



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**“FILTRAZIONE RENALE: DATI UTILI ALLA MODELLAZIONE
INGEGNERISTICA”**

Relatore: Prof.ssa Francesca Maria Susin

Laureanda: Arianna Esposito

ANNO ACCADEMICO 2022 – 2023

29 Settembre 2023

*A mamma e papà che mi sono sempre vicini e mi supportano nelle mie scelte.
A mio fratello che riesce sempre a strapparmi un sorriso.
A tutta la mia famiglia e agli amici, per avermi sempre sostenuto e regalato spensieratezza in questo percorso.*

INDICE

ABSTRACT	5
CAPITOLO 1	7
1.1 IL RENE E LE SUE FUNZIONI	7
1.2 ANATOMIA DEL RENE	7
1.3 FILTRAZIONE RENALE	8
1.3.1 IL GLOMERULO E LE BARRIERE DI FILTRAZIONE	9
1.3.2 FORZE COINVOLTE NELL'ULTRAFILTRAZIONE	10
1.3.3 STIMA DEL VALORE DEI PARAMETRI FONDAMENTALI DELLA FILTRAZIONE RENALE	12
1.3.4 FATTORI CHE INFLUENZANO LA VELOCITÀ DI FILTRAZIONE GLOMERULARE	13
CAPITOLO 2	15
2.1 MODELLO MATEMATICO DELLA FILTRAZIONE RENALE	15
2.1.1 CASO CON PROFILO LINEARE DI $\Delta\pi$	15
2.1.2 SVILUPPO DEL MODELLO	16
2.1.3 MODELLO CON PROFILO COSTANTE DI ΔP	18
2.1.4 MODELLO CON CADUTA DI PRESSIONE	19
2.2 EFFETTI DI ALTERAZIONI SELETTIVE DEI PRINCIPALI DETERMINANTI DELLA SNFGR	21
2.3 CONSIDERAZIONI SUL MODELLO PRESENTATO	24
CAPITOLO 3	25
3.1 DETERMINAZIONE DEL COEFFICIENTE DI ULTRAFILTRAZIONE NEI DISPOSITIVI DI DIALISI	25
3.2 IL COEFFICIENTE DI FILTRAZIONE NEI CASI DI NEFROPATIA MEMBRANOSA	26
3.2.1 CONSIDERAZIONI SULLE RICERCHE SVOLTE	31
CAPITOLO 4	33
EVIDENZE DI DIFFERENZE SESSO-SPECIFICHE NELLA FISIOPATOLOGIA RENALE	33
CONCLUSIONI	36

ABSTRACT

La filtrazione renale o glomerulare è un processo fondamentale che avviene nei reni, più precisamente nei glomeruli, e ha come scopo il mantenimento dell'omeostasi del corpo. Essa rappresenta la prima fase del processo di formazione dell'urina e consente di separare il sangue dalle sostanze di scarto che devono essere eliminate.

Questo processo contribuisce quindi alla depurazione del sangue e al mantenimento di una composizione chimica equilibrata, svolgendo un ruolo vitale per la salute e il benessere complessivi.

Si tratta di un processo altamente selettivo e complesso e che coinvolge diverse forze fisiche e biologiche per separare le sostanze nel sangue e formare il filtrato glomerulare.

Essa di fatto inizia quando il sangue entra nei glomeruli attraverso una rete intricata di arteriole, in cui il sangue è sottoposto a una pressione elevata. Questa pressione fa sì che una porzione del sangue sia forzata attraverso le pareti dei capillari glomerulari nei tubuli renali circostanti in cui avviene la filtrazione.

Il risultato di questo processo è la formazione di un liquido filtrato, noto come filtrato glomerulare, che contiene acqua, elettroliti, glucosio e altre sostanze che erano precedentemente disciolte nel sangue.

Il presente lavoro nasce con l'intenzione fornire una descrizione di questo processo così importante per l'organismo, prestando particolare attenzione ai parametri che determinano la filtrazione glomerulare e a come una loro variazione possa influenzare l'intero sistema.

Nel primo capitolo, dopo un'introduzione sui reni, la loro anatomia e le loro funzioni, viene fornita una descrizione qualitativa del processo di filtrazione, così da fornire le informazioni fondamentali sulle forze e i parametri più importanti e i fattori che maggiormente influenzano questo processo.

Nel secondo capitolo, invece, viene presentato il modello matematico per la filtrazione renale proposto da Deen et al in seguito agli studi svolti su un particolare ceppo di topi Monaco-Wistar che hanno la peculiarità di presentare le strutture glomerulari in superficie, semplificando perciò la realizzazione delle analisi.

Nel terzo capitolo viene svolto un approfondimento riguardante uno dei parametri fondamentali della filtrazione glomerulare, ossia il coefficiente di filtrazione K_f .

Si tratta di un parametro che può influenzare in modo decisivo il processo di filtrazione ed è ragionevole affermare che esso possa variare in base a caratteristiche dell'individuo come il sesso, l'età e la condizione fisiopatologica.

Infine, il quarto e ultimo capitolo illustra un lavoro che sottolinea come il sesso dell'individuo sia un fattore determinante per quanto riguarda le malattie renali.

CAPITOLO 1

1.1 IL RENE E LE SUE FUNZIONI

I reni sono gli organi la cui funzione principale è quella di provvedere alla regolazione omeostatica del contenuto di acqua e di ioni presenti nel sangue, ovvero mantengono intorno a un livello prefissato il valore di tali parametri che sono continuamente influenzati da diversi fattori esterni e interni [1]. Tale funzione è definita come bilancio idrosalino o bilancio idroelettrico.

In ogni istante, i reni ricevono circa il 20-25% della gittata cardiaca totale e ne eliminano i prodotti di scarto del metabolismo per fare in modo che il loro accumulo non raggiunga livelli dannosi.

Per fare in modo che venga mantenuto l'equilibrio idrosalino, sono diverse le attività svolte dal rene, tra cui:

- 1) La regolazione del volume del liquido extracellulare e della pressione del sangue;
- 2) La regolazione dell'osmolarità, ossia la concentrazione dei soluti nel liquido, rispetto al numero di particelle per peso (kg) di liquido;
- 3) Il mantenimento del bilancio ionico, con particolare attenzione al sodio (Na^+);
- 4) La regolazione omeostatica del pH;
- 5) L'escrezione di prodotti di scarto;
- 6) La produzione di ormoni.

1.2 ANATOMIA DEL RENE

I reni sono degli organi di colore rosso scuro, situati simmetricamente ai lati della colonna vertebrale tra il peritoneo e la parete posteriore dell'addome.

Essi sono lunghi circa 10 cm, larghi 7 cm e hanno un peso unitario di circa 150 g (non viene specificato se tali misure si riferiscano ad un individuo di sesso maschile o femminile).

Ciascun rene presenta una struttura interna che è organizzata in due strati: una corteccia esterna, detta zona corticale, e una zona midollare interna. Tali strati si distinguono a causa

dell'organizzazione di microscopici tubuli detti nefroni che sono l'unità funzionale del rene, ossia la sua più piccola parte in grado di svolgere tutte le funzioni.

In ciascun rene sono presenti circa un milione di nefroni, di cui l'80% si trova nella regione della corteccia, mentre il restante 20% è presente nella zona midollare e quest'ultimi sono detti nefroni juxtamidollari [1].

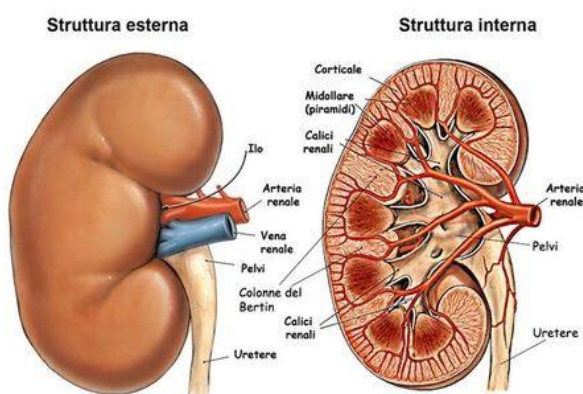


Figura 1.1

In ciascun nefrone si distingue un polo vascolare, nel quale scorre il sangue da filtrare, e una porzione tubulare dove invece viene raccolto il filtrato.

Si tratta di un sistema complesso che, per prima cosa, ha come scopo quello di filtrare liquido dal sangue, per poi riassorbire parte di tale liquido.

Per quanto riguarda il polo vascolare, il sangue raggiunge il rene attraverso l'arteria renale, per poi passare alle arteriole più piccole della corteccia, dette arteriole afferenti.

Nell'arteriola afferente di ciascun nefrone, il sangue scorre ed entra quindi nel glomerulo, ossia un letto capillare a forma di sfera, che come si vedrà in seguito, sarà la sede principale della filtrazione renale.

Per continuare il suo percorso, il sangue esce dal glomerulo e passa nell'arteriola efferente, per poi fluire in un'altra rete di capillari, detti capillari peritubulari. Infine, i capillari peritubulari si raccolgono in piccole vene, che portano il sangue fuori dal rene attraverso la vena renale.

La porzione tubulare del rene, invece, è formata da un unico strato di cellule epiteliali.

La prima parte del nefrone è una struttura sferica cava, la capsula di Bowman, che contiene e avvolge il glomerulo. Di fatto l'epitelio del glomerulo e quello della capsula di Bowman sono fusi e ciò permette al liquido filtrato dai capillari di passare direttamente nel lume del tubulo. Dalla capsula di Bowman, il liquido filtrato attraversa quindi il tubulo prossimale e l'ansa di Henle, a sua volta suddivisa in un tratto discendente e uno ascendente.

L'ultima parte è costituita dal tubulo distale. I tubuli distali di un discreto numero di nefroni (circa 8) convergono in un unico tubulo distale, detto dotto collettore che porta il liquido filtrato nella pelvi renale e in seguito nell'uretere dove avviene l'escrezione.

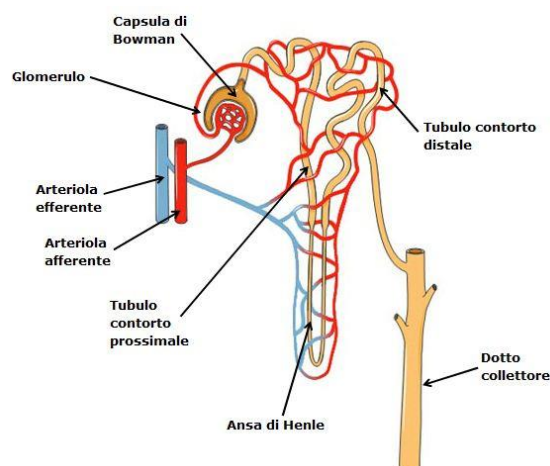


Figura 1.2

1.3 LA FILTRAZIONE RENALE

La filtrazione renale o glomerulare, il riassorbimento e la secrezione costituiscono l'insieme dei processi fondamentali che avvengono nel rene in modo tale che esso possa esplicare le sue funzioni sopra citate [1].

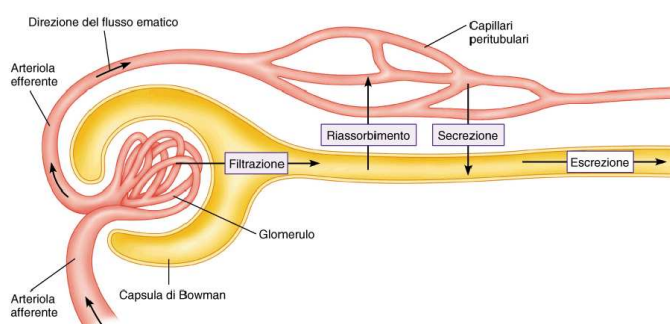


Figura 1.3

In particolare, la filtrazione renale è il processo che consiste nella produzione di un ultrafiltrato di plasma e nel movimento di tale liquido dai capillari glomerulari verso la capsula di Bowman.

Il liquido ultrafiltrato che si viene a produrre è molto simile al plasma ed è praticamente isoosmotico con esso, anche se con la presenza di alcune differenze.

Esso è costituito principalmente da: acqua, sali minerali come sodio (Na^+), potassio (K^+), calcio (Ca^{2+}), cloruro (Cl^-), alcuni nutrienti come glucosio, amminoacidi e vitamine, prodotti di scarto, ormoni e proteine.

È importante specificare che questo liquido che si forma durante la filtrazione renale non ha la stessa composizione dell'urina, in quanto ne rappresenta una prima formazione, che subirà ulteriori modifiche andando incontro ai processi successivi (riassorbimento ed escrezione).

Ogni giorno, vengono filtrati circa 180 litri di liquido nella capsula di Bowman, di cui solo 1,5 litri diventa poi effettivamente urina che viene eliminata, mentre il restante 99% di liquido che entra nei nefroni fa poi ritorno nel sangue.

1.3.1 IL GLOMERULO E LE BARRIERE DI FILTRAZIONE

Il glomerulo, come anticipato, è l'unità filtrante del rene e consiste in un unico fascio di capillari rivestiti, contenuti nella capsula di Bowman. Si tratta degli unici letti capillari nel corpo che non sono circondati da tessuto interstiziale [3].

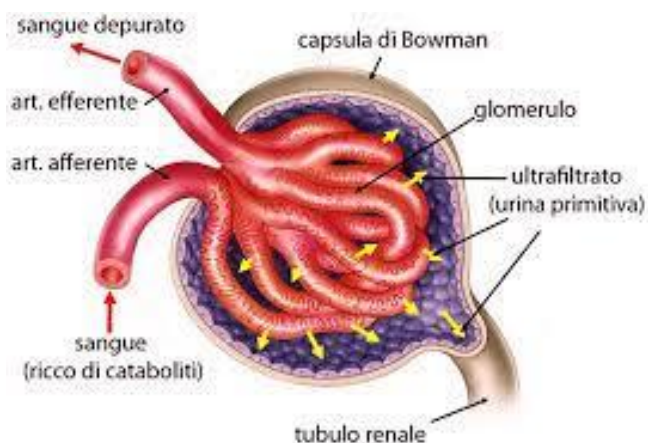


Figura 1.4

Durante il processo di filtrazione, il liquido passa attraverso una barriera di filtrazione prima di raggiungere il lume tubulare dove viene raccolto. Tale barriera è composta da tre strati:

- Il primo strato è l'endotelio capillare fenestrato con pori (di diametro di 70 nm), il quale agisce come un grande filtro per impedire il passaggio delle cellule rosse del sangue;
- Il secondo strato è la membrana basale, composta da una matrice porosa di fibrille di collagene e proteoglicani che permettono la filtrazione di acqua e piccoli soluti, ma impediscono il passaggio delle proteine del plasma;
- Infine, il terzo strato, ossia l'epitelio della capsula di Bowman, è uno strato epiteliale costituito da cellule specializzate dette podociti. I podociti hanno lunghe estensioni citoplasmatiche che avvolgono i capillari glomerulari e, intrecciandosi uno con l'altro, lasciano delle strette fessure di filtrazione, chiuse da un diaframma.

Esami più recenti, svolti con una maggiore risoluzione, mostrano l'ulteriore presenza di un complesso strato simil-reticolare di glicoproteine, chiamato glicocalice.

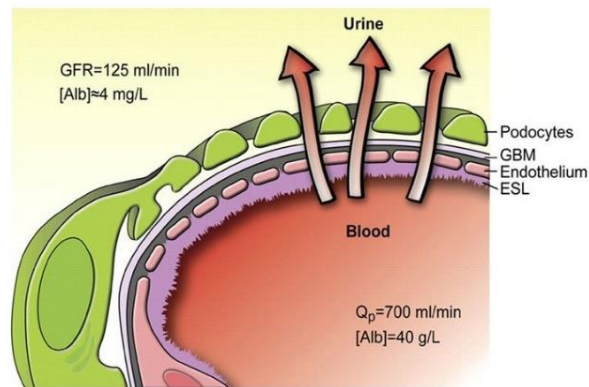


Figura 1.5

Il passaggio delle molecole attraverso la barriera descritta dipende prima di tutto dalla loro grandezza, e poi anche dalla loro carica elettrica.

Generalmente, le molecole neutre con un diametro molecolare minore di 4 nm sono filtrate liberamente, mentre quelle con un raggio che supera gli 8 nm non vengono filtrate, a prescindere dalla carica.

Infine, per le molecole tra i 4 nm e gli 8 nm di diametro, il grado di filtrazione è determinato sia dalla loro dimensione che dalla carica.

La membrana basale glomerulare e i podociti epiteliali sono coperti da glicoproteine cariche negativamente. Questo influenza il movimento delle molecole che sono più grandi di 4 nm e sono cariche negativamente.

Perciò, molecole di diametro superiore a 4 nm, cariche positivamente, possono passare abbastanza facilmente attraverso la barriera, mentre la filtrazione delle proteine plasmatiche simili, ma caricate negativamente (ad esempio l'albumina), è limitata a causa della repulsione esercitata dai proteoglicani.

Tutto ciò è confermato se si guarda alla composizione dell'ultrafiltrato, che contiene sostanze a basso peso molecolare come glucosio, creatinina, elettroliti ecc., mentre molecole maggiori come albumina ed emoglobina sono presenti solo in tracce.

1.3.2 FORZE COINVOLTE NELL'ULTRAFILTRAZIONE

Nonostante vi sia una notevole variabilità, il rene umano medio è composto da circa 1 milione di singoli nefroni funzionanti, ciascuno contenente un singolo glomerulo o unità filtrante [4].

Possono esserci differenze significative nelle dimensioni e nella velocità di filtrazione dei singoli glomeruli nelle diverse regioni del rene. Ad esempio, i nefroni iuxtamidollari tendono ad avere un volume intraglomerulare maggiore rispetto ai nefroni superficiali. La distribuzione del flusso ematico intrarenale varia in situazioni fisiologiche e patologiche e ciò può anche influenzare la velocità di filtrazione glomerulare totale per l'organismo.

Questa discussione si concentrerà sulla regolazione della filtrazione a livello di un singolo, tipico glomerulo, da cui si può comprendere in modo migliore il controllo emodinamico della filtrazione glomerulare.

Il movimento transcapillare dell'acqua attraverso i capillari glomerulari è controllato dalle stesse

forze di Starling (pressioni idrostatiche e pressioni osmotiche) che controllano il movimento di fluidi attraverso i letti capillari.

Tale affermazione ha trovato conferma dai numerosi studi svolti su un particolare ceppo di topi (i topi Wistar), che presentano le strutture glomerulari in superficie, al contrario della maggior parte dei mammiferi.

Sebbene la maggior parte dei risultati sperimentali provenga appunto dal lavoro svolto su questi topi, si pensa che i principi esaminati si possano applicare anche ai glomeruli umani.

Le forze coinvolte che permettono la filtrazione glomerulare sono:

- P_{GC} che è la pressione idraulica generata dall'azione di pompaggio del cuore, ossia la pressione del sangue che scorre nei capillari glomerulari e spinge il liquido ad uscire attraverso l'endotelio fenestrato;
- P_T , ossia la pressione idraulica nello spazio di Bowman che viene tipicamente misurata come la pressione all'interno di un primo segmento del tubulo prossimale. Tale pressione si forma perché la capsula di Bowman è uno spazio chiuso e il liquido al suo interno genera una pressione che si oppone al passaggio di liquido all'interno della capsula. Di fatto, il liquido che filtra dai capillari dovrebbe spostare quello già presente nel lume della capsula.
- π_{GC} e π_T sono le pressioni oncotiche all'interno dei capillari glomerulari, generate dalle proteine del plasma e lo spazio di Bowman. Date le caratteristiche di setacciatura delle pareti dei capillari glomerulari che impediscono la filtrazione transcappillare di tutte le proteine plasmatiche a basso peso molecolare tranne quelle piccole, π_T è effettivamente nullo.

La filtrazione glomerulare avviene grazie alla presenza di uno squilibrio tra il gradiente di pressione idraulica transcappillare medio ΔP che favorisce la filtrazione, e la pressione oncotica transcappillare media $\Delta \pi$ che invece si oppone alla filtrazione.

Il risultante gradiente di pressione netto integrato sull'intera porzione filtrante di una singola rete capillare glomerulare è la pressione netta media di ultrafiltrazione P_{UF} .

Questa condizione fisiologica, può essere espressa matematicamente dalla seguente equazione:

$$\begin{aligned} \text{SNGFR} &= K_f \times (\bar{P}_{UF}) \\ &= K_f \times (\Delta \bar{P} - \Delta \bar{\pi}) \\ &= K_f ((\bar{P}_{GC} - P_T) - (\bar{\pi}_{GC} - \pi_T)) \\ &= k \times S \times ((\bar{P}_{GC} - P_T) - (\bar{\pi}_{GC} - \pi_T)) \end{aligned}$$

Equazione 1.1

Nell'equazione illustrata, con SNGFR viene indicata la GFR (glomerular filtration rate), ossia la velocità di filtrazione glomerulare del singolo nefrone. La velocità di filtrazione glomerulare è un parametro fondamentale per descrivere la filtrazione glomerulare ed è definito come il volume di liquido che filtra nella capsula di Bowman nell'unità di tempo.

Il termine K_f , che appare nell'equazione è, infine, il coefficiente di filtrazione capillare, che è determinato da due fattori: la conduttività idraulica delle pareti dei capillari glomerulari (k), che

dipende sia dalle sue caratteristiche intrinseche che dalla polarizzazione della concentrazione delle proteine nel capillare, e dall'area totale del capillare disponibile per la filtrazione (S).

Per qualsiasi pressione media di filtrazione data, la quantità assoluta di filtrato formato dipenderà quindi anche da K_f .

La relazione tra la pressione idraulica transcapillare glomerulare e la pressione oncotica può essere rappresentata graficamente:

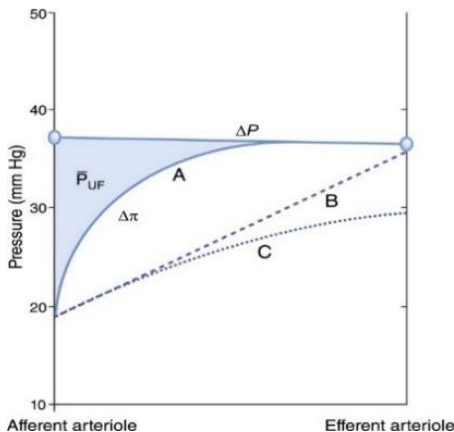


Figura 1.6

Il grafico mostra le curve di pressione idraulica e oncotica idealizzate in condizioni di equilibrio della pressione di filtrazione (curva A) quando la pressione netta media di ultrafiltrazione P_{UF} è uguale alla regione ombreggiata tra il ΔP e il $\Delta\pi$.

La curva B è un ipotetico profilo lineare della pressione oncotica che si verificherebbe con un valore minimo del K_f . Nella curva C, invece, l'equilibrio di filtrazione non viene mai raggiunto.

Con questa costruzione del grafico, la rete di capillari glomerulari è considerata come un singolo tubo continuo che inizia al termine dell'arteriola afferente e termina dove si origina l'arteriola efferente.

L'asse x rappresenta la distanza frazionaria lungo il capillare glomerulare, mentre sia la pressione idraulica che quella oncotica sono rappresentate sull'asse y.

1.3.3 STIMA DEL VALORE DEI PARAMETRI FONDAMENTALI DELLA FILTRAZIONE RENALE

La difficile accessibilità dei glomeruli umani ha reso per molto tempo difficile una stima del valore dei parametri fondamentali della filtrazione glomerulare.

Tuttavia, uno studio condotto nel 1971 da Brenner et al sui topi del ceppo Wistar ha permesso di caratterizzare le forze transcapillari che governano la formazione dell'ultrafiltrato glomerulare nel rene dei mammiferi [3].

Gli studi sono stati condotti su sette topi, a cui è stato consentito libero accesso a cibo e acqua, e di cui sono state misurate le pressioni nei singoli capillari attraverso tecniche che prevedevano l'uso di micropipette riempite di cloruro di sodio (NaCl).

Nella tabella di seguito sono riportati i valori ottenuti, con le pressioni espresse in [cm H₂O].

Di fatto, grazie a questo studio è stato possibile calcolare i valori generalmente associati ai principali parametri del processo di filtrazione che sono:

$$K_f = 0,095 \text{ nl/s} \cdot \text{mmHg}$$

$$\Delta P = 35 \text{ mmHg}$$

$$\Delta\pi = 18 \text{ mmHg}$$

Tali valori portano ad un valore medio della velocità di filtrazione glomerulare di 125 mL/min, ossia 180 L/giorno.

1.3.4 FATTORI CHE INFLUENZANO LA VELOCITÀ DI FILTRAZIONE GLOMERULARE

Esistono diversi meccanismi che includono ormoni, il sistema nervoso simpatico, l'autoregolazione e altri controlli di feedback che possono portare a cambiamenti nelle forze di Starling, determinanti della velocità di filtrazione glomerulare [2].

Primo fra tutti è il meccanismo di autoregolazione: nonostante la velocità di filtrazione glomerulare (GFR) dipenda dalla pressione arteriosa, essa si mantiene costante per un ampio intervallo di valori di quest'ultima (tra gli 80-180 mmHg).

La velocità di filtrazione dipende dal flusso del sangue nelle arteriole renali e, se la resistenza complessiva delle arteriole aumenta, allora il flusso del sangue diminuisce.

Oltre a mantenere costante la GFR, questo processo di autoregolazione protegge le barriere di filtrazione da pressioni troppo elevate.

Ci sono due meccanismi in particolare che sono coinvolti: la risposta miogena che protegge i capillari da rapidi aumenti della pressione sanguigna, e il feedback tubuloglomerulare (TGF) che è coinvolto nel mantenimento della GFR in risposta a riduzioni prolungate della pressione sanguigna. Per quanto riguarda la risposta miogena, quando il muscolo liscio dell'arteriola si stirava a causa dell'aumento della pressione arteriosa, si ha l'apertura di canali ionici e la cellula muscolare si depolarizza. Questa depolarizzazione apre i canali del Ca^{2+} a dipendenza di voltaggio e la cellula muscolare liscia si contrae. La vasocostrizione aumenta la resistenza al flusso e perciò quest'ultimo attraverso l'arteriola diminuisce. La diminuzione del flusso ematico determina una riduzione della pressione di filtrazione nel glomerulo. Se la pressione arteriosa diminuisce, il livello tonico di contrazione arteriolare scompare e l'arteriola si dilata in modo massimale.

Il feedback tubulo-glomerulare, invece, è un meccanismo di controllo locale, in cui il flusso di liquido nel tubulo influenza la velocità di filtrazione glomerulare (GFR). Il meccanismo TGF coinvolge l'apparato juxtaglomerulare e un meccanismo di segnalazione paracrino che avverte aumenti nella concentrazione di cloruro di sodio (NaCl) nel fluido tubulare che raggiunge le cellule della macula densa.

Queste cellule specializzate, situate alla giunzione dell'ansa di Henle e del tubulo distale, rispondono ai cambiamenti nella concentrazione di sodio del fluido tubulare. Avviano una cascata di eventi, che portano a cambiamenti nella resistenza della arteriola afferente.

Se la GFR aumenta, il flusso oltre la macula densa aumenta, l'arteriola afferente si restringe e di conseguenza il flusso plasmatico renale e la GFR diminuiscono. Se invece la GFR diminuisce, avviene il contrario.

Altri fattori che influenzano la velocità di filtrazione glomerulare sono alcuni ormoni e il sistema nervoso autonomo. Di fatto, il controllo nervoso della GFR è mediato da neuroni simpatici che innervano sia l'arteriola afferente che quella efferente. L'innervazione simpatica sul muscolo liscio vascolare provoca vasocostrizione. In condizioni di normalità, l'effetto sulla GFR è modesto, tuttavia se la pressione arteriosa sistemica si riduce bruscamente, la vasocostrizione delle arteriole indotta dal simpatico riduce la GFR e il flusso ematico renale.

Per quanto riguarda gli ormoni, invece, quelli che maggiormente influenzano la resistenza arteriolare sono l'angiotensina II, un potente vasocostrittore e le prostaglandine, che al contrario sono vasodilatatori.

Questi ormoni possono agire sui podociti presenti sulla barriera di filtrazione, modificando le dimensioni delle fessure glomerulari di filtrazione e modificando quindi la velocità di filtrazione glomerulare.

CAPITOLO 2

2.1 MODELLO MATEMATICO DELLA FILTRAZIONE RENALE

Il modello per la filtrazione renale presentato nel capitolo 1 e nella figura 1.6 che vede come parametri fondamentali il coefficiente di filtrazione (K_f), la differenza di pressione osmotica ($\Delta\pi$) che ha un andamento non lineare e la differenza di pressione transcappillare (ΔP) che si mantiene pressoché costante, deriva dagli studi svolti da W. M. Deen et al nel 1972 sulle variabili fisiologiche che maggiormente influenzano la pressione netta di ultrafiltrazione (P_{UF}) nel glomerulo dei topi [5]. In questo capitolo, viene presentato il lavoro di ricerca svolto da Deen, i risultati e le conseguenti conclusioni che hanno permesso di sviluppare un modello matematico che descriva in modo realistico il processo di filtrazione glomerulare.

Il modello sviluppato da Deen et al permette quindi di predire la variazione con la distanza di P_{UF} lungo il capillare sotto diverse condizioni sperimentali. Inoltre, questo modello è uno strumento utile per esaminare gli effetti di cambiamenti nella permeabilità idraulica della membrana (k), nella pressione guida media $\langle\langle P_{UF} \rangle\rangle$, nella portata iniziale di plasma nel capillare (Q_0) e nella concentrazione di proteine nel plasma (C_{AA}).

Come già detto, in un qualsiasi punto del glomerulo, la pressione guida netta (P_{UF}) è data dall'equazione:

$$\begin{aligned} P_{UF} &= \Delta P - \Delta\pi \\ &= (P_{GC} - P_T) - (\pi_{GC} - \pi_T) \end{aligned}$$

Equazione 2.1

Con P_{GC} e P_T le pressioni idrostatiche nel capillare glomerulare e nella capsula di Bowman rispettivamente, mentre π_{GC} e π_T sono le corrispondenti pressioni osmotiche.

Anche in questo caso, le misurazioni dirette delle pressioni idrauliche P_{GC} e P_T e le stime delle pressioni osmotiche nel sangue pre- e postglomerulare (π_{AA} e π_{EA} rispettivamente) sono state svolte sui topi del ceppo Wistar.

In modo da giustificare la presenza di determinate caratteristiche del modello presentato, verranno considerate anche due versioni semplificate di quest'ultimo: nella prima, si considera un profilo lineare della differenza di pressione osmotica $\Delta\pi$; nel secondo caso, invece, si considera un andamento non lineare di $\Delta\pi$, ma si assume che ci sia caduta di pressione idrostatica ΔP trascurabile in direzione del flusso nel capillare.

Infine, il modello finale, che si è poi visto essere il più utile e preciso, differisce dal secondo poiché include una piccola, ma finita, caduta di pressione assiale ΔP .

2.1.1 CASO CON PROFILO LINEARE DI $\Delta\pi$

Si consideri x come la distanza lungo un capillare glomerulare, misurata a partire dal punto in cui inizia la filtrazione. Assumendo che P_T non vari lungo x e trascurando π_T , essendo praticamente nullo, la pressione di ultrafiltrazione media è data da:

$$\langle P_{UF} \rangle = (\langle P_{GC} \rangle - P_T) - \langle \pi_{GC} \rangle$$

Equazione 2.2

Il modo più conveniente di lavorare sui dati raccolti sperimentalmente attraverso le micropunture sui topi, è quello di considerare che π_{GC} aumenti linearmente lungo il segmento capillare, in quanto permette di calcolare $\langle \pi_{GC} \rangle$ come una media aritmetica tra i valori del punto di inizio e di fine, come nell'equazione 2.3:

$$\langle \pi_{GC} \rangle = \frac{\pi_{EA} + \pi_{AA}}{2}$$

Equazione 2.3

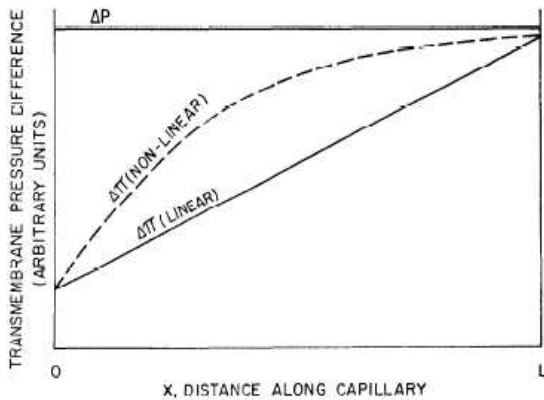


Figura 2.1

L'assunzione di un profilo lineare per la pressione osmotica è rappresentato dalla linea continua nella figura 2.1.

Tuttavia, anche se matematicamente conveniente, l'ipotesi di un profilo lineare per $\Delta\pi$ può essere messa in discussione su basi fisiche. Essendo che la velocità di filtrazione locale è proporzionale a P_{UF} , le proteine nel lume capillare dovrebbe concentrarsi più rapidamente vicino a $x=0$.

Questo a sua volta dovrebbe produrre un relativamente rapido aumento iniziale di $\Delta\pi$, con la pendenza della curva di $\Delta\pi$ che diminuisce gradualmente, man mano che $\Delta\pi$ diventa quasi uguale a ΔP .

Dunque, secondo questo ragionamento, la linea tratteggiata nella figura 2.1 è una rappresentazione più realistica di $\Delta\pi$.

Seguendo questo ragionamento, si può osservare che, essendo $\langle P_{UF} \rangle$ proporzionale all'area tra ΔP e $\Delta\pi$, la curva lineare di $\Delta\pi$ sovrastima il valore di $\langle P_{UF} \rangle$, mentre sottostima K_f .

2.1.2 SVILUPPO DEL MODELLO

Una volta assunto che il profilo della pressione osmotica $\Delta\pi$ non può essere lineare, si può procedere con la costruzione del modello.

Per semplicità, si consideri il letto del capillare glomerulare come un singolo tubo di area S e lunghezza L , come in figura 2.2.

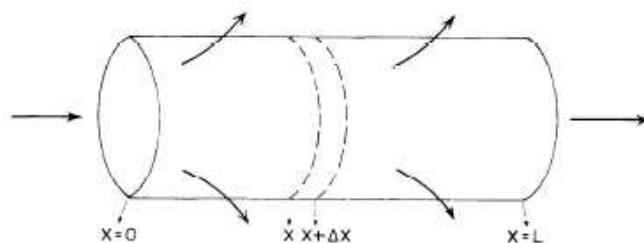


FIG. 2. Idealized glomerular capillary bed.

Figura 2.2

Per il calcolo della pressione oncologica è stata usata l'equazione di Landis e Pappenheimer, che permette di esprimere la pressione π come una funzione cubica della concentrazione di proteine.

Nella presente discussione, però, viene approssimata ad un'equazione quadratica in quanto ciò permette di semplificare i calcoli, ottenendo comunque dei dati realistici:

$$\pi = a_1 C + a_2 C^2$$

Equazione 2.4

Nell'equazione, C è la concentrazione delle proteine del plasma, mentre a_1 e a_2 sono costanti trovate da un'ottimizzazione ai minimi quadrati dai risultati di Landis e Pappenheimer.

Se si considera ora la figura 2.2, il bilancio di materia tra x e $x + \Delta x$ dà la seguente espressione per la conservazione della massa

$$\frac{dQ}{dx} = -\left(\frac{Sk}{L}\right)P_{UF}, \quad Q(0) = Q_0$$

Equazione 2.5

Dove Q è la portata volumetrica di plasma nel capillare ed S è la superficie totale del tubo. Tuttavia, è molto più conveniente lavorare direttamente con la concentrazione delle proteine, che è legata alla portata volumetrica nel seguente modo:

$$C = \frac{m}{Q}, \quad \frac{dQ}{dx} = -\frac{m}{C^2} \frac{dC}{dx}$$

Equazione 2.6

Dove m è la portata di massa delle proteine, che è costante.

Se si sostituisce l'equazione 2.6 nell'equazione 2.5 e adimensionalizzandola con L, C_{AA} e una pressione di riferimento ΔP_R , si ottiene:

$$\frac{dC^*}{dx^*} = \left(\frac{kS\Delta P_R}{Q_0}\right) C^{*2} \frac{P_{UF}}{\Delta P_R}, \quad C^*(0) = 1$$

Equazione 2.7

Con C^* e x^* che sono rispettivamente la concentrazione delle proteine e la distanza nella forma adimensionale, mentre Q_0 è la portata di plasma iniziale.

Inoltre, il prodotto $k*S$ equivale al coefficiente di filtrazione K, usato nell'equazione 4.

Sostituendo l'espressione adimensionale appena ottenuta per PUF nell'equazione 8 si ottiene:

$$\frac{dC^*}{dx^*} = FC^{*2} \left(\frac{\Delta P}{\Delta P_R} - A_1 C^* - A_2 C^{*2} \right),$$

$$C^*(0) = 1$$

Equazione 2.8

Dove:

$$F = \frac{kS\Delta P_R}{Q_0} = \frac{K_f \Delta P_R}{Q_0} \quad \text{Equazione 2.9a}$$

$$A_1 = \frac{a_1 C_{AA}}{\Delta P_R} \quad \text{Equazione 2.9b}$$

$$A_2 = \frac{a_2 C_{AA}^2}{\Delta P_R} \quad \text{Equazione 2.9c}$$

Una conoscenza dei valori di $\Delta P(x)$ e dei parametri F , A_1 e A_2 è tutto ciò che è necessario per ottenere un profilo di concentrazioni.

Il flusso nei capillari richiede che ci sia almeno una piccola caduta di pressione assiale e, poiché P_T è ipotizzata indipendente da x , consegue che ΔP diminuisce con la distanza x .

Si può ipotizzare che la caduta di pressione sia sufficientemente piccola e che ΔP possa essere approssimata da una costante da cui viene sottratto un piccolo termine di correzione lineare. Sia:

$$\Delta P = \Delta P_R (1 - \epsilon (x^* - 1/2))$$

Equazione 2.10

dove ϵ è un numero positivo molto piccolo.

Sostituendo allora l'equazione 2.10 per ΔP nell'equazione 2.8, si ottiene la forma finale dell'equazione per C^* , ossia:

$$\text{Equazione 2.11} \quad \frac{dC^*}{dx^*} = FC^{*2} (1 - A_1 C^* - A_2 C^{*2} - \epsilon (x^* - 1/2)),$$

$$C^*(0) = 1$$

I parametri A_1 e A_2 possono essere determinati direttamente dai dati disponibili. La caduta di pressione ϵ si sa solo essere piccola e si assumerà avere valori tra 0 e 0.10.

Il parametro F contiene il coefficiente di filtrazione, sconosciuto, del quale non si può calcolare un singolo valore dalle quantità misurate. Tuttavia, esso può essere calcolato una volta noti i parametri A_1 , A_2 e C^*_{EA} .

2.1.3 MODELLO CON PROFILO COSTANTE DI ΔP

Come già discusso, ΔP nei glomeruli dei topi sembra essere relativamente costante.

Si può supporre che, se i cambiamenti di ΔP sono abbastanza piccoli, i suoi effetti su concentrazione e pressione osmotica siano trascurabili.

In realtà per il processo di filtrazione renale non vale la precedente affermazione, ma può essere utile in ogni caso risolvere l'equazione 2.11 ponendo $\epsilon = 0$, ossia considerando un profilo costante di ΔP . Si ottiene quindi l'equazione da risolvere nella forma:

$$\frac{dC^*}{dx^*} = FC^{*2} (1 - A_1 C^* - A_2 C^{*2}),$$

$$C^*(0) = 1$$

Equazione 2.12

La quantità tra parentesi è la forma adimensionale di P_{UF} , la quale raggiunge il valore nullo come $\Delta\pi$ raggiunge ΔP .

Dall'osservazione dell'equazione ottenuta, si nota che la pendenza della curva di concentrazione inizierà con un valore positivo massimo per poi diminuire gradualmente, dando luogo ad un profilo simile alla linea tratteggiata nella figura 2.1.

Un'importante conseguenza di questa equazione è che per una lunghezza finita del capillare, C^* non potrà mai raggiungere un valore tale per cui $\Delta\pi = \Delta P$. La curva di $\Delta\pi$ può infatti avvicinarsi a quella di ΔP , ma le due non possono intersecarsi.

La soluzione dell'equazione 2.12 dà:

$$\frac{A_1}{2} \ln \left| \frac{C^{*2}}{1 - A_1 C^* - A_2 C^{*2}} \right| - \frac{1}{C^*} + \left(\frac{A_1^2 + 2A_2}{2\sqrt{A_1^2 + 4A_2}} \right) \ln \left| \frac{\sqrt{A_1^2 + 4A_2 + A_1 + 2A_2 C^*}}{\sqrt{A_1^2 + 4A_2 - A_1 - 2A_2 C^*}} \right| = Fx^* + I$$

Equazione 2.13

Con I una costante di integrazione.

I valori di A_1 , A_2 e C^*_{EA} sono stati misurati per 5 topi, mentre sono stati calcolati i valori di K_f e $\langle P_{UF} \rangle$.

Animal No.	K_f^a (Linear)	K_f^a (Nonlinear)	$\langle P_{UF} \rangle^b$ (Linear)	$\langle P_{UF} \rangle^b$ (Nonlinear)
1	0.024	0.024	22	22
2	0.073	0.15	7.4	3.7
3	0.037	0.072	11	5.8
4	0.030	0.032	10	9.6
5	0.074	0.081	6.7	6.1
Mean	0.048	0.072	11	9.4

Tali risultati vengono riportati nella tabella 2.1, in cui si svolge anche un confronto con i dati ottenuti considerando un profilo lineare di $\Delta\pi$.

Tabella 2.1

Osservando i valori riportati nella tabella, si può notare che il profilo lineare di $\Delta\pi$ sovrastima $\langle P_{UF} \rangle$ con una media del 21%, mentre sottostima K_f di circa il 33%. Solo in uno dei topi su cui sono state svolte le misurazioni le stime non differiscono.

A questo punto, si può definire un ulteriore parametro, detto "rapporto di equilibrio" R , come indice delle relative grandezze di $\Delta\pi$ e ΔP nel sangue che lascia il glomerulo:

$$R = \frac{\Delta\pi}{\Delta P}$$

Equazione 2.14

Allora, le ipotesi su cui si basa l'equazione 2.12, limitano l'utilità di tale equazione solo nei casi in cui si verifica $R < 1$.

Ciò è chiaramente non soddisfacente, in quanto per 20 dei 43 animali studiati si verifica $R > 1$.

In ogni caso, aggiungendo una piccola ma non trascurabile caduta di pressione assiale nel modello, è possibile soddisfare entrambe le classi di osservazione e le condizioni idrodinamiche del flusso di sangue.

2.1.4 MODELLO CON CADUTA DI PRESSIONE

L'ipotesi di un ΔP costante combinato sia con un profilo lineare che non lineare di $\Delta\pi$ non riproduce adeguatamente un capillare in cui la pressione netta di filtrazione P_{UF} decresce fino a zero.

L'ipotesi di un $\Delta\pi$ lineare non è coerente con le aspettative di una più rapida pressione di filtrazione all'inizio del capillare, mentre il profilo di $\Delta\pi$ ottenuto dall'equazione 2.12 non rende i casi in cui si osserva $R > 1$.

È quindi chiaro che i cambiamenti di ΔP non siano trascurabili.

Prima di risolvere l'equazione per $\epsilon > 0$, si può affermare che un capillare che ha una caduta di pressione assiale diversa da zero presenta determinate caratteristiche:

- (a) Se in un certo punto lungo il capillare si ha $\Delta\pi = \Delta P$, allora $d\Delta\pi/dx = 0$ in quel punto;
- (b) Dopo l'intersezione tra le curve di $\Delta\pi$ e di ΔP , $\Delta\pi$ non può superare di molto ΔP , poiché il risultante riflusso nel capillare diluirebbe le proteine e abbasserebbe nuovamente $\Delta\pi$;
- (c) Le curve di $\Delta\pi$ e di ΔP possono intersecarsi solo una volta. Una seconda intersezione richiederebbe che $d\Delta\pi/dx = 0$, che significherebbe che $d\Delta P/dx > 0$ in alcune regioni, che è impossibile.

I calcoli per risolvere l'equazione finale sono stati svolti con un computer digitale IBM 360/67.

I profili delle pressioni e della concentrazione delle proteine sono state calcolate per una varietà di valori di A_1 , A_2 , F e ϵ .

Poiché F e ϵ sono parametri che non si possono ottenere direttamente dai dati disponibili, i risultati più interessanti sono stati ottenuti variando F e ϵ , mantenendo costanti gli altri tre parametri.

Nelle figure 2.3 e 2.4, è illustrata la dipendenza dei profili di pressione osmotica da F , che contiene al suo interno il coefficiente di filtrazione, per una caduta di pressione assiale di 0.7 mmHg ($\epsilon = 0.02$, $\Delta P_R = 35.3$ mmHg).

La curva di $\Delta\pi$ si avvicina a ΔP più rapidamente per valori più elevati di F .

Aumentare F oltre un certo valore critico, porta le curve ad intersecarsi prima nel capillare ma, in tutti questi casi, $\Delta\pi$ rimane maggiore di ΔP .

Mentre per piccoli valori di F , corrispondenti a punti lontani dall'equilibrio delle pressioni di filtrazione, i profili di $\Delta\pi$ sono essenzialmente lineari. Più il valore di F aumenta, e più $\Delta\pi$ si allontana dalla linearità e i valori di π_{EA} convergono ad un valore leggermente maggiore di ΔP .

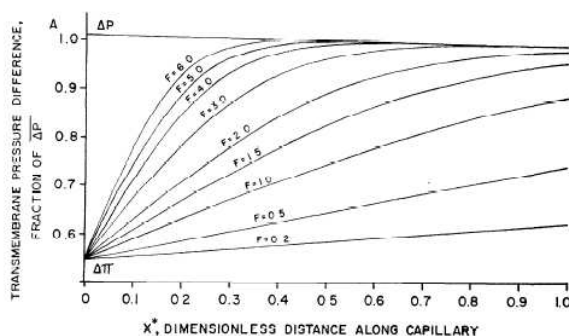


Figura 2.3

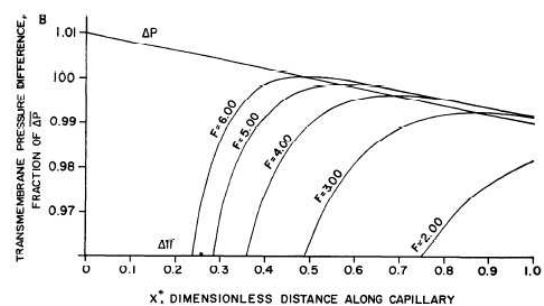


Figura 2.4

La media delle pressioni guida di ultrafiltrazione sono proporzionali alle aree tra $\Delta\pi$ e ΔP nella figura e si nota come $\langle P_{UF} \rangle$ diminuisca all'aumentare di F .

Riferimenti all'equazione 10a mostrano che per un dato ΔP_R , $\langle P_{UF} \rangle$ diminuisce all'aumentare della permeabilità idraulica o della superficie di filtrazione disponibile (K_f) e aumenta con la portata di

plasma iniziale nel capillare glomerulare (Q_0).

TABLE 3. Degree of equilibration as a function of ϵ ($F = 2.00$, $A_1 = 0.268$, $A_2 = 0.280$)

ϵ	R	π^*_{EQ}	C^*_{EA}	C_{EA}
0.00	0.987		1.459	8.46
0.02	0.992		1.454	8.43
0.05	0.998		1.446	8.39
0.10	1.010	0.88	1.433	8.31

See footnotes of Table 2.

Tabella 2.3

La tabella 2.3, invece, mostra gli effetti delle variazioni di ϵ da 0 a 0.10 (quest'ultimo valore corrisponde ad una caduta di pressione di 3.5 mmHg). Valori più elevati di ϵ portano più velocemente all'equilibrio causando una diminuzione più rapida di ΔP .

Quando R è vicino all'unità, Q_0 può essere raddoppiato o dimezzato con quasi nessun cambiamento di C^*_{EA} .

In questo regime, cambiamenti di SNGFR dovrebbero essere proporzionali a cambiamenti del flusso del plasma. Per R non vicino all'unità, un aumento di Q_0 causerebbe una notevole diminuzione di C^*_{EA} , e SNGFR dipenderebbe meno fortemente da Q_0 .

2.2 EFFETTI DI ALTERAZIONI SELETTIVE DEI PRINCIPALI DETERMINANTI DELLA SNGFR:

I 4 principali determinanti della filtrazione glomerulare a livello del singolo nefrone, come si può dedurre anche dal modello presentato, sono K_f , la differenza di pressione transcapillare idraulica (ΔP), la pressione oncotica capillare iniziale (π_A), e il flusso plasmatico glomerulare iniziale (Q_A) [4]. La GFR del singolo nefrone, può essere influenzato da alterazioni in ciascuno dei quattro principali determinanti dell'ultrafiltrazione. Questi effetti possono essere espressi in un modello matematico, che aiuta a illustrare gli effetti previsti di ogni cambiamento sul SNGFR. I valori normali sono indicati con una linea tratteggiata in ciascun grafico.

DIFFERENZA DI PRESSIONE IDRAULICA TRANSCAPILLARE: ΔP

Finché ΔP non supera π_A , non si verificherà alcuna filtrazione (Figura 2.4) [4].

Una volta che la pressione idraulica supera quella oncotica, allora la filtrazione aumenta, con un aumento di ΔP . Tale relazione non è lineare perché aumenti di ΔP sono associati ad una maggiore filtrazione del fluido all'inizio del capillare e a un aumento più rapido di $\Delta \pi$, anche se non sufficiente a compensare interamente l'aumento di ΔP .

Tuttavia, a causa dell'aumento compensatorio della pressione oncotica e perché le alterazioni di ΔP di circa >10 mmHg in condizioni fisiologiche sono insolite, cambiamenti in ΔP generalmente comportano modifiche relativamente minori in SNGFR.

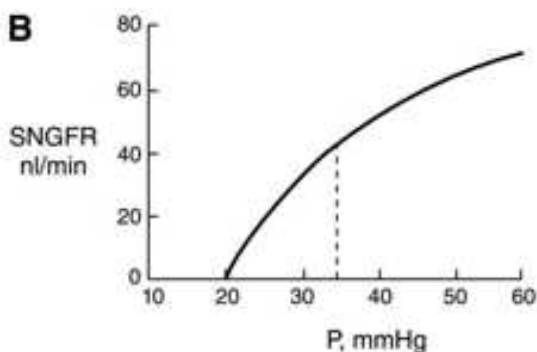


Figura 2.4

PRESSIONE ONCOTICA

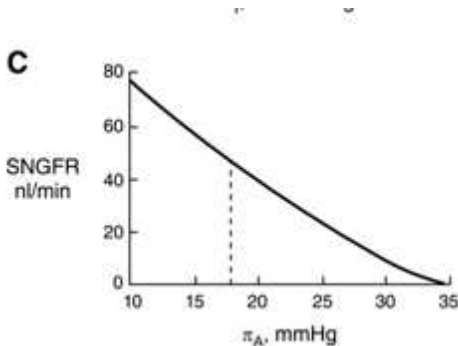


Figura 2.5

Si prevede che SNGFR vari inversamente con i cambiamenti selettivi in π_A [4].

Questo perché un aumento della pressione oncologica porta ad una riduzione di P_{UF} e di conseguenza della SNGFR.

Comunque, cambiamenti di π_A non sembrano essere un fattore importante nella regolazione fisiologica della filtrazione glomerulare. Per prima cosa perché la concentrazione delle proteine del plasma è relativamente stabile, eccetto che per stati di malattia

che ne alterano la produzione o c'è una degradazione o perdita di proteine del plasma. Inoltre, i cambiamenti nella concentrazione delle proteine plasmatiche nei mammiferi sono associati ad alterazioni reciproche e compensative di K_f , tali per cui il GFR è spesso invariato.

FLUSSO DEL PLASMA GLOMERULARE

Poiché il filtrato glomerulare è essenzialmente privo di proteine plasmatiche più grandi, la conservazione della massa richiede che la quantità totale di proteine che entrano nel capillare sia uguale alla quantità che ne esce, che è espressa matematicamente nell'Equazione 2.15 [4]:

$$Q_A C_A = Q_E C_E$$

Equazione 2.15

Dove Q_A e Q_E sono rispettivamente il flusso di plasma dell'arteriola afferente ed efferente e C_A e C_E sono le rispettive concentrazioni di proteine plasmatiche del sangue arteriolare.

L'equazione 2.15 può essere riscritta come:

$$Q_A C_A = (Q_A - SNGFR) C_E$$

Equazione 2.16

che può essere riorganizzato come segue (Equazione 4):

$$SNGFR = \left(1 - \frac{C_A}{C_E}\right) Q_A$$

Equazione 2.17

Sebbene la relazione tra la concentrazione di proteine plasmatiche C e la pressione oncologica π non è lineare, l'equazione precedente è approssimativamente uguale alla seguente:

$$SNGFR = \left(1 - \frac{\pi_A}{\pi_E}\right) Q_A$$

Equazione 2.18

Poiché in condizioni di equilibrio di pressione di filtrazione $\pi_E = \Delta\bar{P}$, si avrà come segue:

$$SNGFR = \left(1 - \frac{\pi_A}{\Delta\bar{P}}\right) Q_A \quad \text{Equazione 2.19}$$

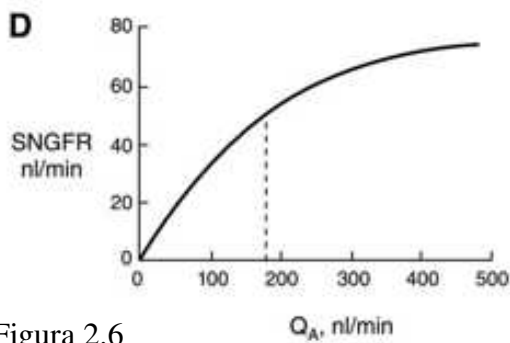


Figura 2.6

Perciò, se π_A e ΔP sono mantenute costanti, SNGFR varierà direttamente con Q_A .

Questa relazione può anche essere compresa graficamente esaminando la Figura 2.6.

All'aumentare della portata del plasma, ci sarà meno tempo di contatto tra il plasma che scorre attraverso il capillare e qualsiasi punto lungo la rete capillare. In tal caso, per un dato gradiente di pressione in un dato punto, meno

fluido lascerà il capillare come filtrato.

Di conseguenza, il profilo della pressione oncotica verrà spostato verso il basso e verso destra.

Il punto di equilibrio viene spostato più vicino all'estremità efferente del capillare, determinando un aumento della P_{UF} e di SNGFR.

D'altra parte, una volta che il Q_A è sufficientemente ampio, si verificherà uno squilibrio, portando a una dipendenza sempre minore del SNGFR dai cambiamenti del Q_A . Infatti, per gli animali o in condizioni che sono lontane dall'equilibrio, non si prevede che i cambiamenti nel Q_A abbiano effetti importanti sul SNGFR.

COEFFICIENTE DI FILTRAZIONE GLOMERUALRE

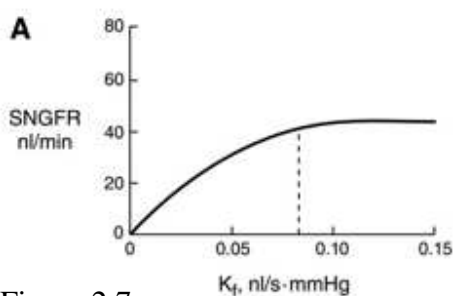


Figura 2.7

In condizioni di equilibrio della pressione di filtrazione, che sono tipicamente presenti quando il Q_A è da normale a basso, le riduzioni di K_f non influenzeranno SNGFR [4].

Piuttosto, poiché meno fluido esce dal capillare in ogni punto lungo la rete, la curva della pressione oncotica viene spostata verso il basso e verso destra, spostando il punto di equilibrio più vicino all'estremità del capillare.

Questo cambiamento nel profilo della pressione oncotica comporta un aumento dell'area tra ΔP e $\Delta\pi$, che equivale a un aumento della pressione netta media di ultrafiltrazione per l'intera rete P_{UF} .

Questo aumento di P_{UF} esattamente si oppone e compensa la diminuzione di K_f , con conseguente costanza di SNGFR. Una volta che K_f è ridotto abbastanza da produrre disequilibrio, tipicamente di $\geq 50\%$, ulteriori riduzioni di K_f saranno associate a cali di SNGFR. Poiché K_f è il prodotto della superficie disponibile per la filtrazione e la conducibilità idraulica, le riduzioni di entrambi possono influenzare K_f .

Riduzioni della superficie glomerulare possono verificarsi nelle malattie glomerulari, come la nefropatia membranosa o fisiologicamente, come risultato di vasocostrittori.

2.3 CONSIDERAZIONI SUL MODELLO PRESENTATO

In seguito agli studi e ai ragionamenti svolti, si può affermare che il modello che presenta caduta di pressione assiale è l'unico che descrive in maniera fisicamente ragionevole i profili di pressione ed è coerente con le osservazioni sperimentali sulla pressione di filtrazione all'equilibrio, mentre l'ipotesi di un ΔP costante fornisce risultati ragionevoli solo nei casi in cui $\Delta\pi$ sia minore di ΔP .

Il modello con caduta di pressione assiale è quindi valido per tutti i valori del rapporto di equilibrio R , mentre quello con ΔP costante è applicabile solo per $R < 1$.

L'ipotesi di un $\Delta\pi$ lineare permette di stimare un valore minimo di K_f e un valore massimo di $\langle P_{UF} \rangle$. Infine, la GFR di un singolo nefrone è legata alla portata capillare del plasma e alla concentrazione delle proteine dalla seguente equazione:

$$SNGFR = Q_0 \left(1 - \frac{1}{C_{EA}^*} \right)$$

Equazione 2.20

CAPITOLO 3

Tenendo presente le conoscenze estese che nel campo dell'ingegneria idraulica si hanno sui processi di filtrazione ambientali, si può facilmente supporre che l'anello debole del modello presentato sia nella quantificazione efficace del coefficiente di filtrazione in un dato soggetto. La determinazione di tale parametro può essere complicata per diversi motivi e il suo valore può variare significativamente tra gli individui a causa di fattori come l'età, il sesso, la massa corporea e la salute generale. Questa variabilità rende difficile stabilire un valore "normale" per tutti. È stato quindi svolto un lavoro di ricerca nella letteratura clinica volto a individuare il valore da attribuire al coefficiente di filtrazione e valutare in che misura le differenze di sesso e di condizione fisiopatologica incidano sul dato parametro.

Per quanto riguarda le ricerche svolte, risulta evidente che i ricercatori del settore non hanno posto particolare attenzione su come il sesso possa influenzare in modo significativo le condizioni di salute e di malattia degli individui, in quanto nei lavori analizzati, non si fa riferimento a questo importante fattore.

3.1 DETERMINAZIONE DEL COEFFICIENTE DI ULTRAFILTRAZIONE NEI DISPOSITIVI DI DIALISI

Come anticipato precedentemente, il coefficiente di filtrazione è un parametro difficile da calcolare, ma nonostante ciò è determinante nel processo di filtrazione e, proprio per questo motivo, non può essere trascurato anche nella costruzione di dispositivi di dialisi.

Il coefficiente di filtrazione nei dispositivi di dialisi è una misura che descrive la capacità del filtro dializzatore di permettere il passaggio selettivo di sostanze attraverso di esso durante il processo di dialisi. Esso è importante perché influisce sulla efficienza della rimozione delle tossine e dei rifiuti dal sangue del paziente durante il trattamento di dialisi.

Il coefficiente di filtrazione è solitamente espresso in termini di clearance, che rappresenta il volume di sangue pulito da una sostanza specifica (come creatinina o urea) in un determinato periodo di tempo durante la dialisi. Esso dipende da diversi fattori, tra cui la dimensione dei pori del filtro dializzatore, la pressione del sangue nel dispositivo di dialisi e la composizione delle molecole presenti nel sangue del paziente.

Un filtro dializzatore efficace dovrebbe avere un coefficiente di filtrazione ottimale per rimuovere efficacemente le sostanze indesiderate dal sangue, ma allo stesso tempo dovrebbe evitare il passaggio di sostanze vitali necessarie per il corpo. Il monitoraggio e il controllo accurato del coefficiente di filtrazione sono essenziali per garantire che il trattamento di dialisi sia sicuro ed efficace per il paziente.

Gli operatori sanitari regolano spesso la pressione del sangue e altri parametri durante la dialisi per ottenere il coefficiente di filtrazione desiderato in base alle esigenze del paziente.

Sono stati sviluppati diversi metodi per calcolare il coefficiente di filtrazione più adatto, volti a semplificare il più possibile la questione e ad eliminare la probabilità di errori [7].

Il sistema più semplice è considerare un coefficiente globale, uguale per tutto il sistema, poiché è di fatto impossibile tenere conto delle variazioni possibili in ogni punto del dispositivo.

Per questo si considera il parametro G_{KD-UF} in cui G sta per globale e D per dialisi.

Si misura come segue:

$$G_{KD-UF} = \frac{Q_{UF}}{TMP}$$

In cui Q_{UF} (in mL/h) è il flusso di ultrafiltrazione totale fornito dalla macchina per dialisi TMP (in mmHg) è la pressione risultante del sistema che incorpora le misurazioni delle pressioni alle diverse parti del sistema (ingresso sangue, uscita sangue, ingresso dializzato e uscita del dializzato). È una misura semplice che racchiude tutte le modifiche che avvengono all'interno del dializzatore, senza conoscere il proprio individuo valori, in una misura globale.

VARIAZIONI DI gK_{D-UF}

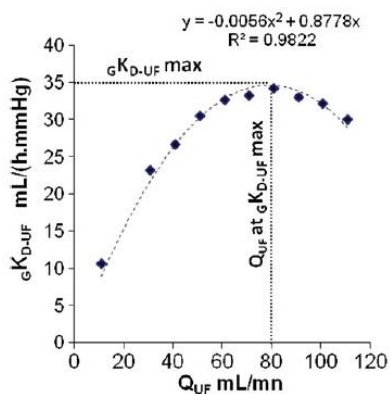


Figura 3.1

Se si aumenta in modo controllato il parametro Q_{UF} , si può notare come i valori ottenuti di gK_{D-UF} seguano una funzione parabolica [7].

Pertanto, gK_{D-UF} non è una costante; varia all'aumentare del Q_{UF} , aumentando prima, fino a il vertice della parabola o valore massimo di gK_{D-UF} e decrescente successivamente se il Q_{UF} è ancora aumentato.

3.2 IL COEFFICIENTE DI FILTRAZIONE NEI CASI DI NEFROPATIA MEMBRANOSA

Come evidenziato nel capitolo 2, le malattie renali possono influenzare il coefficiente di filtrazione renale in modo significativo.

Nel presente lavoro di ricerca sono stati analizzati pazienti affetti da nefropatia membranosa, con lo scopo di determinare quali siano i fattori, con particolare attenzione al coefficiente di filtrazione, che portano a problemi nella filtrazione del sangue e all'accumulo di proteine e altre sostanze nel sangue e nell'urina [6].

La Nefropatia Membranosa (NM), detta anche glomerulo nefrite, è una malattia autoimmune. La causa di questa malattia, sebbene non sia certa, è da ricondursi alla produzione di anticorpi anomali (auto-anticorpi) da parte di cellule che in teoria dovrebbero proteggere l'organismo dalle infezioni. Questi anticorpi attaccano i glomeruli renali, riconoscendoli per errore come estranei, e si depositano sulla loro membrana basale, facendola risultare ispessita.

L'infiammazione che ne deriva può danneggiare i reni alterandone la corretta capacità di filtraggio. Questa condizione porta ad un pericoloso accumulo nell'organismo di liquidi, sali minerali e tossine, accumulo considerato una delle principali cause di sindrome nefrosica non diabetica negli adulti.

L'incidenza mondiale complessiva della nefropatia membranosa è di circa 1 su 100.000, mentre il rapporto maschi-femmine è 2:1.

L'esordio e le prime fasi di questa malattia sono associate alla depressione della velocità di filtrazione glomerulare e lo studio presentato in questo capitolo ha dimostrato che questo fenomeno è una conseguenza della depressione del coefficiente di ultrafiltrazione (K_f).

METODI DI RICERCA

Lo studio si è svolto su una popolazione di 34 pazienti adulti con una sindrome nefrotica e una diagnosi istopatologica di nefropatia membranosa. I pazienti variavano in età dai 17 ai 71 anni e di essi 22 erano uomini.

Sono stati analizzati inoltre dati raccolti da due gruppi di individui sani per utilizzarli come parametri di controllo.

Il gruppo di controllo 1 era composto da 130 volontari sani. La loro età variava tra i 18 e gli 80 anni, di cui 89 erano uomini.

Il gruppo di controllo 2 era composto da 19 donatori viventi di trapianto di rene. La loro età variava tra 23 e 48 anni e 11 erano uomini.

I dati sono stati raccolti attraverso diverse tecniche che verranno in seguito illustrate.

VALUTAZIONI FISILOGICHE

Le valutazioni fisiologiche si sono svolte attraverso il prelievo di sangue e urina e hanno permesso la misurazione della velocità di filtrazione glomerulare (GFR), del flusso plasmatico renale e della pressione oncotica (π_A).

Grazie alla raccolta di questi dati è stato possibile calcolare il coefficiente di ultrafiltrazione K_f dei due reni usando il modello matematico proposto da Deen e illustrato nel capitolo 2.

I parametri dati in input includono i valori misurati della GFR, il flusso del plasma renale, la pressione oncotica π_A e anche un valore assunto per la differenza di pressione idraulica transcappillare ΔP . Quest'ultima quantità non può essere misurata direttamente negli umani.

Comunque, è stato stimato un valore di ΔP prossimo a 40 mmHg nei reni umani sani ed è stato assegnato questo valore sia ai soggetti sani di controllo, che a quelli affetti da MN.

In ogni caso, per tenere conto dell'effetto di possibili variazioni di ΔP nei pazienti che presentano NM (che sono soggetti anche ad ipertensione arteriosa), è stata eseguita un'analisi di sensibilità, ripetendo tutti i calcoli su un ipotetico intervallo P (da 35 a 45 mmHg) che racchiude il valore di controllo presunto di 40mmHg.

RISULTATI DELLE VALUTAZIONI FISILOGICHE

Tutti i risultati sono riportati come media \pm SD oppure la mediana.

Table 1. *Physiological data*

	Normal	Moderate MN	Severe MN
GFR, $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^2$	101 \pm 17	83 \pm 15	29 \pm 11
RPF, $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^2$	566 \pm 128	806 \pm 188*	504 \pm 382†
Filtration fraction	0.18 \pm 0.03	0.11 \pm 0.03*	0.07 \pm 0.03*†
π Afferent arteriole, mmHg	24.4 \pm 2.4	15.2 \pm 3.9*	11.2 \pm 3.3*†
π Glomerular capillary, mmHg	27.1 \pm 2.6	16.2 \pm 4.2*	11.7 \pm 3.6*†
MAP, mmHg	90 \pm 9.5	102 \pm 14*	111 \pm 15*‡
K_{f40} , $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{mmHg}^{-1}$	11.0 \pm 5.7	3.7 \pm 0.9*	1.1 \pm 0.5*†

Tabella 3.1

Come mostrato nella Tabella 3.1 si può notare che la velocità di filtrazione glomerulare nei soggetti sani è di $101 \pm 17 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{m}^2$, una misura che si discosta di poco dai soggetti con NM

moderata ($83 \pm 15 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^2$), ma presenta un distacco notevole dai casi gravi ($29 \pm 11 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^2$).

Inoltre, nei casi di NM moderata, la GFR tende ad essere leggermente depressa, ma la velocità del corrispondente flusso plasmatico renale (RPF) è elevata ($806 \pm 188 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^2$).

Al contrario, la marcata depressione della GFR nei soggetti con NM grave, non è associata ad una depressione significativa della velocità del flusso plasmatico, che mantiene un valore molto vicino a quello dei soggetti di controllo.

Di conseguenza, si può concludere che non sono i cambiamenti del flusso plasmatico renale a determinare la riduzione della GFR, bensì i parametri responsabili sono da ricercare altrove.

È possibile inoltre osservare una depressione netta della pressione oncologica lungo i capillari glomerulari (π_{GC}) che passa da $27.1 \pm 2.6 \text{ mmHg}$ dei soggetti di controllo a 16.2 ± 4.2 dei soggetti con NM moderata. Si può dedurre che la depressione di π_{GC} aumenti la pressione netta di ultrafiltrazione di 10 e 14 mmHg rispettivamente nei gruppi moderato e grave, essendo essa la forza che si oppone alla formazione del filtrato.

Perciò è necessario considerare una depressione di ΔP e/o di K_f per spiegare l'ipofiltrazione osservata.

Nel tentativo di stimare l'entità dell'effetto attribuibile alla depressione del K_f , è stato inizialmente assunto un valore di ΔP normale di 40 mmHg. Inoltre, con i valori misurati della GFR e del flusso di plasma renale, il modello matematico di Deen et al ha fornito un valore del coefficiente di filtrazione per i due reni di $11.0 \pm 5.7 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1}$ nei soggetti sani.

Successivamente è stata svolta un'analisi di sensibilità per stimare l'influenza di ΔP su K_f per ciascun grado di NM.

I valori calcolati indicano che K_f è depresso in casi di nefropatia membranosa indipendentemente dal valore effettivo di P all'interno di questo intervallo. Poiché la pressione arteriosa era elevata in nei casi di NM (Tabella 1), deduciamo che è probabile che ΔP resti elevata e che l'ipofiltrazione sia dovuta esclusivamente ad una depressione del coefficiente di filtrazione K_f .

ANALISI MORFOMETRICHE

Un'analisi morfometrica è lo studio quantitativo e comparativo delle forme degli organismi viventi. Per le analisi svolte sui glomeruli, è stato utilizzato un sistema informatico composto da videocamera e monitor e un microscopio. Grazie a questi strumenti è stato possibile determinare le principali caratteristiche d'interesse.

Per ciascuna sezione di tessuto corticale analizzata, è stata calcolata la percentuale di glomeruli sclerotici e il volume glomerulare attraverso la formula:

$$V_G = \frac{\beta}{d} (A_G)^{\frac{3}{2}} (f_s)$$

Equazione 3.1

Dove A_G è la sezione media del glomerulo, β è un coefficiente di forma adimensionale (vale 1,38 per le sfere), d è un coefficiente di distribuzione delle dimensioni, utilizzato per adattarsi alle variazioni delle dimensioni glomerulari e infine f_s è un fattore di correzione.

Attraverso le analisi morfometriche è stato calcolato il coefficiente di filtrazione di un singolo

nefrone, con una procedura diversa rispetto a quella eseguita dalle analisi fisiologiche. Si ha che l'area totale della superficie di filtrazione in un singolo glomerulo vale:

$$S = S_V \times V_G$$

Equazione 3.2

Con S_V e V_G , rispettivamente, la densità di filtrazione superficiale e il volume glomerulare. La permeabilità idraulica intrinseca della parete del capillare glomerulare (k) è stata stimata invece dalla frequenza della fessura di filtrazione (FSF) e dallo spessore della membrana basale. La parete capillare è costituita da un gran numero di unità strutturali ripetitive, ciascuna delle quali si basa su una singola fessura di filtrazione. La larghezza di tale unità strutturale (W) è calcolata dalla FSF da

$$W = \frac{2}{\pi} \times \frac{1}{FSF}$$

Equazione 3.3

Dove $2/\pi$ è un fattore stereologico che tiene conto del casuale angolo di sezionamento. Considerando la parete capillare come un sistema di resistenze in serie, la permeabilità idraulica totale è calcolata dalla permeabilità di ciascuno strato componente da:

$$k = \left(\frac{1}{k_{en}} + \frac{1}{k_{bm}} + \frac{1}{k_{ep}} \right)^{-1}$$

Equazione 3.4

Che sono rispettivamente permeabilità dell'endotelio, della membrana basale e dell'epitelio. Molti dei parametri strutturali necessari non sono stati misurati per la parete capillare glomerulare umana, rendendo necessaria la sostituzione dei corrispondenti valori derivati dai topi. I valori derivati da studi precedenti sul ratto e utilizzati nel calcolo del modello includono la permeabilità dell'endotelio (k_{en} , $2.0 \times 10^{-7} \text{ m}^3 \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{Pa}^{-1}$) e del diaframma a fessura (k_s , $7.9 \times 10^{-8} \text{ m}^3 \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{Pa}^{-1}$), l'ampiezza del diaframma della fessura di filtrazione (W_s , 41 nm). La permeabilità dello strato epiteliale invece è stata calcolata usando

$$k_{ep} = \epsilon_s k_s = \frac{W_s}{W} k_s$$

Equazione 3.5

Con ϵ che è la frazione dell'area di membrana basale occupata dalla fessura di filtrazione e W_s l'ampiezza della fessura. Infine, il coefficiente di filtrazione del singolo nefrone è stato calcolato dal prodotto tra l'area di superficie di filtrazione (s) e la permeabilità idraulica locale delle pareti del capillare glomerulare. Inoltre, il numero di glomeruli funzionanti nei due reni è stato stimato come il rapporto

$$N_g = \frac{2 \text{ kidney } K_f}{\text{single_nephron } K_f}$$

Equazione 3.6

RISULTATI DELLE ANALISI MORFOMETRICHE

I risultati delle analisi morfometriche sono riassunti in tabella e ancora riportati come media \pm SD:

Table 2. *Morphometric analysis*

	Normal	Moderate MN	Severe MN
Global sclerosis, %	2 \pm 4	8 \pm 13	8 \pm 13
Fractional interstitial area, %	14 \pm 4	19 \pm 6	27 \pm 13*†
Glomerular volume, $\mu\text{m}^3 \times 10^6$	2.3 \pm 0.8	4.5 \pm 1.4*	5.1 \pm 1.4*
Surface density, $\mu\text{m}^2/\mu\text{m}^3$	0.14 \pm 0.03	0.09 \pm 0.03*	0.09 \pm 0.02*
GBM thickness, nm	403 \pm 62	817 \pm 215*	752 \pm 237*
Filtration slit frequency, #/mm	1,324 \pm 183	502 \pm 191*	367 \pm 238*

Tabella 3.2

La prima scoperta degna di nota è che, nonostante le notevoli differenze nella GFR e nella capacità di filtrazione dei due reni (K_f) tra casi di nefropatia membranosa moderata e grave, la morfologia glomerulare quantitativa era simile nei due gradi di lesione.

Anche la percentuale media di sclerosi globale era simile in ciascun grado di lesione, così come la prevalenza di pazienti con sclerosi globale (Figura 3.2)

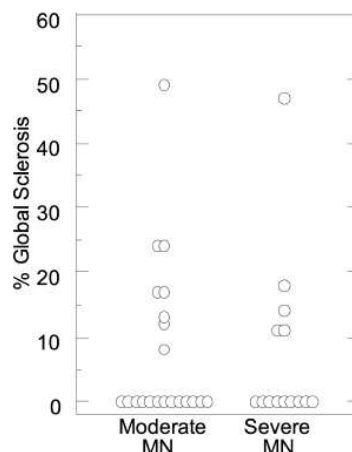


Figura 3.2

Inoltre, lo spessore della membrana basale risulta raddoppiato, un fenomeno che si prevede riduca la permeabilità idraulica, dato il fatto che quasi tutta la resistenza al flusso transcapillare dell'acqua è esercitata da membrana basale glomerulare e dai diaframmi alla base delle fessure di filtrazione epiteliale.

Successivamente è stato calcolato il K_f del singolo nefrone per ciascun individuo dal prodotto della superficie di filtrazione e della permeabilità idraulica. La determinazione del K_f del singolo nefrone dai dati morfometrici è completamente indipendente dalla sua determinazione fisiologica.

È quindi interessante che sia emersa una sorprendente disparità tra il K_f calcolato di un singolo nefrone e il K_f di due reni nei due gradi di lesione.

Mentre il valore per il K_f a due reni era NM grave < NM moderata < soggetti di controllo, una riduzione così graduale della capacità di ultrafiltrazione non era evidente a livello del singolo nefrone.

Il valore di K_f sia per i casi moderati che gravi di MN è $3.1 \pm 1.9 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1}$ e $3.2 \pm 2.3 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1}$ rispettivamente, ossia valori molto simili.

Table 3. *Estimation of number of functioning glomeruli*

	Assumed ΔP	$N_g \times 10^6$
Controls	40	1.5
Moderate MN	40	1.7 ± 1.2
	45	1.4 ± 1.0
Severe MN	40	$0.5 \pm 0.5^*$
	45	$0.5 \pm 0.4^*$

Infine, in questa tabella è riportato il numero stimato di glomeruli funzionanti nei tre casi analizzati.

Tabella 3.3

3.2.1 CONSIDERAZIONI SULLE RICERCHE SVOLTE

Come ci si potrebbe aspettare, la misura in cui la GFR diminuisce precocemente nel corso della malattia è proporzionale all'entità della depressione del K_f birenale, una misura della capacità totale di ultrafiltrazione di tutti i componenti funzionali glomeruli nei due reni umani.

Al contrario, tale relazione non è evidente tra GFR e K_f determinati mediante analisi morfometrica dei singoli glomeruli.

La ragione del calo di SNK_f , all'inizio del MN, è una diminuzione della permeabilità idraulica (k), mentre la spiegazione più plausibile per la riduzione sproporzionata del K_f a due reni in MN grave è dovuto a una ripida riduzione del numero dei glomeruli.

Nel loro insieme, queste osservazioni suggeriscono che la MN grave predispone alla glomerulopenia, forse come risultato della sclerosi e del riassorbimento di glomeruli gravemente danneggiati.

In conclusione, si può affermare che l'inizio della MN è accompagnato da una grave depressione della permeabilità idraulica della parete capillare glomerulare (Fig. 3.3).

Ciò è parzialmente compensato dall'aumento della superficie di filtrazione (Fig. 3.4) e dalla profonda depressione della pressione oncotica glomerulare.

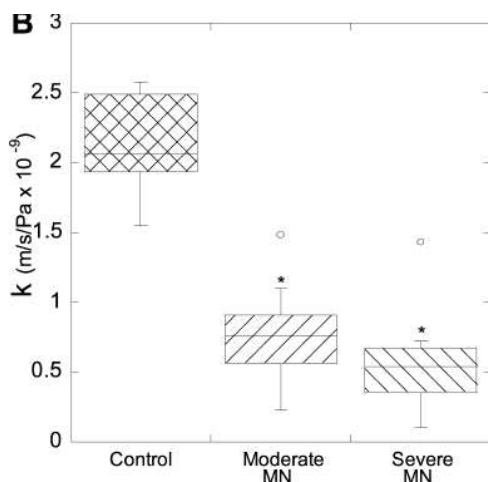


Figura 3.3

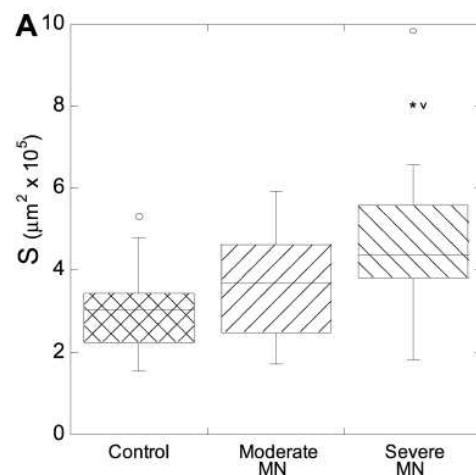


Figura 3.4

Di conseguenza, la GFR rimane inizialmente nel range di normalità o viene ridotta del 50% nella MN moderata. Nella MN grave, al contrario, proponiamo che la depressione equivalente della permeabilità idraulica dei glomeruli sia aggravata da una marcata riduzione del numero glomerulare funzionale (N_g).

Insieme, questi due fenomeni abbassano il K_f birenale a un livello tale per cui l'aumento della superficie filtrante nei glomeruli residui e la depressione della pressione oncotica non possono più compensare adeguatamente e la GFR diminuisce del 50%.

In aggiunta a quanto detto finora, è importante sottolineare come tutti i dati riportati siano nella forma $\text{media} \pm \text{SD}$. Tuttavia, avere a disposizione il database con i parametri rilevati per ciascun paziente consentirebbe di svolgere delle considerazioni più approfondite sui parametri d'interesse di ciascun individuo per capire in che modo altri fattori come il sesso o l'età influiscano su di essi. È stato quindi fatto un tentativo di contattare gli autori di questo studio per la raccolta dei dati dei singoli pazienti, ma è fallito per inesistenza dell'indirizzo di riferimento.

CAPITOLO 4

4.1 EVIDENZE DI DIFFERENZE SESSO-SPECIFICHE NELLA FISIOPATOLOGIA RENALE

Se da una parte è vero che una ricerca mirata di valori clinici che descrivono il coefficiente di filtrazione che tengano conto del sesso del soggetto ha portato a esiti nulli, la ricerca bibliografica sulla filtrazione renale ha messo in evidenza l'esistenza di un lavoro che mostra come il sesso sia un fattore determinante nelle patologie renali.

Numerose osservazioni su animali e sull'uomo hanno dimostrato che la velocità di progressione della malattia renale è influenzata dal sesso. Il deterioramento della funzionalità renale nei pazienti con malattia renale cronica è più rapido negli uomini che nelle donne, indipendentemente dai livelli di pressione arteriosa.

Tale aspetto è determinato, oltre che da uno svariato numero di altri fattori, ad esempio gli ormoni, anche da differenze tra i sessi nella struttura del rene.

Nel 1988 è stato pubblicato uno studio su uno specifico ceppo di topi Wistar che sembra sviluppare una proteinuria spontanea [8].

La proteinuria è la presenza di quantità superiori a 150 mg/die di proteine nelle urine. Come si può notare dal grafico c'è una notevole differenza tra topi maschi e femmine.

In precedenza, diversi modelli animali sono stati utilizzati per studiare i meccanismi responsabili della perdita delle proprietà selettive glomerulari, tuttavia questi modelli sono solo scarsamente rappresentativi degli stati patologici umani a causa del modo artificiale in cui si ottiene la disfunzione glomerulare desiderata.

Tuttavia, la scoperta che un certo ceppo di ratti Monaco-Wistar, che presenta glomeruli superficiali, sviluppa una proteinuria spontanea, ha permesso degli studi più specifici e precisi.

Questi animali, di fatto, rappresentano un modello unico di proteinuria spontanea che può fornire importanti informazioni sui meccanismi della proteinuria nonché sugli effetti a lungo termine dell'aumento del traffico di proteine plasmatiche attraverso la parete dei capillari glomerulari.

Quindi, sono stati utilizzati due gruppi di animali, uno di topi maschi e uno di femmine. Come evidenziato dal grafico, negli animali maschi l'escrezione proteica, valutata a 7 settimane di età era già significativamente più elevata che nelle femmine (17 ± 11 vs 8 ± 3 mg/24hr), per poi aumentare progressivamente con una media di 291 ± 51 mg/24hr dopo 21 settimane.

Nei topi femmine, invece, l'escrezione proteica rientrava nell'intervallo normale.

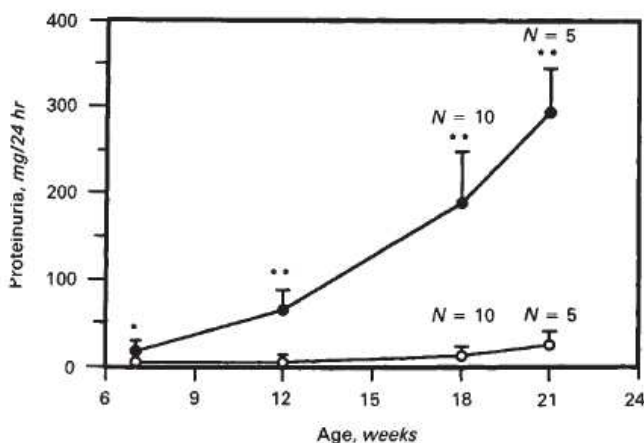


Figura 4.1

Lo scopo dello studio svolto era quindi capire quali sono i fattori che determinano una tale perdita di selettività della membrana dei topi maschi.

I dati sono stati raccolti attraverso micropunture e studi morfometrici di cui sono riportati i risultati in seguito.

I risultati ottenuti dagli studi attraverso le micropunture sono riassunti nelle tabelle sottostanti:

Group	Body wt	K wt	Ht	\overline{AP}	\overline{P}_{GC}	P_T	$\overline{\Delta P}$	P_E	C_A	C_E	Π_A	Π_E
	g		%	mm Hg					g/dl		mm Hg	
Male (N = 8)												
Mean ± SD	317	1.33	49.5	131.8	49.6	13.5	35.5	19.9	5.1	7.6	16.2	29.1
	53	0.13	1.2	4.6	1.4	0.9	2.1	1.2	0.5	0.5	1.6	3.7
Female (N = 8)												
Mean ± SD	218	0.86	47.7	126.3	50.2	13.2	37.0	20.5	5.2	7.4	16.6	28.3
	11	0.11	1.4	5.2	2.0	0.9	2.0	1.2	0.3	0.5	1.5	3.3
P value*	<0.001	<0.001	<0.05	<0.05	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

SNGFR	Q_A	SNFF	R_A	R_E	K_f	C_{In}	C_{PAH}	C_{In}	C_{PAH}	FF
nl/min			$10^{10} \cdot \text{dyne sec cm}^{-5}$			nl/sec/mm Hg	ml/min		ml/min/g K	
50.7	151	0.33	2.5	1.2	0.067	1.21	3.39	0.91	2.52	0.35
8.6	41	0.02	0.6	0.4	0.023	0.36	0.96	0.22	0.51	0.05
31.3	121	0.29	3.1	1.5	0.038	0.57	1.78	0.66	2.05	0.32
6.5	18	0.04	0.6	0.3	0.011	0.15	0.47	0.13	0.39	0.06
<0.001	NS	<0.05	NS	NS	<0.05	<0.01	<0.05	<0.05	NS	NS

Tabella 4.1

Il peso medio dei reni era significativamente più alto nei ratti maschi rispetto a quelli femmine, riflettendo la stessa differenza di peso corporeo osservata nei due gruppi. L'ematocrito era leggermente ma significativamente più basso nei ratti femmina.

Dalla tabella 4.1, si può notare inoltre che le pressioni idrauliche nei capillari glomerulari, nei tubuli prossimali e nelle arteriole efferenti non sono diverse nei due gruppi.

Di conseguenza, anche la pressione idraulica transcappillare glomerulare media risulta comparabile tra maschi e femmine.

Si può invece notare come il SNGFR nei ratti maschi sia maggiore del 60% rispetto alle femmine, mentre il K_f calcolato è del 70% maggiore nei maschi (Altri parametri riportati differiscono ma non in modo significativo).

I risultati delle analisi morfometriche sono riportati nella tabella 4.2:

Group	Renal cortex cross sectional area	Glomerular density	Total number of glomeruli per section	Number of superficial glomeruli per section	Bowman's capsule volume	Capillary tuft volume
	mm^2	glomeruli/ mm^2			$\mu m^3 \cdot 10^{-6}$	
Male (N = 8)						
Mean ± SD	28.64	4.78	134	3.0	2.97	2.66
	4.41	0.99	14	1.6	0.22	0.18
Female (N = 8)						
Mean ± SD	17.47	7.16	124	7.1	2.88	2.47
	2.46	1.15	26	1.4	0.19	0.17
P value*	<0.001	<0.01	NS	<0.05	NS	NS

* Male vs. females

Tabella 4.2

Come previsto, l'area della sezione trasversale della corteccia renale, misurata nella sezione trasversale del rene, è risultata proporzionale al peso del rene, ed è quindi ridotta nelle femmine di ratto di circa 40%. Nonostante la differenza nella dimensione del rene rispetto al sesso, il numero totale di glomeruli contati nella sezione trasversale era solo leggermente diminuito nei ratti femmina, ma la differenza non era statisticamente significativa.

Di conseguenza, la densità glomerulare era significativamente più elevata nei ratti femmine rispetto a quelli maschi.

Inoltre, la stima diretta della dimensione glomerulare ha rivelato risultati comparabili nei due gruppi di animali; infatti non sono state riscontrate differenze nel volume medio delle capsule di Bowman.

CONSIDERAZIONI SULLA RICERCA SVOLTA

I risultati ottenuti indicano che i ratti maschi sviluppano proteinuria spontanea, che aumenta progressivamente con l'età.

Questa anomala escrezione proteica urinaria, non osservata nei ratti femmina, è associata a un SNGFR più elevato e ad un aumento di K, senza cambiamenti significativi negli altri determinanti dell'ultrafiltrazione glomerulare. Queste osservazioni, insieme ai risultati dell'analisi morfometrica, indicano che la permeabilità della membrana idraulica è elevata nei ratti maschi rispetto alle femmine. Si ipotizza dunque che i difetti nella permeabilità della membrana all'acqua e alle macromolecole siano determinati da caratteristiche proprie del rene dei topi maschi piuttosto che una conseguenza di cambiamenti emodinamici glomerulari.

Quindi, in conclusione:

- 1) nei ratti maschi MWF/Ztm esiste una permeabilità glomerulare difettosa alle proteine che provoca una proteinuria inusuale ed elevata all'inizio della vita;
- 2) con l'età, la proteinuria aumenta progressivamente nei ratti maschi ma non nelle femmine, ed è accompagnata da un aumento del peso corporeo e delle dimensioni dei reni;
- 3) il coefficiente di ultrafiltrazione (Kf) è più elevato nei maschi che nelle femmine ed è responsabile dell'aumento selettivo dell'SNGFR nei ratti maschi.

CONCLUSIONI

Il processo di filtrazione renale rappresenta un aspetto cruciale della fisiologia renale e del mantenimento dell'equilibrio omeostatico nell'organismo umano.

Attraverso una serie complessa di meccanismi, il rene svolge un ruolo fondamentale nella purificazione del sangue, nell'eliminazione dei prodotti di scarto e nella regolazione delle concentrazioni di sostanze vitali nell'ambito del corpo.

Il modello matematico presentato da Deen et al permette di rappresentare adeguatamente il processo e mette in luce gli andamenti delle pressioni in gioco. Esso infatti permette di concludere che la differenza di pressione osmotica non può presentare un profilo lineare, mentre la differenza di pressione idraulica subisce una variazione che, seppur piccola, non è trascurabile.

Un altro parametro fondamentale della filtrazione glomerulare è il coefficiente di filtrazione che riflette l'efficienza con cui il rene filtra il sangue attraverso i suoi glomeruli.

La mia ricerca ha dimostrato che il coefficiente di filtrazione renale può variare significativamente in risposta a cambiamenti nelle condizioni fisiologiche e patologiche e queste variazioni hanno importanti implicazioni per la capacità del rene di regolare il bilancio idrico ed elettrolitico del corpo.

Il presente lavoro di ricerca ha contribuito a chiarire i fattori che influenzano questo coefficiente e ha evidenziato il suo ruolo nella fisiologia e nella patologia renale.

Tuttavia, una ricerca approfondita nella letteratura clinica delle variazioni di Kf in base al sesso dell'individuo non ha prodotto risultati.

Si può però affermare che i fattori biologici legati alle differenze di sesso in generale contano, perciò questa variabile deve essere inclusa tra quelle potenzialmente importanti in questo tipo di ricerca clinica.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Dee Unglaub Silverthorn. Fisiologia umana. Un approccio integrato (Ottava edizione)
- [2] Barry M. Brenner, Julia L. Troy, Terrance M. Daugharty (J Clin Invest, 1971). The Dynamics of Glomerular Ultrafiltration in the Rat
- [3] Clodagh Mangan, Martyn C Stott, Raman Dhanda (Anaesthesia & Intensive Care Medicine, 2018). Renal physiology: blood flow, glomerular filtration and plasma clearance
- [4] Pollak MR, Quaggin SE, Hoenig MP, Dworkin LD (Clin J Am Soc Nephrol, 2014). The glomerulus: the sphere of influence.
- [5] W. M. Deen, C. R. Robertson, B. M. Brenner (American Journal Of Physiology, 1972). A model of glomerular ultrafiltration in the rat
- [6] M. A. Hladunewich, K. V. Lemley, K. L. Blouch, B. D. Myers (Am J Physiol Renal Physiol, 2003). Determinants of GFR depression in early membranous nephropathy
- [7] A. Ficheux, C. Ronco, P. Brunet, A. Argiles (Nephrol Dial Transplant, 2015). The ultrafiltration coefficient: this old 'grand inconnu' in dialysis
- [8] A. Remuzzi, S. Puntorieri, A. Mazzoleni, G. Remuzzi (Kidney International, Vol. 34, 1988). Sex related differences in glomerular ultrafiltration and proteinuria in Munich-Wistar rats