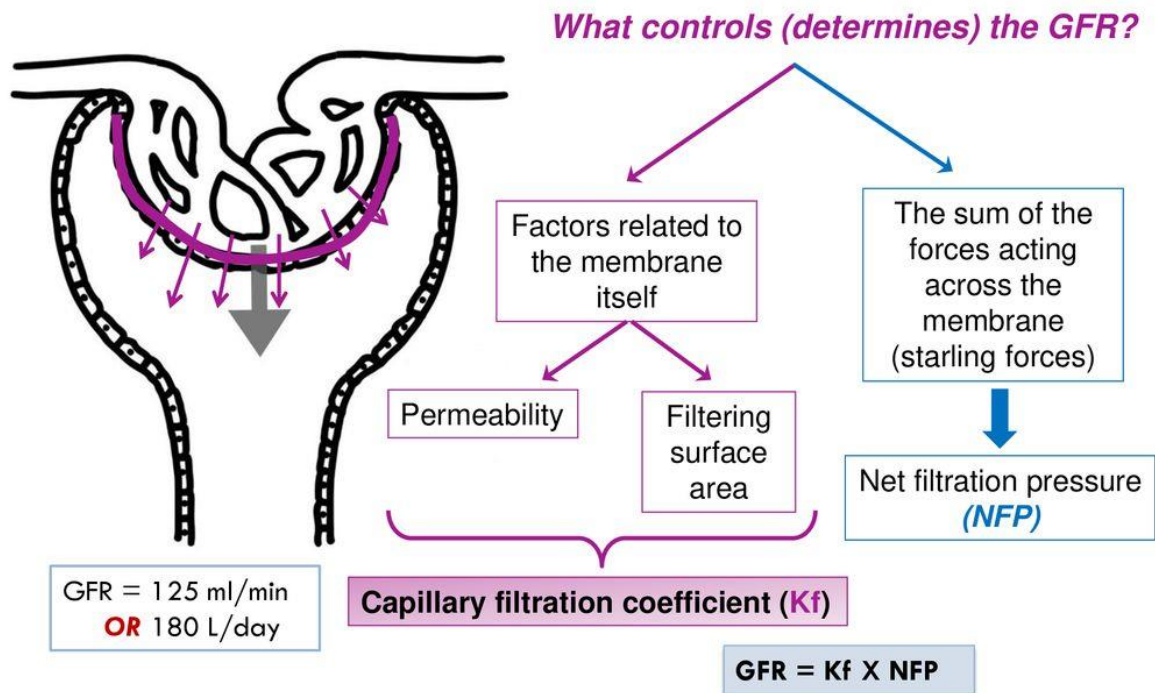
Εκλεκτική διαπερατότητα

Ουσίες με MB<68kdaltons (albumin)

3. Επιθηλιακά κύτταρα περισπλάγχχνιου πετάλου
(ποδοκύτταρα)

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΗΘΗΣΗ

Glomerular Filtration Rate (GFR)



$$FF = GFR / RPF$$

Το κλάσμα διήθησης FF κυμαίνεται στο 20 % της νεφρικής αιματικής ροής

Ο συντελεστής διήθησης K_f εκφράζει τη διαπερατότητα και τη συνολική επιφάνεια της μεμβράνης (12.5 ml/min/mm Hg)

$$GFR = \frac{[\text{creatinine}]_{\text{urine}} \times \text{urine flow rate}}{[\text{creatinine}]_{\text{plasma}}}$$

Clearance ratio

$C_x/C_{in} = 1$ η ουσία μόνο διηθείται (μαννιτόλη, σορβιτόλη, B_{12})

$C_x/C_{in} < 1$ η ουσία υφίσταται διήθηση + επαναρρόφηση (γλυκόζη, φρουκτόζη)

$C_x/C_{in} > 1$ η ουσία υφίσταται διήθηση + απέκκριση μέσα στο σωληναριακό αυλό (PAH, κρεατινίνη, πενικιλίνες)

Tubular fluid-to-plasma TF/P osmolality ratio

$TF_{osm}/P_{osm} = 1$ το σωληναριακό υγρό είναι ισοωσμωτικό με το πλάσμα

$TF_{osm}/P_{osm} < 1$ το σωληναριακό υγρό είναι υποωσμωτικό σε σχέση με το πλάσμα

$TF_{osm}/P_{osm} > 1$ το σωληναριακό υγρό είναι υπερωσμωτικό σε σχέση με το πλάσμα

Filtered load είναι η ποσότητα της ουσίας που εισέρχεται στα σωληνάκια μετά από διήθηση στη μονάδα του χρόνου.

$$\text{Filtered load} = GFR \cdot P_x = C_{in} \cdot P_x$$

Excretion rate είναι η ποσότητα της ουσίας που εμφανίζεται στα ούρα στη μονάδα του χρόνου.

$$\text{Excretion rate} = U_x \cdot V$$

ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΟΥΡΩΝ

Τρεις βασικοί μηχανισμοί είναι απαραίτητοι

- Σπειραματική διήθηση - GF
- Σωληναριακή επαναρρόφηση - TR
- Σωληναριακή έκκριση - TS

ΥΠΟΧΡΕΩΤΙΚΟΣ ΟΓΚΟΣ ΟΥΡΩΝ

Είναι η ελάχιστη ποσότητα ούρων που πρέπει να αποβάλλεται κάθε μέρα για να απαλλαγεί ο οργανισμός από τα άχρηστα προϊόντα του μεταβολισμού

Ο υποχρεωτικός όγκος ούρων εξαρτάται από τη μέγιστη ικανότητα συγκέντρωσης του νεφρού.

Ένας κανονικός άνθρωπος 70 κιλών πρέπει να εκκρίνει περίπου 600mOsm διαλυμένης ουσίας κάθε μέρα. Εάν η μέγιστη ικανότητα συγκέντρωσης ούρων είναι 1200 mOsm/L, ο ελάχιστος όγκος ούρων που πρέπει να απεκκριθεί, που ονομάζεται υποχρεωτικός όγκος ούρων είναι 0,5L/ημέρα

ΝΕΦΡΙΚΟΣ ΟΥΔΟΣ (Renal Threshold)

- Είναι η συγκέντρωση μιας ουσίας διαλυμένης στο αίμα πάνω από την οποία οι νεφροί αρχίζουν να την απομακρύνουν στα ούρα καθώς το διηθημένο φορτίο της ουσίας υπερβαίνει την απορροφητική ικανότητα των σωληναρίων.
- Η μεταφορά των ουσιών γίνεται με διάχυση, με ώσμωση (H_2O), με διευκολυνόμενη και με ενεργό μεταφορά.
- Η διευκολυνόμενη μεταφορά γίνεται με πρωτεΐνες φορείς που διαθέτουν μια T_m η οποία καθορίζει τον νεφρικό ουδό για τη επαναρρόφηση μιας ουσίας από το σωληναριακό υγρό (π.χ. γλυκόζη).
-

ΜΕΓΙΣΤΟ ΟΡΙΟ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗΣ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ (Tubular Transport Maximum)

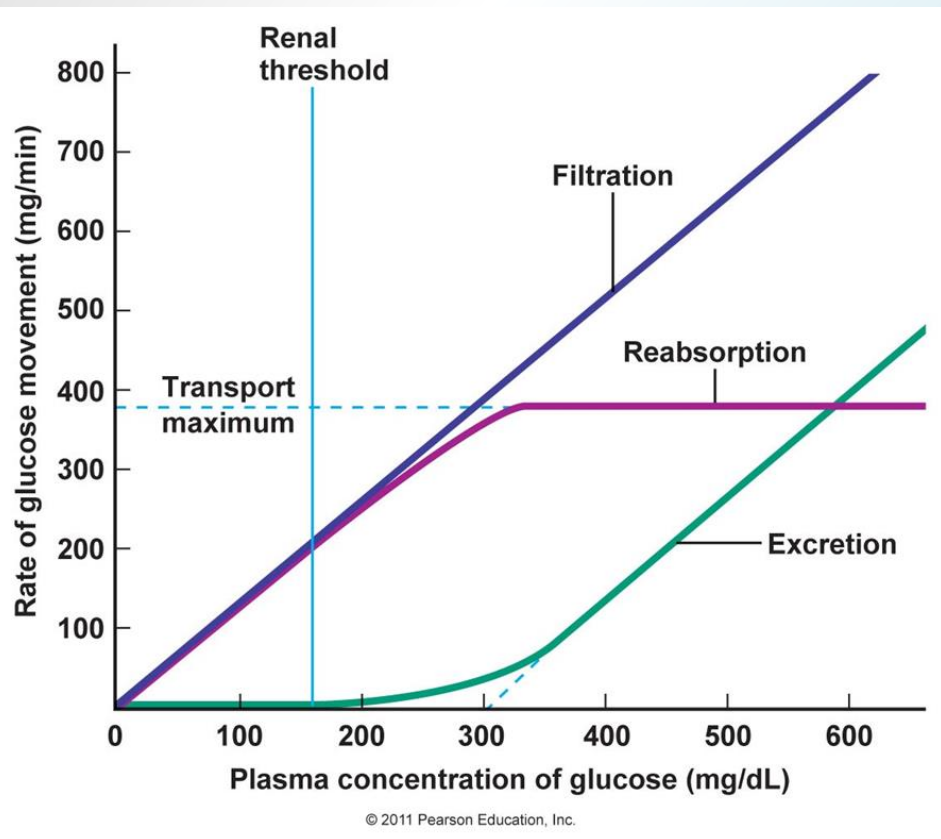
Είναι η μέγιστη ποσότητα μιας ουσίας (σε mg) που μπορεί να μεταφερθεί (να επαναρροφηθεί ή να εκκριθεί) από τα κύτταρα του νεφρικού σωληναρίου/λεπτό.

Πολλές ουσίες επαναρροφούνται από συστήματα μεταφοράς που διαμεσολαβούνται από φορείς π.χ. γλυκόζη, αμινοξέα, οργανικά οξέα, θειικά και φωσφορικά ιόντα.

Οι μεταφορείς έχουν μέγιστο όριο μεταφοράς (T_m) που οφείλεται στον κορεσμό των φορέων. Εάν υπερβεί το T_m , τότε η περίσσεια του υποστρώματος εισέρχεται στα ούρα.

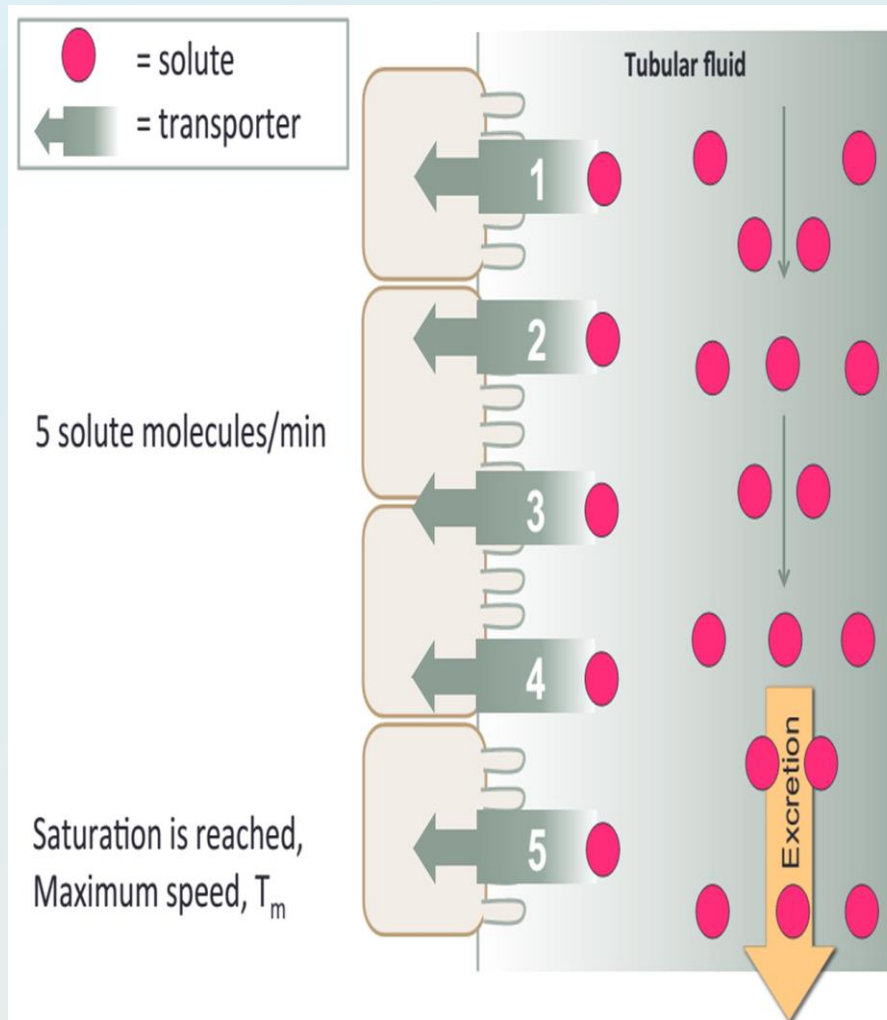
Η γλυκόζη διηθείται ελεύθερα, οπότε όποιο κι αν είναι η συγκέντρωσή της στο πλάσμα θα διηθηθεί.

ΜΕΓΙΣΤΟ ΟΡΙΟ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗΣ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ (Tubular Transport Maximum)



Transport Maximum (T_m):

Once the transport maximum is reached for all nephrons, further increases in tubular load are not reabsorbed, but are then excreted.



ΔΙΗΘΗΣΗ, ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ ΚΑΙ ΕΠΑΝΑΡΡΟΦΗΣΗ ΝΕΡΟΥ, ΗΛΕΚΤΡΟΛΥΤΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΛΥΜΕΝΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΝΕΦΡΟΥΣ

Substance Measure Filtered* Excreted Reabsorbed % Filtered Load Reabsorbed					
Water	L/day	180	1.5	178.5	99.2
Na ⁺	mEq/day	25,200	150	25,050	99.4
K ⁺	mEq/day	720	100	620	86.1
Ca ⁺⁺	mEq/day	540	10	530	98.2
HCO ₃ ⁻	mEq/day	4320	2	4318	99.9+
Cl ⁻	mEq/day	18,000	150	17,850	99.2
Glucose	mmol/day	800	0	800	100.0
Urea	g/day	56	28	28	50.0

ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΕΠΑΝΑΡΡΟΦΗΣΗ

Προκειται για μια διεπιθηλιακή διαδικασία κατά την οποία τα περισσότερα περιεχόμενα των σωληναρίων επιστρέφουν στο αίμα.

Οι μεταφερόμενες
ουσίες κινούνται
μέσω τριών
μεμβρανών

Κορυφαίες και
Πλαγιοβασικές
μεμβράνες των
σωληναριακών

Ενδοθήλιο των
περισωληναρίων
τριχοειδών
αγγείων

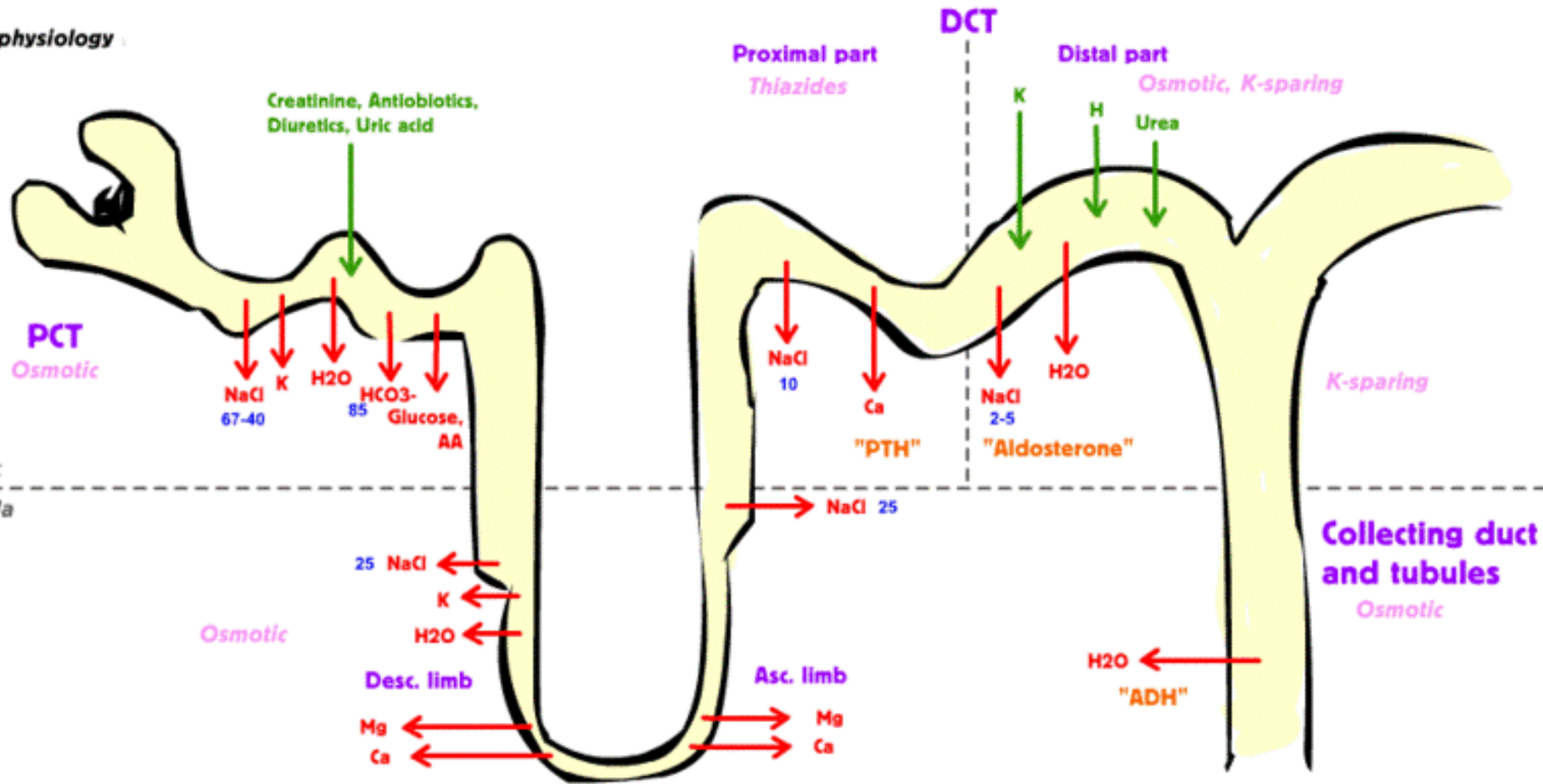
Όλα τα οργανικά
θρεπτικά
συστατικά
επαναρροφούνται

Η επαναρρόφηση
νερού και ιόντων
ελέγχεται ορμονικά

Η επαναρρόφηση
μπορεί να είναι
ενεργητική (που
απαιτεί κατανάλωση
ενέργειας - ATP) ή
παθητική διαδικασία

ΝΕΦΡΙΚΟ ΣΩΛΗΝΑΡΙΟ

Renal physiology



Segment name in violet

Diuretic name in pink

Reabsorption in red

Secretion in green

Percentage in blue

Hormone in orange

ΕΓΓΥΣ ΕΣΠΕΙΡΑΜΕΝΟ ΣΩΛΗΝΑΡΙΟ (ΕΕΣ)

Το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο (ΕΕΣ) παίζει τον κύριο ρόλο στην επαναρρόφηση 65-70% του πρωτογενούς διηθήματος πίσω στην κυκλοφορία του αίματος.

• Ανατομικά & Ιστολογικά Χαρακτηριστικά

Κανάλια τόσο στην κορυφαία όσο και στην βασοπλευρική μεμβράνη για τη μεταφορά ιόντων και άλλων.

Επιθήλιο: Κυλινδρικό ή κυβοειδές, συνέχεια της κάψας του Bowman με ψηκτροειδή παρυφή (brush border) δηλαδή με πολλαπλές αναδιπλώσεις της κυτταρικής μεμβράνης, δομή που χαρακτηρίζει κύτταρα που επιτελούν ταχεία, ενεργό μεταφορά ιόντων με που αυξάνει την επιφάνεια απορρόφησης.

Μιτοχόνδρια:
Πλούσια σε μιτοχόνδρια, καθώς οι μεταβολικές διεργασίες απαιτούν υψηλή ενέργεια.

Στενές συνάψεις (tight junctions) μεταξύ γειτονικών κυττάρων

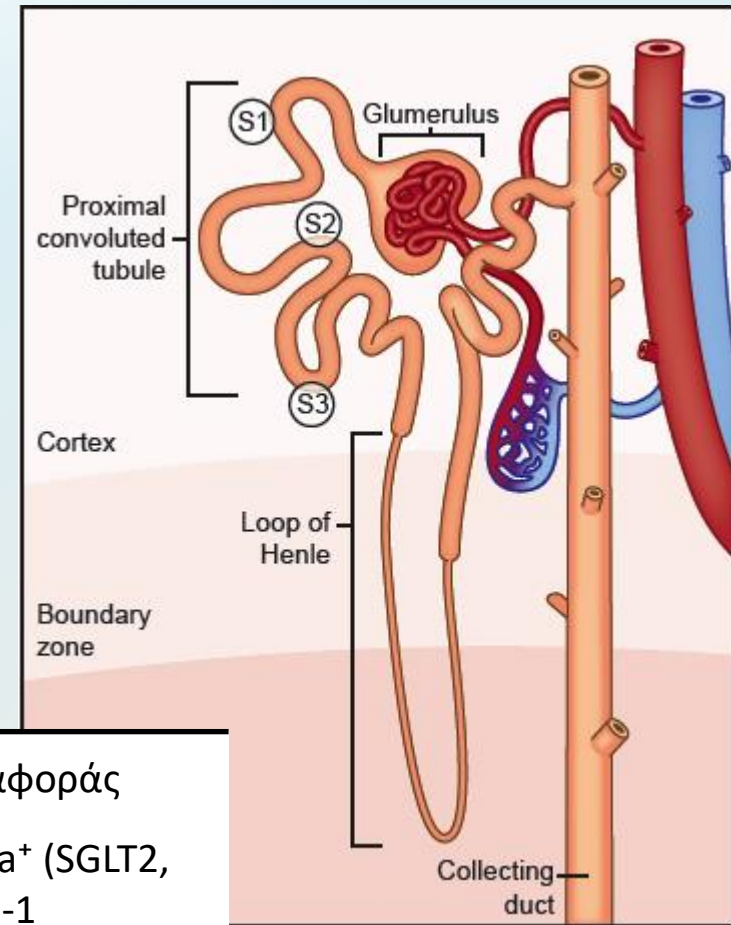
- **Gate function:** Περιορίζουν την είσοδο κάποιων ουσιών από τον σωληναριακό αυλό στα κύτταρα.
- **Fence function:** Δρουν ως φραγμός για την κατανομή κάποιων λειτουργιών π.χ. ο αντιμεταφορέας Na^+-H^+ βρίσκεται στην επιφάνεια που βλέπει ενδοαυλικά ενώ η αντλία $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ περιορίζεται στην επιφάνεια που βλέπει προς τα τριχοειδή.

ΕΕΣ

Το **εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο (ΕΕΣ)** χωρίζεται σε τρία κύρια τμήματα:

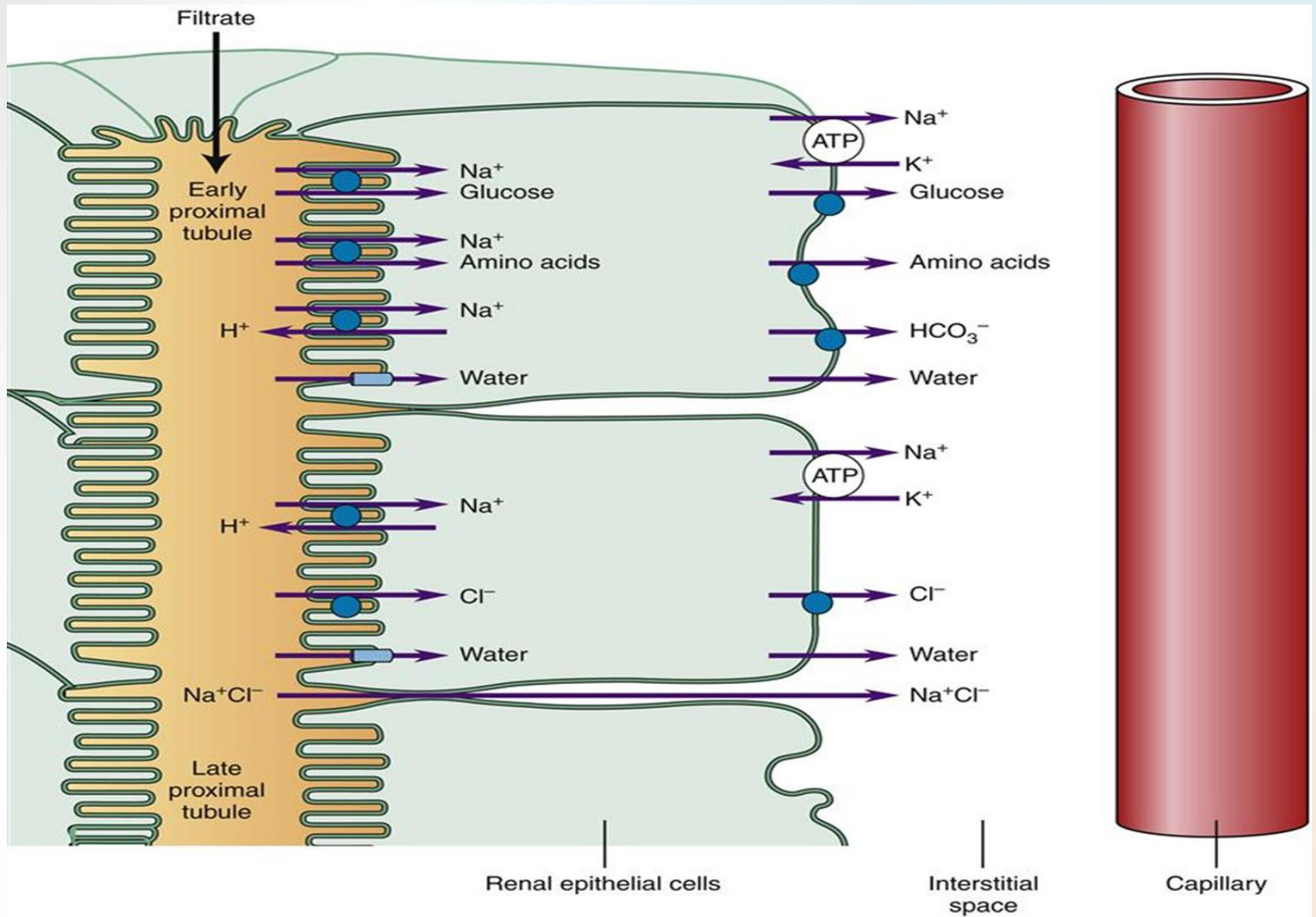
- ◆ **S1 (Εγγύς σκέλος)**
- ◆ **S2 (Μέσο σκέλος)**
- ◆ **S3 (Άπω, κατιόν σκέλος)**

Κάθε τμήμα διαφέρει **λειτουργικά** και **μορφολογικά**, καθώς συμμετέχει με διαφορετικό τρόπο στην **επαναρρόφηση** και την **έκκριση ουσιών**.



Τμήμα	Βασικές Λειτουργίες	Μηχανισμοί Μεταφοράς
S1 (Εγγύς)	Επαναρρόφηση Na^+ , H_2O , γλυκόζης, αμινοξέων, HCO_3^-	Συμμεταφορείς Na^+ (SGLT2, NHE3), Aquaporin-1
S2 (Μέσο)	Επαναρρόφηση Na^+ , Cl^- , H_2O , ουρίας, γλυκόζης	Παθητική διάχυση Cl^- , Συμμεταφορείς Na^+ (SGLT1), οργανικοί μεταφορείς (OATs, OCTs)
S3 (Άπω)	Επαναρρόφηση H_2O , Cl^- , Έκκριση NH_4^+ , ουρίας	Παρακρινική διάχυση Cl^- , παραγωγή NH_4^+

ΕΕΣ



ΕΓΓΥΣ ΕΣΠΕΙΡΑΜΕΝΟ ΣΩΛΗΝΑΡΙΟ

ΤΜΗΜΑ S1

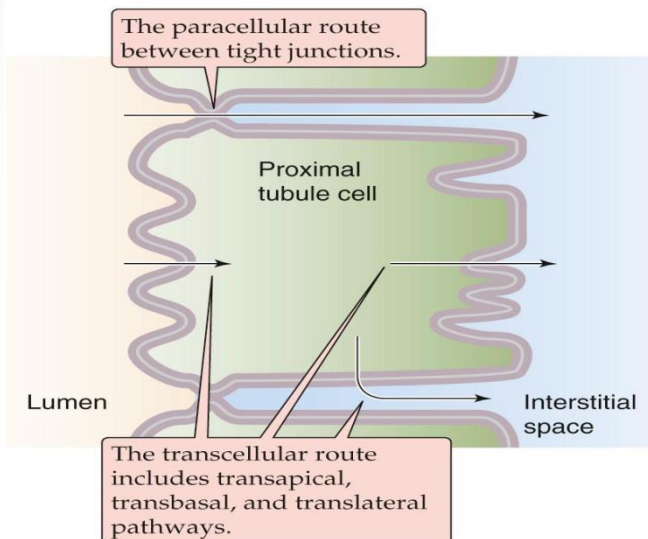
1)Επαναρρόφηση Na^+ (~65-70%)	Ενεργητική μεταφορά μέσω της Na^+/K^+ ΑΤΡάσης (στη βασική μεμβράνη). Συμμεταφορείς Na^+ -γλυκόζης (SGLT2) → επαναρρόφηση γλυκόζης. Συμμεταφορείς Na^+ -αμινοξέων → επαναρρόφηση αμινοξέων.
2)Επαναρρόφηση H_2O (~65-70%)	Παθητική μέσω ώσμωσης λόγω οσμωτικής κλίσης (μέσω Aquaporin-1).
3) Επαναρρόφηση HCO_3^- (~85-90%)	Na^+/H^+ αντιμεταφορέας (NHE3) → Έκκριση H^+ και επαναρρόφηση HCO_3^- .
4) Επαναρρόφηση Ουρικού Οξέος (~90%)	Οργανικοί ανιονικοί μεταφορείς (OATs) επιτρέπουν την επανεισαγωγή στο αίμα.
5) Έκκριση Φαρμάκων & Οργανικών Ουσιών	Έκκριση ξένων ουσιών, όπως πενικιλίνη, μορφίνη, παραμαγγανικά, οργανοφωσφορικά Διευκολύνεται από αντλίες οργανικών ανιόντων & κατιόντων.

ΕΕΣ -ΤΜΗΜΑ S1

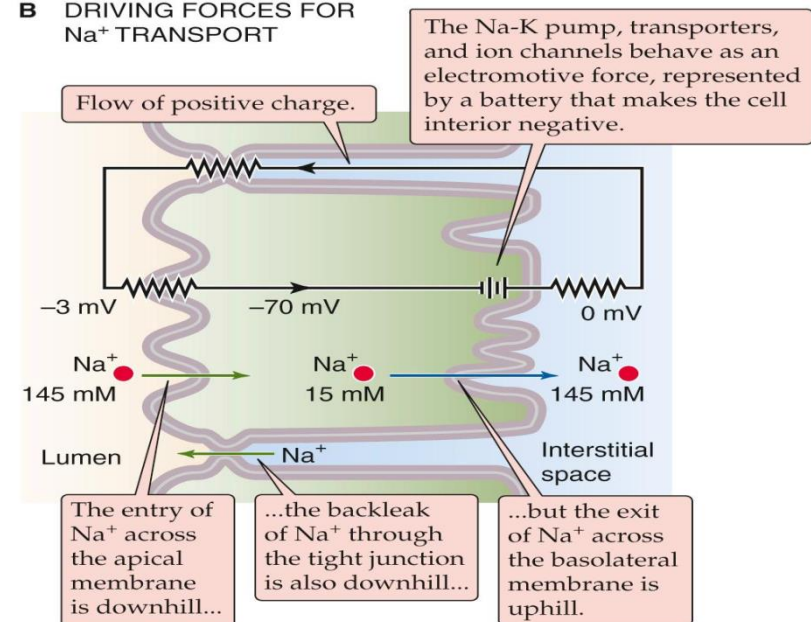
Η κινητήρια δύναμη για την επαναρρόφηση στο ΕΕΣ είναι το νάτριο, λόγω της παρουσίας πολλών μορίων που συνδέονται με νάτριο π.χ. μεταφορείς που συνδέονται με τη γλυκόζη νατρίου (SGLTs) στην κορυφαία μεμβράνη. Το νάτριο συνήθως συµμεταφέρεται με άλλες διαλυµένες ουσίες π.χ. αµινοξέα και γλυκόζη, ή σε μεταγενέστερα τμήματα του σωληναρίου με ιόντα χλωρίου. **Έτσι το νάτριο που κινείται προς τα κάτω της συγκέντρωσής του επιτρέπει σε άλλες διαλυµένες ουσίες να κινούνται ενάντια στη δική τους συγκέντρωση.**

Για να δημιουργηθεί μια ηλεκτροχημική κλίση για το νάτριο, οι $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPases}$ στην πλαγιοβασική επιφάνεια μέσω **ενεργής μεταφοράς** αντλούν 3 ιόντα Na^+ , με αντάλλαγμα να φέρουν 2 K^+ ιόντα στο κύτταρο, δημιουργώντας μια ηλεκτροχημική κλίση που ευνοεί την κίνηση του Na^+ μέσα στο κύτταρο από τον αυλό του σωληναρίου.

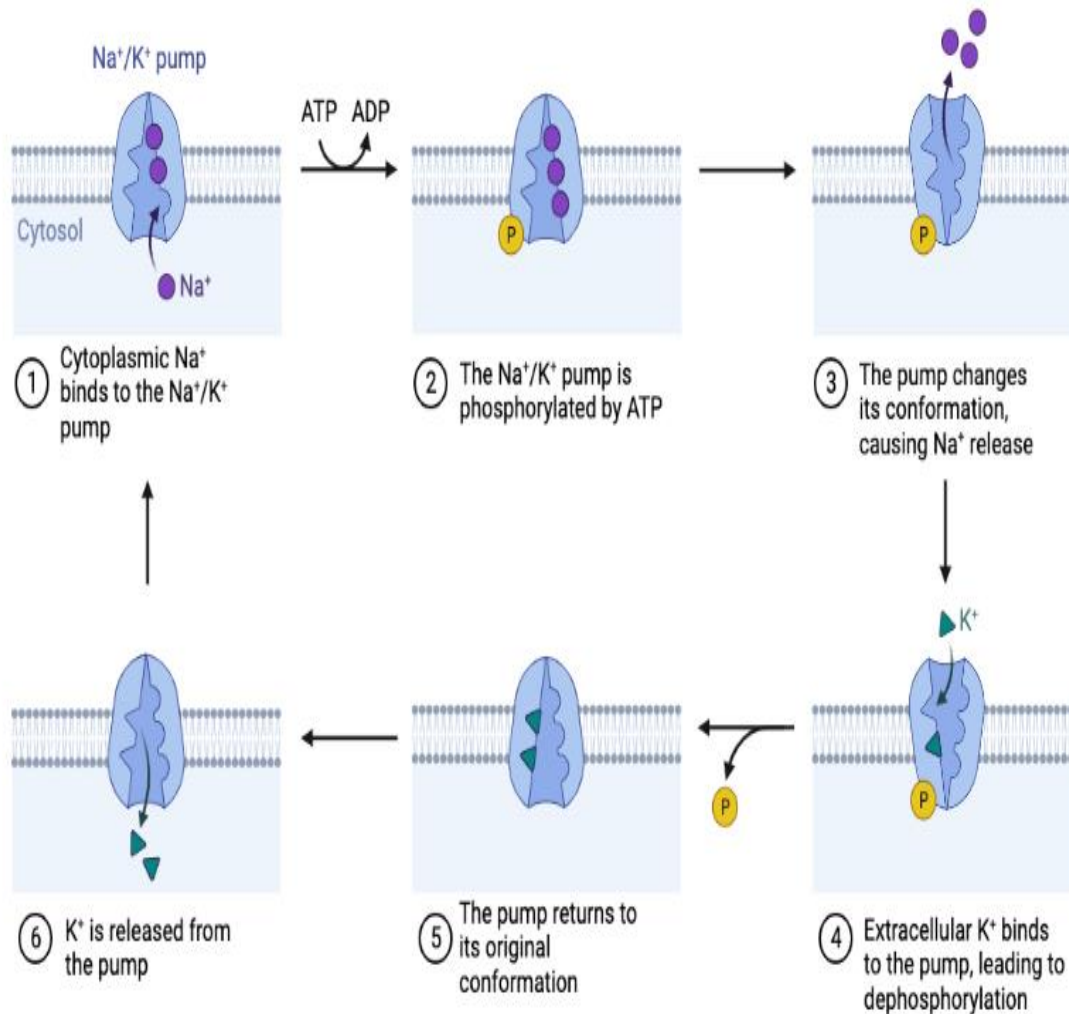
A PARACELLULAR AND TRANSCELLULAR ROUTES



B DRIVING FORCES FOR Na^+ TRANSPORT



Na-K ATPάση: ο πρωταρχικός ρυθμιστής της κατανομής Na και K μεταξύ ενδο- και εξωκυττάριου υγρού

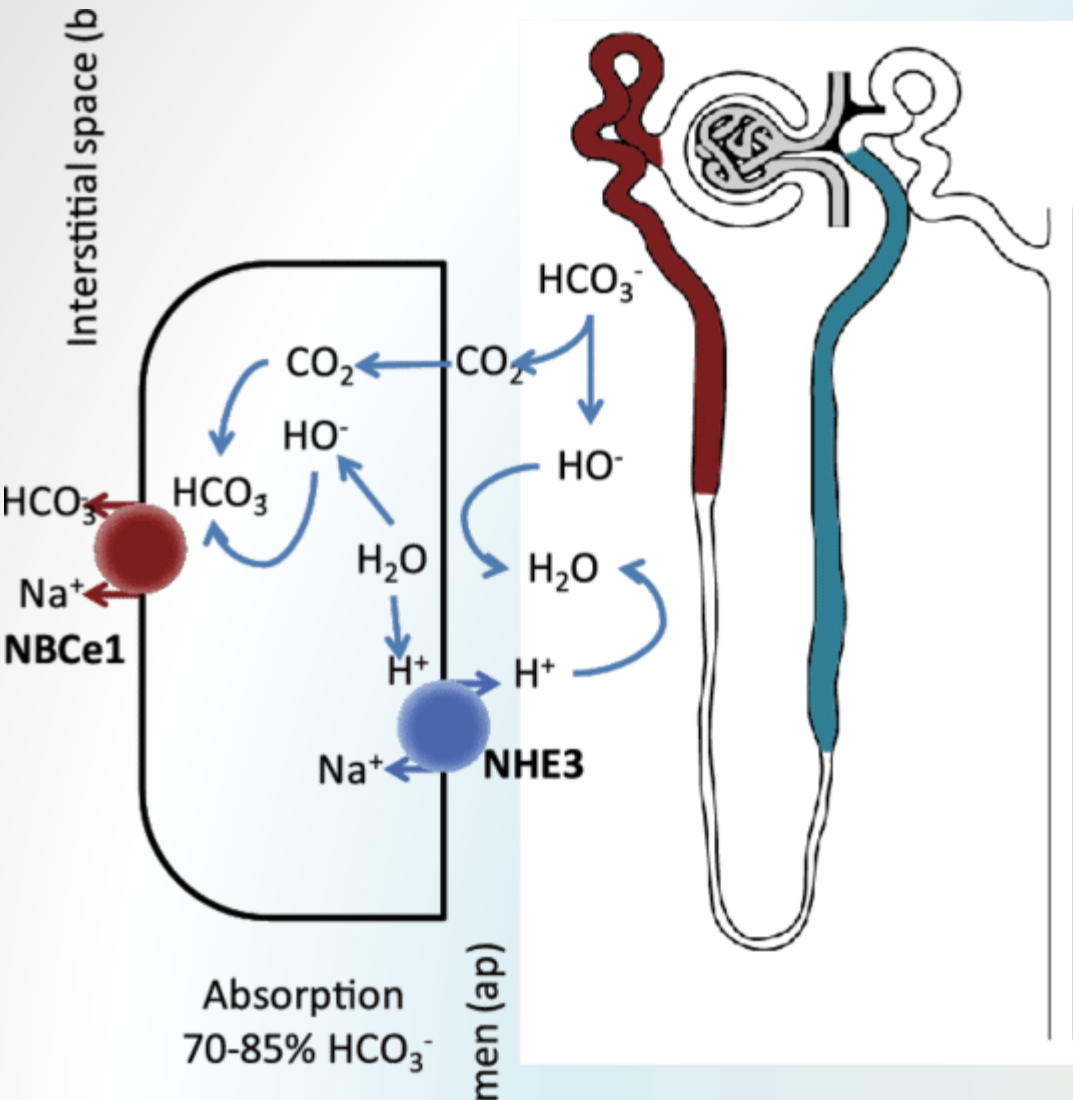


Το Na προσδένεται στην αντλία σε θέσεις που εκτίθενται ενδοκυττάρια ενεργοποιώντας την αντλία. Το ATP υδρολύεται και απελευθερώνεται ADP και μια φωσφορική ομάδα η οποία μεταφέρεται στην αντλία, όπου συνδέεται με ένα δεσμό υψηλής ενέργειας, συνεπώς η αντλία φωσφορυλιώνεται.

Η φωσφορυλίωση αλλάζει τη στεροδιάταξη της αντλίας έτσι ώστε το νάτριο να απελευθερωθεί εξωκυττάρια και θέσεις σύνδεσης του καλίου εκτίθενται στην ίδια πλευρά. Η πρόσδεση του καλίου προκαλεί αποφωσφορυλίωση, δηλαδή απομάκρυνση της φωσφορικής ομάδας. Η αποφωσφορυλίωση οδηγεί στη μετάπτωση της αντλίας στην αρχική μορφή της και η άντληση μπορεί να ξαναρχίσει. Ο κύκλος διαρκεί 10 χιλιοστά του δευτερολέπτου.

ΕΕΣ -ΤΜΗΜΑ S1

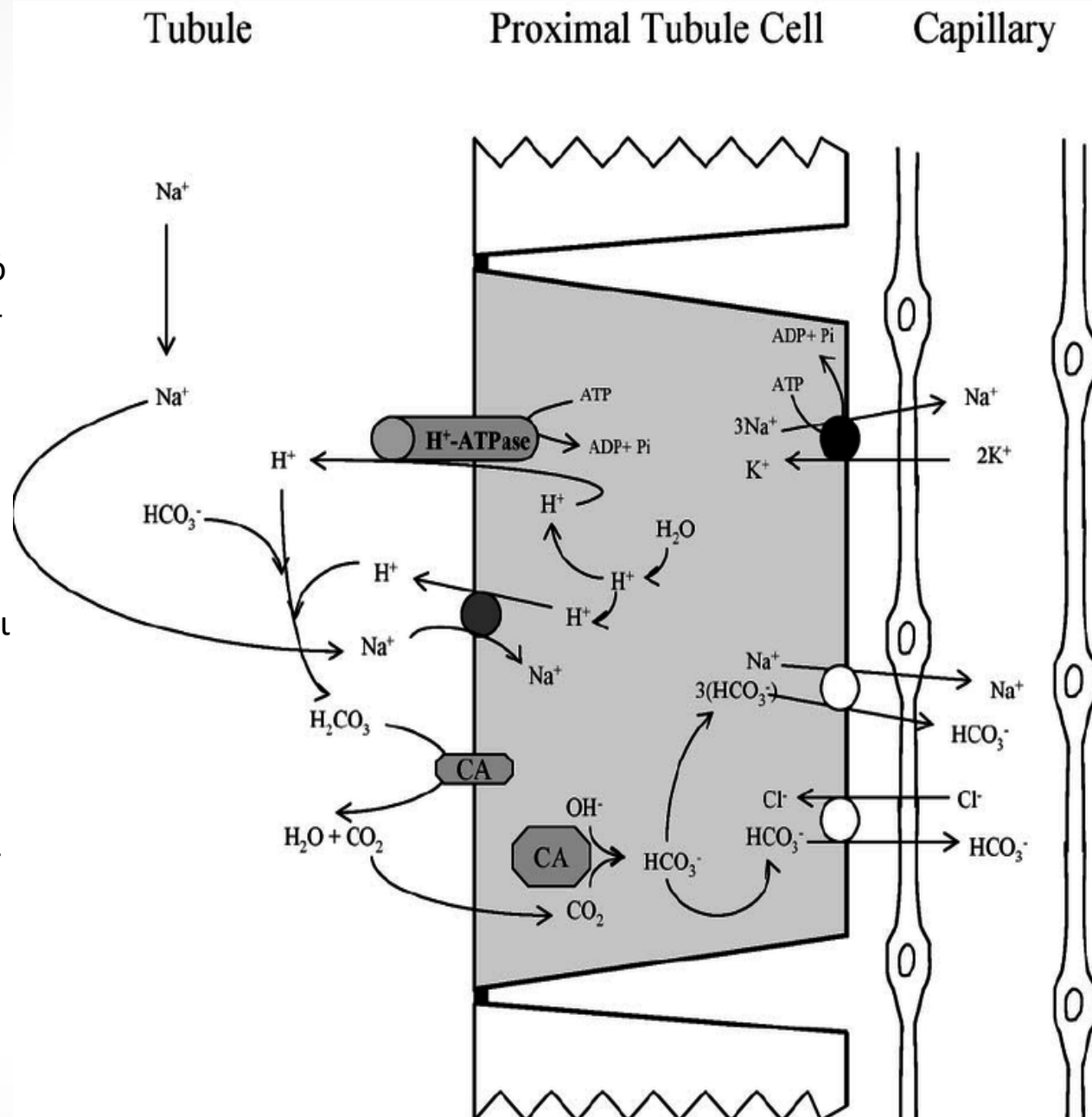
Η επαναρρόφηση Na^+ με ταυτοχρονη επαναρρόφηση διττανθρακικών



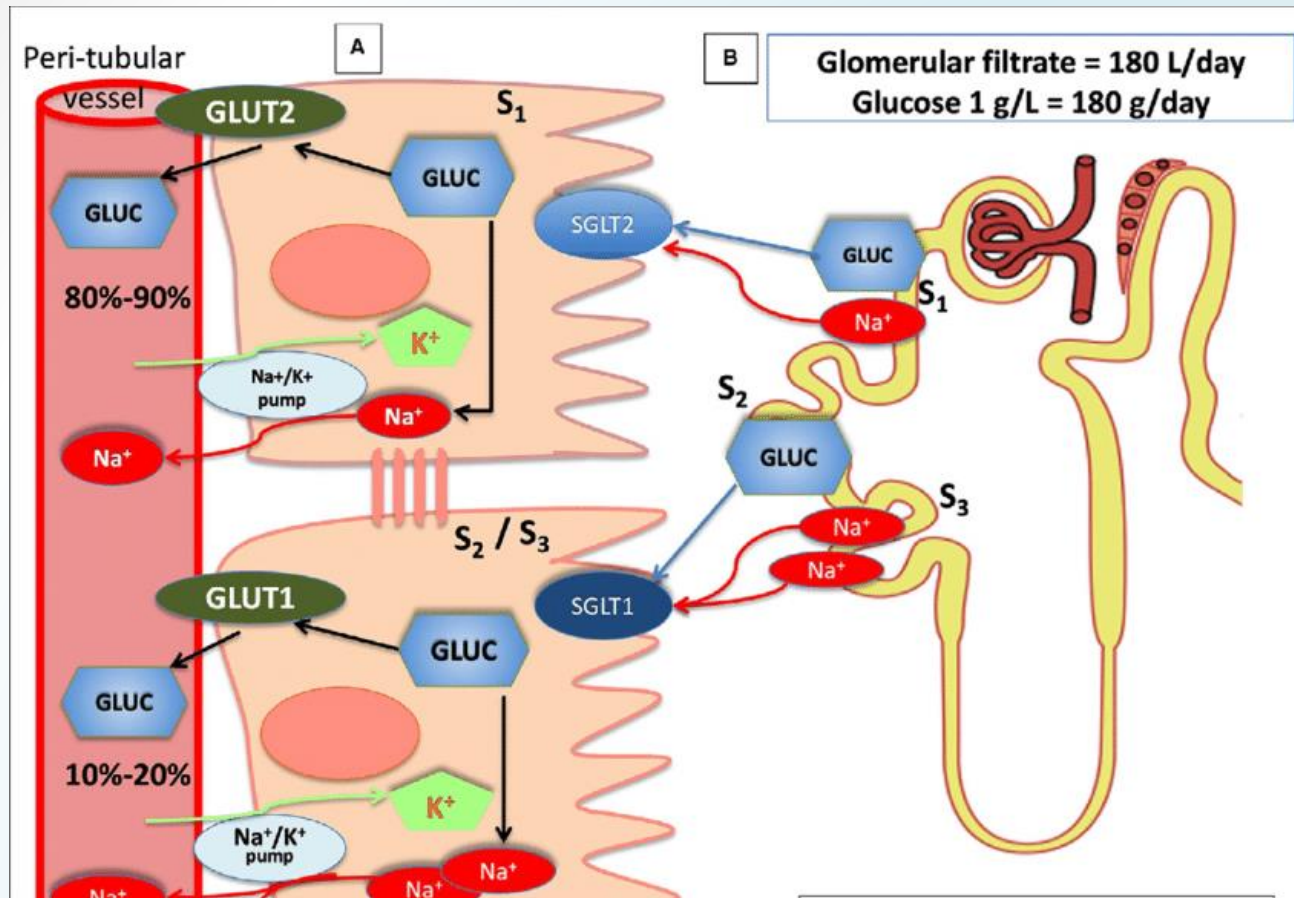
Επαναπορρόφηση διττανθρακικών με μεσολάβηση ισομορφής 3 (NHE3) εναλλάκτη Na/H .

Στο εγγύς νεφρικό σωληνάριο (υποδεικνύεται με κόκκινο χρώμα) ο NHE3 είναι υπεύθυνος για το μεγαλύτερο μέρος της επαναρρόφησης διηθημένου διττανθρακικού, παρέχοντας ένα πρωτόνιο (H^+) που αλληλεπιδρά με το HCO_3^- για να μετατραπεί σε CO_2 και H_2O . Το CO_2 διέρχεται μέσω της πλασματικής μεμβράνης του αυλού στο κύτταρο, όπου αλληλεπιδρά με το ανιόν υδροξυλίου (HO^-) για να σχηματίσει HCO_3^- το οποίο εν συνεχεία εκκρίνεται στον διάμεσο χώρο από τον συµμεταφορέα διττανθρακικού νατρίου (NBCe1).

Κάθε διττανθρακική ρίζα που διηθείται αντιδρά με το εκκρινόμενο υδρογόνο για να σχηματίσει ανθρακικό οξύ. Τα ιόντα υδρογόνου εκκρίνονται από τον εναλλάκτη Na/H μέσω της H⁺-ATPάσης στην κορυφαία μεμβράνη. Το ανθρακικό οξύ μέσω της καρβονικής ανυδράσης (CA) επί της κορυφαίας μεμβράνης οξειδώνεται σε CO₂ και H₂O. Το CO₂ εισέρχεται στο κύτταρο και μαζί με το ενδοκυτταρικό CO₂, αντιδρά με ιόντα OH⁻ για να σχηματίσει διττανθρακικό άλας. Τα διττανθρακικά διασχίζουν τη βασικοπλευρική μεμβράνη για να εισέλθουν στα τριχοειδή αγγεία μέσω του μεταφορέα HCO₃⁻/Na⁺ νάτριο και του αντιμεταφορέα HCO₃⁻/Cl⁻ που οδηγείται από την ηλεκτροχημική ροπή για τα HCO₃⁻.

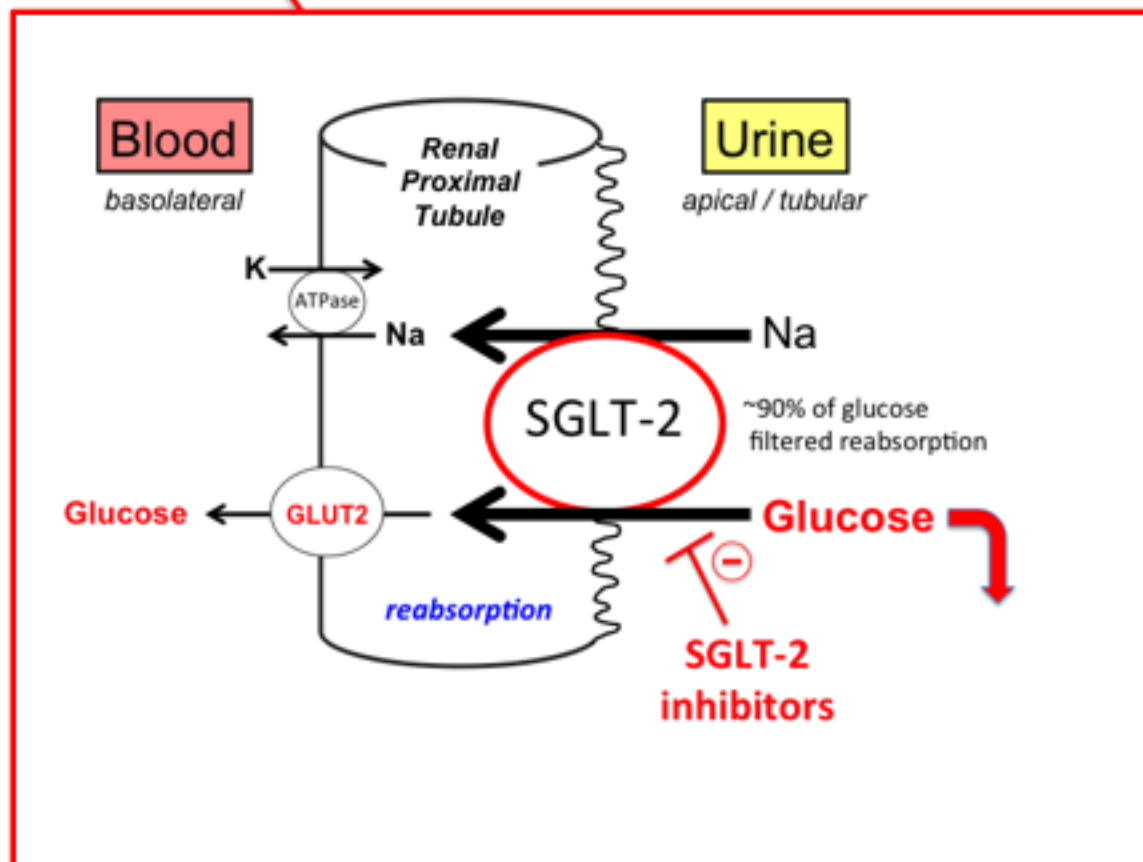
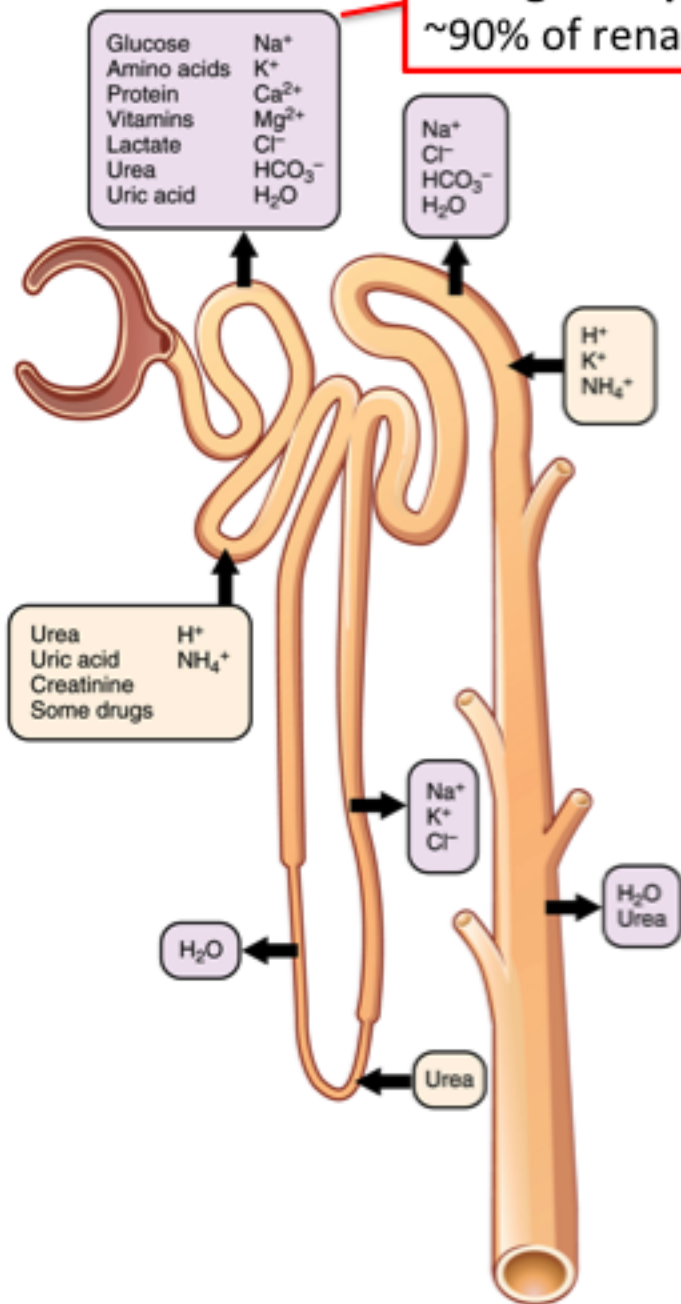


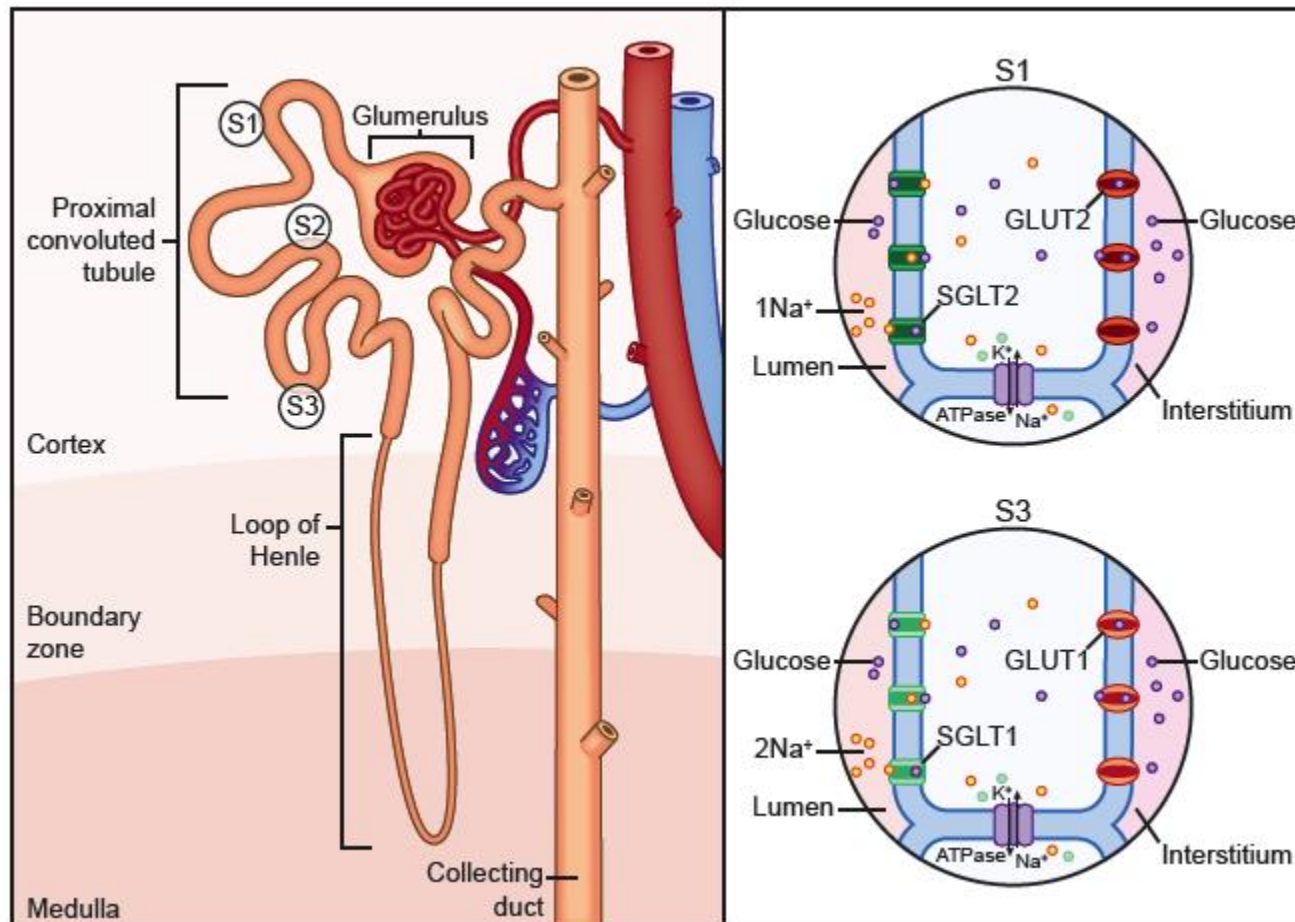
ΕΕΣ -ΤΜΗΜΑ S1 – S2



Η γλυκόζη συµµεταφέρεται µε Na⁺ µέσω των συµµεταφορέων SGLT1 & SGLT2 από την κορυφαία µεµβράνη και εξέρχεται µέσω της πλαγιοβασικής στο διάµεσο υγρό µέσω του GLUT2 (παθητική διάχυση). Σηµείωση: Σε, όταν η συγκέντρωση γλυκόζης στο αίµα υπερβαίνει το T_m (~180 mg/dL), οι επέρχεται κορεσµός των µεταφορέων κι εµφανίζεται γλυκοζουρία.

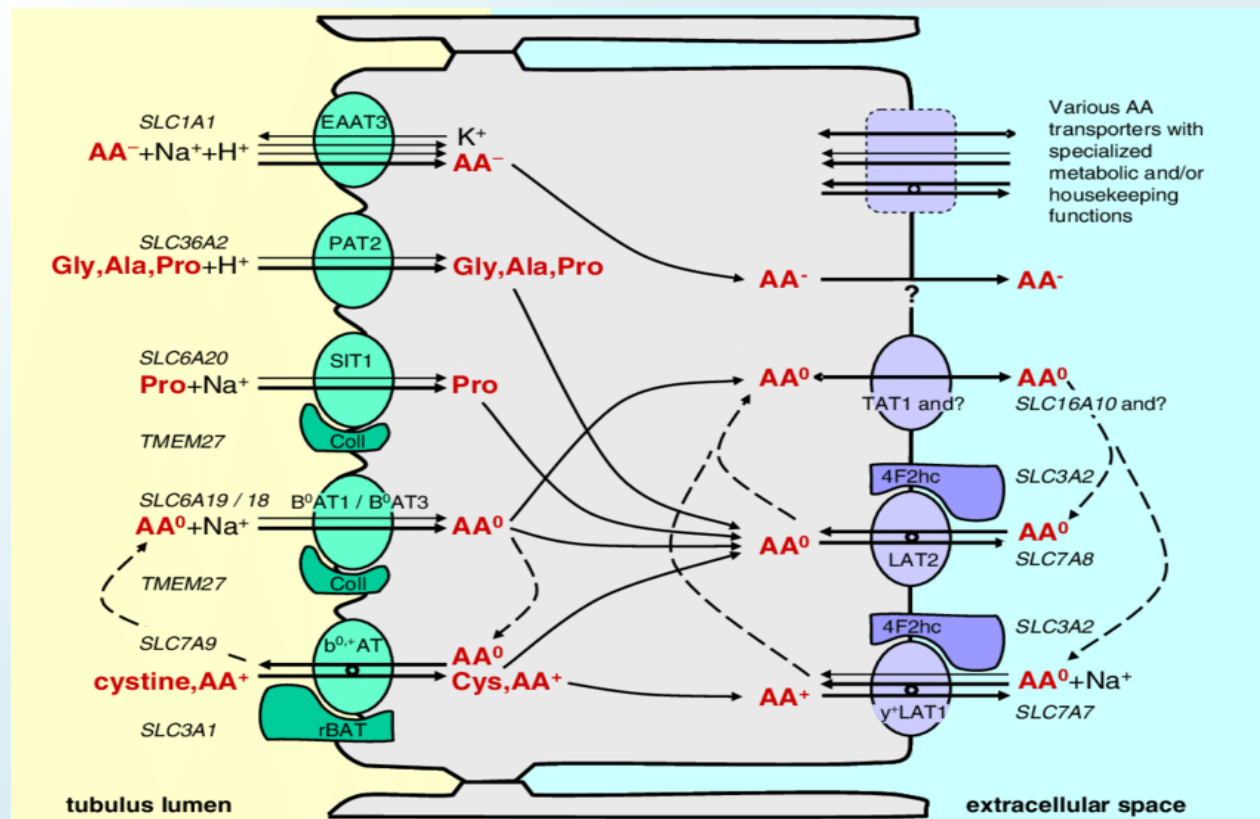
S1 segment proximal tubule:
~90% of renal glucose reabsorption





ΕΕΣ -ΤΜΗΜΑ S1 -S2

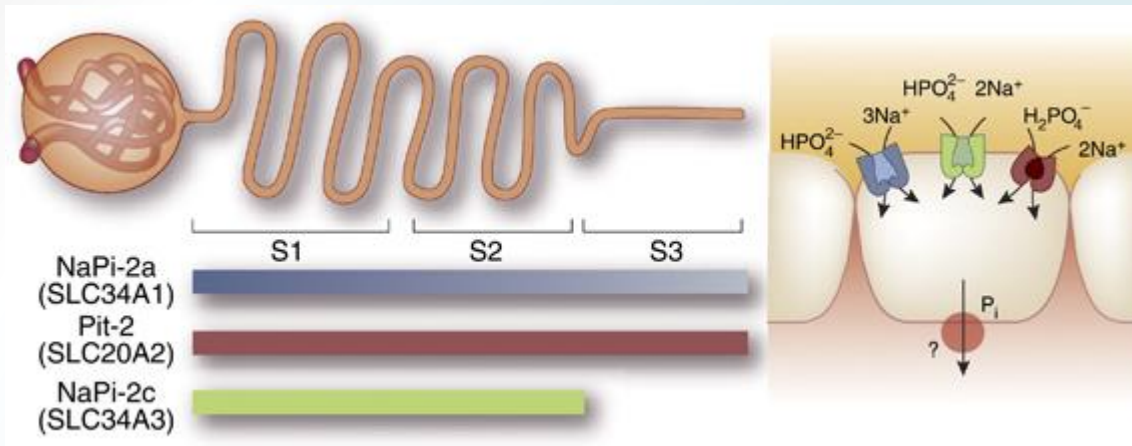
Οι συμφορείς Na^+ /αμινοξέων βρίσκονται κυρίως στην κορυφαία πλευρά των επιθηλιακών κυττάρων του τμήματος S1 και λιγότερον του S2 του ΕΕΣ όπου και επαναρροφάται το σύνολο σχεδόν των διηθημένων αμινοξέων



Πεπτιδικές ορμόνες, μικρές πρωτεΐνες και αμινοξέα που επαναρροφούνται στο ΕΕΣ υποβάλλονται σε ενδοκυττάρωση. Μόλις η πρωτεΐνη εισέλθει στο κύτταρο, τα ένζυμα τις αποδομούν σε αμινοξέα, τα οποία επιστρέφουν στο αίμα.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Όταν κορεστούν οι πρωτεϊνικοί μεταφορείς προκαλείται πρωτεϊνουρία

ΕΕΣ - ΤΜΗΜΑ S1 –S2



Έκφραση μεταφορέων φωσφορικών κατά μήκος των τμημάτων του εγγύς σωληναρίου και υποκυτταρικός εντοπισμός τους.

Ο NaPi-2a εκφράζεται προοδευτικά λιγότερο κατά μήκος του εγγύς σωληνίσκου. Ο NaPi-2c εντοπίζεται μόνο στα S1 και S2 τμήματα του εγγύς σωληναρίου ενώ το O Pit-2 εκφράζεται κατά μήκος ολόκληρου του ΕΕΣ.

Glomerular filtrate

Electrogenic NaPi-IIa couples 3 Na^+ ions to uphill movement of one divalent P_i per transport cycle. One net charge is translocated.

3Na^+ HPO_4^{2-} 2Na^+

IIa

IIc

Electroneutral NaPi-IIc couples 2 Na^+ ions to the uphill transport of one divalent P_i . No net charge transfer occurs.

-70 mV

Driven by ATP hydrolysis, the NaK-ATPase maintains intracellular electronegativity by removing accumulated Na^+ ions in exchange for K^+ ions.

3Na^+

ATP

ADP

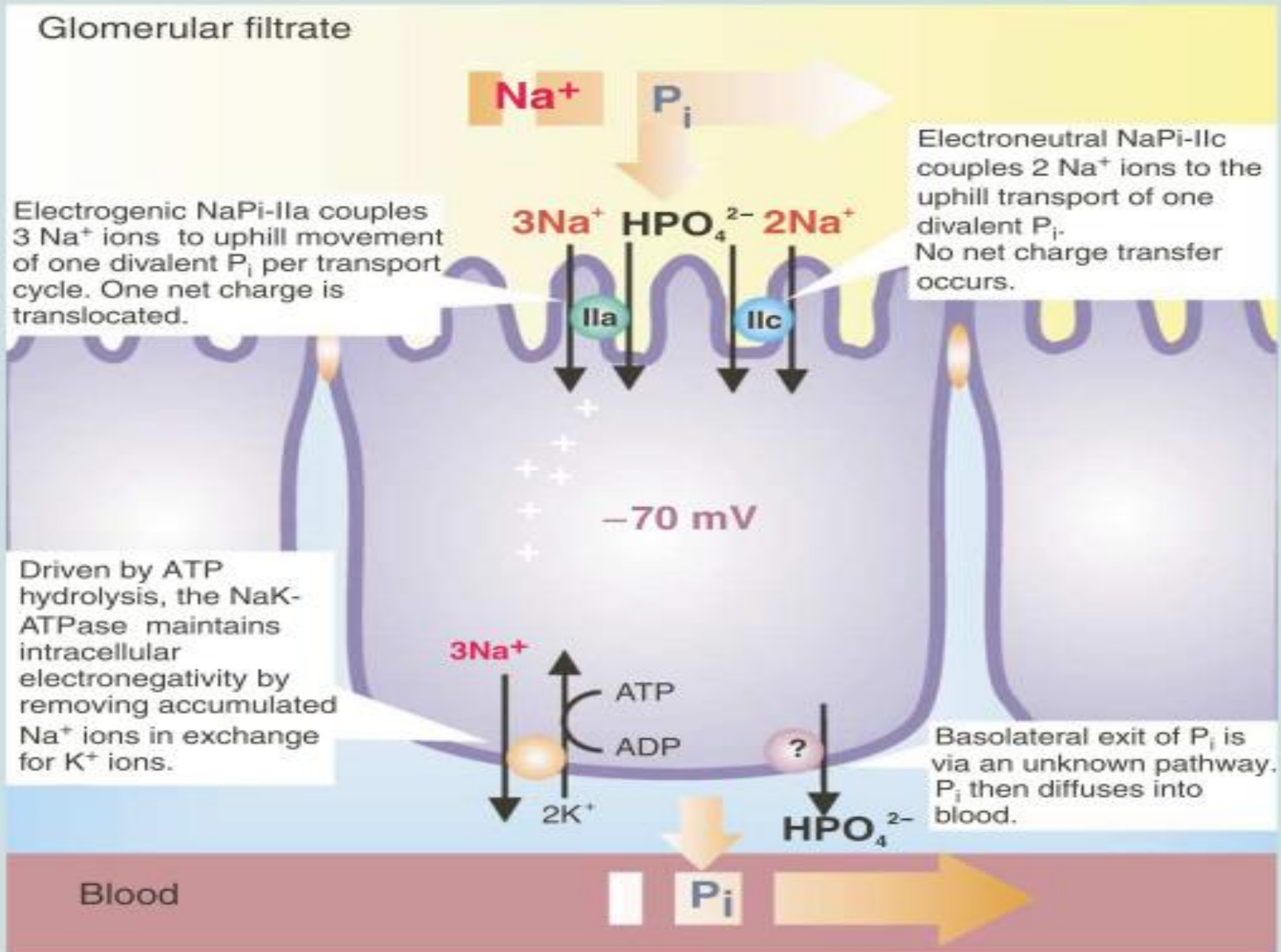
2K^+

HPO_4^{2-}

Basolateral exit of P_i is via an unknown pathway. P_i then diffuses into blood.

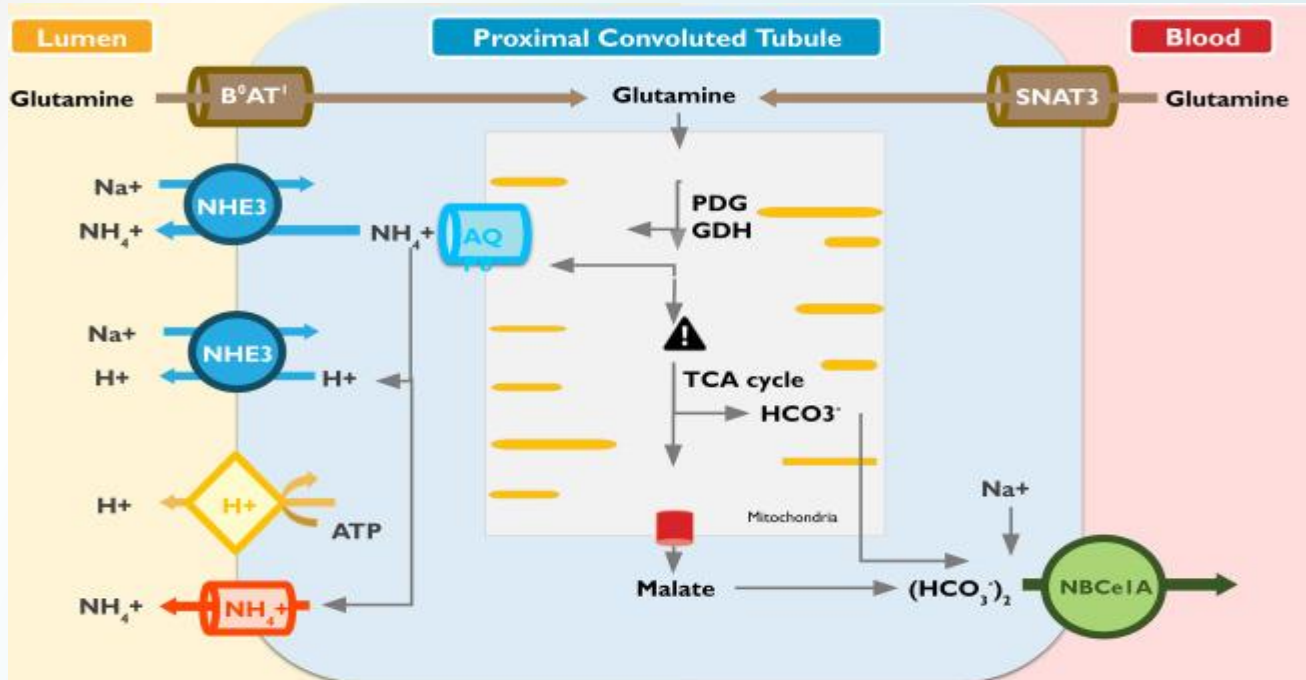
Blood

P_i



ΕΕΣ - ΤΜΗΜΑ S1 -S2

ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΑΜΜΩΝΙΑΣ



Η γλουταμίνη φιλτράρεται ελεύθερα από το σπείραμα και προσλαμβάνεται από το B0AT1 στην κορυφαία πλευρά και το SNAT3 στην πλαγιοβασική. Μεταφέρεται στα μιτοχόνδρια, όπου η μεταβολίζεται σε 2 ιόντα NH_4^+ και 2-οξογλουταρικού οξέος το οποίο μεταβολίζεται τελικά σε μηλικό. Αυτό μεταφέρεται έξω από τα μιτοχόνδρια μέσω ενός εναλλάκτη μηλικού φωσφορικού. Το κυτταροπλασματικό μηλικό μεταβολίζεται σε διττανθρακικό και μεταφέρεται κατά μήκος της πλαγιοβασικής μεμβράνης μέσω του NBCe-1A. Από την άλλη πλευρά, η APQ8 διευκολύνει τη μετακίνηση της αμμωνίας από τα μιτοχόνδρια στο κυτταρόπλασμα. Η αμμωνία εκκρίνεται στο εγγύς σωληνάριο από το NHE3, ενεργώντας μέσω ανταλλαγής Na^+/H^+ ,

ΕΕΣ ΤΜΗΜΑ S2

Μορφολογικά Χαρακτηριστικά

- Επιθηλιακά κύτταρα με λιγότερα μιτοχόνδρια σε σχέση με το S1.
- Η ψηκτροειδής παρυφή είναι λιγότερο πυκνή.

Λειτουργίες & Μηχανισμοί

✓ Επαναρρόφηση του Na^+ , Cl^- , H_2O

- Na^+/Cl^- συµµεταφορείς και παρακρινική διάχυση του Cl^- .
- Συµµεταγορά $\text{Na}/\text{Γλυκόζης}$ (SLGT-1)
- Η παρουσία Na^+ δημιουργεί οσµωτική κλίση για την επαναρρόφηση του νερού.

✓ Επαναρρόφηση Ουρίας (~50%)

- Παθητική διάχυση μέσω κλίσης συγκέντρωσης.

✓ Έκκριση Ουρικού Οξέος & Οργανικών Ουσιών

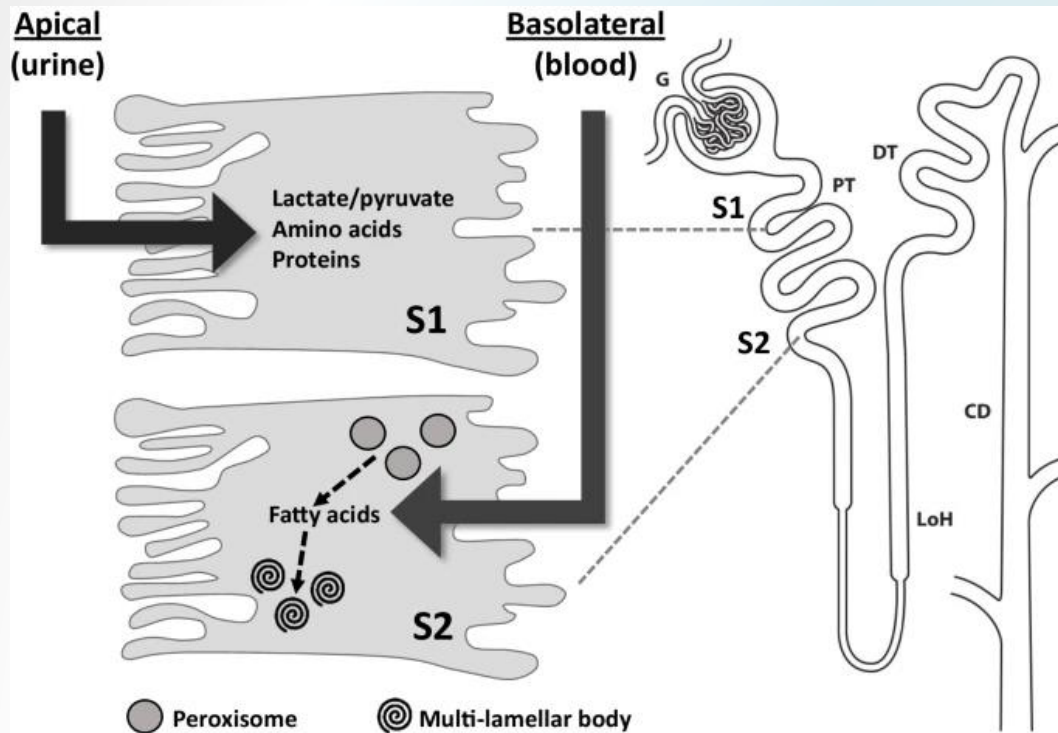
- Μέσω αντιµεταφορέων ανιόντων.

✓ Έκκριση Φαρμάκων & Τοξινών

- Αντλίες οργανικών κατιόντων & ανιόντων (OCTs, OATs) διευκολύνουν την απομάκρυνση τοξινών.

ΕΕΣ ΤΜΗΜΑ S2

Μεταβολίτες που φιλτράρονται από το σπείραμα επανααρροφώνται από το προσύρο διαμέσου των επιθηλιακών κυττάρων του τμήματος S1, κατά μήκος της κορυφαίας μεμβράνης.



Αντίθετα, τα κύτταρα στο S2 έχουν μεγάλη αφθονία λιπαρών οξέων και μεταφορέων οργανικών ανιόντων στη πλαγιοβασική μεμβράνη

Επιπλέον, είναι πιο πυκνά γεμάτα με υπεροξισώματα που μπορούν να δημιουργήσουν λιπιδικά υποστρώματα με βήτα οξείδωση λιπαρών οξέων μακράς αλυσίδας.

Η περίσσεια ελεύθερων λιπαρών οξέων εντός των κυττάρων S2 μπορεί να αποθηκευτεί σε εξειδικευμένα πολυελασματικά σώματα που βρίσκονται σε αυτήν την περιοχή, για να αποφευχθεί η πιθανή επιβλαβής λιποτοξικότητα.

ΕΕΣ ΤΜΗΜΑ S3

Μορφολογικά Χαρακτηριστικά

- Πλατύτερα & χαμηλότερα κύτταρα από S1 & S2.
- Λιγότερα μιτοχόνδρια, καθώς η μεταφορά εδώ είναι κυρίως παθητική.

Λειτουργίες & Μηχανισμοί

•1)Συνεχίζεται η επαναρρόφηση Νερού (~10%):

Ώσμωση λόγω υψηλής συγκέντρωσης διαλυμένων ουσιών.

•2)Επαναρρόφηση Χλωρίου (Cl^-)

Παρακυτταρικά μέσω παθητικής διάχυσης.

•3) Έκκριση Αμμωνίας (NH_4^+)

Αποτελεί βασικό μηχανισμό ρύθμισης του pH.

Η γλουταμίνη μετατρέπεται σε NH_4^+ , το οποίο αποβάλλεται.

•4) Έκκριση Ουρίας & Ουρικού Οξέος

Παθητική διάχυση ουρίας.

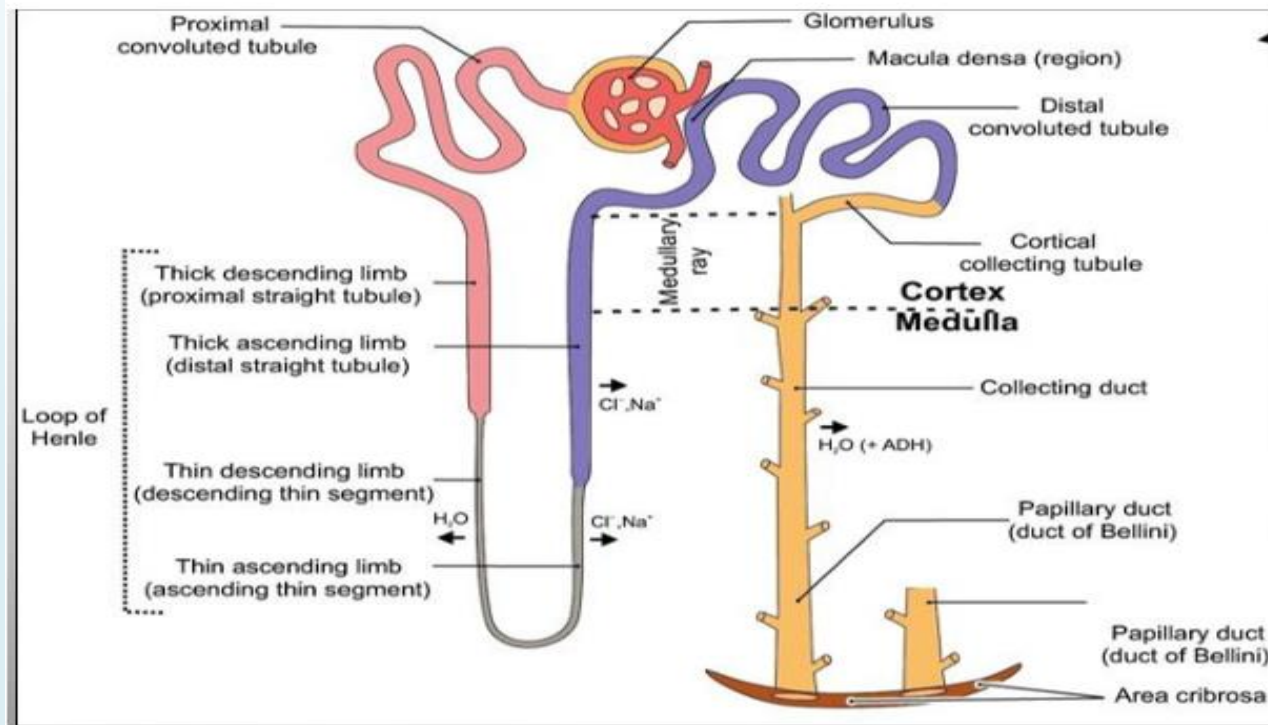
Μέρος του ουρικού οξέος εκκρίνεται στο S3.

ΑΓΚΥΛΗ ΤΟΥ HENLE

Η **αγκύλη του Henle** είναι ένα κρίσιμο τμήμα του νεφρώνα, που παίζει σημαντικό ρόλο στη **συγκέντρωση των ούρων** μέσω του **αντίρροπου πολλαπλασιασμού** (countercurrent multiplication) και της **αντίρροπης ανταλλαγής** (countercurrent exchange).

Αποτελείται από **4 τμήματα**:

1. Κατιόν παχύ σκέλος
2. Κατιόν λεπτό σκέλος
3. Ανιόν λεπτό σκέλος
4. Ανιόν παχύ σκέλος



Κάθε τμήμα έχει διαφορετικές ιδιότητες **διαπερατότητας** και **μεταφοράς ιόντων και νερού**, συμβάλλοντας στη δημιουργία της **υπερωσμωτικότητας** στον μυελό του νεφρού και στη διατήρηση της ομοιόστασης.

ΑΓΚΥΛΗ ΤΟΥ HENLE-ΚΑΤΙΟΝ ΛΕΠΤΟ ΣΚΕΛΟΣ

Μορφολογικά Χαρακτηριστικά

- Λεπτό επιθήλιο με λίγα μιτοχόνδρια.
- Δεν υπάρχει ενεργή μεταφορά ιόντων.
- Υψηλή διαπερατότητα στο νερό, χαμηλή διαπερατότητα σε ιόντα.

Λειτουργίες & Μηχανισμοί

Επαναρρόφηση Νερού (H_2O)

- Το τοίχωμα περιέχει **Aquaporin-1 (AQP1)**, επιτρέποντας παθητική ροή νερού προς το διάμεσο υγρό. Η έξοδος του νερού αυξάνει την **ωσμωτικότητα** του σωληναριακού υγρού.

- **Στόχος:** Να συγκεντρωθεί το διήθημα, προετοιμάζοντας το για την άντληση ιόντων στο ανιόν σκέλος.

ΑΓΚΥΛΗ ΤΟΥ HENLE-ANION ΛΕΠΤΟ ΣΚΕΛΟΣ

Αποτελεί το αρχικό τμήμα του ανιόντος μέρους της αγκύλης του Henle και παίζει κρίσιμο ρόλο στη δημιουργία του οσμωτικού διαβαθμισμού που επιτρέπει στον νεφρό να συγκεντρώνει ή να αραιώνει τα ούρα. Σε αυτό το τμήμα του σωληναρίου, ο κύριος στόχος είναι η **ΠΑΘΗΤΙΚΗ ΕΠΑΝΑΡΡΟΦΗΣΗ ΙΟΝΤΩΝ** (κυρίως Na^+ και Cl^-) η οποία **ΔΕ ΣΥΝΟΔΕΥΕΤΑΙ ΑΠΟ ΕΠΑΝΑΡΡΟΦΗΣΗ ΥΔΑΤΟΣ**

Ανατομία και Μορφολογία

•Τύπος Κυττάρων:

Αποπλατυσμένο επιθήλιο με φτωχή κυτταροπλασματική εξειδίκευση, λιγότερα μιτοχόνδρια και μειωμένη ενεργειακή δραστηριότητα.

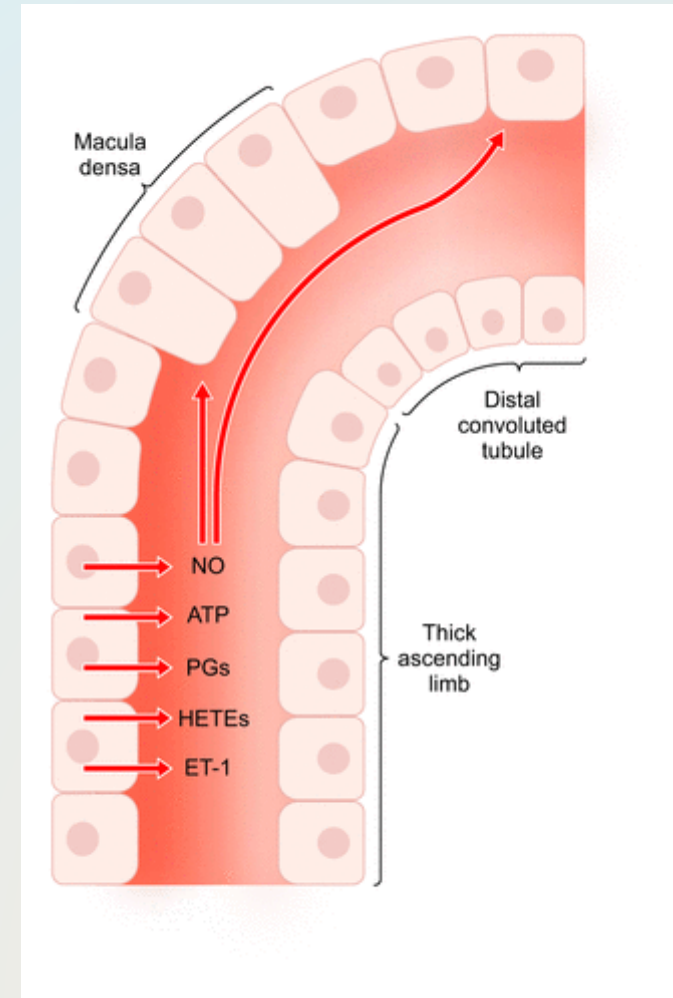
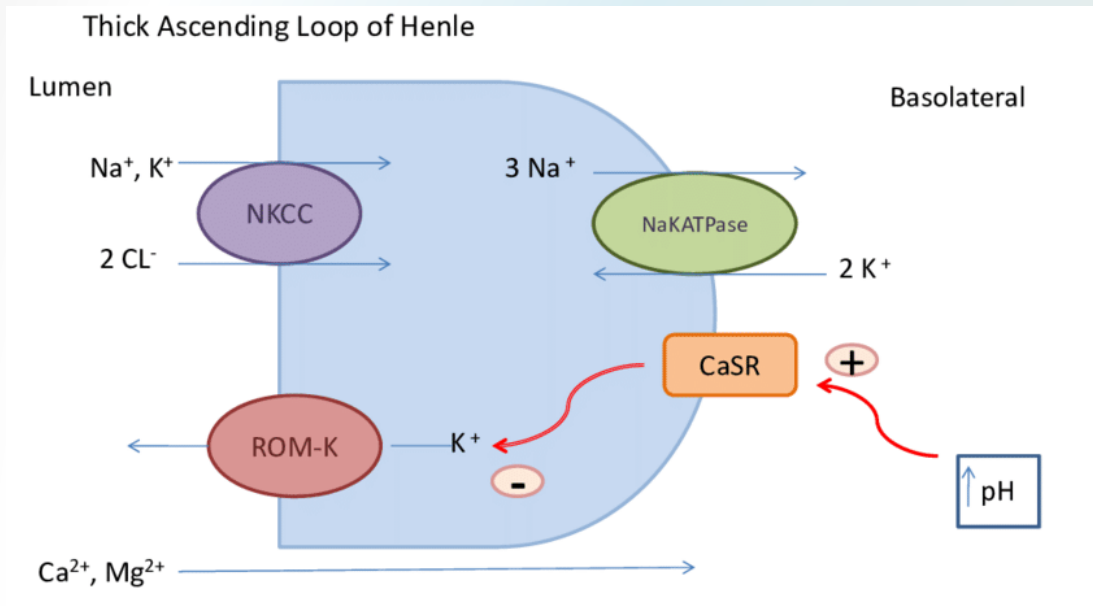
•Διαπερατότητα:

Αυτά τα κύτταρα παρουσιάζουν πολύ **χαμηλή διαπερατότητα στο νερό** λόγω της απουσίας ακουαπόρινων (aquaporins) και των στενών συνδέσεων (tight junctions). Αντίθετα, είναι σχεδιασμένα για **παθητική διάχυση ιόντων**.

•**Σκοπός:** *Να δημιουργηθεί κλίση υπερτονικότητας στον μυελό υπεύθυνη για την συμπίκνωση των ούρων.*

ΑΓΚΥΛΗ ΤΟΥ HENLE - TAL

Το **παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle** (thick ascending limb - TAL) αποτελεί κρίσιμο τμήμα του νεφρώνα, συμβάλλοντας στην αραίωση των ούρων και στη δημιουργία της ωσμωτικής κλίσης στο μυελού του νεφρού, η οποία είναι απαραίτητη για τη συμπύκνωση των ούρων.

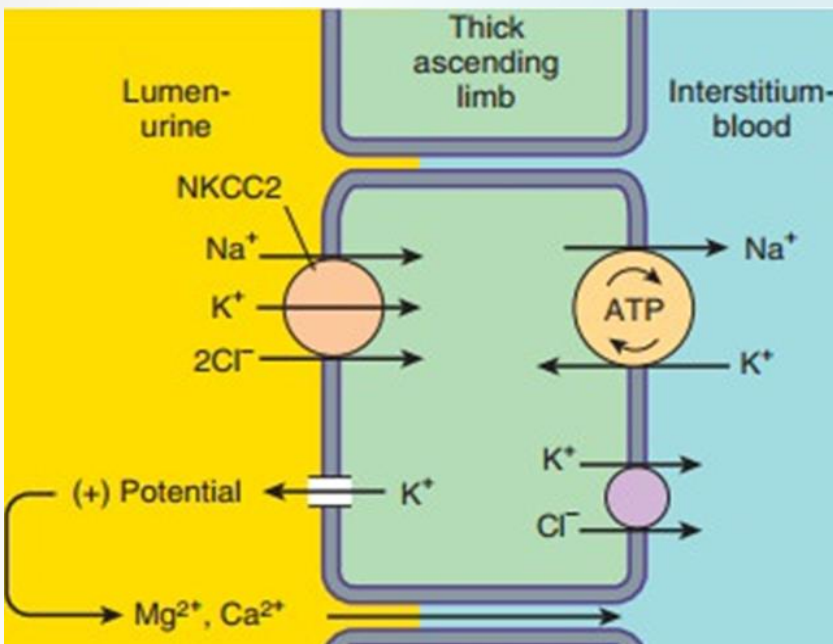
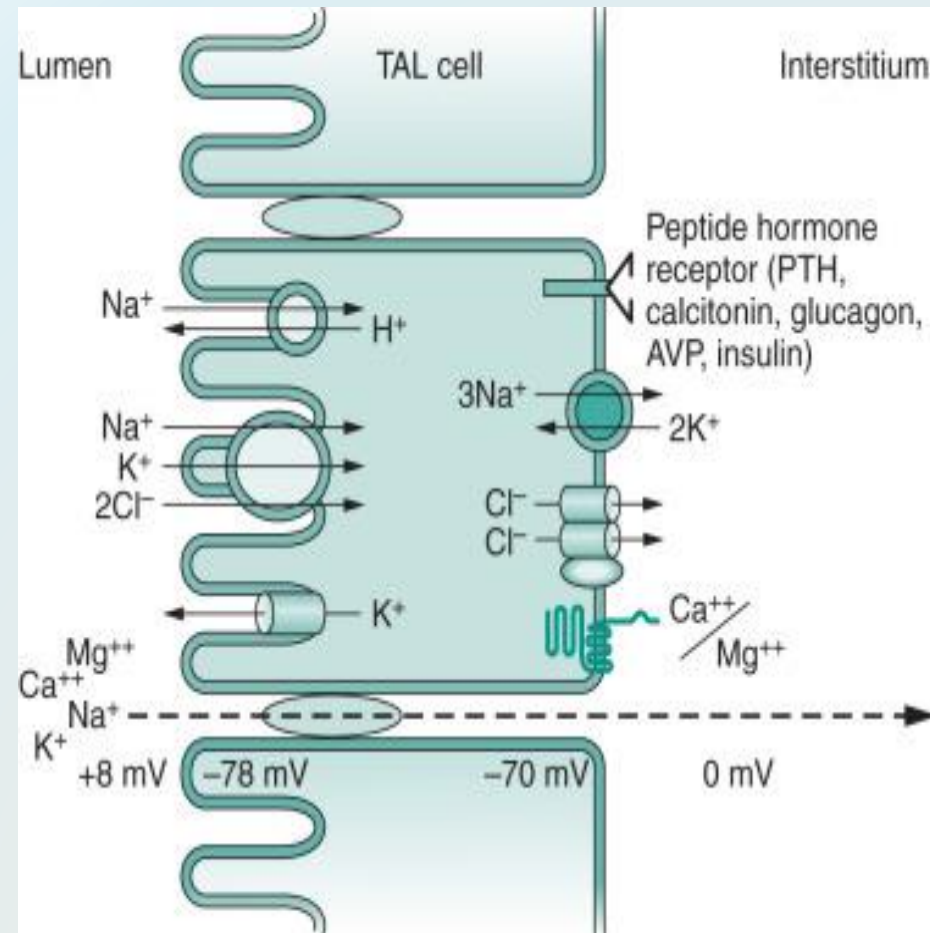


ΑΓΚΥΛΗ ΤΟΥ HENLE - TAL

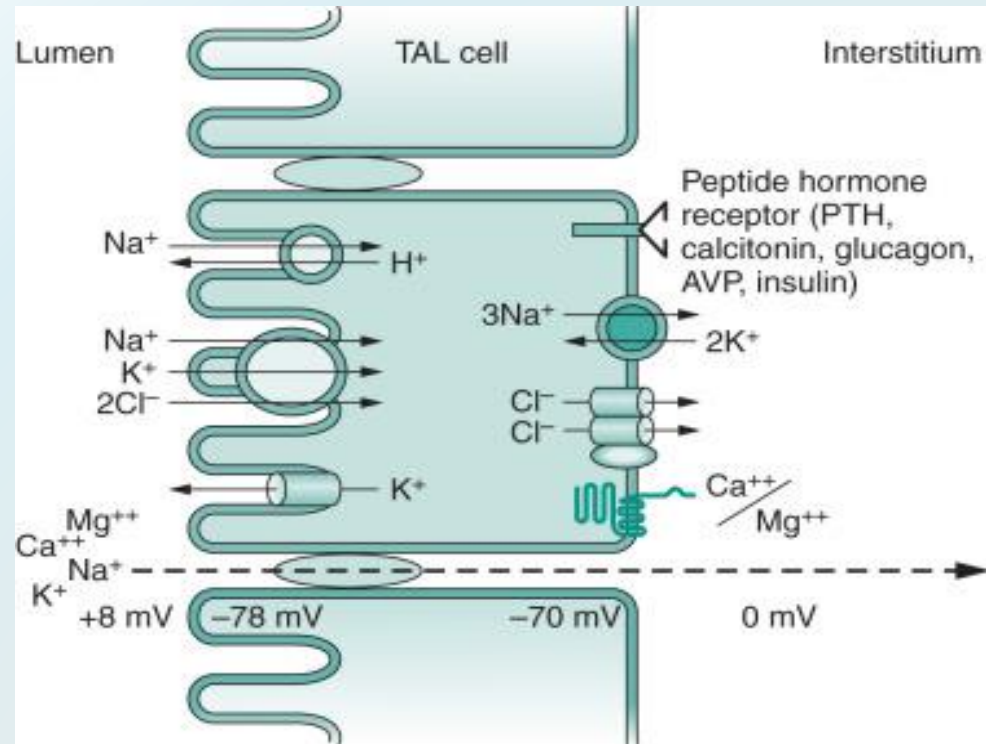
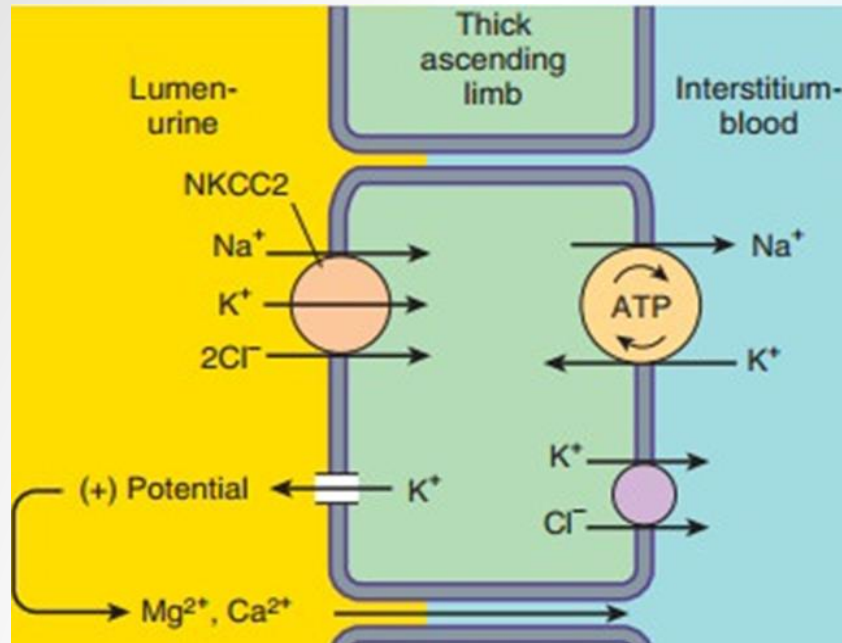
Η επαναρρόφηση Na^+ λαμβάνει χώρα κυρίως μέσω του ηλεκτρο-ουδέτερου συµµεταφορέα $\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$, NKCC2 .

Μόλις επαναρροφηθεί από τον αυλό, το Na^+ εξέρχεται από το κύτταρο μέσω της αντλίας νατρίου.

Τα κανάλια ClC-Ka και ClC-Kb , μεσολαβούν στην έξοδο Cl^- από τη πλαγιοβασική πλευρά



ΑΓΚΥΛΗ ΤΟΥ HENLE - TAL



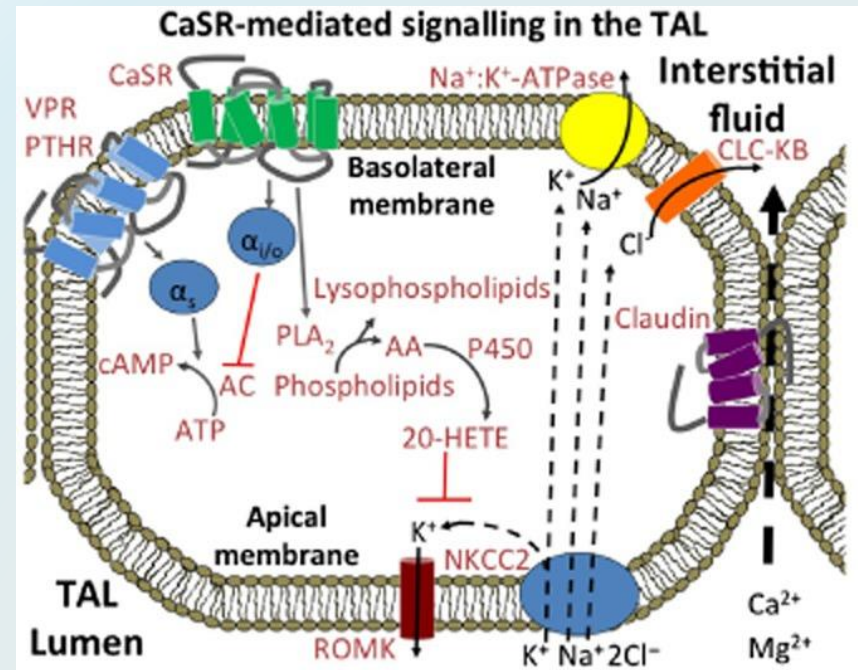
Η έκκριση K^+ στον αυλό του σωληναρίου (κανάλια ROMK) προκαλεί θετικό ηλεκτρικό δυναμικό στον αυλό που παρέχει την κινητήρια δύναμη για την επαναρρόφηση κατιόντων - συμπεριλαμβανομένου του μαγνησίου και του ασβεστίου - μέσω της παρακρινικής οδού.

ΑΓΚΥΛΗ ΤΟΥ HENLE - TAL

Η παρακυτταρική μεταφορά ρυθμίζεται από τη σηματοδότηση του υποδοχέα αίσθησης ασβεστίου (CaSR)

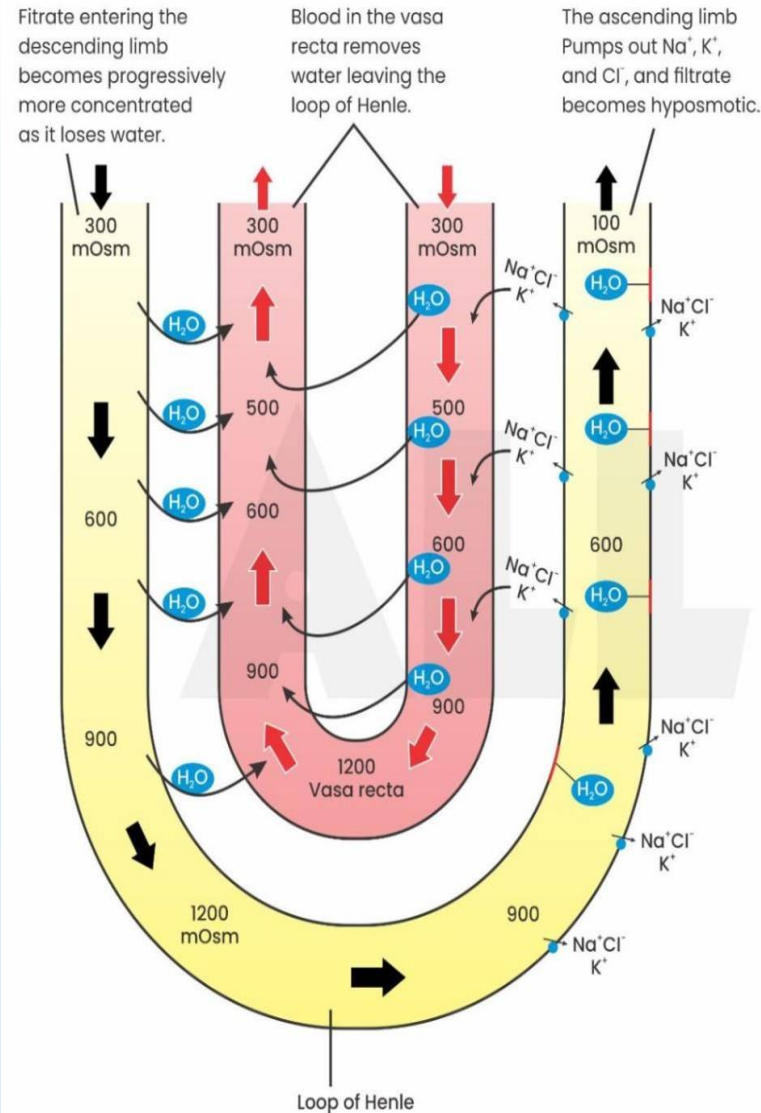
Ο CaSR, που εκφράζεται στη πλαγιοβασική μεμβράνη των κυττάρων TAL, έχει αποδειχθεί ότι ρυθμίζει την απορρόφηση του Ca^{2+} μέσω δύο μηχανισμών:

- 1) αναστέλλοντας τη δραστηριότητα ROMK, οδηγώντας έτσι σε μειωμένη θετική τάση στον αυλό και
- 2) διαμορφώνοντας των tight junctions, κύριου καθοριστικού παράγοντα της παρακρινικής διαπερατότητας.



ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΣ ΤΟΥ ΑΝΤΙΘΕΤΟΥ ΡΕΥΜΑΤΟΣ

Μία από τις κύριες λειτουργίες του TAL είναι η δημιουργία της φλοιο-μυελικής οσμωτικής κλίσης. Η διάμεση οσμωτικότητα αυξάνεται προοδευτικά από τον φλοιό, όπου είναι 290 mOsm/kg, μέχρι την άκρη του μυελού, όπου φτάνει τα 1200 mOsm/kg. Η ενεργή επαναρρόφηση Na^+ στο TAL είναι θεμελιώδης για τη δημιουργία της οσμωτικής κλίσης στο μυελό



Key Facts :

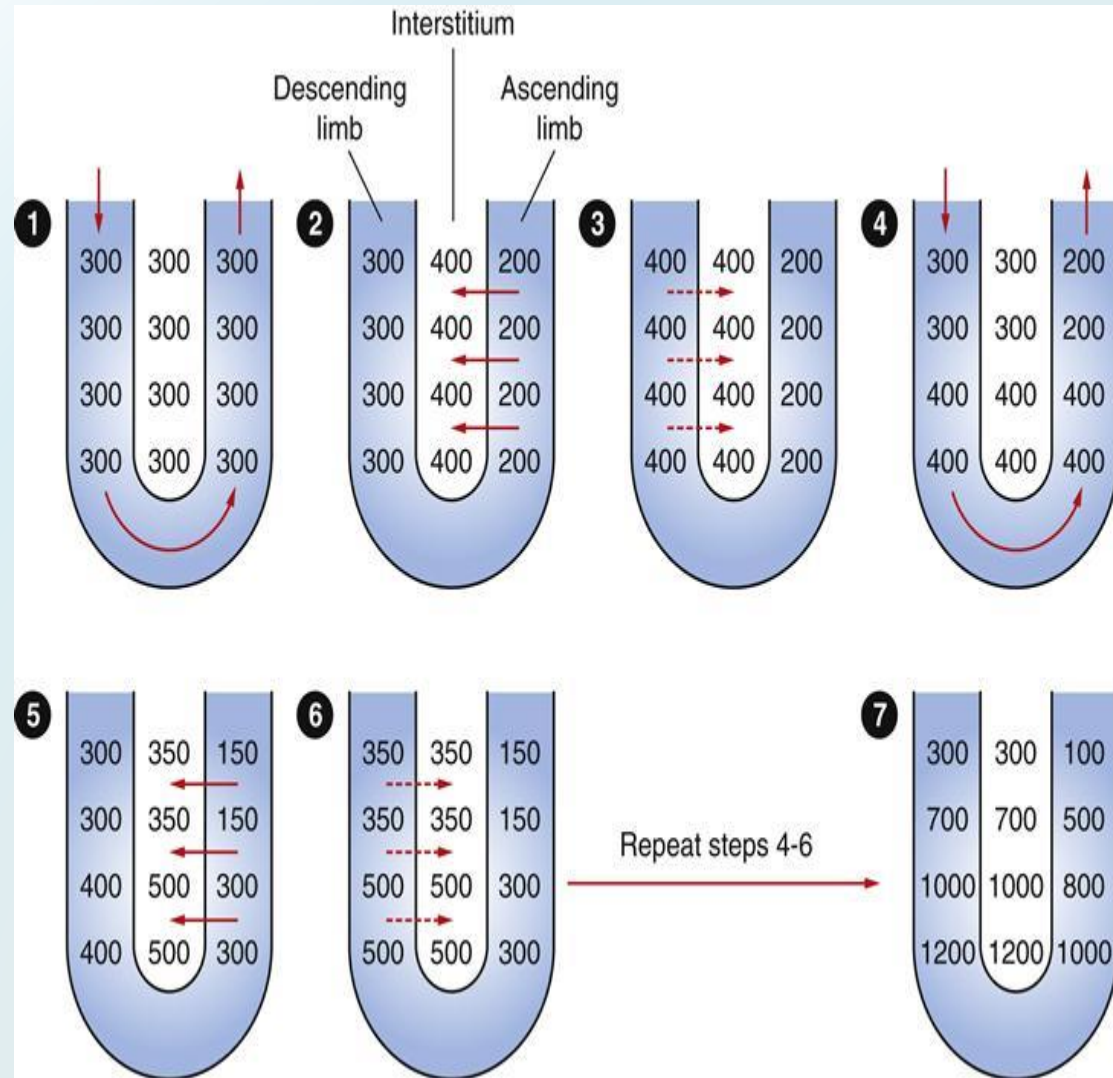
1. Descending LOH is water permeable, ascending LOH is NOT.
2. Ascending LOH actively pumps out ions.
3. water goes to where the most stuff is !!!
4. Vasa recta removes water so it doesn't dilute the medullary gradient.

ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΣ ΤΟΥ ΑΝΤΙΘΕΤΟΥ ΡΕΥΜΑΤΟΣ

Οι συµµεταφορείς $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ στον TAL
µπορούν να παράγουν µια κλίση κατά
µήκος του τοιχώµατος του σωληναρίου
περίπου 200 mOsm/L.

Η συνολική κλίση της διάµεσης
διαλυµένης ουσίας είναι υψηλότερη
από αυτή που θα µπορούσαν να
επιτύχουν αυτές οι αντλίες χωρίς τη
δοµή βρόχου του σωληναρίου.

Ο πολλαπλασιασµός του αντίθετου
ρεύµατος συµβαίνει επειδή ο
κατερχόµενος βρόχος είναι διαπερατός
από το νερό και εξισορροπείται µε την
αυξανόµενη συγκέντρωση ενδιάµεσης
διαλυµένης ουσίας. Έτσι το διήθηµα
που φτάνει στον ανιόντα βρόχο
συγκεντρώνεται όλο και περισσότερο
µε κάθε βήµα (1-7), επιτρέποντας στον
ανιόντα βρόχο να αυξήσει περαιτέρω
την ωσµωτικότητα του ενδιάµεσου
υγρού.



ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΑΜΜΩΝΙΑΣ ΣΤΟ TAL

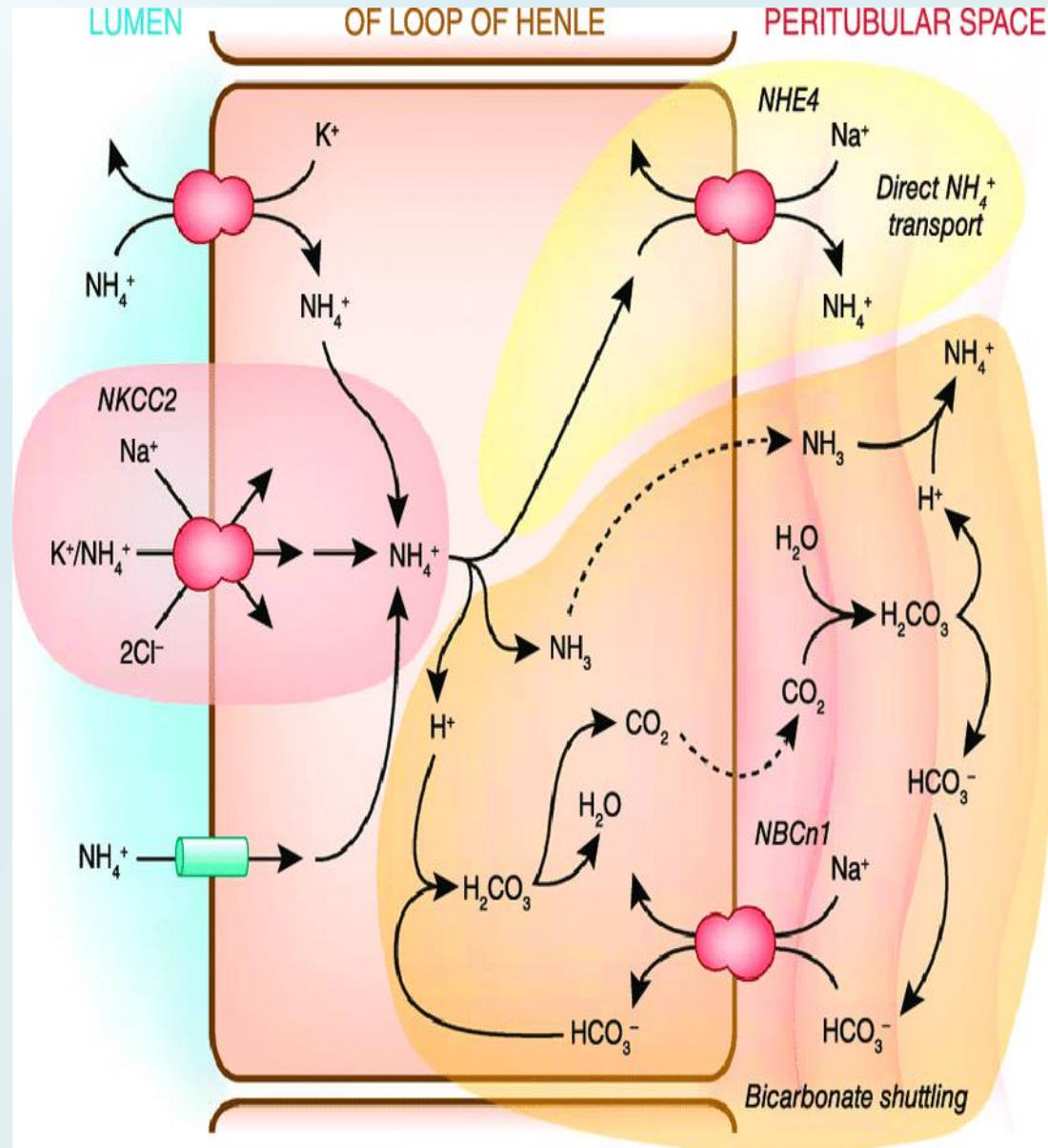
Το TAL είναι ένας βασικός κόμβος στην **ανακύκλωση της αμμωνίας** και τη ρύθμιση της συγκέντρωσής της στον νεφρικό μυελό.

Οι βασικές διαδικασίες περιλαμβάνουν:

1. Επαναρρόφηση NH_4^+ μέσω του **NKCC2**

Ο **συμμεταφορέας $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ (NKCC2)**, που φυσιολογικά μεταφέρει **Na^+ , K^+ και Cl^-** , έχει τη δυνατότητα να **αντικαταστήσει το K^+ με NH_4^+** .

Έτσι, το NH_4^+ εισέρχεται στα **επιθηλιακά κύτταρα του TAL** αντί του K^+ .



ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΑΜΜΩΝΙΑΣ ΣΤΟ TAL

2. Μεταφορά NH_4^+ προς το διάμεσο υγρό

Μόλις το NH_4^+ εισέλθει στο κύτταρο του TAL, μπορεί:

- Να αντικαταστήσει το K^+ στην αντλία Na^+/K^+ -ΑΤΡάση και να μεταφερθεί στη πλευροβασική μεμβράνη προς το διάμεσο υγρό.
- Να αποσυντεθεί σε NH_3 και H^+ , με την αμμωνία (NH_3) να διαχέεται προς το διάμεσο υγρό.
- Να εξέλθει από τα κύτταρα του TAL μέσω των καναλιών ROMK, επιστρέφοντας στον αυλό του σωληναρίου

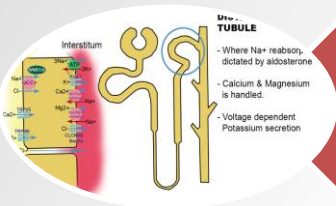
3. Ανακύκλωση της Αμμωνίας στον Μυελό

• Το TAL συμβάλλει στην παγίδευση και συγκέντρωση της αμμωνίας στο διάμεσο υγρό του μυελού.

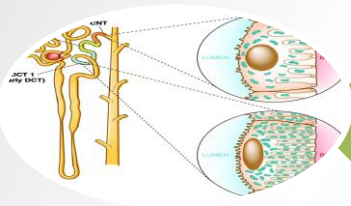
• Το NH_3 που εξέρχεται από το TAL μπορεί να επαναπορροφηθεί στο λεπτό κατιόν σκέλος ή να μεταφερθεί προς το αθροιστικό σωληνάριο

• Έτσι, ένα μεγάλο μέρος του NH_4^+ που εκκρίνεται στα ούρα προέρχεται από το NH_4^+ που συντίθεται από τα εγγύς σωληναριακά κύτταρα και απορροφάται από το TAL του μυελού.

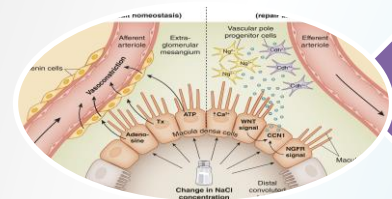
ΑΠΩ ΕΣΠΕΙΡΑΜΕΝΟ ΣΩΛΗΝΑΡΙΟ



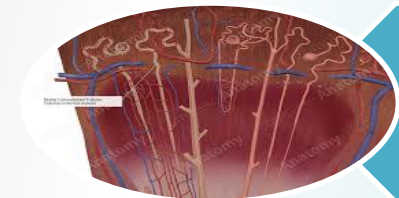
Το άπω εσπειραμένο σωληνάριο είναι το τρίτο τμήμα του σωληναριακού συστήματος, μετά το ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και πριν από το αθροιστικό σωληνάριο.



◆ Επενδύεται από απλό κυβοειδές επιθήλιο με λίγες μικρολάχνες (σε αντίθεση με το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο).



◆ Τα κύτταρα διαθέτουν πολλά μιτοχόνδρια, υποδηλώνοντας υψηλή ενεργειακή κατανάλωση για ενεργή μεταφορά ιόντων.



◆ Είναι στενά συνδεδεμένο με την περιφερική κυκλοφορία μέσω των περιτριχοειδών αγγείων.



◆ Η πυκνή κηλίδα αποτελεί την εξειδικευμένη ζώνη κυττάρων του άπω εσπειραμένου σωληναρίου του νεφρώνα, που είναι εστραμμένη προς αγγειακό πόλο. Τα κύτταρα της πυκνής κηλίδας του άπω νεφρώνα δρουν ως υποδοχείς άλατος, που παράγουν παρακρινικά χημικά σήματα στην παρασπειραματική συσκευή

ΑΠΩ ΕΣΠΕΙΡΑΜΕΝΟ ΣΩΛΗΝΑΡΙΟ

Ορμονική Ρύθμιση

Παραθορμόνη (PTH)

◆ Αυξάνει την επαναρρόφηση Ca^{2+} , μειώνοντας την απέκκρισή του στα ούρα.

Αλδοστερόνη

◆ Προκαλεί αυξημένη επαναρρόφηση Na^+ και απέκκριση K^+ , αυξάνοντας την αρτηριακή πίεση.

Βαζοπρεσσίνη (ADH)

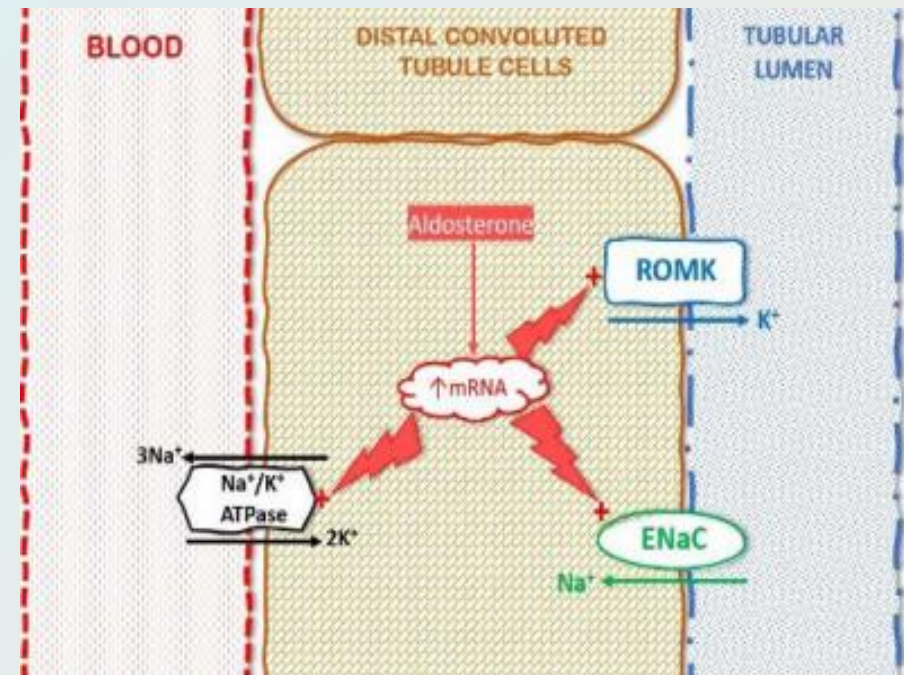
◆ Αν και το άπω εσπειραμένο σωληνάριο είναι **σχετικά αδιαπέρατο στο νερό**, το τελικό του τμήμα μπορεί να επηρεαστεί από την ADH.

ΑΠΩ ΕΣΠΕΙΡΑΜΕΝΟ ΣΩΛΗΝΑΡΙΟ (ΑΕΣ)

Αποτελείται από 2 τμήματα: το πρώιμο (early) DCT1 και το όψιμο (late) DCT2

Μια σημαντική διαφορά μεταξύ DCT1 και DCT2 είναι η διαφορετική απόκριση τους στη δράση της αλδοστερόνης. Η αλδοστερόνη είναι μια στεροειδής ορμόνη που απελευθερώνεται από τα επινεφρίδια ως απόκριση στην υπερκαλιαιμία, στην αγγειοτενσίνη II (μετά την απελευθέρωση ρενίνης από το παρασπειραματικό σύστημα λόγω μειωμένης αρτηριακής πίεσης ή χαμηλής αιμάτωσης).

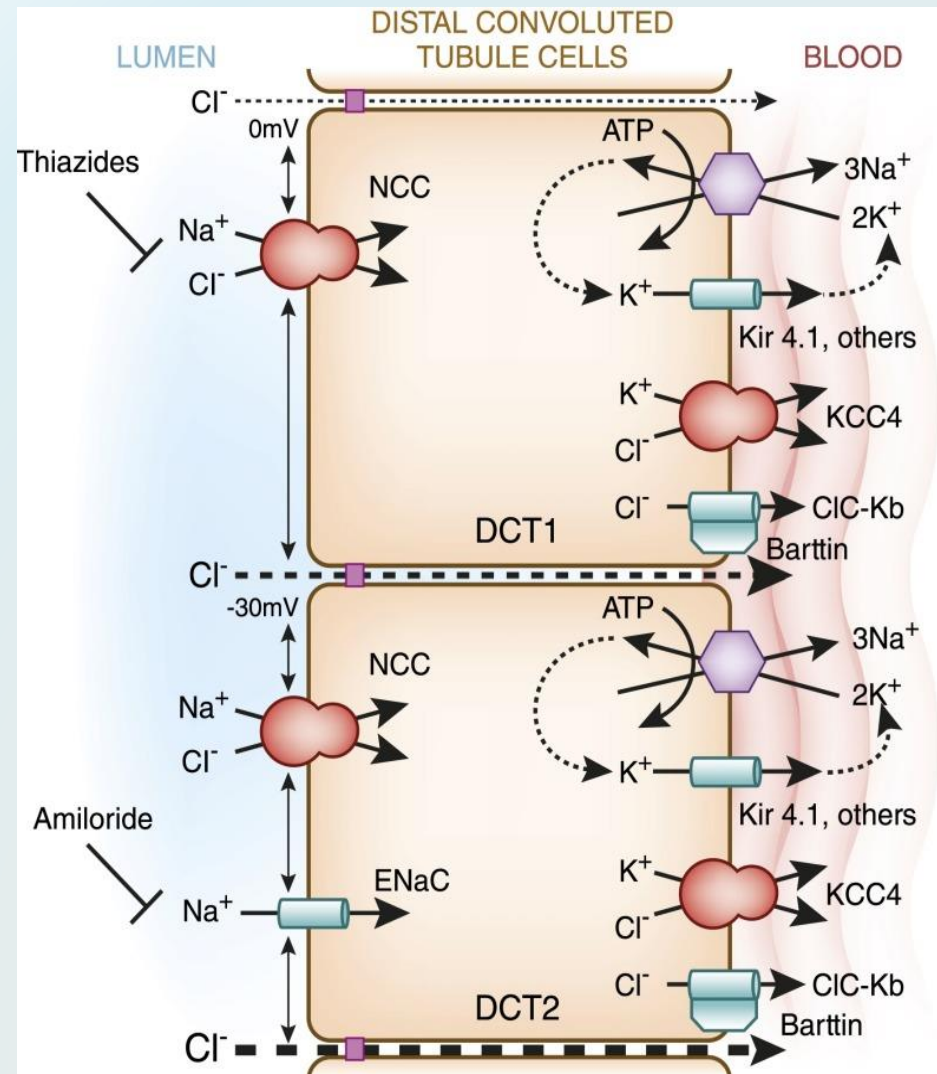
Τα κύρια κύτταρα του DCT2 είναι ευαίσθητα στις δράσεις της αλδοστερόνης, επειδή εκφράζουν ένα ένζυμο που ονομάζεται 11-β-υδροξυστεροειδές αφυδρογονάση 2 (11-βHSD2)



ΑΠΩ ΕΣΠΕΙΡΑΜΕΝΟ ΣΩΛΗΝΑΡΙΟ (ΑΕΣ)

Το ΑΕΣ επαναροφά περίπου το 5%–10% του φιλτραρισμένου φορτίου νατρίου. η απορρόφηση νατρίου από τον σωληναριακό αυλό εξαρτάται από το χλώριο και μεσολαβείται εξ ολοκλήρου από τον ευαίσθητο στα θειαζίδια διουρητικά συµµεταφορέα NaCl, τον NCC

Ο εξαρτώµενος από το νάτριο εναλλάκτης διττανθρακικού χλωρίου (NDCBE, SLC4A8), είναι ένας πρόσφατα ανακαλυφθείς εναλλάκτης διττανθρακικών χλωριόντων που οδηγείται από Na^+ και εκφράζεται στο DCT1



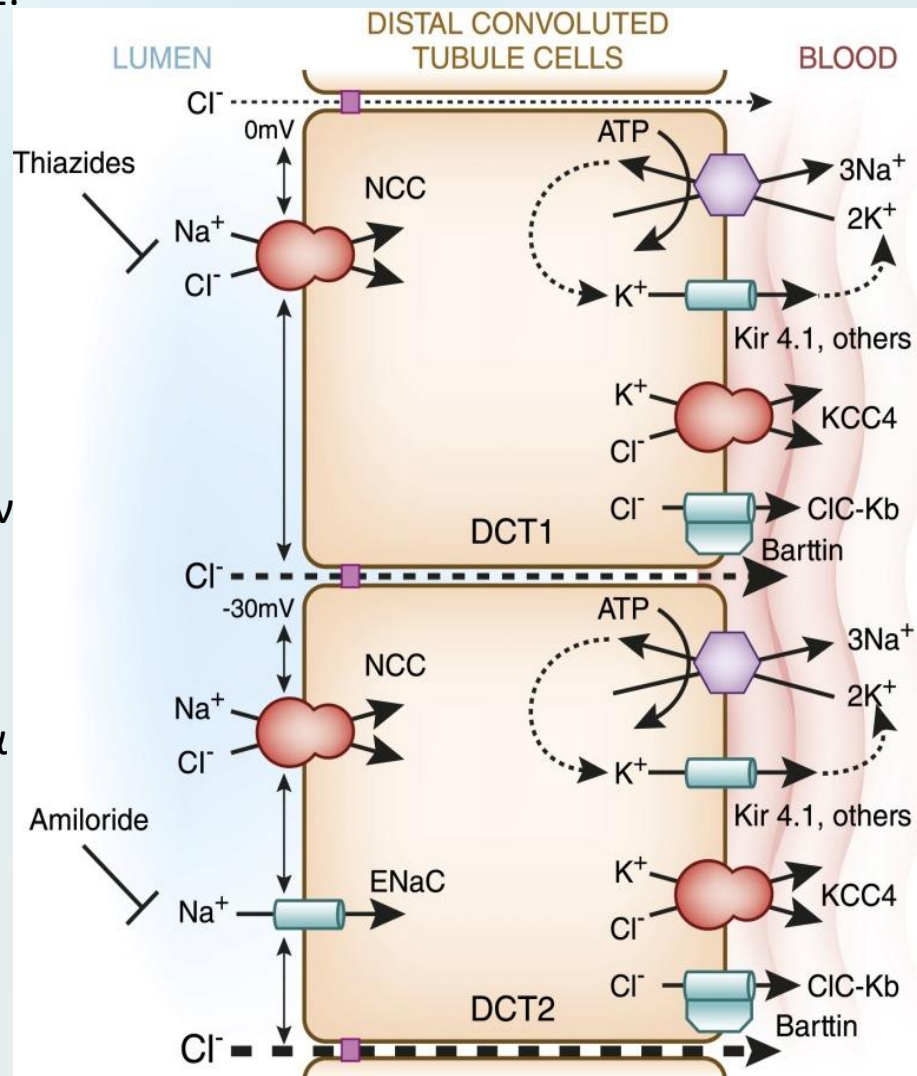
ΑΕΣ

Η διεπιθηλιακή τάση είναι κοντά στο μηδέν στο DCT1 και γίνεται προοδευτικά αρνητική στο DCT2.

Στο DCT1, η κορυφαία επαναρρόφηση Na μεσολαβείται αποκλειστικά από τον συµμεταφορέα NaCl (NCC), ενώ στο DCT2 υπάρχουν τόσο NCC όσο και ευαίσθητα στην αµιλορίδη επιθηλιακά κανάλια νατρίου (ENaCs). Η ηλεκτρογονική µεταφορά Na από το ENaC (κίνηση των ιόντων Na^+ µέσω του ENaC χωρίς συνοδευτικό ανιόν) αφήνει αρνητικά φορτία στον αυλό δημιουργώντας διεπιθηλιακή τάση.

Η πλευροβασική εκροή Na προκαλείται από την Na^+/K^+ -ATPase και υποβοηθάται από τα ρεύµατα διαρροής καλίου που προκαλούνται από Kir4.1.

Η µεταφορά χλωρίου πραγµατοποιείται από το κανάλι χλωρίου ClC-Kb και τον συµμεταφορέα χλωριούχου καλίου 4 (KCC4, SLC12A7). Η δράση του KCC4 διεγείρεται από την υποτονικότητα. Ωσµ. DCT2 (100 mOsm)



ΑΕΣ

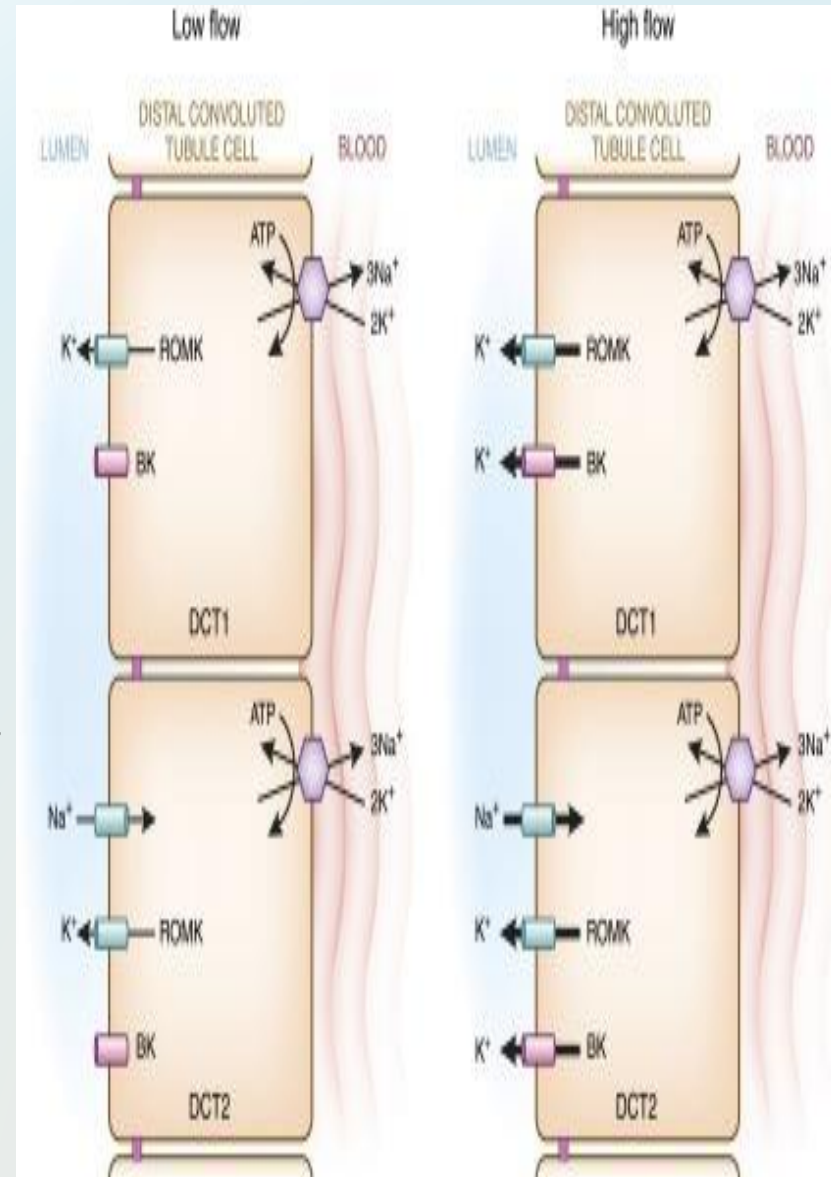
Η έκκριση K^+ εξαρτάται από την τάση και τη ροή. Στην κατάσταση χαμηλής ροής, τα κανάλια "μεγάλα"/"maxi"- K^+ (BK) είναι κλειστά και η έκκριση καλίου γίνεται αποκλειστικά μέσω του νεφρικού εξωτερικού μυελικού καναλιού καλίου (ROMK).

Το ROMK εκφράζεται στο DCT1, αλλά η δραστηριότητά του εκεί είναι σχετικά χαμηλή λόγω της διεπιθηλιακής τάσης, η οποία είναι σχεδόν μηδενική. Στο DCT2, η μεταφορά Na^+ με τη μεσολάβηση ENaC δημιουργεί μια κινητήρια δύναμη για την έκκριση K^+ με τη μεσολάβηση ROMK.

Κατά τη διάρκεια μιας κατάστασης υψηλής ροής, τόσο τα ROMKs όσο και τα BKs μεσολαβούν στην έκκριση K^+ .

Η αυξημένη παροχή νατρίου και η σωληναριακή ροή υγρού αυξάνει τη δραστηριότητα ENaC, με αποτέλεσμα ενισχυμένη έκκριση K^+ με τη μεσολάβηση ROMK.

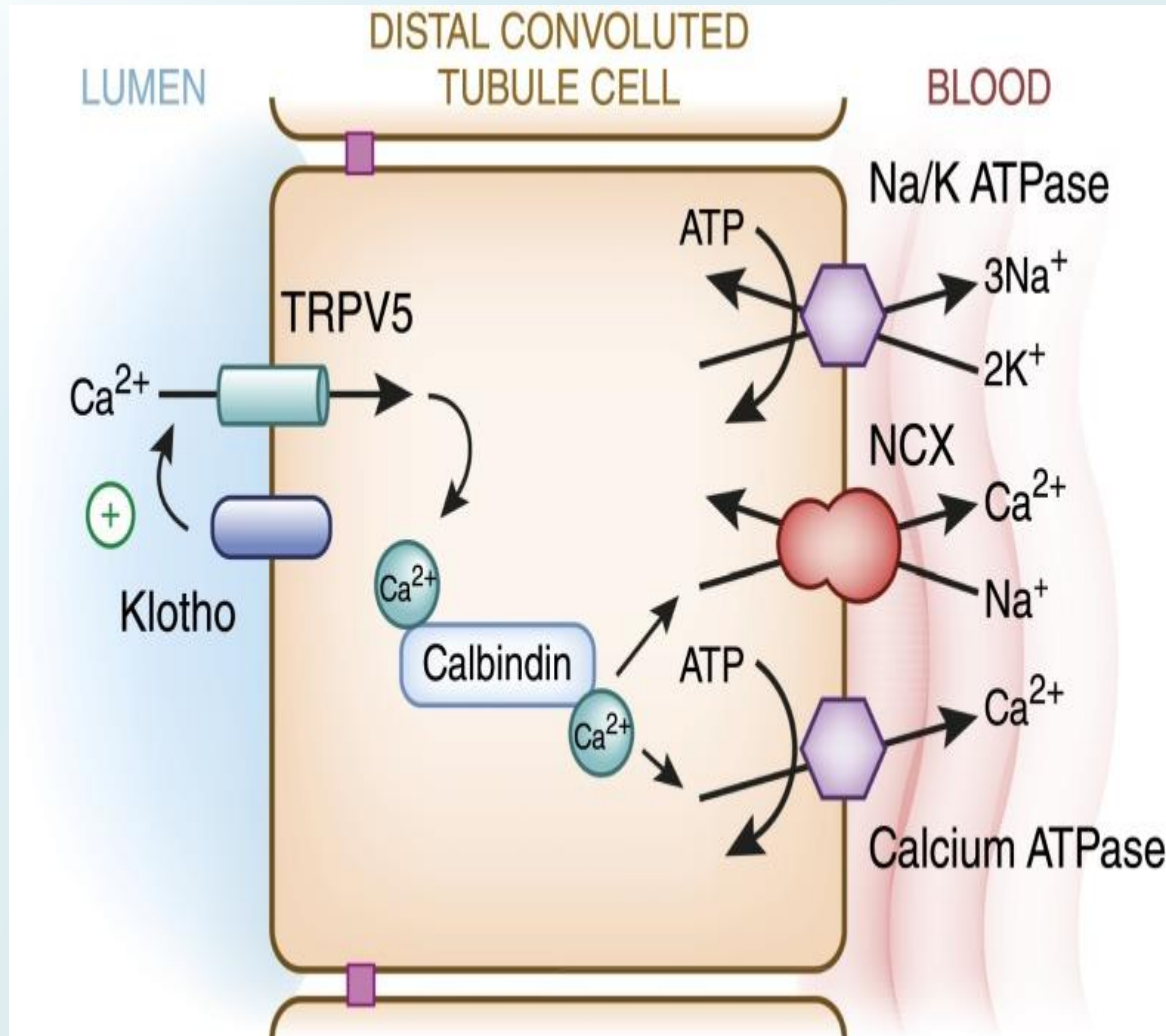
Επιπλέον, η αυξημένη ροή ενεργοποιεί έναν ενδοκυτταρικό μηχανισμό σηματοδότησης στο DCT που ανοίγει τα κανάλια BK, διευκολύνοντας την εκροή K^+ στον αυλό των σωλήνων.



ΑΕΣ ΚΑΙ ΔΙΣΘΕΝΗ ΚΑΤΙΟΝΤΑ

Η επαναρρόφηση Ca^{2+} μεσολαβείται από κανάλια TRPV5 τα οποία μπορούν να ενεργοποιηθούν από τη β-γλυκουρονιδάση Klotho. Το Ca^{2+} δεσμεύεται ενδοκυττάρια από την καλβινδίνη-D28K, η οποία μεταφέρει το Ca στην πλαγιοβασική μεμβράνη του DCT, από όπου μπορεί να μεταφερθεί μέσω του εναλλάκτη Ca/Na τύπου 1 (NCX1) ή τις ΑΤΡάσες ασβεστίου πίσω στο αίμα.

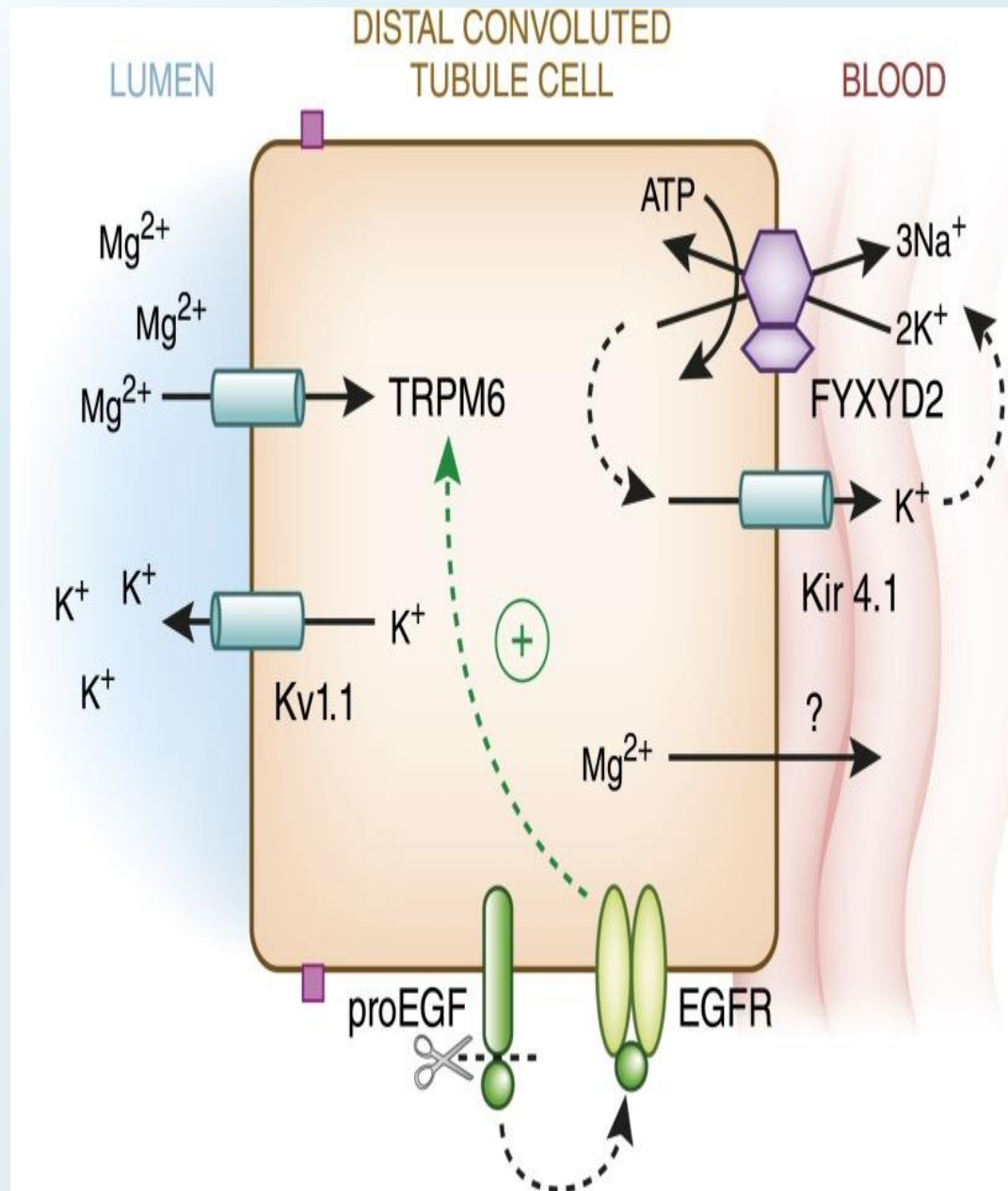
Αυτές οι διεργασίες ρυθμίζονται στενά από ορμόνες, όπως η παραθυρεοειδής ορμόνη και η 1,25-διυδροξυβιταμίνη D



ΑΕΣ ΚΑΙ ΔΙΣΘΕΝΗ ΚΑΤΙΟΝΤΑ

Το κανάλι K^+ Kv1.1 εξωθεί τα ιόντα K^+ στον αυλό του DCT δημιουργώντας την ηλεκτρική κινητήρια δύναμη για την είσοδο Mg^{2+} μέσω του TRPM6. Από το κυτταρόπλασμα το Mg^{2+} μεταφέρεται στο αίμα από την πλαγιοβασική μεμβράνη μέσω άγνωστων έως τώρα μηχανισμών, αν και η κυκλίνη M2 και το SLC41A1 είναι υποψήφιες οδοί μεταφοράς μαγνησίου που ενδέχεται να μεσολαβούν στη διαδικασία.

Η βασική τάση της μεμβράνης που παράγεται από τη Na^+-K^+ -ATPase είναι κρίσιμη για την έξοδο Mg^{2+} ,



ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΟ ΣΩΛΗΝΑΡΙΟ

Υποδιαιρείται σε αυτό της μυελώδους και σε αυτό της φλοιώδους μοίρας.

- Τα τελικά τμήματα των αθροιστικών της **μυελώδους μοίρας φέρουν υποδοχείς ουρίας (UTB1)** που με μηχανισμό ανεξάρτητο της αντιδιουρητικής ορμόνης συμμετέχουν στην ανακύκλωση ουρίας

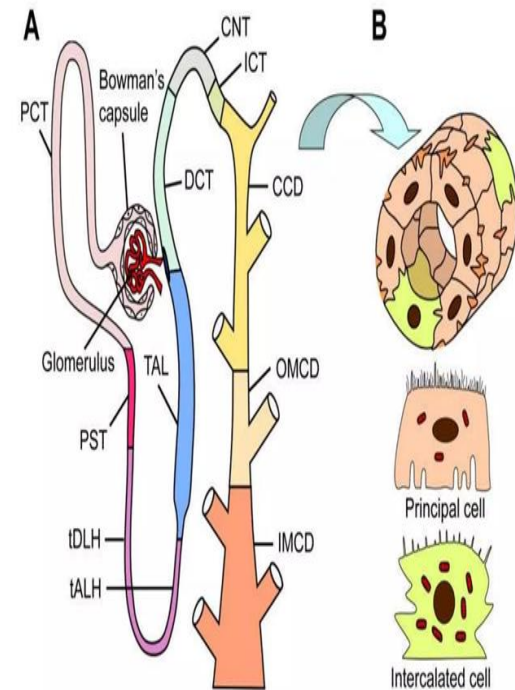
Δομή

- ◆ Το τοίχωμά του αποτελείται από απλό κυβοειδές έως κυλινδρικό επιθήλιο.

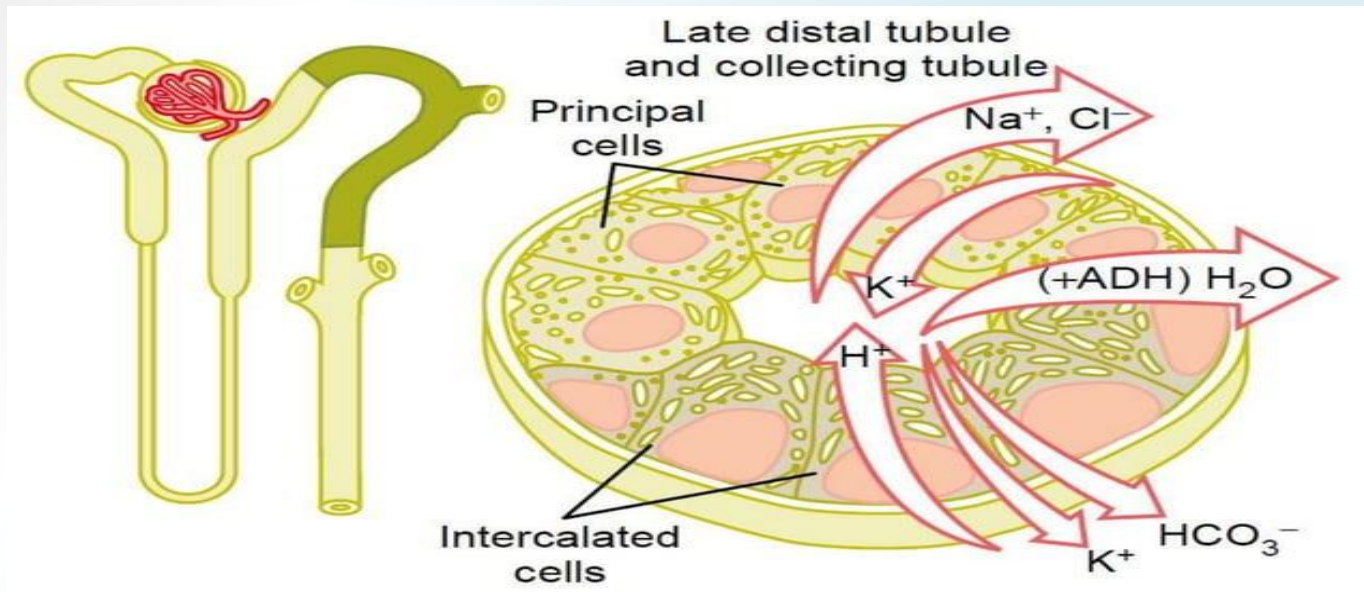
- ◆ Τα κύτταρά του χωρίζονται σε κύρια κύτταρα (principal cells) και κυτταροδιακριτικά κύτταρα (intercalated cells).

→ Κύρια ή Θεμέλια κύτταρα (Principal) Ρυθμίζουν την επαναρρόφηση νατρίου (Na^+) και νερού (κύτταρα πλούσια σε ακουαπορίνη-1) καθώς και την απέκκριση καλίου (K^+).

→ Εμβόλιμα κύτταρα (Intercalated): Ρυθμίζουν την οξεοβασική ισορροπία μέσω απέκκρισης ιόντων υδρογόνου (H^+) ή διττανθρακικών (HCO_3^-).

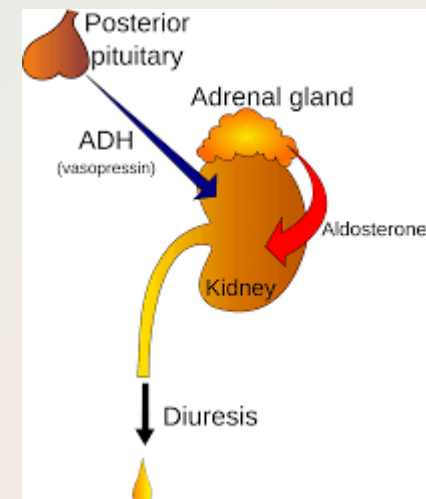


ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΟ ΣΩΛΗΝΑΡΙΟ



ΚΥΡΙΑ ΚΥΤΤΑΡΑ:

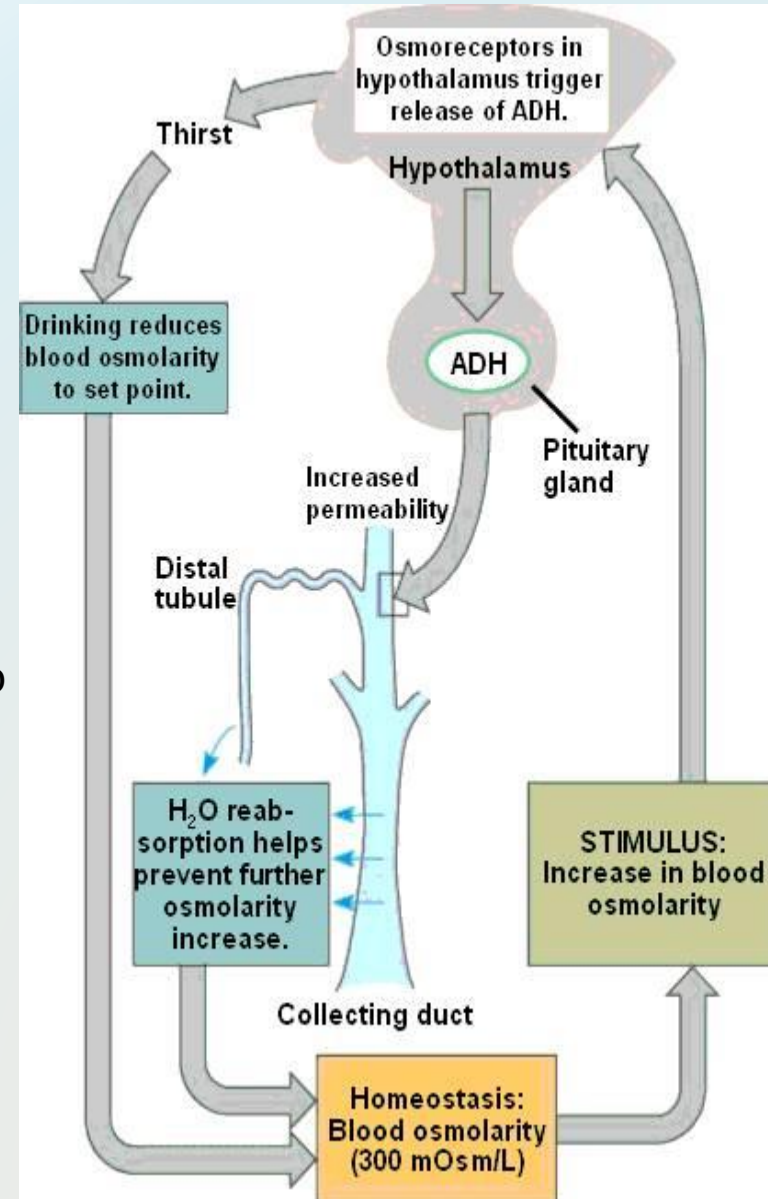
- Είναι **απλά κυβοειδή κύτταρα** με **σπάνια μικρολάχνες** στην επιφάνειά τους.
- Περιέχουν **λιγότερα μιτοχόνδρια** σε σύγκριση με τα **εμβόλιμα κύτταρα**
- Έχουν **κανάλια διαμεμβρανικής μεταφοράς** για ιόντα και νερό.
- Είναι ευαίσθητα στη δράση της ADH



ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΟ ΣΩΛΗΝΑΡΙΟ ΚΑΙ ADH

Τα κύρια κύτταρα είναι απαραίτητα για τον έλεγχο των συγκεντρώσεων Na^+ και K^+ στο πλάσμα, του όγκου του εξωκυττάριου ύδατος και της αρτηριακής πίεσης μέσω της ρύθμισης του ENaC από την αλδοστερόνη και την ακουαπορίνη 2 από την αντιδιουρητική ορμόνη (ADH) ή την αγγειοπρεσίνη.

Η ADH συνδέεται με έναν υποδοχέα στο κύριο κύτταρο και ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση A μέσω ενός δεύτερου συστήματος αγγελιοφόρου, το οποίο στη συνέχεια προκαλεί την εισαγωγή καναλιών aquaporin II στην κορυφαία μεμβράνη από ενδοκυτταρικά κυστίδια και την εισροή H_2O . Τα κύτταρα των αθροιστικών σωληναρίων έχουν σφιχτές συνδέσεις (tight junctions) και έτσι είναι ουσιαστικά αδιαπέραστα από το νερό σε κατάσταση ηρεμίας. Η παρουσία ADH, καθιστά τα διαπερατά από το νερό διαπερατά και επιτρέπει την επαναρρόφηση μεγάλων ποσοτήτων νερού. Η μετακίνηση του H_2O εξαρτάται από την υπερτονικότητα του μυελού.



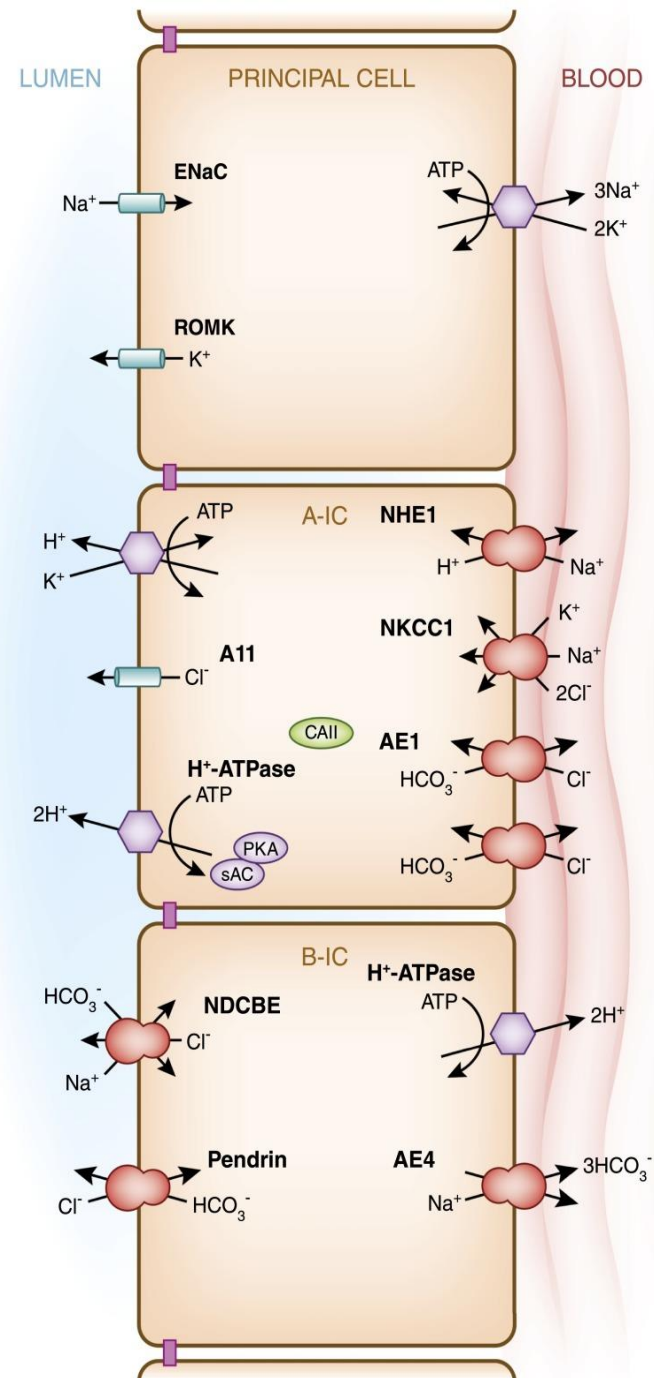
ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΟ ΣΩΛΗΝΑΡΙΟ

Στο φλοιώδες και το εξωτερικό μυελικό αθροιστικό σωληνάριο τα εμβόλιμα κύτταρα τύπου A (A-IC) εκφράζουν H^+ -ATPase και η H^+/K^+ -ATPase στην κορυφαία/αυλική μεμβράνη, ενώ εκφράζουν τον Cl^-/HCO_3^- εναλλάκτη AE1 στην πλευροβασική μεμβράνη τους.

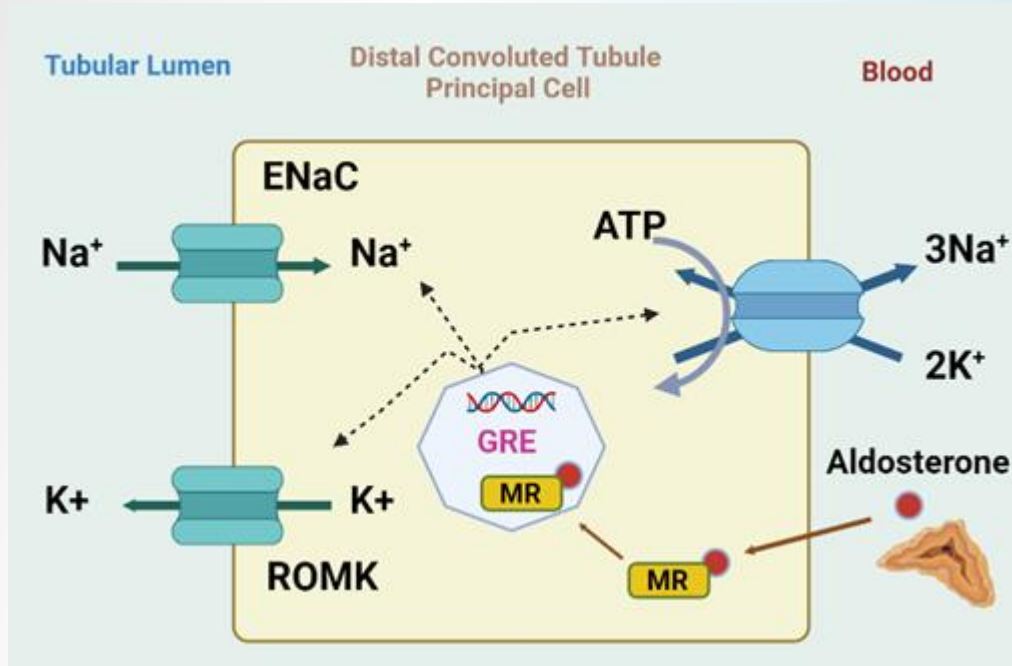
Ο A11, ένας ηλεκτρογονικός μεταφορέας Cl^- εκφράζεται στην κορυφαία πλευρά ενώ στην πλαγιοβασική το Cl^- μεταφέρεται μέσω ενός εναλλάκτης ανιόντων Cl^-/HCO_3^- ,

Τα εμβόλιμα κύτταρα τύπου B (B-IC) διαθέτουν μια ηλεκτρο-ουδέτερη οδό μεταφοράς/επαναρρόφησης $NaCl$ στην κορυφαία μεμβράνη τους που περιλαμβάνει την πεντίνη, έναν εναλλάκτη Cl^-/HCO_3^- και τον εναλλάκτη Cl^-/HCO_3^- οδηγούμενο από Na^+ (NDCBE). Ο μηχανισμός της εξόδου Cl^- δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί.

Στα B-IC, η επαναρρόφηση του Na από τον αυλό ενεργοποιείται από τη βασοπλευρική H^+ -ATPάση παρά από τη Na^+/K^+ -ATPase.

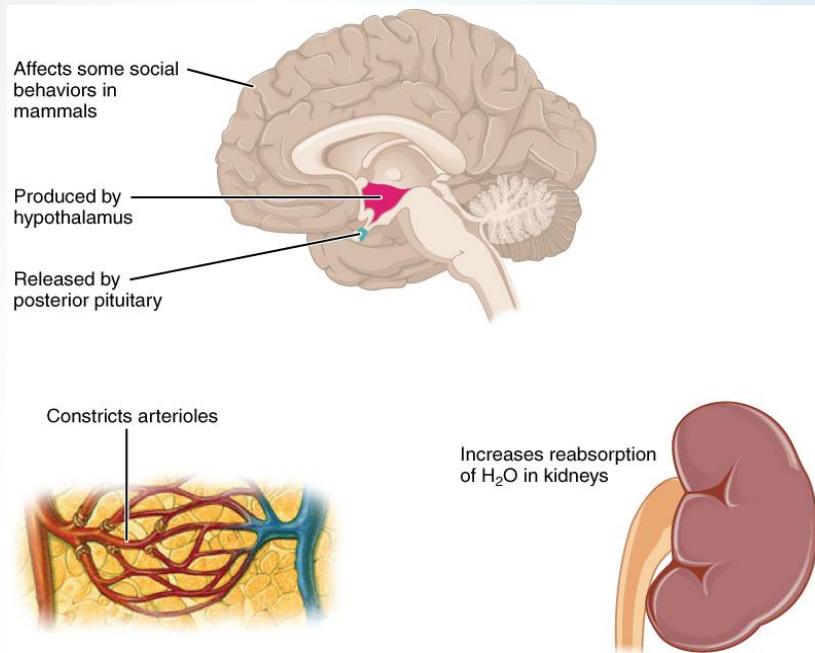


ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗ



Στους νεφρούς, η αλδοστερόνη ενεργοποιεί την τον υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών (MR) γεγονός που οδηγεί σε αυξημένη επαναρρόφηση Na^+ και απέκκριση K^+ . Το σύμπλεγμα αλδοστερόνης-MR συνδέεται με στοιχεία που ανταποκρίνονται στα γλυκοκορτικοειδή (GRE) κι ενεργοποιούν τον κορυφαίο επιθηλιακό διάυλο νατρίου (ENaC) και τη πλευροβασική Na^+ - K^+ ATPase μέσω διαφορετικών ρυθμιστικών οδών. Σε απόκριση στην υπερκαλιαιμία, η μεσολαβούμενη από την αλδοστερόνη επαναρρόφηση Na μέσω ENaC οδηγεί την έκκριση K μέσω ROMK.

ΑΝΤΙΔΙΟΥΡΗΤΙΚΗ ΟΡΜΟΝΗ (ADH)

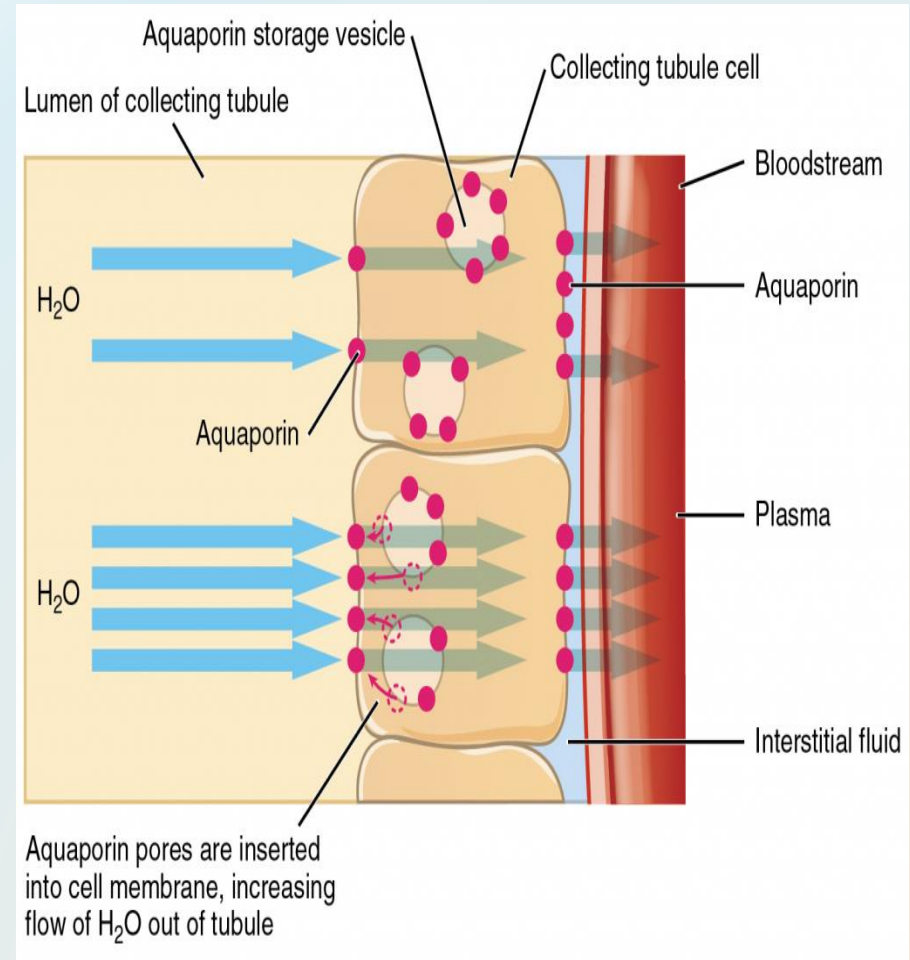


Η αντιδιουρητική ορμόνη (ADH), επίσης γνωστή ως βαζοπρεσίνη, ελέγχει τον όγκο του νερού που επαναρροφάται από το *dct2* και το αθροιστικό σωληνάριο. Παράγεται στον υποθάλαμο και εκκρίνεται στην οπίσθια υπόφυση για αποθήκευση. Όταν οι ωσμωϋποδοχείς στον υποθάλαμο ανιχνεύσουν αύξηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα του αίματος, ο υποθάλαμος σηματοδοτεί την απελευθέρωση της ADH από την οπίσθια υπόφυση στο αίμα.

ADH

Η ADH έχει δύο σημαντικές λειτουργίες:

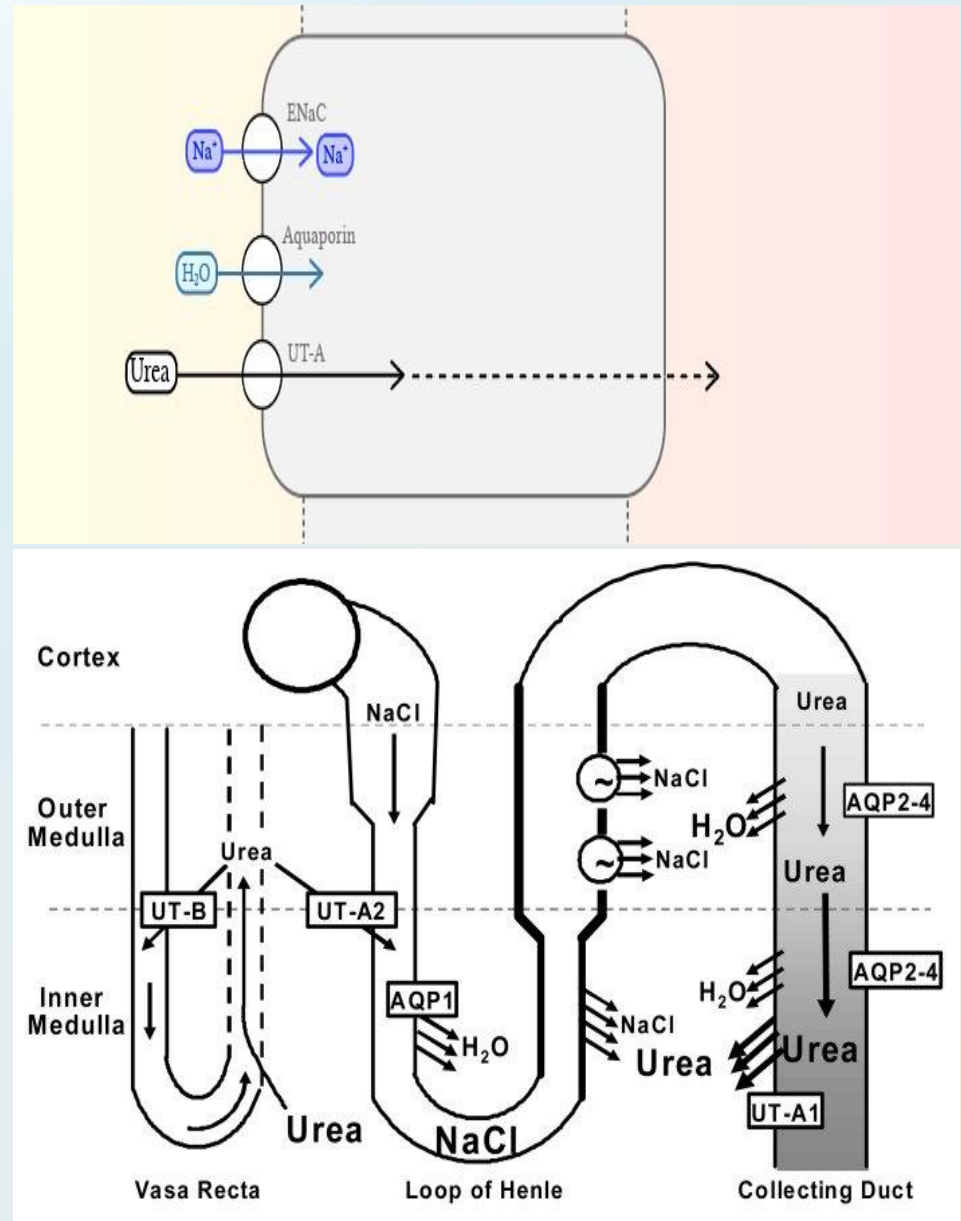
1. Προκαλεί περιφερική αγγειοσύσπαση γεγονός που μειώνει τη ροή του αίματος στα άκρα και ως εκ τούτου αυξάνει την παροχή αίματος κεντρικά.
2. Προκαλεί τη μετακίνηση των ακουαπορινών από το εσωτερικό των DCT2 κι αθροιστικών κυττάρων στην κορυφαία επιφάνεια με αποτέλεσμα να αυξάνεται η υδατοπερατότητας αυτών των κυττάρων και επομένως, να επαναρροφάται νερό. Όταν το πλάσμα του αίματος γίνεται λιγότερο συμπυκνωμένο και το επίπεδο της ADH μειώνεται, οι ακουαπορίνες απομακρύνονται από τις κυτταρικές μεμβράνες και η διέλευση νερού από τα ούρα προς το αίμα μειώνεται.



ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΟ ΣΩΛΗΝΑΡΙΟ –ΔΙΑΧΕΙΡΗΣΗ ΟΥΡΙΑΣ

Υπάρχει μικρή επαναρρόφηση ουρίας κατά μήκος του DCT και στο πρώιμο αθροιστικό με αποτέλεσμα να αυξάνεται η συγκέντρωσή της προς το τέλος του αθροιστικού σωληναρίου, καθώς τα ούρα συμπυκνώνονται στα πλούσια σε ακουαπορίνη μεταγενέστερα μέρη αυτών των σωληναρίων.

Στη συνέχεια, στο περιφερικό μέρος του αθροιστικού σωληναρίου (βαθιά στον εσωτερικό μυελό) το τερματικό τμήμα του αθροιστικού σωληναρίου γίνεται διαπερατό από την ουρία. Σε αυτό το στάδιο, η κλίση συγκέντρωσης της ουρίας αναγκάζει μέρος της ουρίας να μετακινηθεί στο νεφρικό μυελικό διάμεσο ιστό, αυξάνοντας τη διάμεση ωσμωτικότητα και βοηθώντας στη συμπύκνωση των ούρων στην αγκύλη του Henle.



ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΟ ΣΩΛΗΝΑΡΙΟ – ΣΥΝΘΕΣΗ HCO_3^-

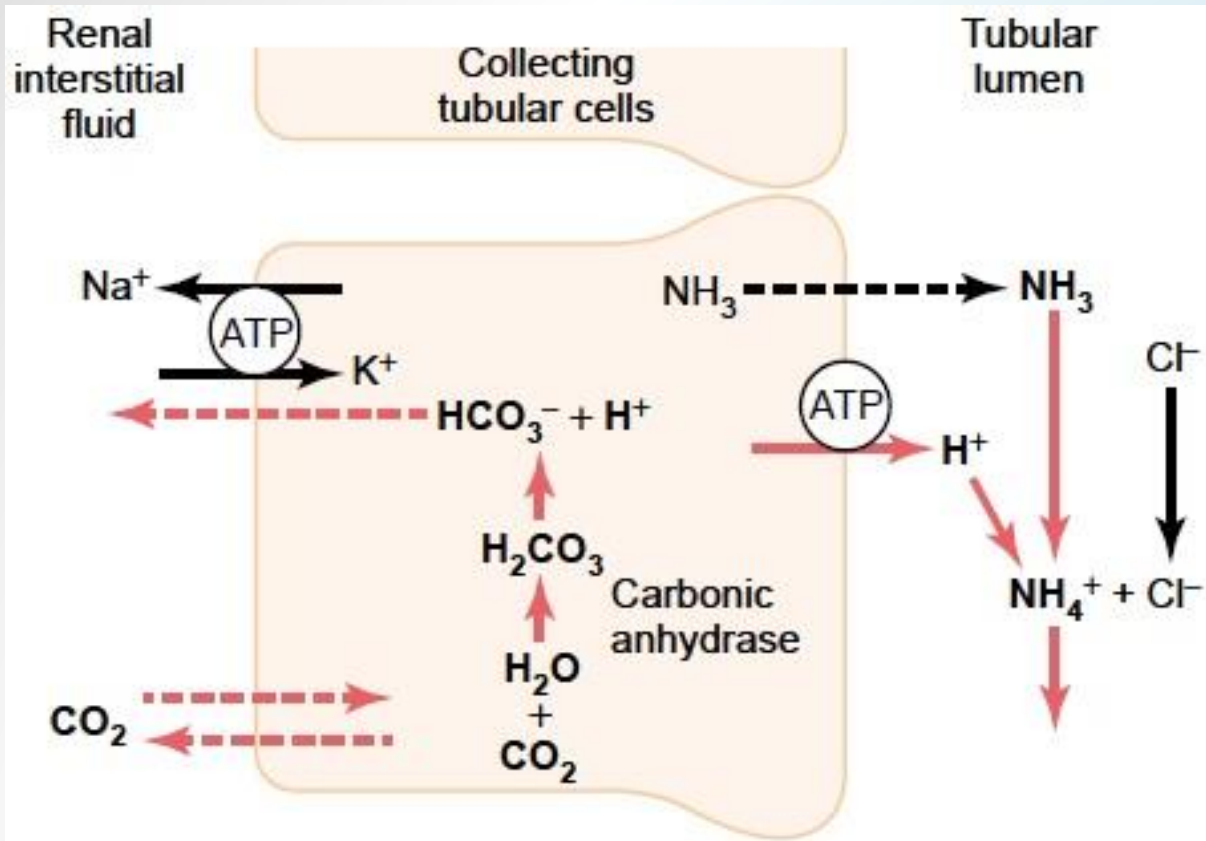


Figure 30-9

Buffering of hydrogen ion secretion by ammonia (NH_3) in the collecting tubules. Ammonia diffuses into the tubular lumen, where it reacts with secreted hydrogen ions to form NH_4^+ , which is then excreted. For each NH_4^+ excreted, a new HCO_3^- is formed in the tubular cells and returned to the blood.

- Η αμμωνία προσλαμβάνει H^+ στο αθροιστικό σωληνάριο

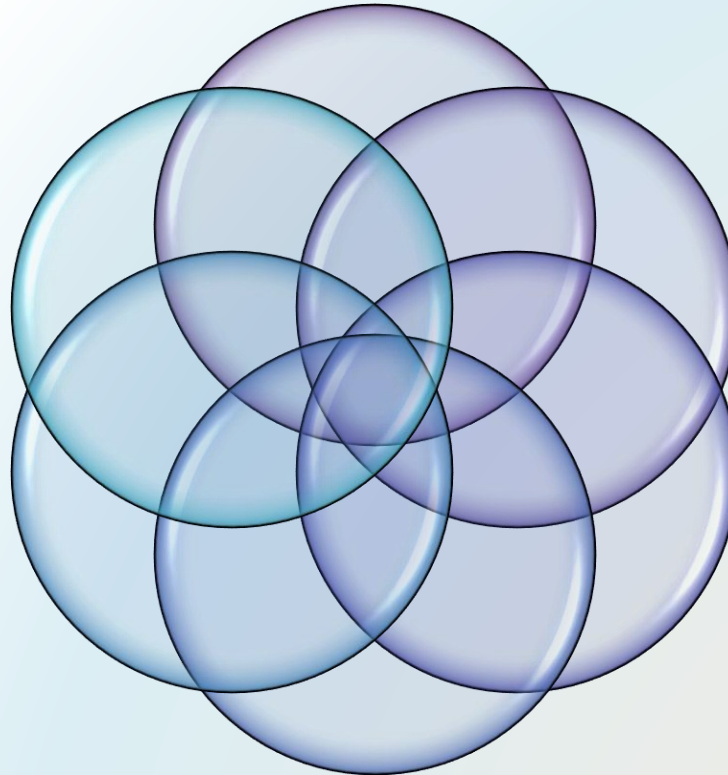
- Τα απεκκρινόμενα H^+ συνδέονται με NH_3 η οποία διαχέεται στον αυλό από τα κύτταρα
↓
δημιουργία NH_4^+ που ως λιποδιαλυτό παγιδεύεται στον αυλό και Απεκκρίνεται

- Η απέκκριση H^+ οδηγεί σε de-novo σύνθεση HCO_3^- που επαναροφώνται

Η ρύθμιση του ισοζυγίου του ύδατος

Κολπικός
νατριουρητικός
παράγοντας

Σύστημα ρενίνης-
αγγιοτενσίνης-
αλδοστερόνης



Δίψα: ρυθμίζεται το
προσλαμβανόμενο νερό

**Αντιδιουρητική
ορμόνη (ADH):**
ρυθμίζεται το
αποβαλλόμενο ύδωρ

Οι νεφροί μπορούν να αυξομειώσουν την ποσότητα των ούρων από 0,5 έως 20 L/24ωρο, μια λειτουργία που επιτυγχάνεται με το μηχανισμό πύκνωσης και αραίωσης των ούρων

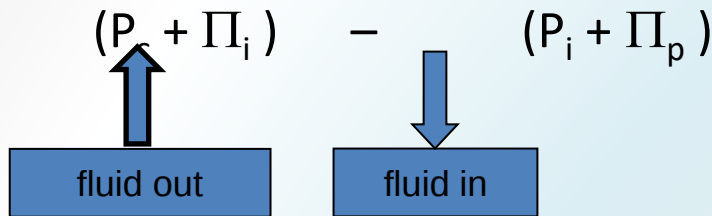
Ενδοκυττάριο υγρό

- Ίδια σύσταση σε όλα τα κύτταρα
- Χαμηλή συγκέντρωση ιόντων νατρίου και χλωρίου
- Υψηλή συγκέντρωση ιόντων καλίου και φωσφορικών
- Μεγάλη συγκέντρωση πρωτεϊνών

Εξωκυττάριο υγρό

- Υψηλή συγκέντρωση ιόντων νατρίου και χλωρίου
- Υψηλή συγκέντρωση διττανθρακικών
- Χαμηλή συγκέντρωση καλίου, ασβεστίου, μαγνησίου, φωσφορικών, θειικών.
- Στο πλάσμα περιέχονται μεγάλες ποσότητες πρωτεϊνών

Μετακίνηση ύδατος μεταξύ πλάσματος-διάμεσου χώρου



- P_c = Η υδροστατική πίεση των τριχοειδών
- Π_i = Η κολλοειδοσμωτική πίεση του διάμεσου χώρου =>Ωσμωτική πίεση εξωκυττάριου χώρου: μεταξύ 280-310 mOsm/L
- P_i = Η υδροστατική πίεση του μεσοκυττάριου χώρου
- Π_p = Η κολλοειδοσμωτική πίεση του πλάσματος =>ρυθμίζει τον όγκο υγρών μεταξύ ενδοκυττάριου & εξωκυττάριου χώρου (χιλιοστωσμόλιο ανά λίτρο - mOsm/L)

ΟΙ ΥΠΟΧΡΕΩΤΙΚΕΣ ΑΠΩΛΕΙΕΣ ΔΙΑ ΤΩΝ ΟΥΡΩΝ

Σχετίζονται άμεσα με:

```
graph TD; A[Σχετίζονται άμεσα με:] --- B[Το ωσμωτικό φορτίο που πρέπει να αποβληθεί (κυρίως μόρια ουρίας και άλατα Na+ και K+)]; A --- C[Μέγιστη συμπυκνωτική ικανότητα των ούρων]
```

Το ωσμωτικό φορτίο που πρέπει να αποβληθεί (κυρίως μόρια ουρίας και άλατα Na^+ και K^+)

Μέγιστη συμπυκνωτική ικανότητα των ούρων

ΣΥΜΠΥΚΝΩΣΗ ΚΑΙ ΑΡΑΙΩΣΗ ΤΩΝ ΟΥΡΩΝ

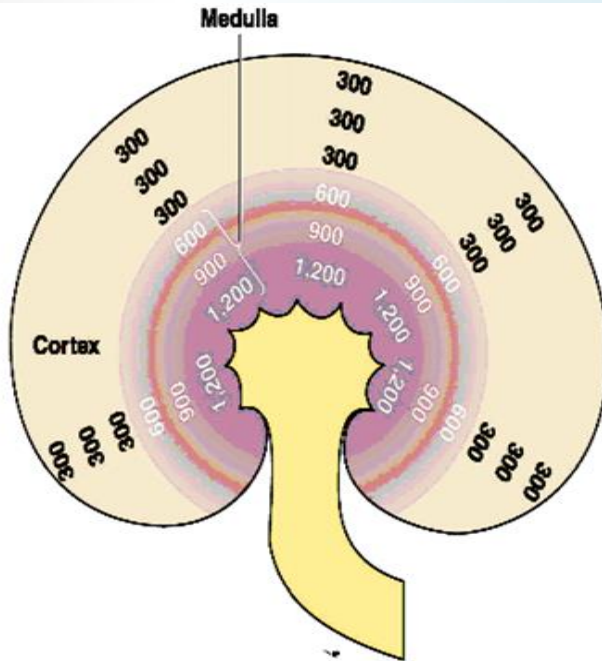
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΝΤΙΡΡΕΥΜΑΤΟΣ

Πολλαπλασιασμός
αντιρρεύματος
αγκύλης Henle

Δράση ADH στα
αθροιστικά
σωληνάρια

Ανακύκλωση
ουρίας

Ανταλλαγή
αντιρρεύματος
στα ευθέα αγγεία

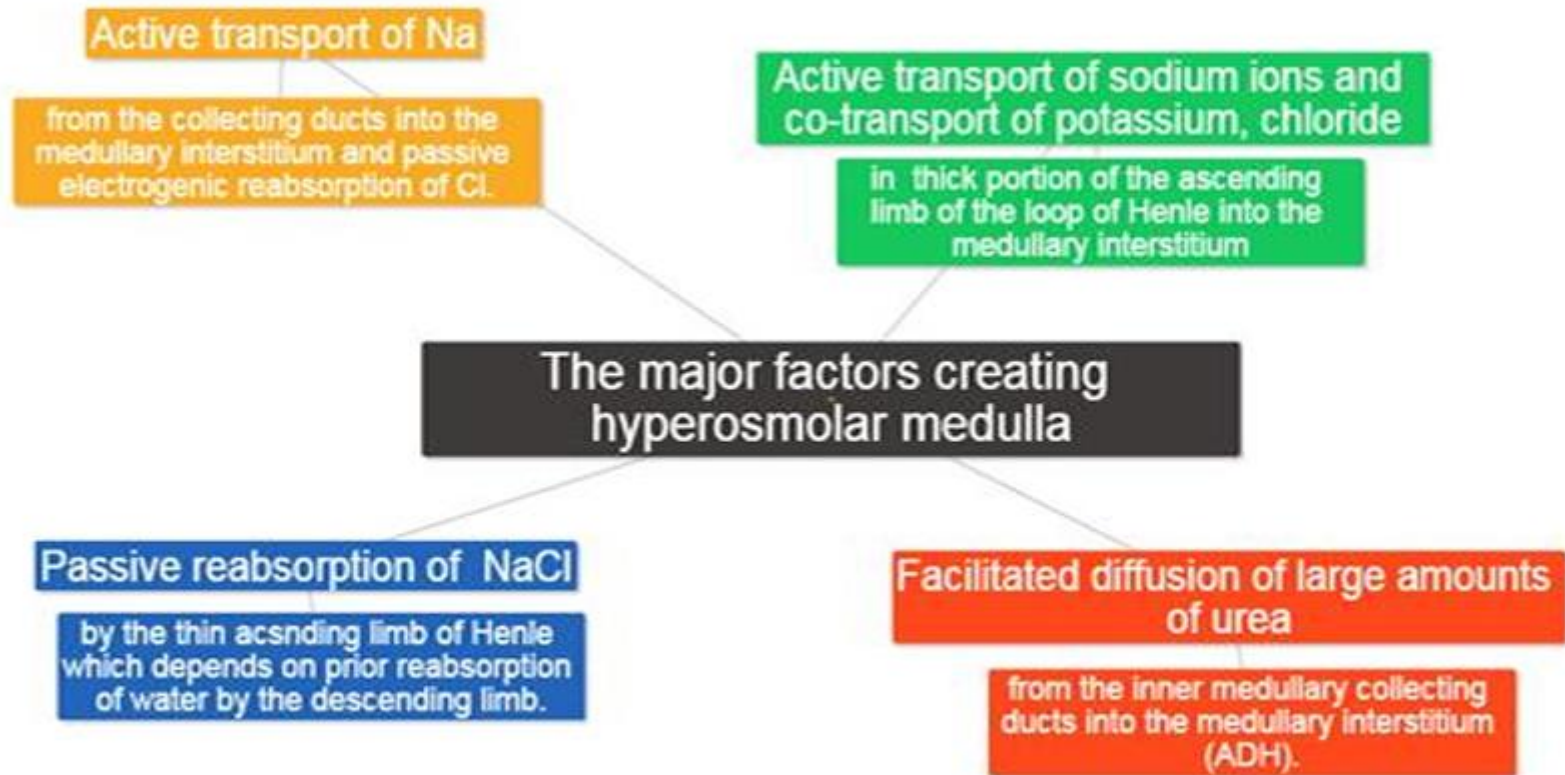


ΠΡΟΫΠΟΘΕΣΕΙΣ

Υπερωσμωτικός
μυελώδης διάμεσος
χώρος

Ωσμωτική
εξισορρόπηση ούρων
- διάμεσου χώρου με
ADH

ΥΠΕΡΩΣΜΩΤΙΚΟΣ ΜΥΕΛΩΔΗΣ ΔΙΑΜΕΣΟΣ ΧΩΡΟΣ

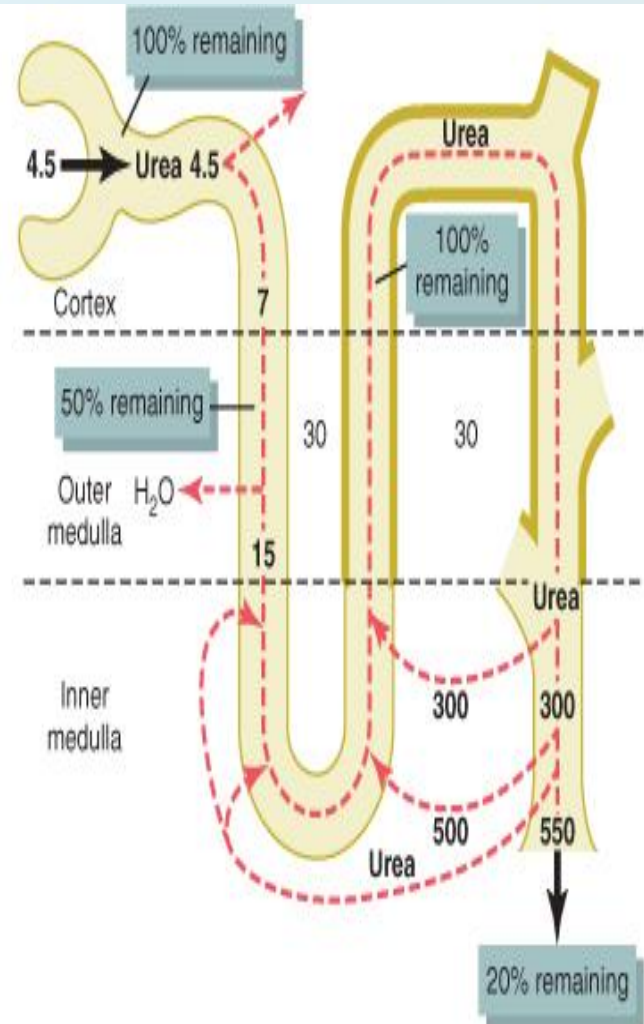


ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΟΥΡΙΑΣ ΣΤΟΝ ΥΠΕΡΩΣΜΩΤΙΚΟ ΝΕΦΡΙΚΟ ΜΥΕΛΟ

Η ουρία συνεισφέρει περίπου στο 40 – 50% της ωσμωτικότητας του νεφρικού μυελικού διάμεσου.

NaCl, η ουρία επανααρροφάται παθητικά από το σωληνάριο.

Όταν υπάρχει έλλειμμα νερού και οι συγκεντρώσεις της ADH στο αίμα είναι υψηλές, μεγάλες ποσότητες ουρίας επανααρροφούνται παθητικά από τους εσωτερικούς μυελικούς συλλεκτικούς πόρους στο διάμεσο χώρο



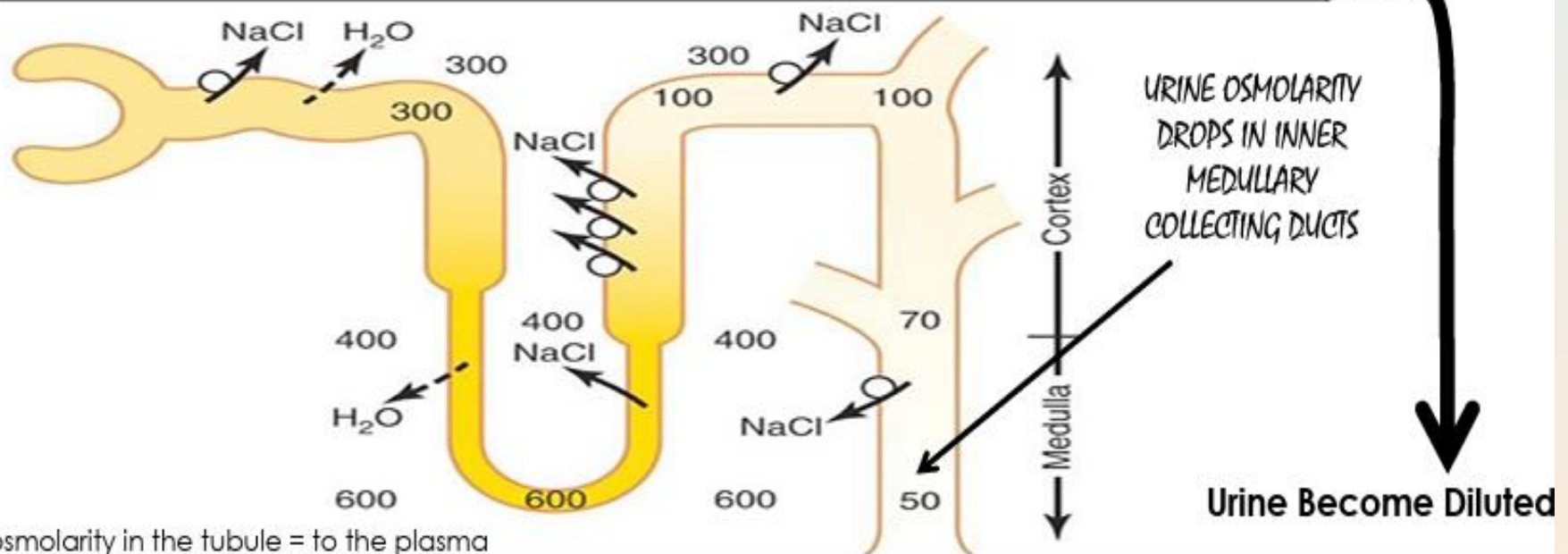
ΑΝΑΚΕΦΑΛΑΙΩΣΗ



Urinary Dilution Mechanism

(Low or no ADH)

Structure	1- PCT	2- Thin descending limb	3- Thin ascending limb	4- Thick ascending limb	5- Collecting duct
Permeability	To Both	To water	Impermeable to water, Permeable to NaCl		Absence of ADH
Reabsorption	NaCl & H ₂ O	Water (osmosis)	NaCl (passively)	NaCl (actively)	++NaCl
Osmolarity of Tubular Fluid	Isoosmotic * 300 mOsm/L	Hypertonic ↑ 1200 mOsm/L	↓Hypotonic 100 mOsm/L		↓↓Hypotonic 100 mOsm/L

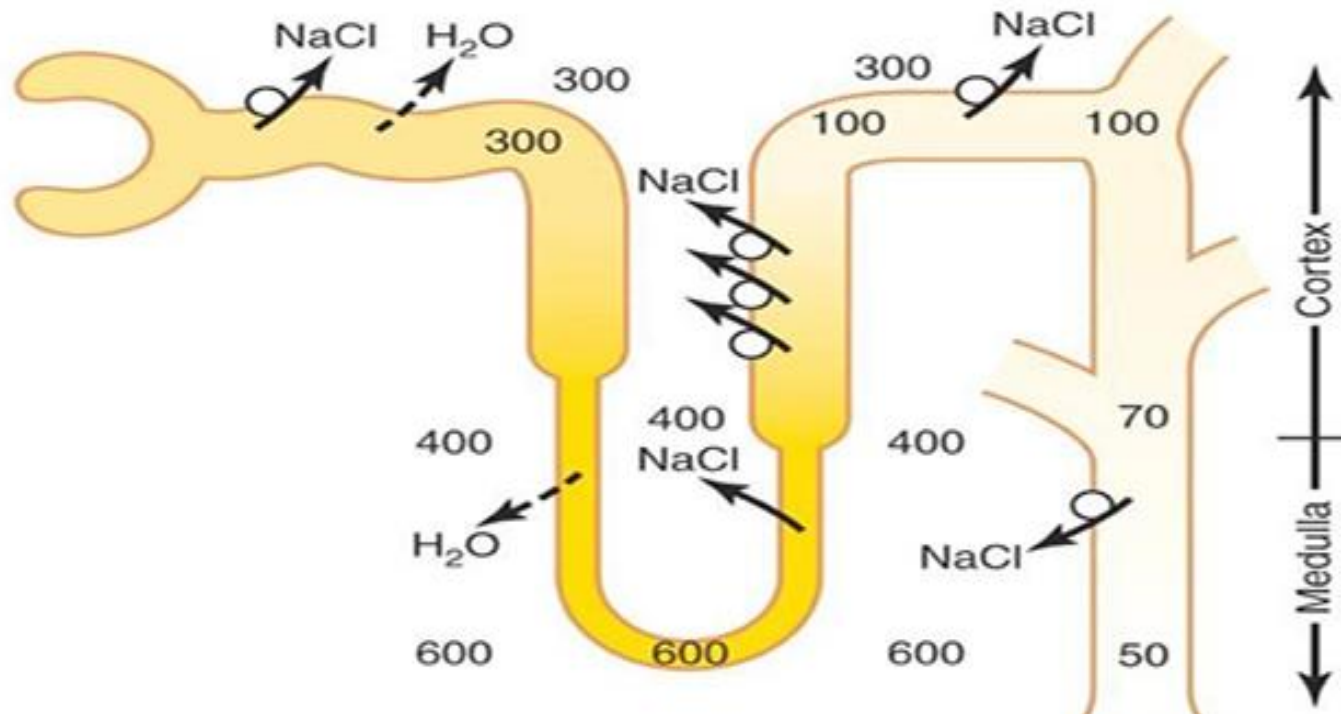


Urinary Concentration Mechanism

(ADH dependent)

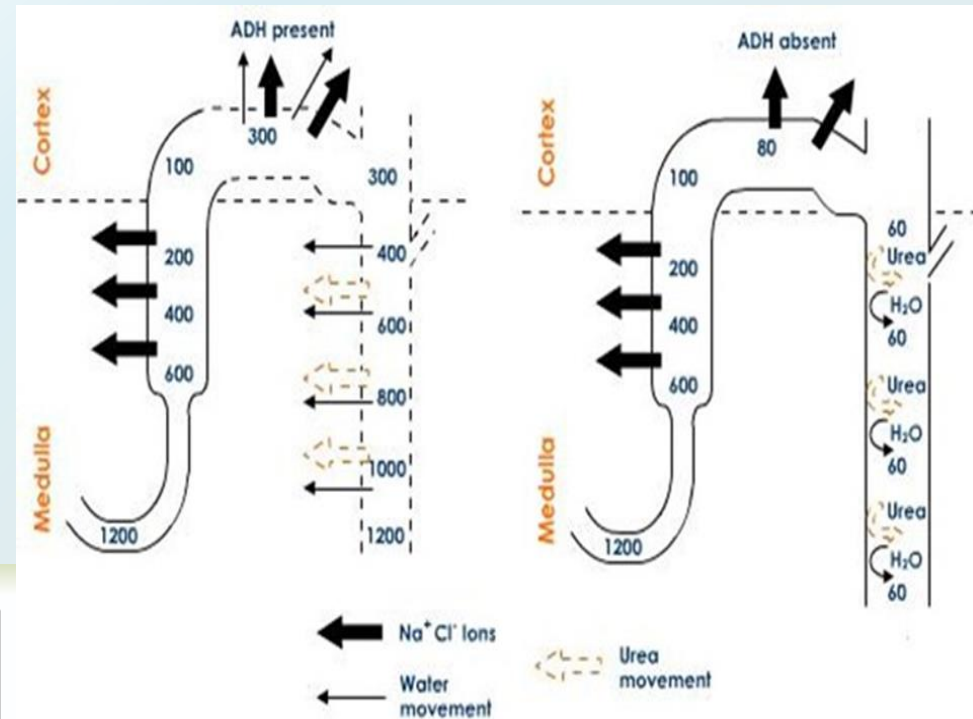
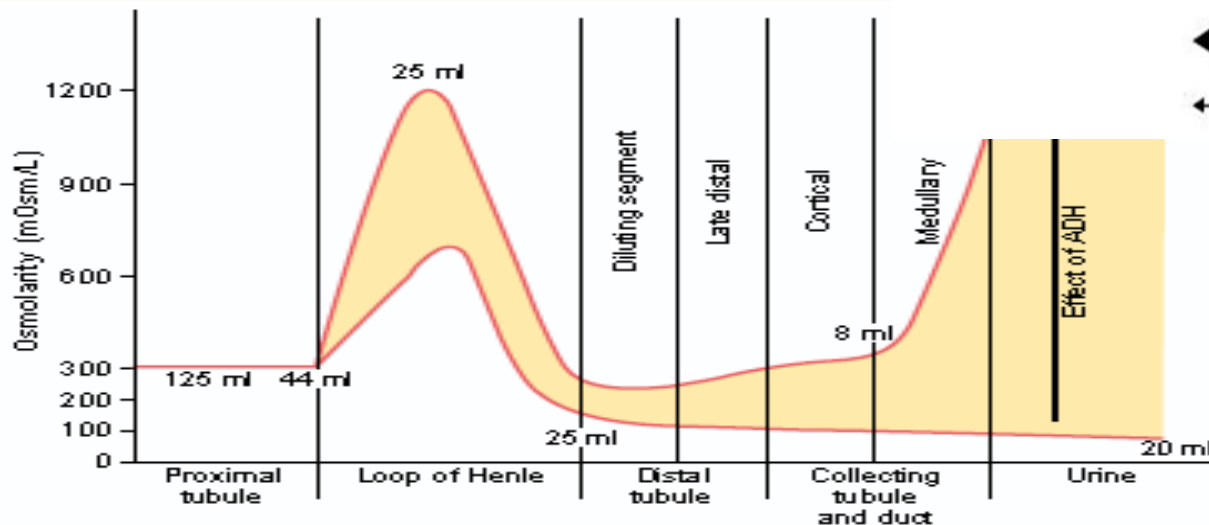
From PCT to TAL¹ in the figure same as the diluted but differ in the late distal tubule and cortical collecting tubule and the inner medullary collecting ducts

Late Distal Tubule and The Cortical	Inner Medullary Collecting Ducts
Highly permeable to water in presence of ADH so water are reabsorbed	Osmolality of medullary tissue high up to 1200 (Will explain next)



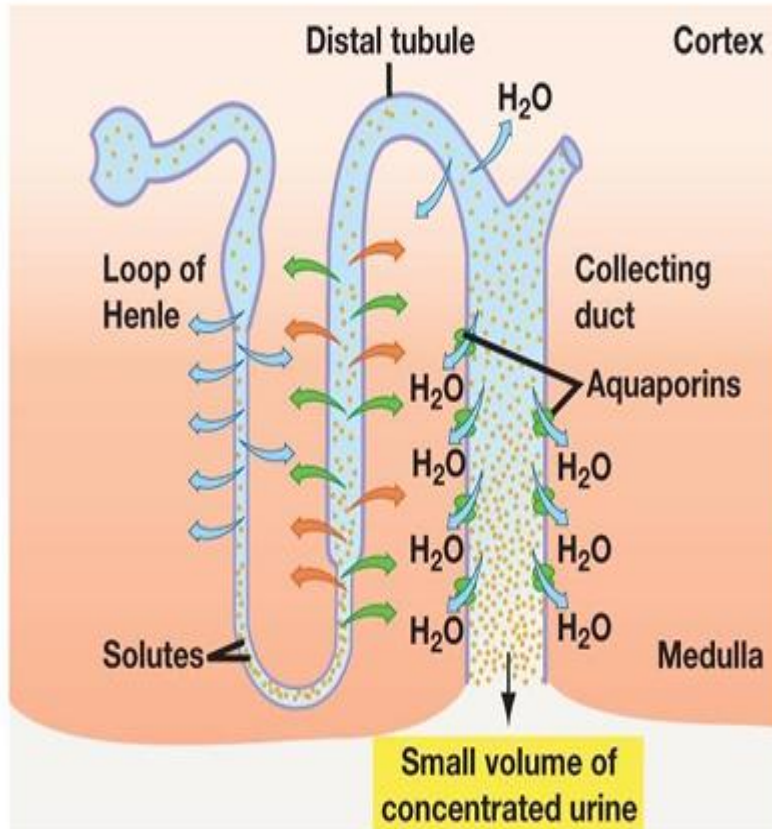
1: Thick Ascending Limb

Η ADH ΕΙΝΑΙ ΚΥΡΙΩΣ ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΓΙΑ ΤΟ ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟ ΑΡΑΙΩΝ Η ΣΥΜΠΥΚΝΩΜΕΝΩΝ ΟΥΡΩΝ

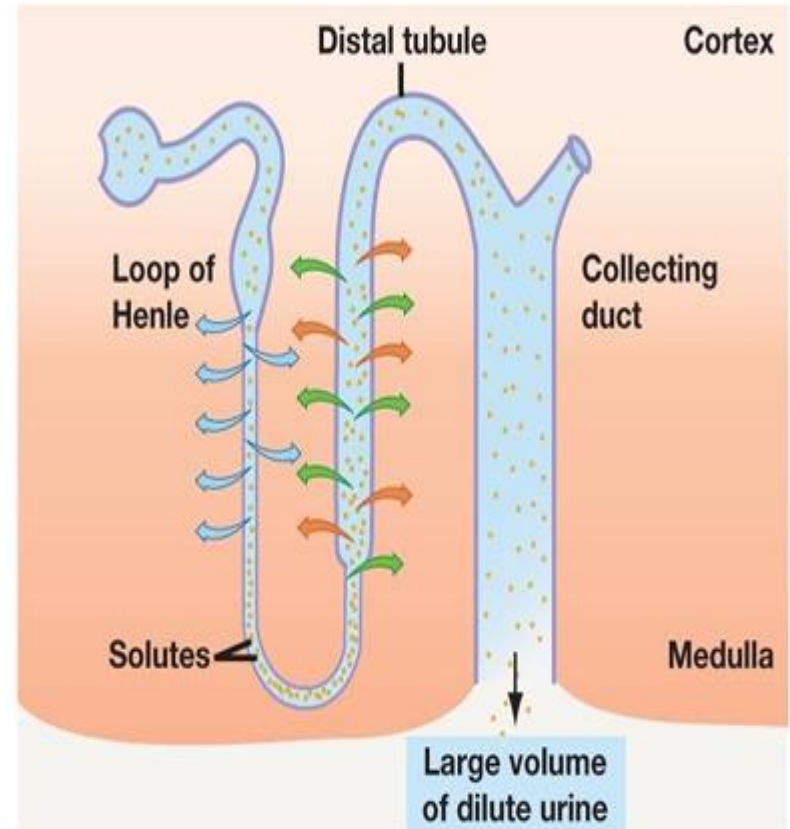


Role of ADH

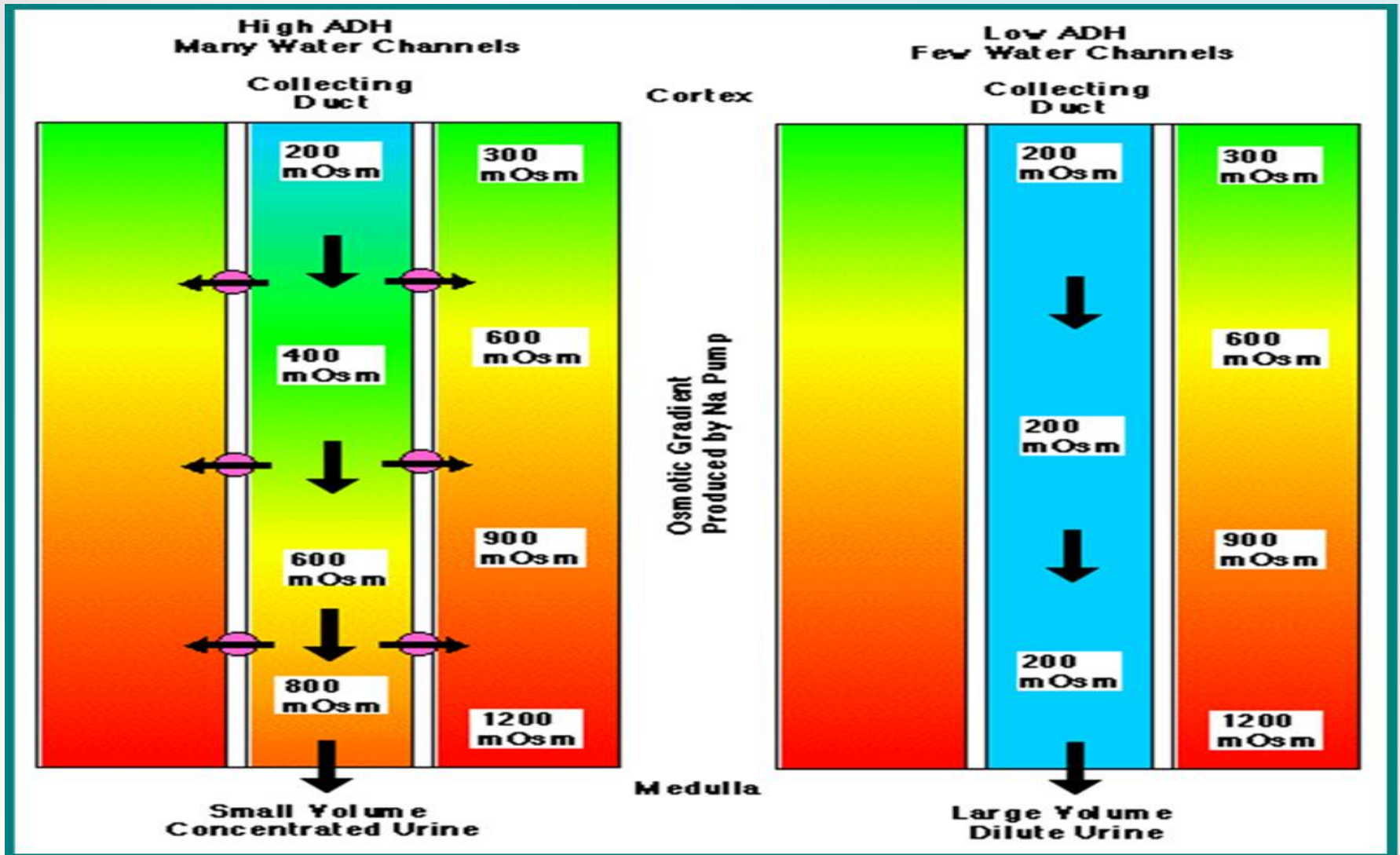
(a) ADH present: Collecting duct is highly permeable to water.



(b) No ADH present: Collecting duct is not permeable to water.



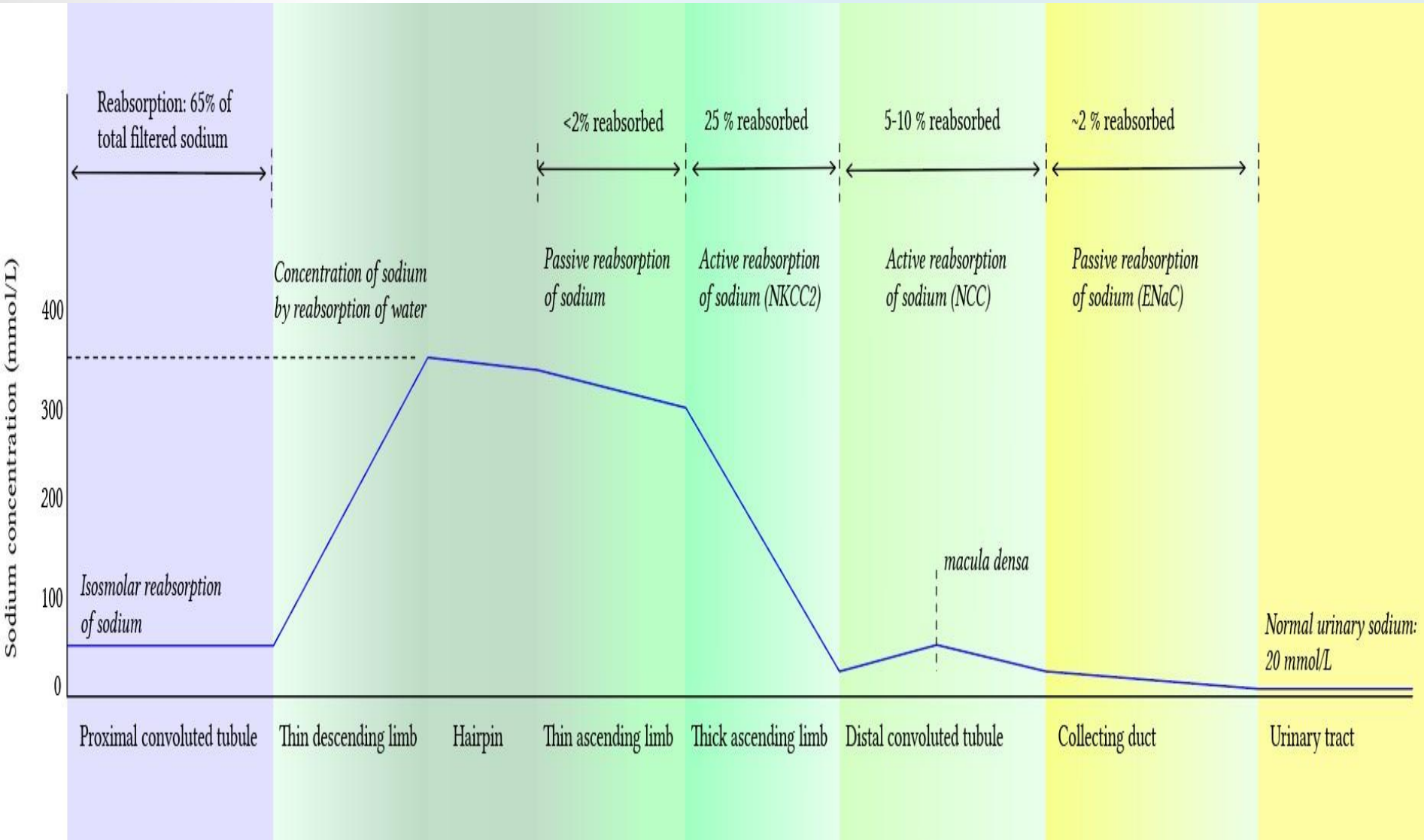
ADH



ΝΕΦΡΙΚΟΣ ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ ΝΑΤΡΙΟΥ

- Sodium is freely filtered in the glomerulus.
- **65% is then reabsorbed in the proximal tubule:**
 - The reabsorption is driven by a concentration gradient which is created by the action of basolateral Na^+/K^+ ATPase
 - Most of the sodium is reabsorbed by the **NHE3** sodium-hydrogen exchanger
 - Other transport proteins include **SGLT2**, phosphate co-transporter **Npt2a** and multiple organic anion co-transporters
- **None is reabsorbed in the thin descending limb:**
 - it is impermeable to sodium
- **Some minimal amount is reabsorbed in the thin ascending limb**
 - it is permeable to ions, but not to water
 - Some sodium is reabsorbed passively here
- **25% is reabsorbed in the thick ascending limb:**
 - Most of this is by the frusemide-sensitive **NKCC2** co-transporter
- **5-10% is reabsorbed in the distal convoluted tubule:**
 - Most of this is by the thiazide-sensitive **NCC** co-transporter
 - This step is load-sensitive, i.e. reabsorption increases whenever there is increased sodium delivery to this segment
- **2% is reabsorbed in the collecting duct:**
 - Most of this is passive, via the amiloride-sensitive **ENaC** channel
- **Regulation of sodium reabsorption:**
 - **Angiotensin II** (increases reabsorption by increasing Na^+/K^+ ATPase activity in the proximal tubule, and increases NHE3 activity)
 - **Aldosterone** (increases ENaC activation in the DCT and collecting duct ,and Na^+/K^+ ATPase activity in the thick ascending limb)
 - **Vasopressin** (increases expression of ENaC in the collecting duct and NKCC2 in the thick ascending limb)
 - **Catecholamines** by increasing NKCC2 expression in the thick ascending limb

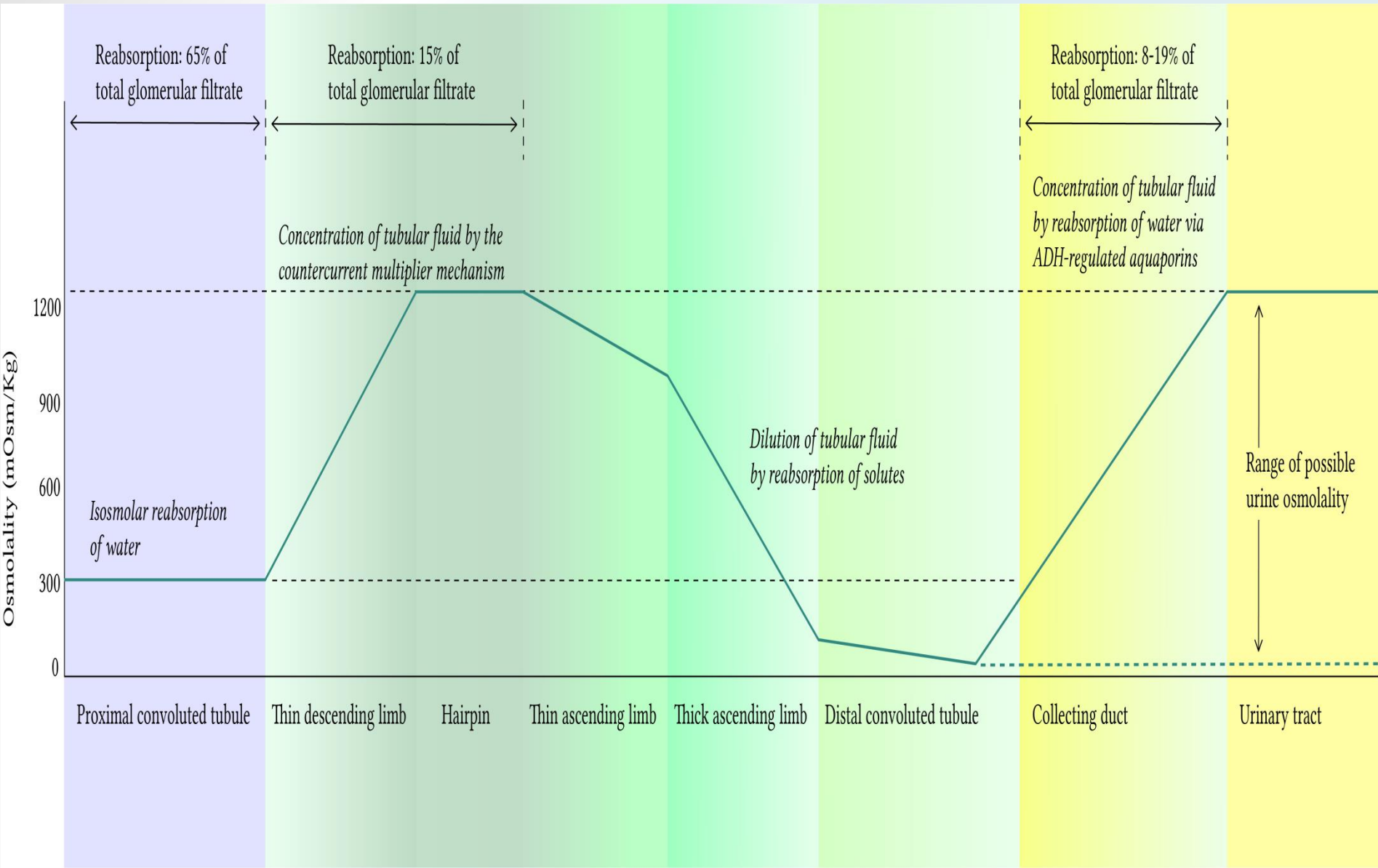
ΝΕΦΡΙΚΟΣ ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ ΝΑΤΡΙΟΥ



ΝΕΦΡΙΚΟΣ ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ ΥΔΑΤΟΣ

Segment	What happens to water	Regulatory mechanisms
Glomerulus	• Filtered freely in the glomerulus (~180L/day) • Rate of filtration is related to glomerular blood flow.	Main mechanism is to influence glomerular blood flow: • Tubuloglomerular feedback • Renal blood flow autoregulation • Sympathetic nervous system • Vasoactive substances which affect the afferent and efferent arterioles
Proximal convoluted tubule	• Reabsorbed through the highly permeable tubule wall • Absorption is driven by sodium gradient which is generated by Na/K ATPase	• Glomerular filtration rate • Natriuretic peptides
Descending thin limb	• Reabsorbed through the highly permeable tubule wall • Absorption is driven by the osmotic pull of the increasingly hypertonic medullary interstitium	• Not under any direct regulatory control • Absorption here is initiated by the countercurrent multiplier mechanism, and maintained by the countercurrent exchange mechanism
Ascending thin and thick limbs	• Diluted by the removal of solutes	• Natriuretic peptides
Distal convoluted tubule	• Diluted by the removal of solutes	• Aldosterone (increases solute removal and therefore tubular fluid dilution)
Connecting tubule and collecting duct	• Reabsorbed through aquaporin channels • Driven mainly by the hypertonic medullary interstitium Variable: • With maximal vasopressin stimulus, maximally concentrated urine can be produced (~1200 mOsm/kg) • In absence of vasopressin, maximally dilute urine (50 mOsm/kg)	• Vasopressin (increases water reabsorption) • Secreted in response to • Osmotic stimuli (hypoosmolar state) • Non-osmotic stimuli (hypotension, sympathetic activation) • Aldosterone (increases osmotic gradient for water reabsorption)

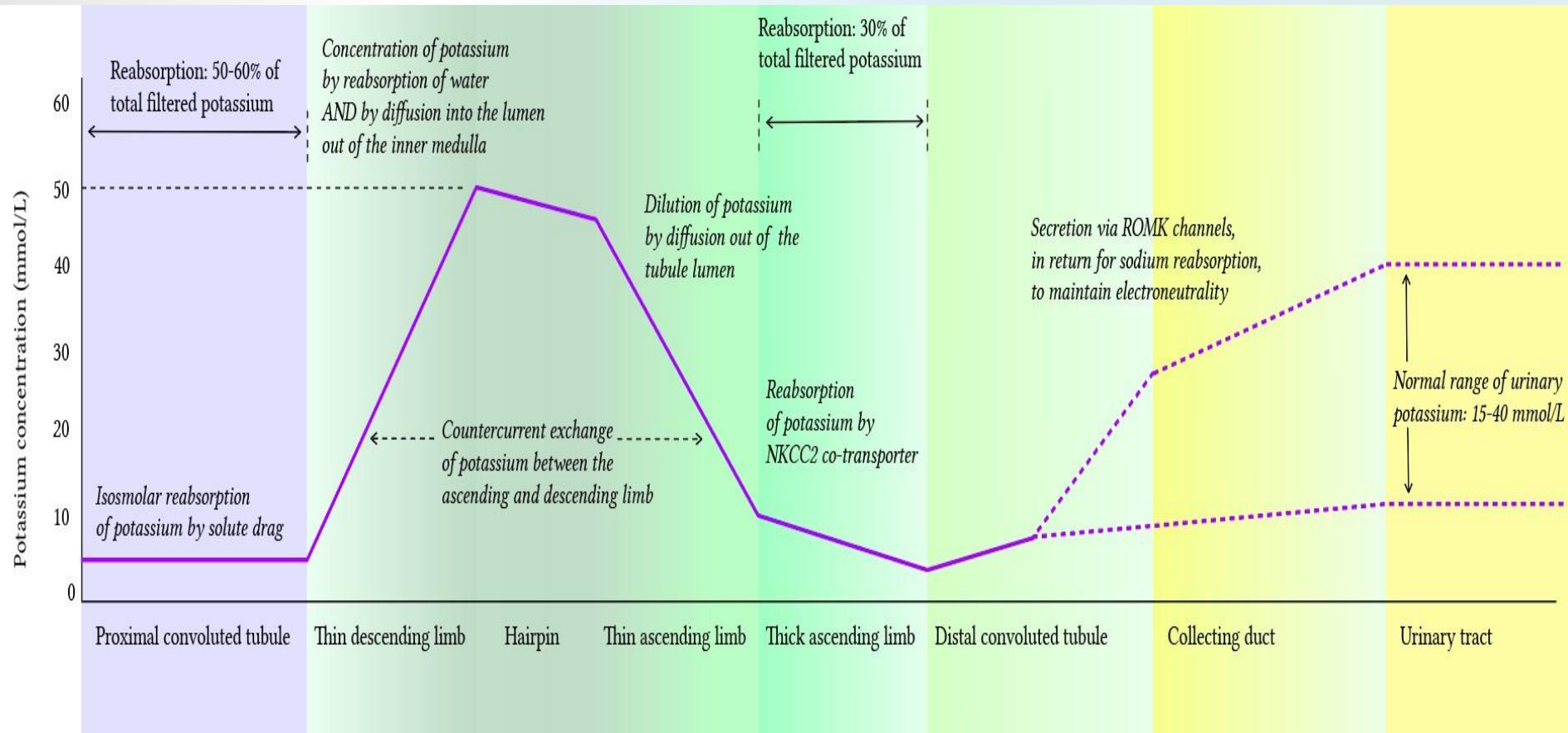
ΝΕΦΡΙΚΟΣ ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ ΥΔΑΤΟΣ



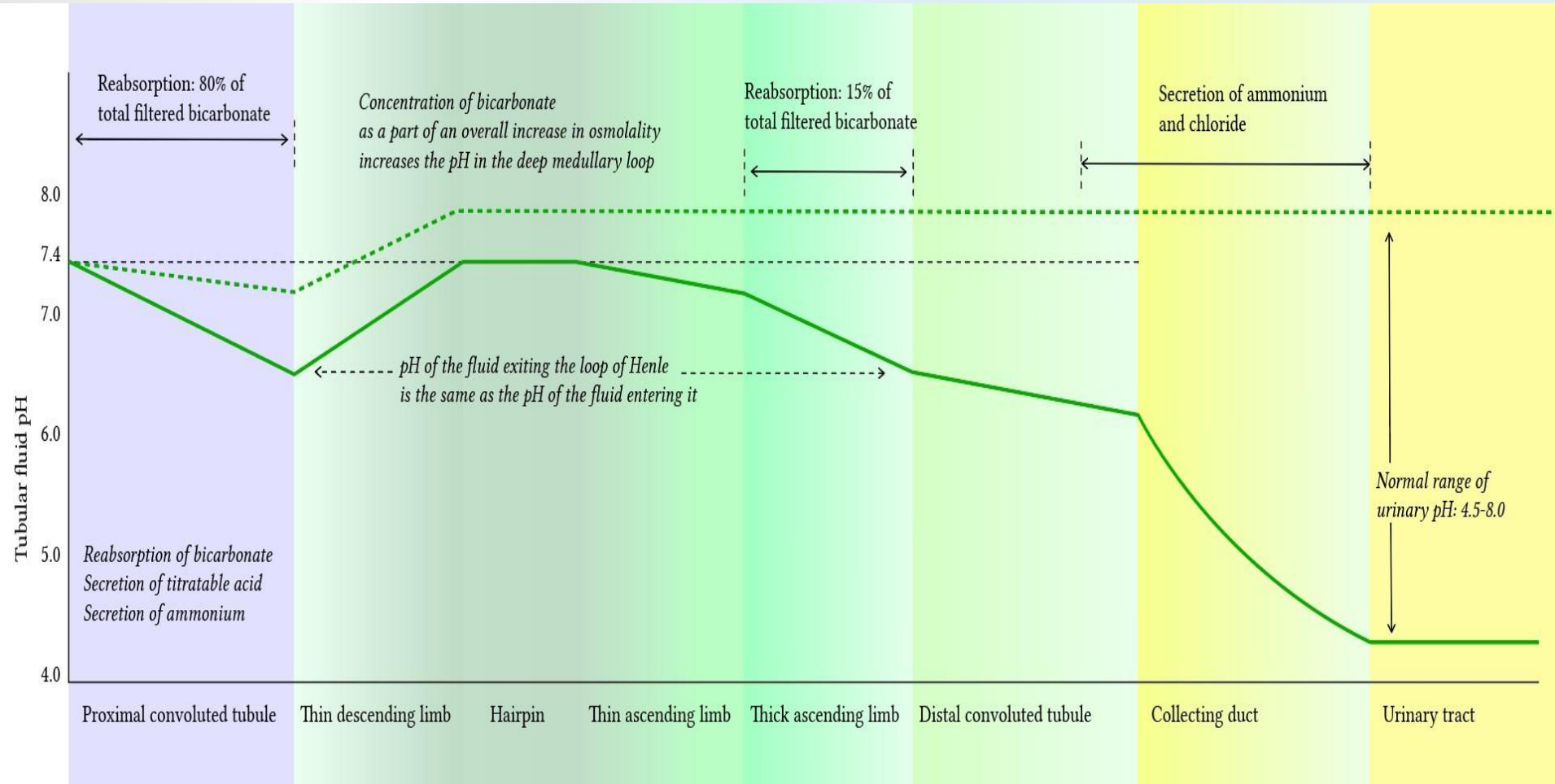
ΝΕΦΡΙΚΟΣ ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ ΚΑΛΙΟΥ

- Potassium is freely filtered in the glomerulus
- **50-60% of potassium is reabsorbed in the proximal tubule:**
 - Several mechanisms are involved, but the most important is solute drag
 - Potassium is carried across the epithelium by moving together with the reabsorbed water
 - This is not under any specific regulatory control
- **In the thin limbs of the loop of Henle, potassium undergoes countercurrent exchange**
 - Potassium is *added* to the tubular fluid in the thin descending limb
 - It then diffuses out again in the ascending limb
 - The net effect of this is a conservation of potassium in the inner medulla
- **30% of filtered potassium is reabsorbed in the thick ascending limb**
 - This is due to the NKCC2 co-transporter, the drug target of frusemide
- **Potassium is secreted into the tubular lumen in the distal convoluted tubule and the collecting duct**
 - This happens because of ENaC activity, which reclaims sodium from the tubular fluid
 - As the result of this, potassium leaks out of the tubule cells to maintain electroneutrality
 - With increased sodium delivery to the distal nephron, sodium reabsorption increases and potassium loss increases.
 - As the result of this potassium secretion, urinary potassium increases to 15-40 mmol/L
 - Apical ROMK channels are responsible for most of the potassium secretion in the distal nephron
- **The regulatory influences that play a role in the distal nephron are:**
 - **Aldosterone** (increases the activity of ENaC channels)
 - **Vasopressin** (increases the availability of ROMK channels)
 - **High potassium intake:** leads to the increased expression of ROMK channels
 - **High distal sodium delivery:** compensatory increase in potassium secretion to maintain electroneutrality.
 - **Acid-base disturbances:** metabolic acidosis causes distal potassium secretion to decrease, probably because of the extreme sensitivity of sodium and potassium channels to intracellular pH.

ΝΕΦΡΙΚΟΣ ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ ΚΑΛΙΟΥ



ΝΕΦΡΙΚΟΣ ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ ΔΙΤΤΑΝΘΡΑΚΙΚΩΝ



ΝΕΦΡΙΚΟΣ ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ ΟΥΡΙΑΣ

Urea handling:

- Urea is a small polar molecule which is not protein-bound
- It is freely filtered in the glomerulus
- 50% is then reabsorbed in the proximal tubule
 - This is a passive process (solute drag)
 - More water is reabsorbed than urea
 - As the result, urea is concentrated by about 50%
- In the thin descending limb, urea is concentrated significantly
 - Some urea is added to the fluid by UT-A2 transport proteins
 - As water is removed in the loop of Henle, urea is concentrated by 30-40 times
 - In the thick ascending limb, some urea may diffuse back out into the medullary interstitium
 - In the inner medulla, urea is recycled by countercurrent exchange and a high urea concentration is maintained to facilitate osmotic recovery of water from the tubular fluid
- The distal nephron is largely urea-impermeable
 - The recovery of water via aquaporins in the collecting duct further concentrates the urea in the lumen
 - Terminal collecting duct urea concentration can be up to 100 times greater than plasma
 - Here, urea permeability is increased, allowing urea diffusion into the inner medulla
 - Reuptake of urea from the terminal collecting duct is a part of urea recycling and helps maintain high urea concentration in the renal medulla

ΝΕΦΡΙΚΟΣ ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ

Glucose handling by the kidney:

- Glucose is a small polar molecule which is not protein-bound
- It is freely filtered in the glomerulus
- In the proximal tubule, close to 100% of it is reabsorbed
- Most of the reabsorption (90%) occurs via the SGLT2 transporter, which uses the sodium gradient in the proximal tubule to co-transport glucose
- This reabsorptive mechanism is saturable:
 - As BSL increases to beyond 10-11 mmol/L, any further increases in BSL will result in glycosuria, i.e. the extra urine will not be reabsorbed
 - This glucose reabsorption threshold is dependent on the GFR
 - A lower GFR decreases the glycosuria threshold
- If glucose reabsorption mechanisms are saturated, glucose in the urine acts as an osmotic diuretic
- The proximal tubule is also capable of gluconeogenesis, and can account for up to 40% of gluconeogenesis during fasting.

ΝΕΦΡΟΣ ΚΙ ΟΞΕΟΒΑΣΙΚΗ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑ

Production and elimination of acid

- Normal metabolism acidifies the body fluids
- Elimination of this acid load by the kidneys is accomplished by the acidification of urine (i.e. secretion of acid) and the retention of filtered alkali (i.e. of bicarbonate)

Reabsorption of filtered bicarbonate

- All filtered bicarbonate is reabsorbed by the nephron
- 80% of filtered bicarbonate is reabsorbed in the proximal tubule
 - It is converted to lipid-soluble CO_2 by apical carbonic anhydrase, allowing it to be reabsorbed into the proximal tubule cells
- 20% more is reabsorbed in the thick ascending limb of the loop of Henle
- Regulation of bicarbonate reabsorption regulates responses to alkalosis and respiratory acid-base disturbances, but cannot compensate for metabolic acidosis, as the maximum effect is a maintenance of the status quo (when 100% of bicarbonate is reabsorbed)

Excretion of ammonium is the most important mechanism of acid excretion

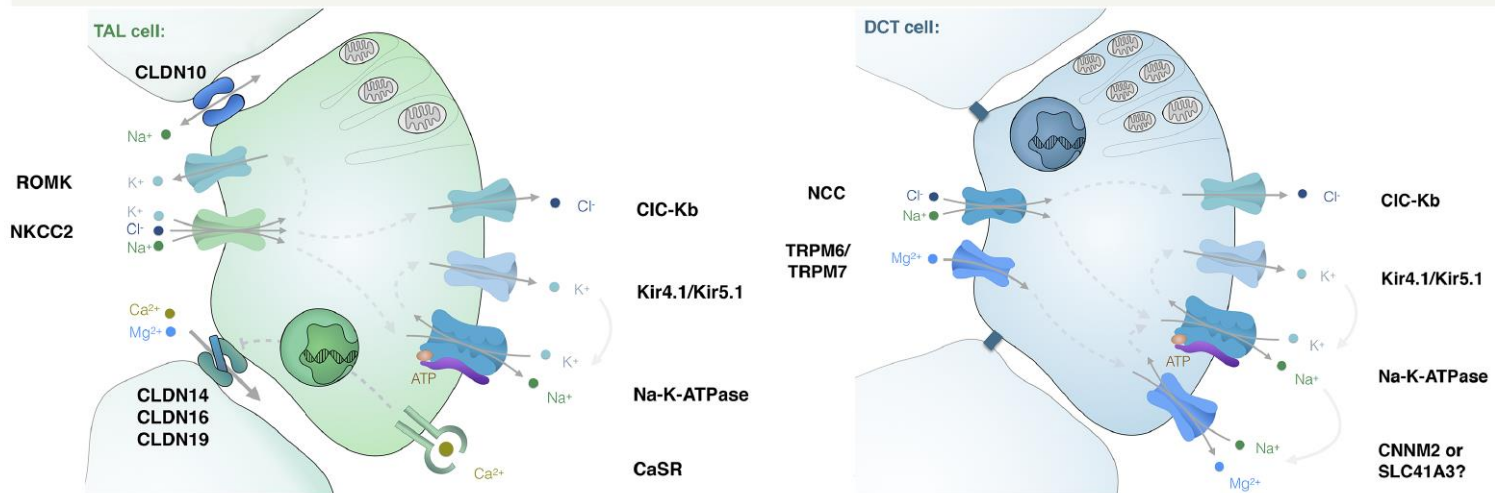
- Ammonia (NH_3) is produced in the kidney from the metabolism of glutamine, which also produces bicarbonate
- In the proximal tubule, NH_3 binds H^+ in the lumen and becomes ammonium (NH_4^+)
- Ammonium is then concentrated in the inner medulla by reabsorption in the thick ascending limb
- Concentrated ammonium is then secreted in the collecting duct
- This is quantitatively the most important mechanism of acid elimination
- Metabolism of glutamine can increase tenfold in response to metabolic acidosis

Excretion of titratable acid also contributes to eliminating acid

- Non-volatile acids produced in the course of metabolism are lactate, ketones, phosphate, sulfate, citrate, urate and hippurate.
- These are filtered freely in the proximal tubule
- A large fraction is then reabsorbed in the *pars recta*, as many of these are essential metabolic substrates
- The remaining fraction allows urine pH to be buffered
- Phosphate is the most important of these buffers quantitatively
 - pKa of phosphate is 6.8
 - In the tubule it is present in two main forms, H_2PO_4^- and HPO_4^{2-}
 - With increased tubule acidity, HPO_4^{2-} buffers H^+ and produces H_2PO_4^- , which is poorly absorbed
 - H_2PO_4^- is then eliminated, taking H^+ with it.
- Other buffers include creatinine and citrate, which have a higher buffering capacity at low urine pH (around 5.0)

Magnesium Reabsorption in the Kidney

In the last decade, the identification of novel genetic disorders of hypomagnesemia and the development of transgenic mouse models have significantly improved our understanding of renal Mg^{2+} reabsorption.



PROXIMAL TUBULE

In the proximal tubule, Mg^{2+} reabsorption is dependent on paracellular permeability by claudin-2/12.

THICK ASCENDING LIMB

In the thick ascending limb of Henle's loop, claudin-16/19 provide a cation-selective pore for paracellular Mg^{2+} reabsorption.

DISTAL CONVOLUTED TUBULE

In the distal convoluted tubule, the fine-tuning of Mg^{2+} reabsorption takes place via TRPM6/TRPM7 divalent cation channels.

TABLE 15-1 Major segments of the nephron and their functions.

Segment	Functions	Water Permeability	Primary Transporters and Drug Targets at Apical Membrane	Diuretic with Major Action
Glomerulus	Formation of glomerular filtrate	Extremely high	None	None
Proximal convoluted tubule (PCT)	Reabsorption of 65% of filtered $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{CA}^{2+}$, and Mg^{2+} ; 85% of NaHCO_3 , and nearly 100% of glucose and amino acids. Isosmotic reabsorption of water.	Very high	Na/H^1 (NHE3), carbonic anhydrase	Carbonic anhydrase inhibitors Adenosine antagonists (under investigation)
Proximal tubule, straight segments	Secretion and reabsorption of organic acids and bases, including uric acid and most diuretics	Very high	Acid (eg, uric acid) and base transporters	None
Thin descending limb of Henle's loop	Passive reabsorption of water	High	Aquaporins	None
Thick ascending limb of Henle's loop (TAL)	Active reabsorption of 15–25% of filtered $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$; secondary reabsorption of Ca^{2+} and Mg^{2+}	Very low	$\text{Na}/\text{K}/2\text{Cl}$ (NKCC2)	Loop diuretics
Distal convoluted tubule (DCT)	Active reabsorption of 4–8% of filtered Na^+ and Cl^- ; Ca^{2+} reabsorption under parathyroid hormone control	Very low	Na/Cl (NCC)	Thiazides
Cortical collecting tubule (CCT)	Na^+ reabsorption (2–5%) coupled to K^+ and H^+ secretion	Variable ²	Na channels (ENaC), K channels, ¹ H^+ transporter, ¹ aquaporins	K^+ -sparing diuretics Adenosine antagonists (under investigation)
Medullary collecting duct	Water reabsorption under vasopressin control	Variable ²	Aquaporins	Vasopressin antagonists



Ο Ρ Γ Α Ν Ω Σ Η



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ
ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΓΝΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ



ΔΗΜΟΚΡΕΤΕΙΟ
ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ
ΚΟΜΟΤΗΝΗΣ



ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ
ΚΑΘΗΡΟΝΟΜΙΚΩΝ ΝΕΦΡΙΚΩΝ
ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΚΡΗΤΗΣ

17^ο ΕΤΗΣΙΟ
ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ
ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ

Υγρών, Ηλεκτρολυτών & Οξεοβασικής Ισορροπίας

ΞΕΝΟΔΟΧΕΙΟ
IBIS STYLES

ΗΡΑΚΛΕΙΟ
ΚΡΗΤΗ

24-26
ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ
2025

ΥΠΟ ΤΗ ΑΙΓΙΔΑ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC SOCIETY OF NEPHROLOGY

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟΥ



C.T.M. International S.A.
Box: 204105 131
115 21 Αθήνα
Τηλ: 210 3244932
Fax: 210 3250560
www.ctmi.gr