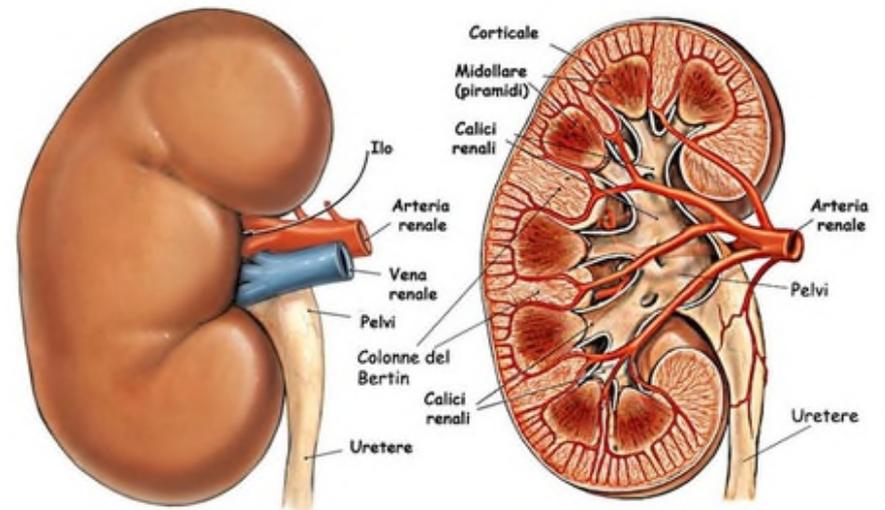
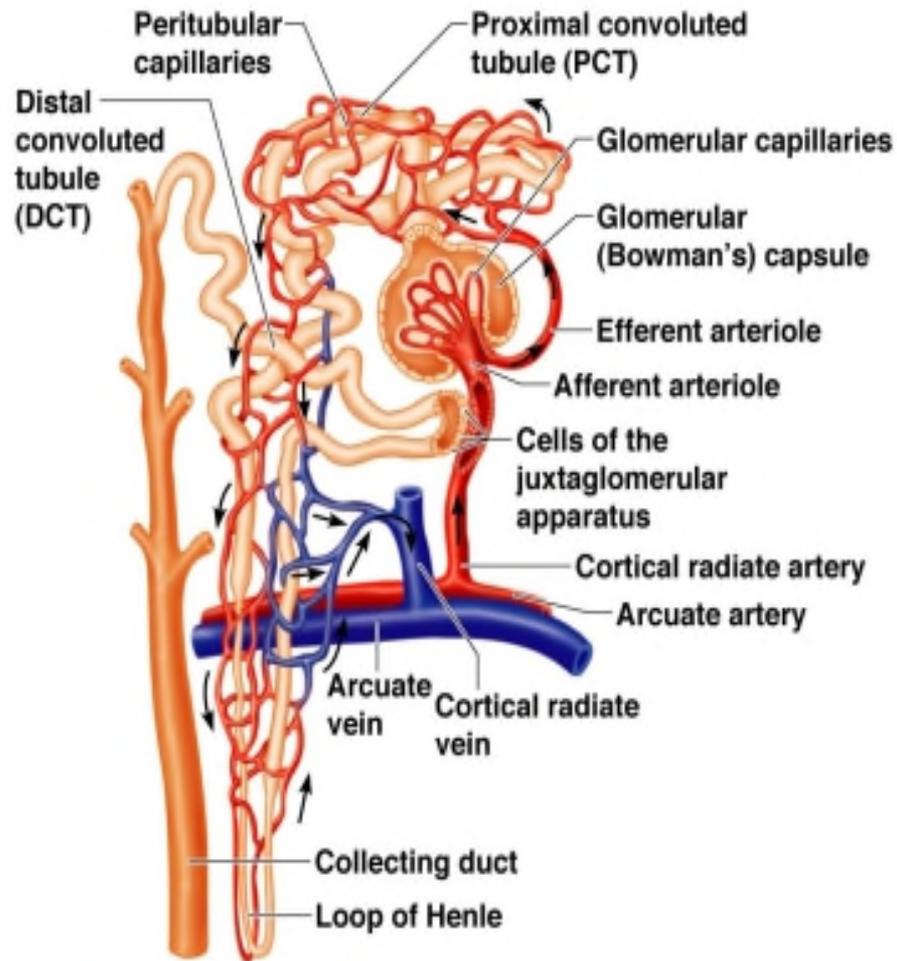
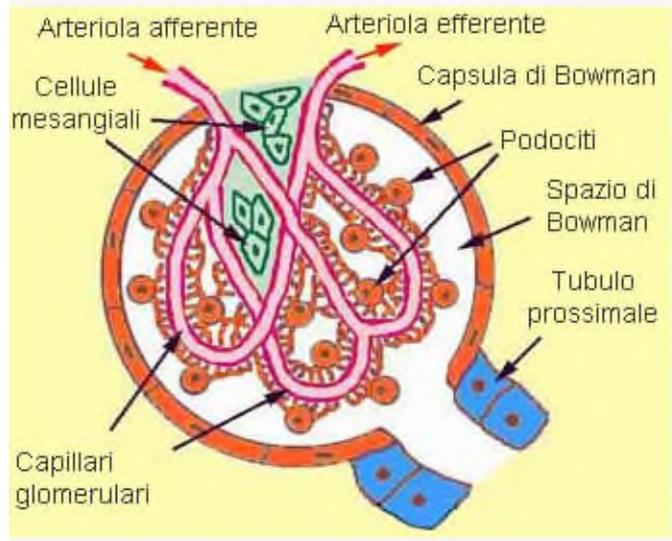


Struttura esterna

Struttura interna

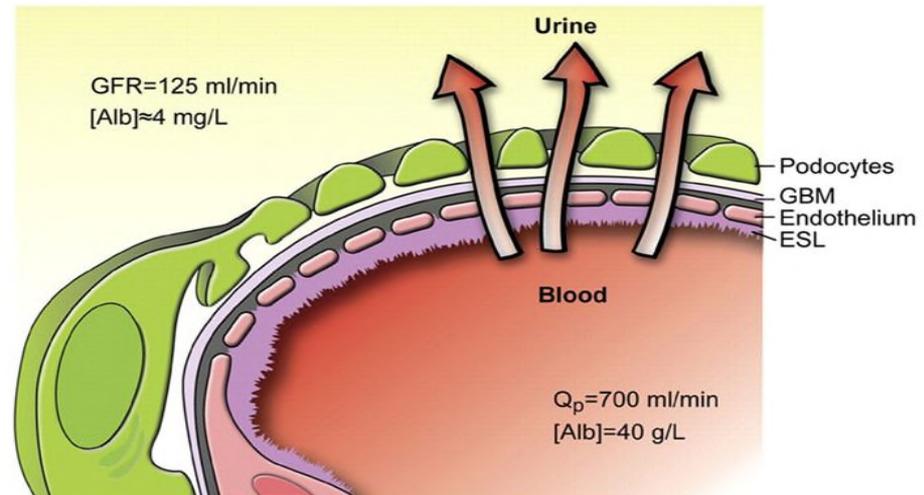






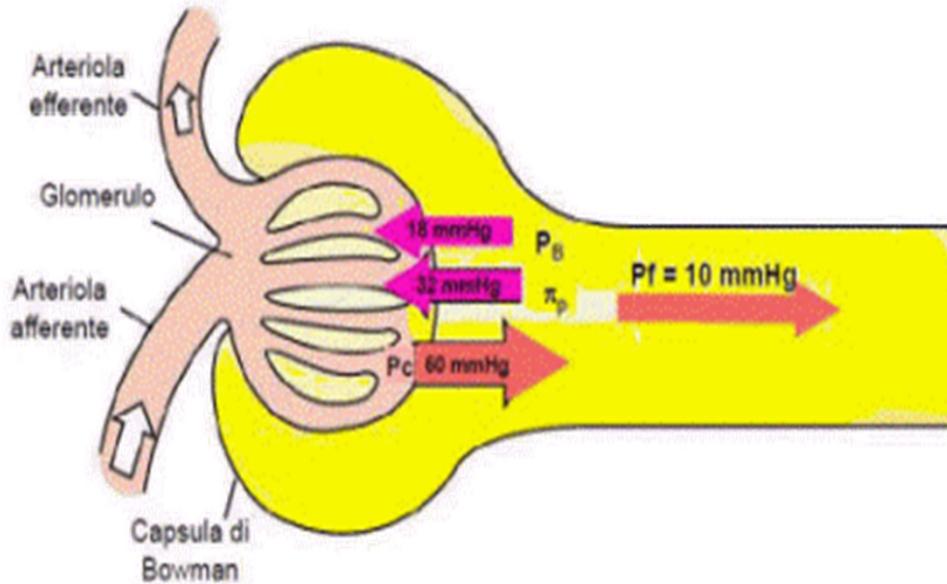
Le cellule mesangiali :
 Proprieta contrattili sono sensibili
 a sostanze vasoattive
 prostaglandine
 Angiotensina /trombossano

Determinanti della composizione del filtrato: barriera di filtrazione



Schematic drawing of the glomerular barrier. Podo = podocytes; GBM = glomerular basement membrane; Endo = fenestrated endothelial cells; ESL = endothelial cell surface layer (often referred to as the glycocalyx). Primary urine is formed through the filtration of plasma fluid across the glomerular barrier (arrows). The concentration of albumin in serum is 40 g/L, while the estimated concentration of albumin in primary urine is 4 mg/L, or 0.1% of its concentration in plasma.

VFG = 125 ml/min (180l/di)



$$P_f = P_C - (P_B + \pi_p)$$

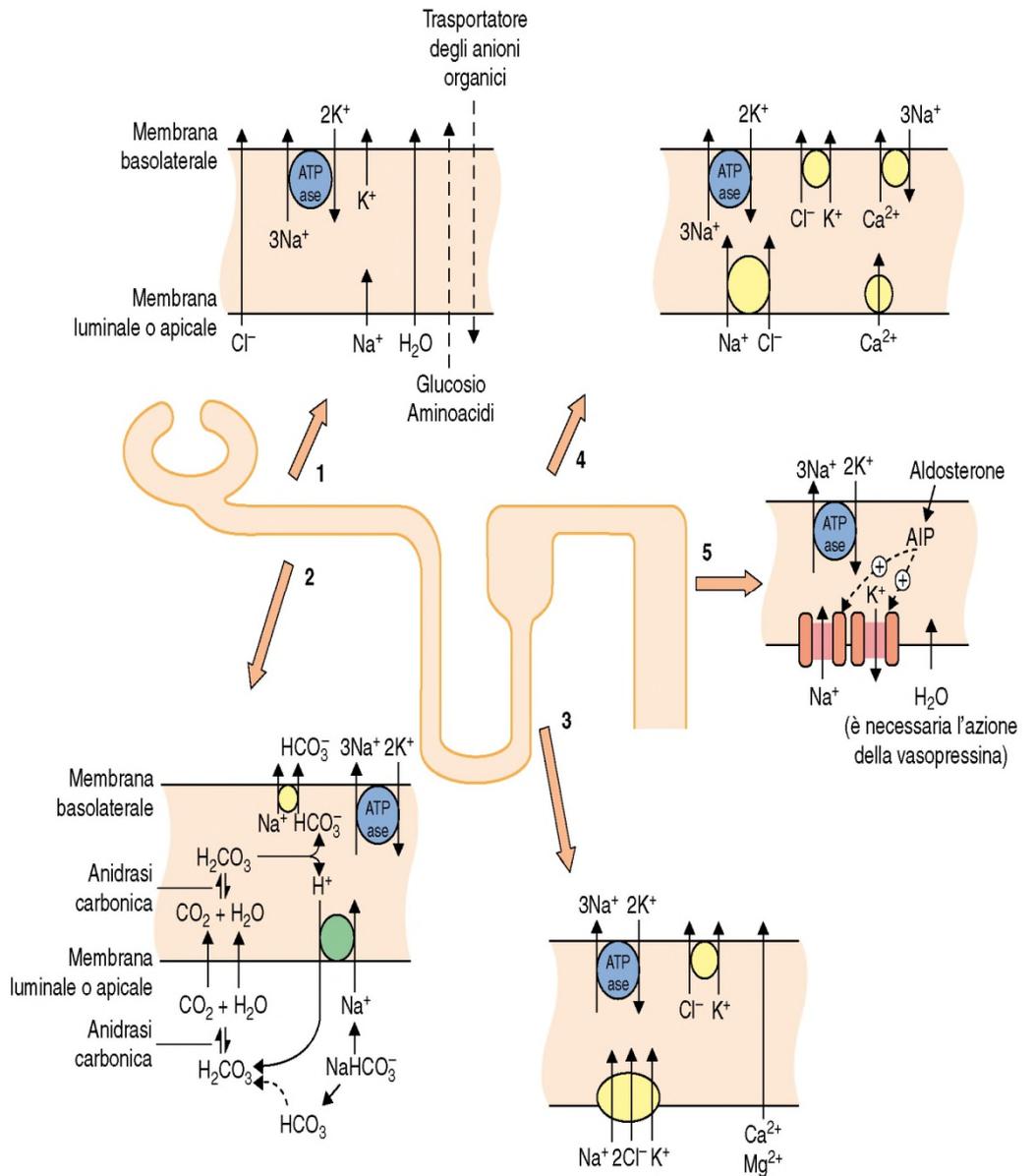
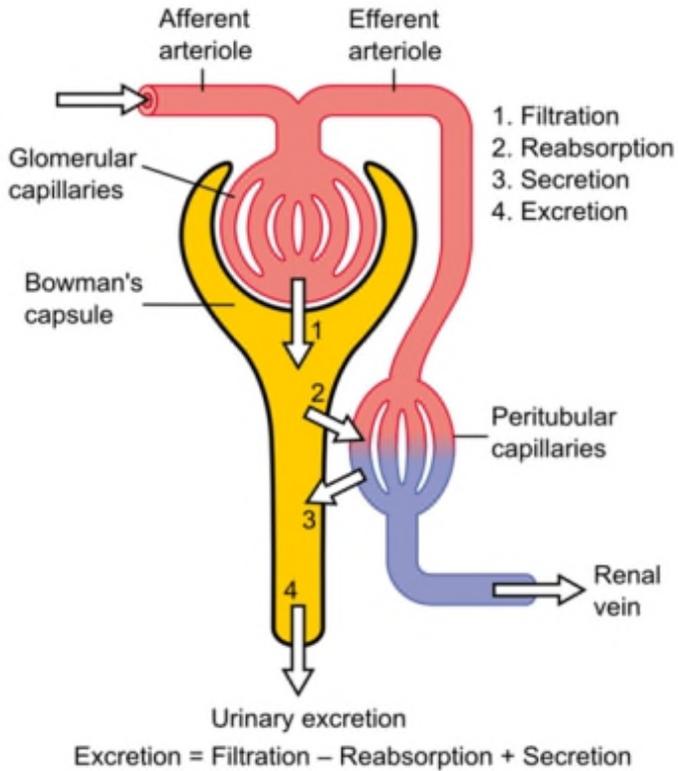
$$P_f = 60 - (18 + 32) = 10 \text{ mmHg}$$

Clearance

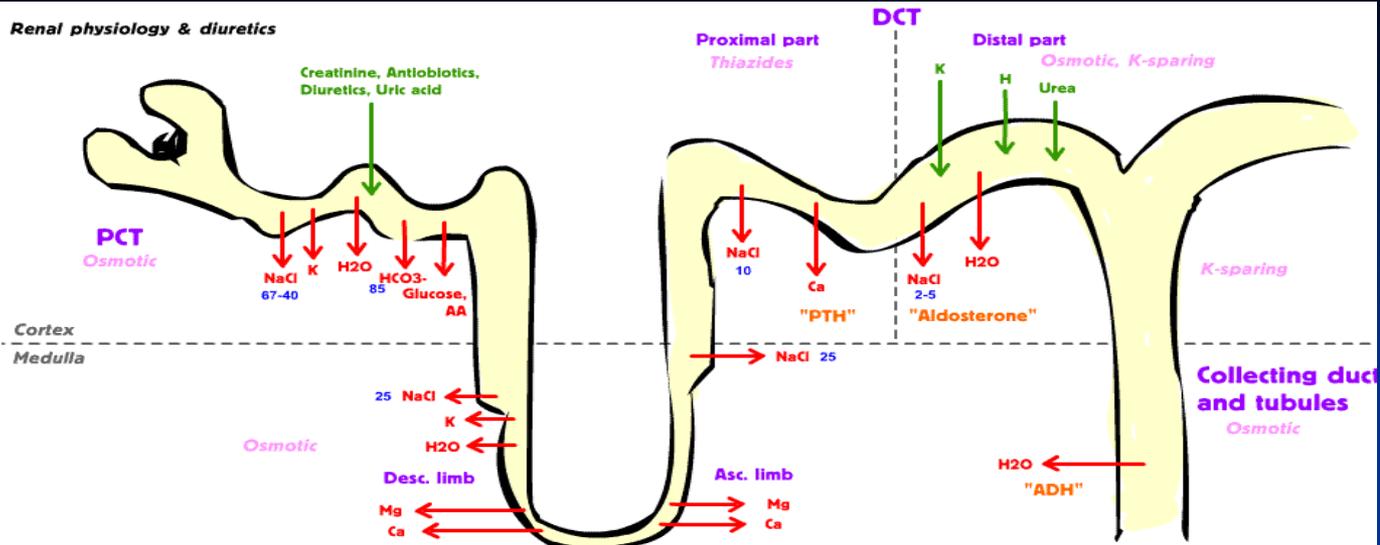
$U \times V$ (conc. urin. vol. urin./min)

P (conc. plasm.)

Clearance creatinina
125/ml/m



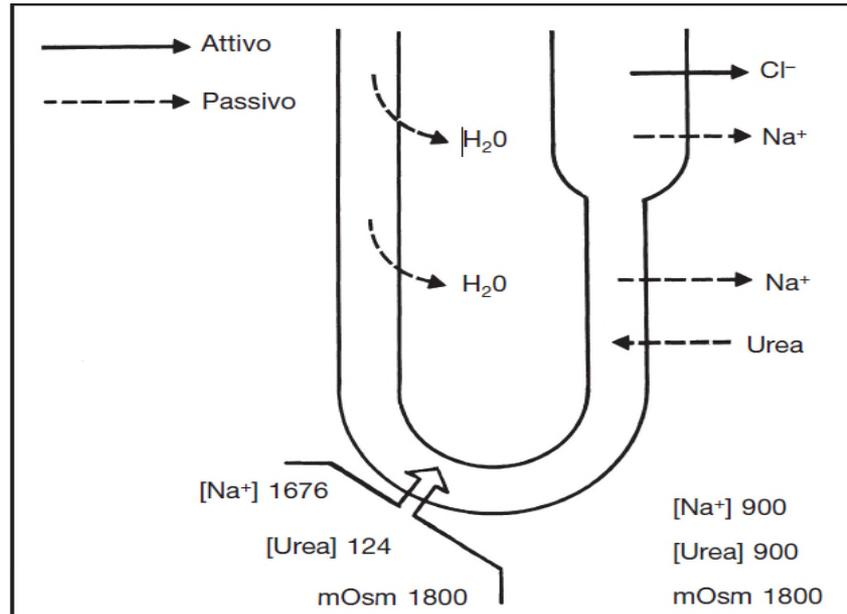
Renal physiology & diuretics



Why all these colors?

- Segment name in violet
- Diuretic name in pink
- Reabsorption in red
- Secretion in green
- Percentage in blue
- Hormone in orange

Loop of Henle
Loop diuretics



ESAMI DI LABORATORIO E STRUMENTALI

Esame delle urine

È utile non solo per la funzionalità renale, ma anche per valutare il buon funzionamento di altri organi.

Consiste nella determinazione di vari parametri:

- aspetto e colore;
- pH• peso specifico• ricerca di proteine• ricerca di emoglobina
- ricerca di glucosio• ricerca di corpi chetonici• ricerca di bilinogeno e di pigmenti biliari.

È inoltre di fondamentale importanza l'*esame microscopico del sedimento urinario*.



Esami batteriologici

ESAMI DI LABORATORIO E STRUMENTALI

Azotemia
Cratininemia
VGC
Sodio
Potassio
Cloro
Calcio
Fosforo
Assetto lipidico
Protidemia
Glicemia
Assetto epatico

Virus A- B -C
HIV

Immunità :
IgG-IgA-IgM
C3-C4
ANCA ecc



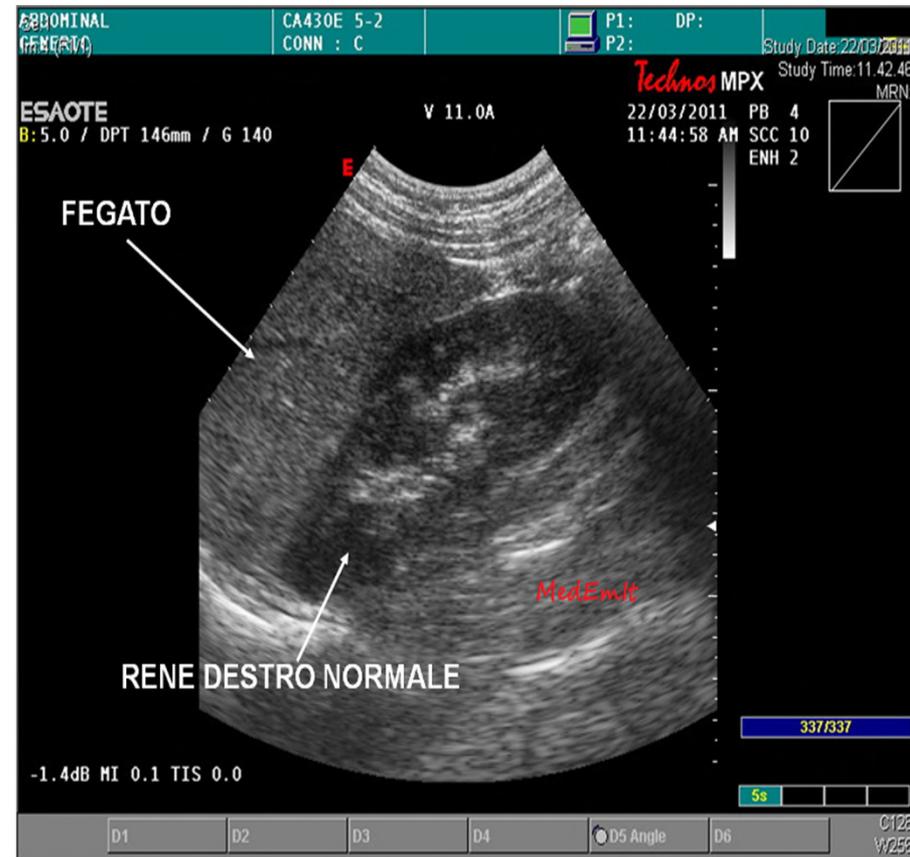
ESAMI DI LABORATORIO E STRUMENTALI

Ecografia. L'ecodiagnostica è una tecnica di indagine che permette di ottenere immagini relative al distretto studiato sfruttando la riflessione di un fascio di ultrasuoni in corrispondenza dell'interfaccia tra tessuti di densità differente.

Scintigrafia. È una tecnica che permette, mediante l'iniezione endovenosa di traccianti radioattivi, di ottenere informazioni morfologiche e funzionali sull'emuntorio renale.

La sostanza radioattiva, iniettata endovena, raggiunge il rene in pochi minuti. La gammacamera registra la captazione del tracciante a livello del rene. Le due curve che si ottengono costituiscono i nefrogrammi separati di ogni rene.

- 1 fase vascolare
- 2 parenchimale
- 3 Escretoria



ESAMI DI LABORATORIO E STRUMENTALI

- a) Esame diretto dell'addome: per la sua esecuzione non si usano mezzi di contrasto. Ci può dare indicazioni su: presenza dei reni, loro sede e dimensioni, forma ed orientamento di essi, calcificazioni nel contesto del parenchima renale e delle vie urinarie, o extrarenali (calcoli, processi tubercolari, calcificazioni nell'ambito di lesioni neoplastiche, ecc.).
- b) Stratigrafia delle logge renali: consiste in una serie di radiogrammi scattati focalizzando successivamente piani sempre più profondi (in senso postero-anteriore) delle logge renali, per poter avere informazioni più precise circa eventuali lesioni presenti in tale sede e la loro estensione.
- c) Pielografia di eliminazione (o urografia):

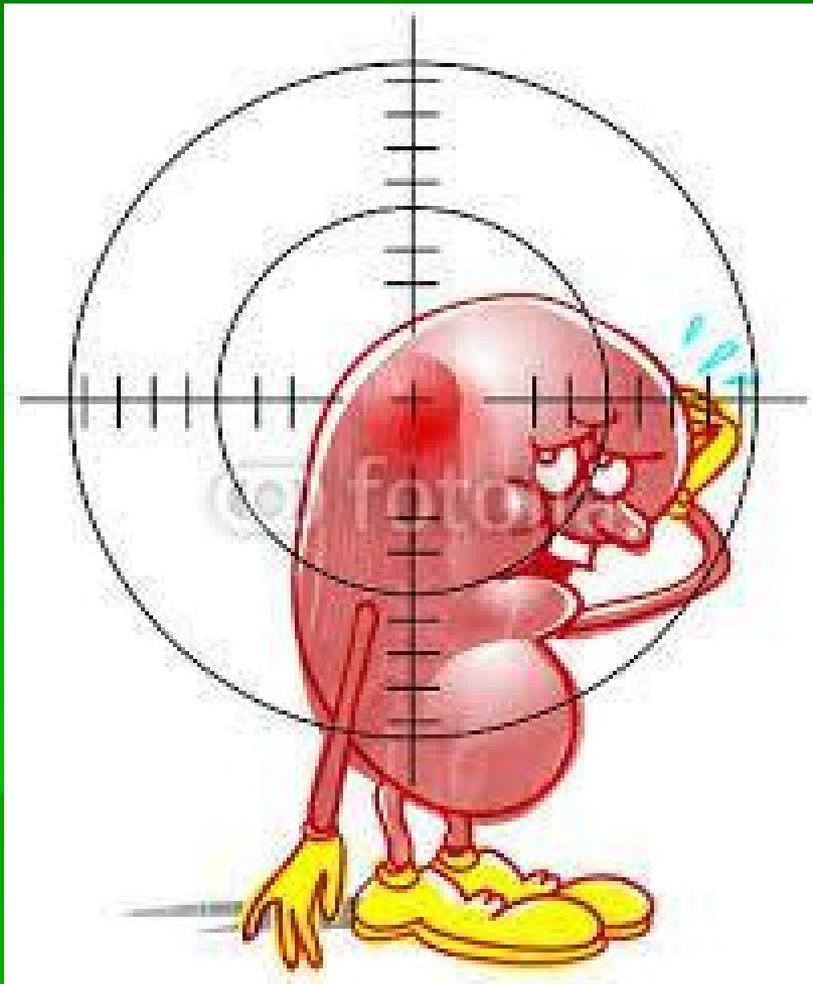
d) Pielografia ascendente: richiede l'introduzione di un catetere uretrale, che può essere spinto fino al bacinetto del lato da indagare. Attraverso il catetere viene iniettato il mezzo di contrasto, in modo da riempire bacinetto e calici. Si usano composti iodati idrosolubili. È utile per ottenere un'immagine fedele delle cavità escrettrici, con caratteristiche di forma e grandezza.

Angiografia digitale

Tomografia assiale computerizzata (TC):

Biopsia renale





Insufficienza renale cronica

DEFINIZIONE

- IRC: Condizione patologica caratterizzata dalla perdita irreversibile della funzione renale che nella fase terminale richiede trattamento sostitutivo rappresentato dalla dialisi o dal trapianto di rene
- MRC: Condizione patologica caratterizzata da fenomeni infiammatori o sclerotici renali che possono, nel tempo, determinare una riduzione della funzione renale con tendenza progressiva verso l'IRC



KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease

1.1: DEFINITION OF CKD

1.1.1: CKD is defined as abnormalities of kidney structure or function, present for > 3 months, with implications for health. (Not Graded)

Criteria for CKD (either of the following present for > 3 months)

Markers of kidney damage (one or more)	Albuminuria (AER \geq 30mg/24 hours; ACR \geq 30 mg/g [\geq 3 mg/mmol]) Urine sediment abnormalities Electrolyte and other abnormalities due to tubular disorders Abnormalities detected by histology Structural abnormalities detected by imaging History of kidney transplantation
Decreased GFR	GFR $<$ 60 ml/min/1.73 m ² (GFR categories G3a-G5)

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate.

LA STIMA DEL GFR È UTILE NELLA PRATICA CLINICA



Cockcroft-Gault

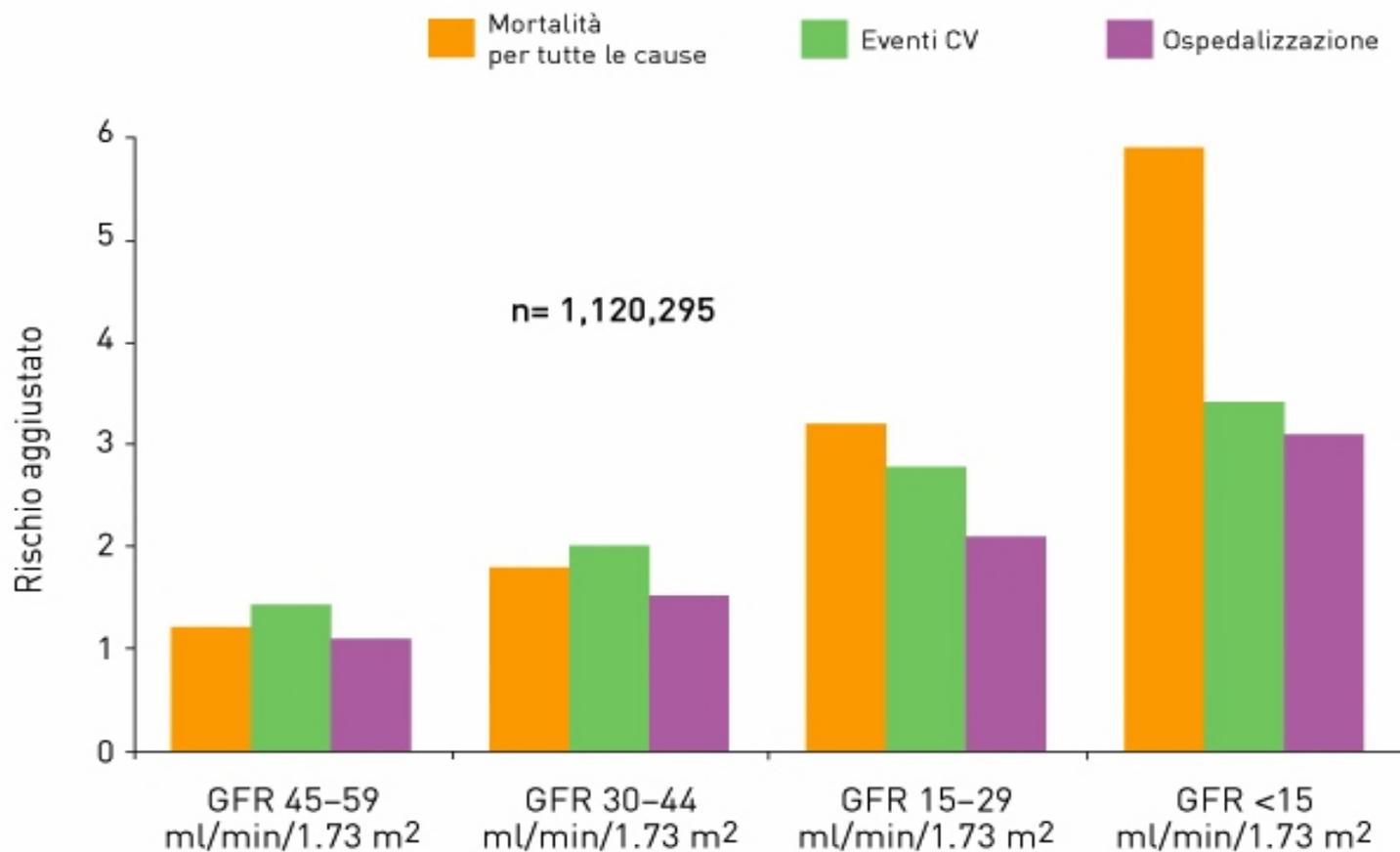
$$\frac{(140 - \text{età}) \times \text{peso corporeo}}{(\text{creatininemia} \times 72)} \quad [\text{x } 0.85 \text{ se donna}]$$

MDRD

$$186 \times \text{creatininemia}^{-1.154} \times \text{età}^{-0.203} \quad [\text{x } 0.742 \text{ se donna}]$$

$$186 \times \text{creatininemia}^{-1.154} \times \text{età}^{-0.203} \quad [\text{x } 1.210 \text{ se afroamericano}]$$

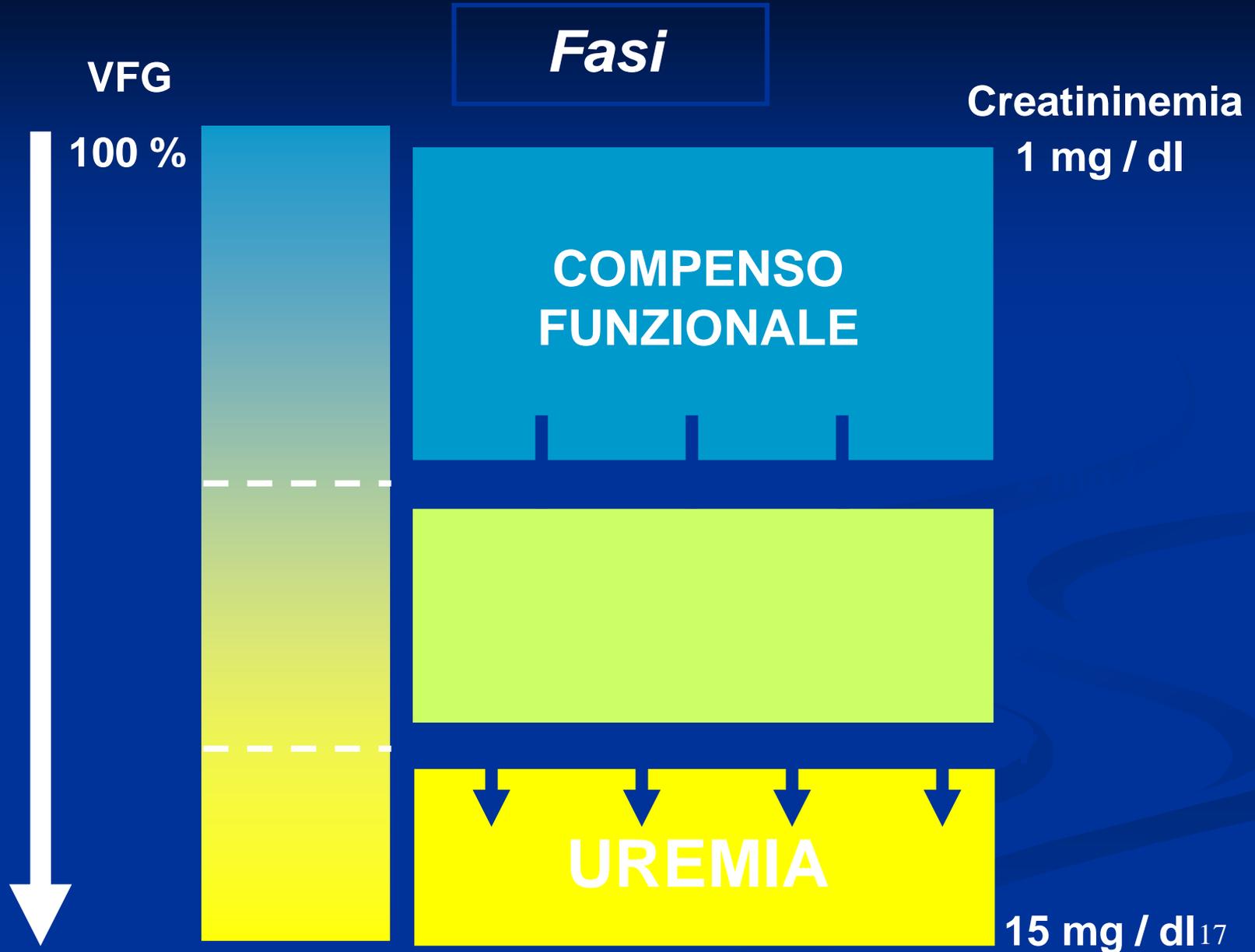
11. IL FILTRATO GLOMERULARE COME FATTORE DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE NELLA POPOLAZIONE GENERALE



Patologie che più frequentemente portano a Insufficienza Renale Cronica (IRC)

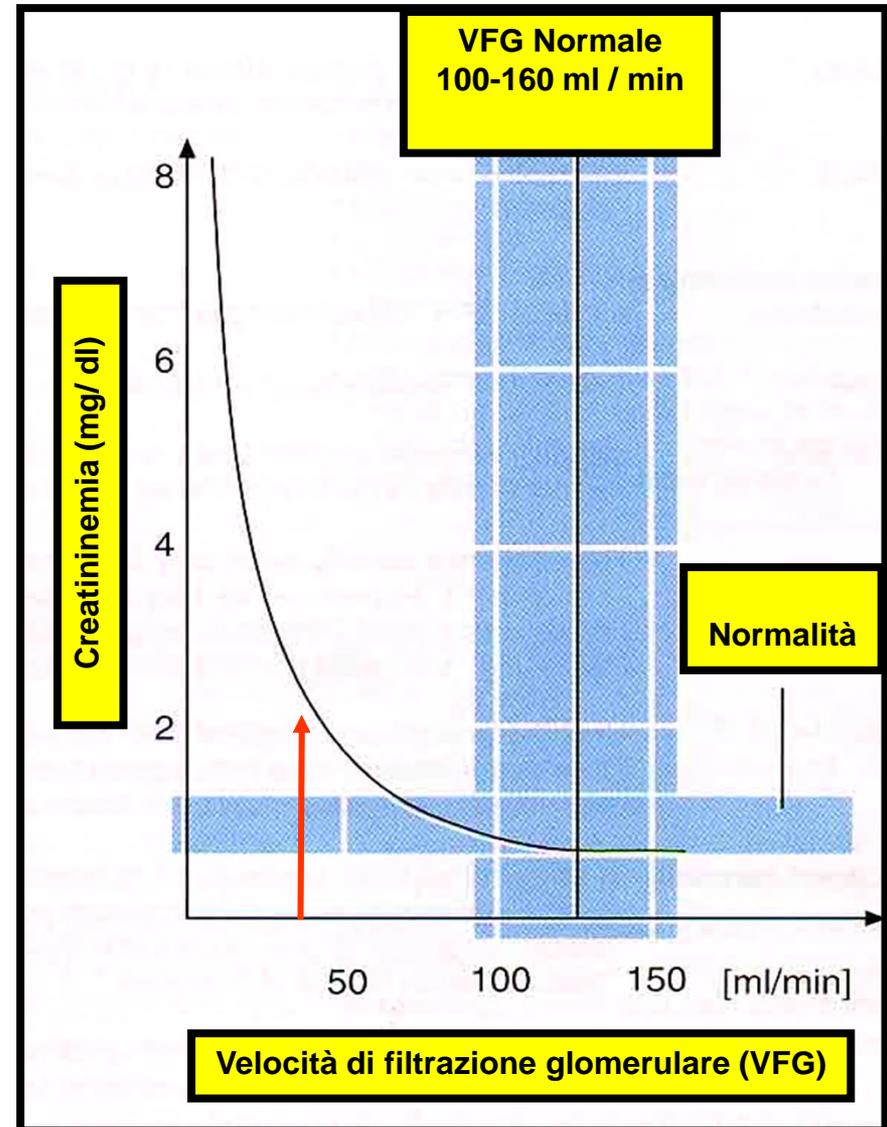
- Nefropatie glomerulari 16%
- Nefropatie tubulo-interstiziali 13%
- **Nefropatie vascolari 20%**
- Malattia cistica renale 6%
- **Diabete (tipo I e tipo II) 31%**
- Altre malattie sistemiche 4%
- Malattie renali ereditarie 1%
- Altre 9%

Insufficienza Renale Cronica (IRC)



Relazione fra Creatininemia e Velocità di filtrazione glomerulare (VFG)

- Modificazioni del VFG fra 150 e 30 ml/min corrispondono solo a modeste variazioni della creatininemia
- Al di sotto di 30 ml/min la creatininemia cresce in maniera esponenziale



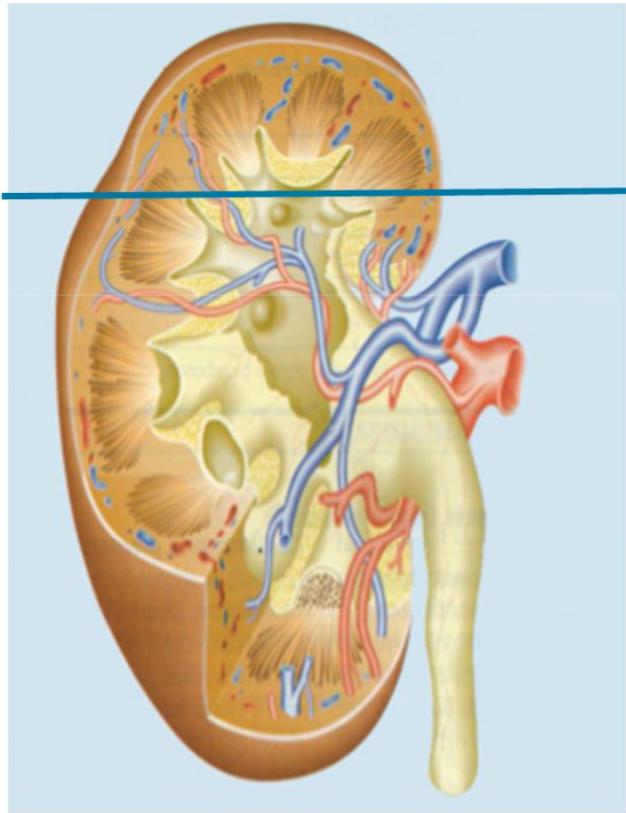
Insufficienza renale cronica

La malattia renale cronica è classificata in base alla gravità



Meccanismi di compenso

Normalità



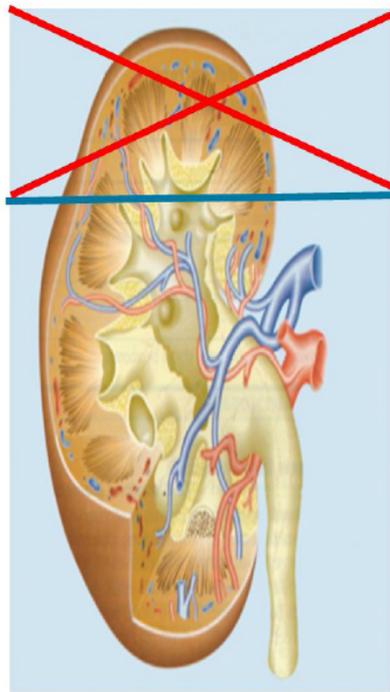
Riserva funzionale

Nefroni funzionanti

In un giovane adulto sano solo una porzione del parenchima renale, ovvero solo una parte del milione di nefroni che mediamente sono presenti nel rene, funziona attivamente. Una larga parte (30-50%) è invece a "riposo" e costituisce la cosiddetta "riserva funzionale renale".

Meccanismi di compenso

Danno irreversibile



Nefroni non funzionanti

Nefroni funzionanti

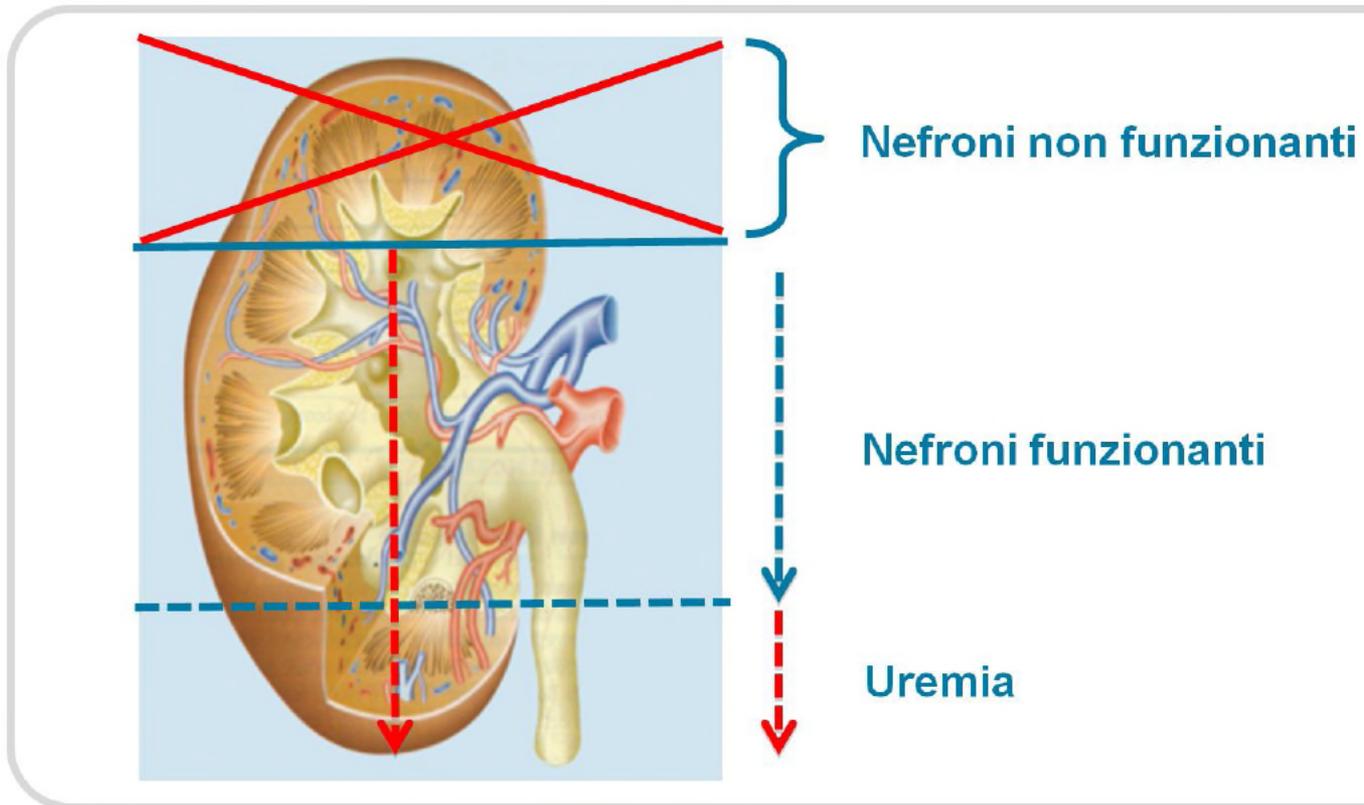
Con il progredire dell'età (già dai 20-30 anni) un certo numero dei nefroni in attività vanno incontro a fisiologica involuzione e vengono sostituiti da quelli "quiescenti".

In questa situazione il valore di GFR calcolato o stimato risulta assolutamente normale; tuttavia, la struttura renale si è modificata e all'osservazione microscopica un numero più o meno elevato di glomeruli appaiono come "dischi jalini" ovvero sclerotici e perduti in modo irreversibile.

In questa fase il trattamento degli eventuali fattori di rischio di progressione della malattia renale (proteinuria, ipertensione, dislipidemia, farmaci nefrotossici ecc.) può arrestare o almeno rallentare la altrimenti inevitabile evoluzione verso le 2 fasi successive.

Meccanismi di compenso

IRC progressiva



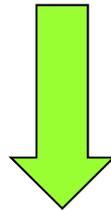
Nelle malattie renali croniche alcuni nefroni sono normalmente funzionanti mentre gli altri non funzionano affatto.

*Bricker N, et al. The pathologic physiology of chronic Bright's disease. An exposition of the “intact nephron hypothesis”
Am J Med 1960;28:77-98*

La teoria del nefrone intatto di Bricker ha aperto la via alla comprensione del meccanismo di progressione del danno renale. La base strutturale della natura progressiva del danno renale poggia sul riscontro che a una diminuzione del numero dei nefroni funzionanti consegue un aumentato carico di lavoro per quelli residui. **Tali nefroni, intatti, vanno incontro a ipertrofia il cui grado è correlato all'entità del carico di lavoro per ogni nefrone residuo.**

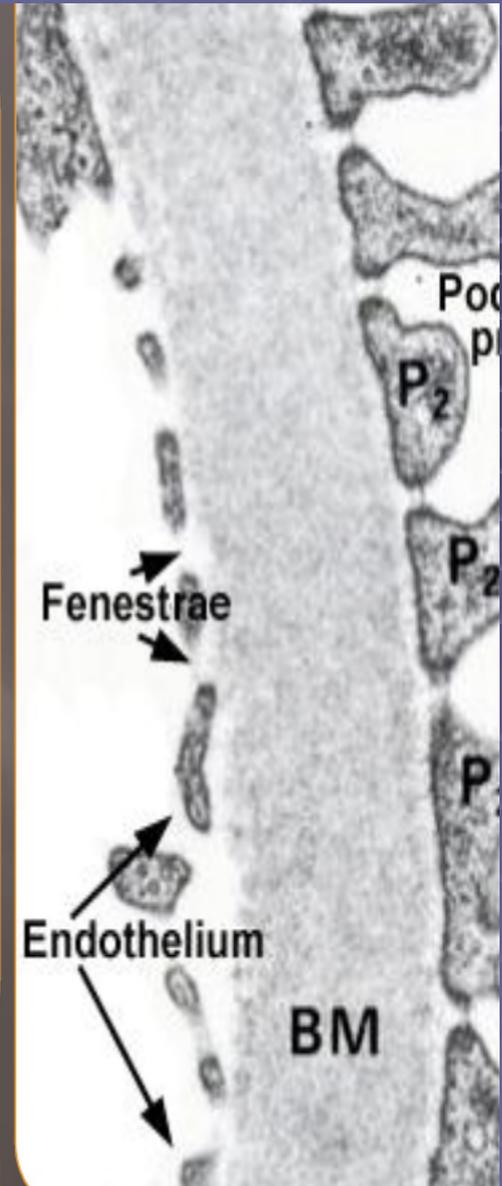
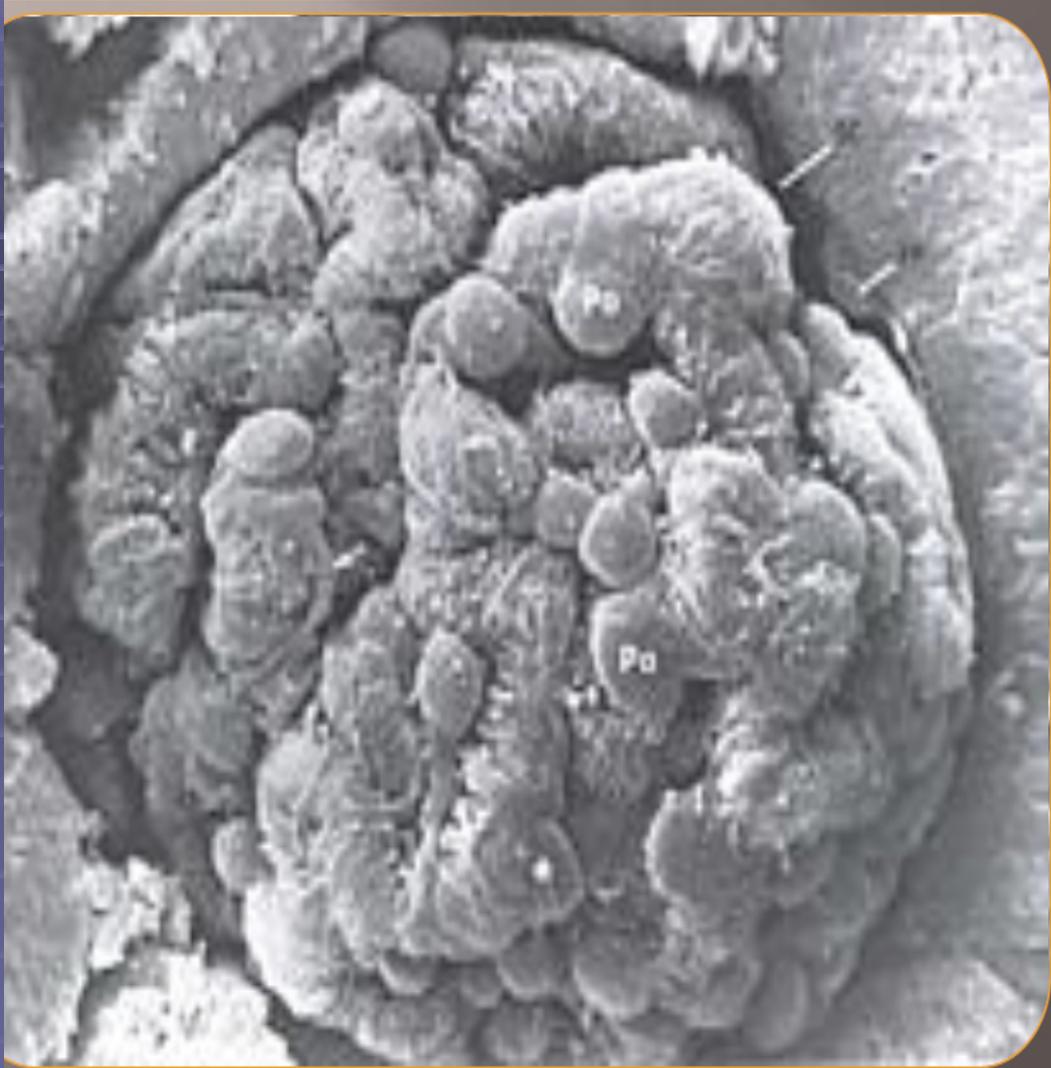
Teoria dell'iperfiltrazione

- La perdita di nefroni funzionanti determina **aumento del flusso e della pressione capillare glomerulare** con conseguente iperfiltrazione da parte dei glomeruli residui.



L'iperfiltrazione glomerulare è uno stress per il singolo nefrone, quindi tanto maggiore è il numero di nefroni persi a causa della malattia primitiva tanto maggiore sarà lo stress per quelli residui tanto più rapida sarà l'evoluzione verso l'insufficienza renale cronica terminale

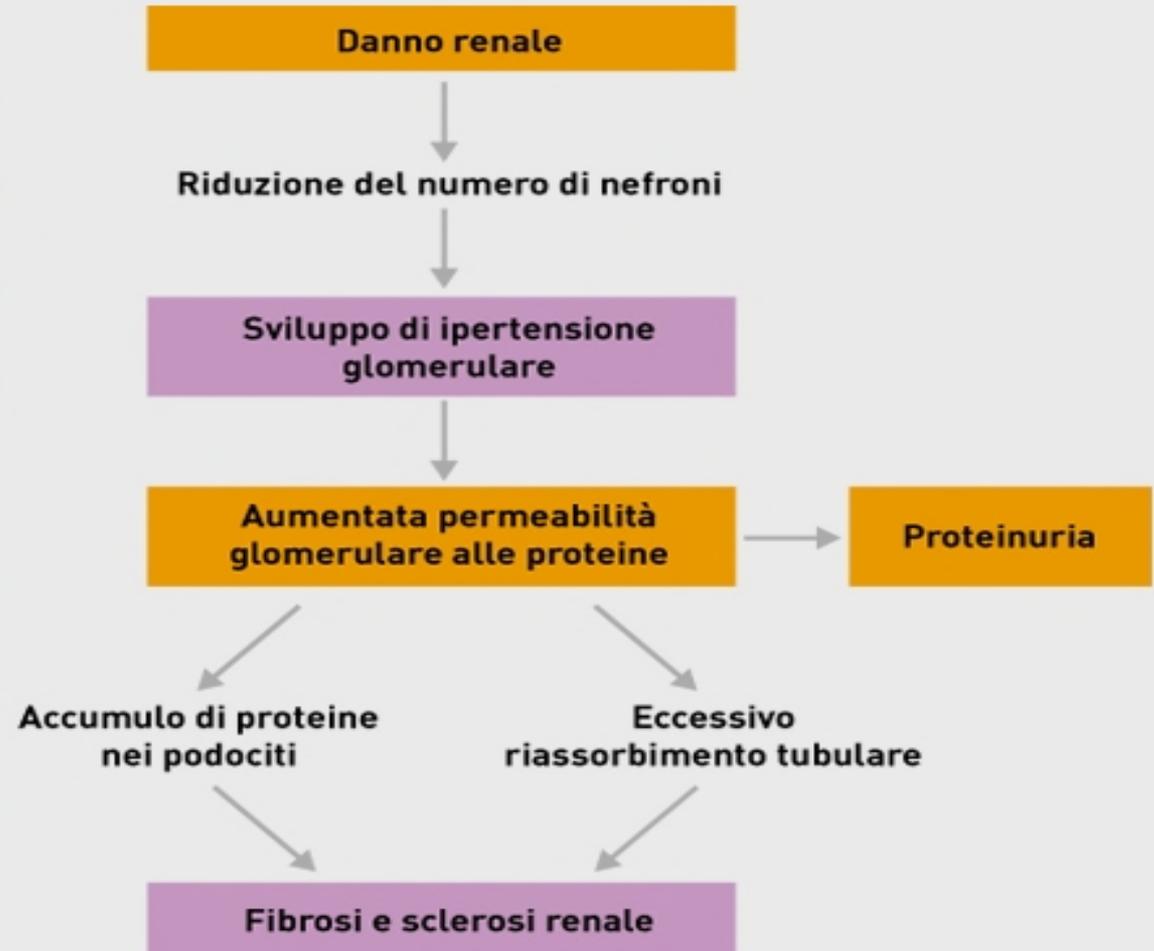
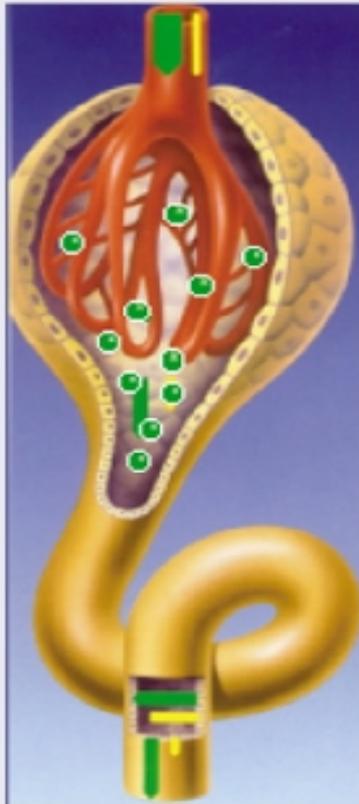
- Alterazioni strutturali cellule mesangiali
- Espansione e fibrosi interstiziale
- Ulteriore riduzione dei nefroni funzionanti



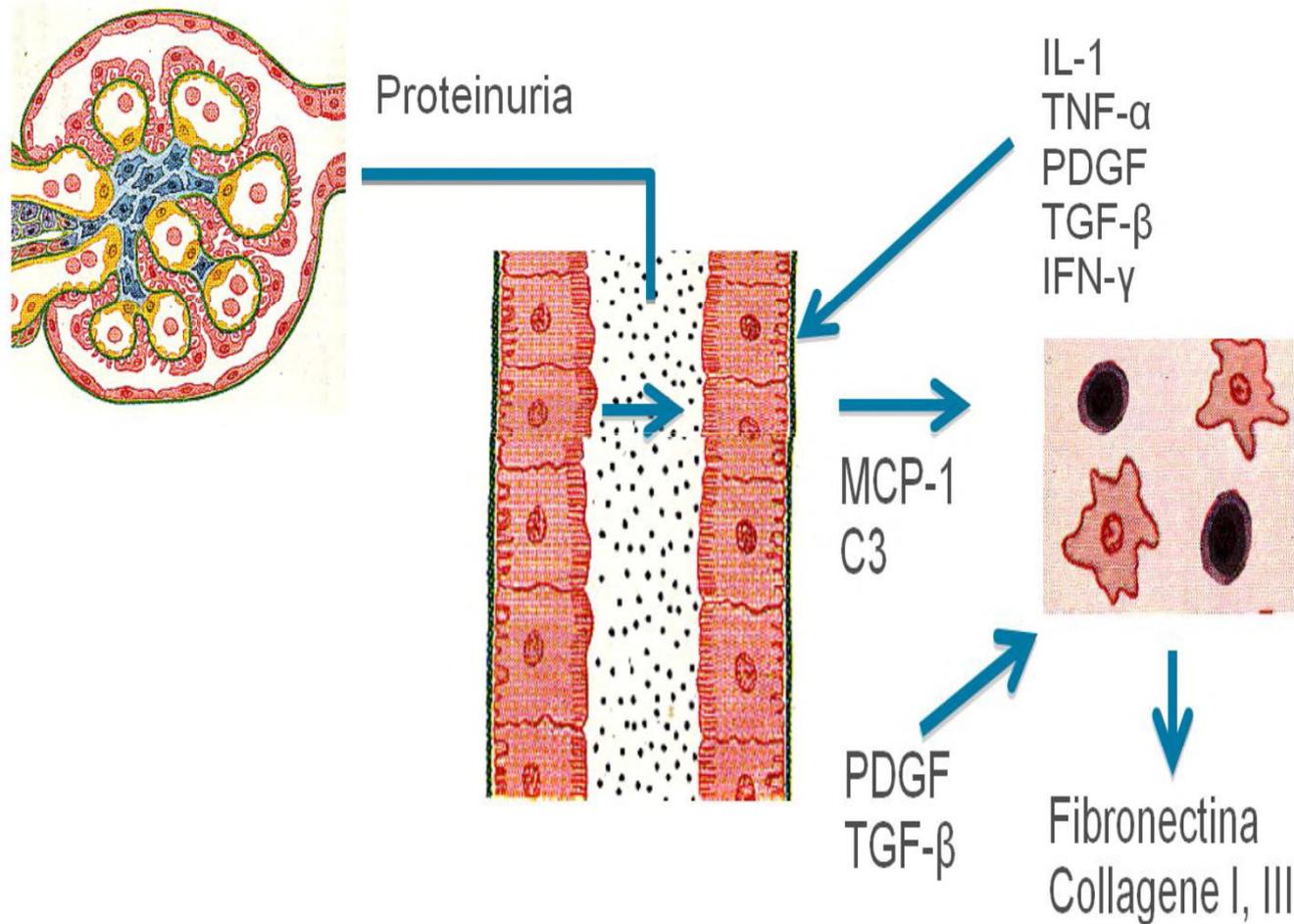


I podociti “denudati” permettono un aumento del flusso di acqua, soluti e macromolecole (iperfiltrazione)
Aumento della pressione glomerulare e la diminuzione della conducibilità idraulica con accumulo di macromolecole nello spazio sub-endoteliale, materiale ialino ed espansione della matrice mesangiale ed infiltrazione di cellule

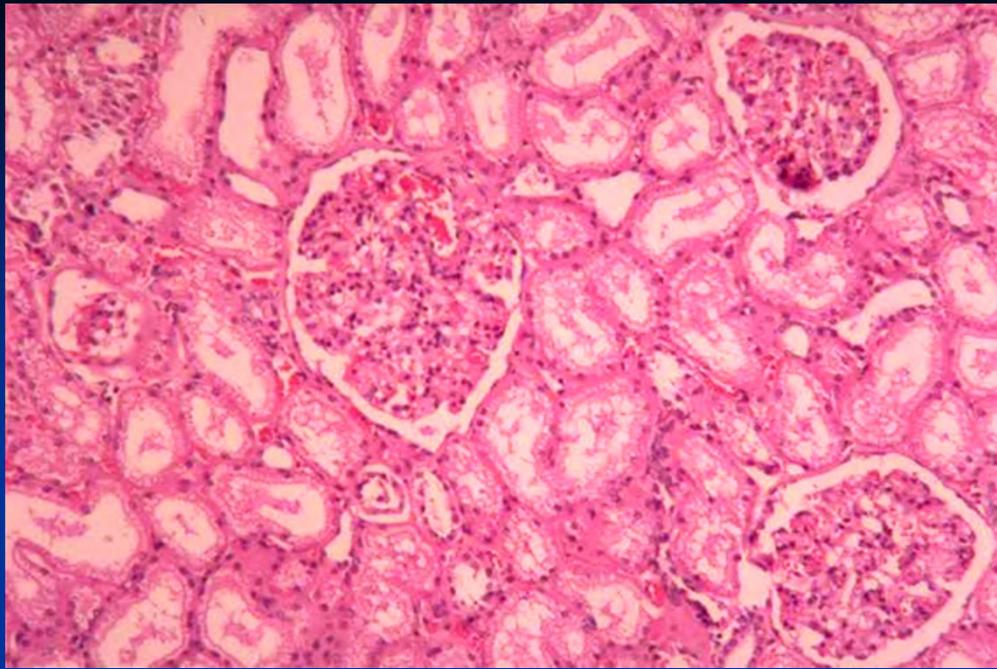
30. LA PROTEINURIA COME MECCANISMO DI DANNO RENALE NELLE NEFROPATIE CRONICHE



Proteinuria e progressione del danno renale

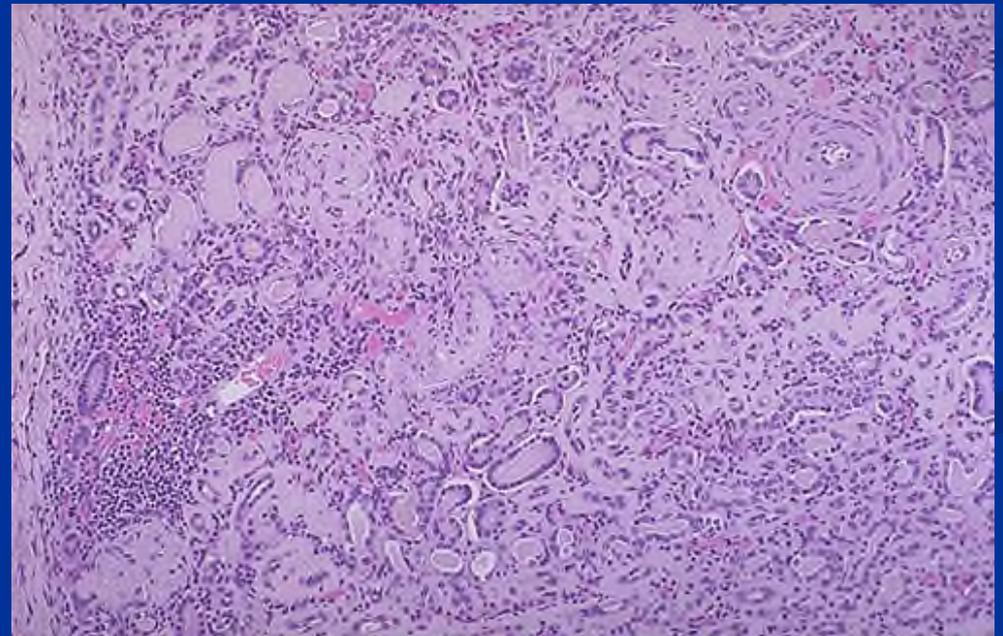


IL-1 = interleuchina 1; TNF- α = tumour necrosis factor-alfa; TGF- β = transforming growth factor-beta; PDGF = fattore di crescita di derivazione piastrinica; IFN- γ = interferon-gamma; MCP-1 = proteina chemiotattica per i monociti 1



Rene normale

**Insufficienza
Renale Cronica**



Fattori che influenzano la progressione della IRC

Non modificabili

- Età
- Sesso
- Eziologia della malattia renale
- Storia familiare
- Etnia

Modificabili

- Pressione arteriosa
- Proteinuria
- Obesità
- Fumo
- Controllo glicemico
- Uso di Fans
- Uso di antibiotici
- Mezzo di contrasto

La nuova stratificazione del rischio cardio-renale in CKD: Ruolo di Ualb e GFR (ESH-ESC)

				Stadio, descrizione e range dell'albuminuria (mg/g)				
				A1		A2	A3	
				Ottimale e Normale-alta		Alta	Molto alta e Nefrosica	
				<10	10-29	30-299	300-1999	≥2000
Stadio, descrizione e range del GFR (ml/min per 1.73 m ²)	G1	Ottimale	>105	Green	Green	Yellow	Orange	Red Hatched
			90-104	Green	Green	Yellow	Orange	Red Hatched
	G2	Medio	75-89	Green	Green	Yellow	Orange	Red Hatched
			60-74	Green	Green	Yellow	Orange	Red Hatched
	G3a	Medio-Moderato	45-59	Yellow	Yellow	Orange	Red	Red Hatched
	G3b	Moderato-Severo	30-44	Orange	Orange	Red	Red	Red Hatched
	G4	Severo	15-29	Red	Red	Red	Red	Red Hatched
G5	ESRD	<15	Red Hatched	Red Hatched	Red Hatched	Red Hatched	Red Hatched	

Insufficienza renale cronica

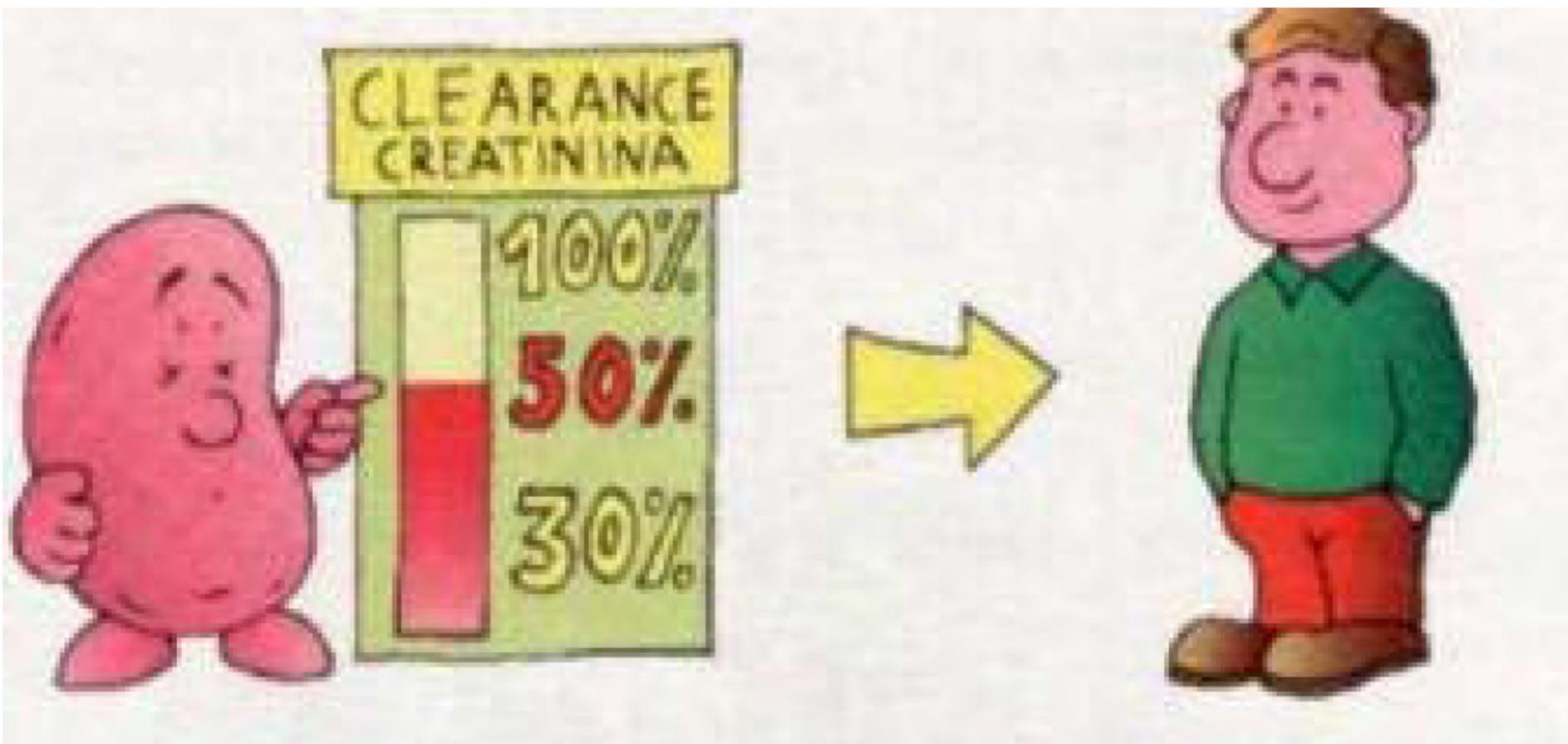
La malattia renale cronica è classificata in base alla gravità



Prima fase:

La funzione renale è al 50 %.

Mancano i sintomi della Insufficienza renale fatta eccezione per una riduzione delle clearances renali



Compenso

- Sostanze solo filtrate come la creatinina e urea; aumenta l'escrezione
- Sostanze riassorbite (minore) o secrete (maggiore)
fosforo , H⁺,urati
- Sodio: aumenta il riassorbimento e quindi H₂O espansione →
volume aumento di filtrazione
cioè sodiuria

- Depurazione
- Omeostasi PH
- Omeostasi dell'acqua
- Omeostasi ca-P/vitD
- Produzione di eritropoietina
- Ormoni peptidici

Seconda Fase:
Riduzione della
funzionalità
renale tra il 50% e il 30%.

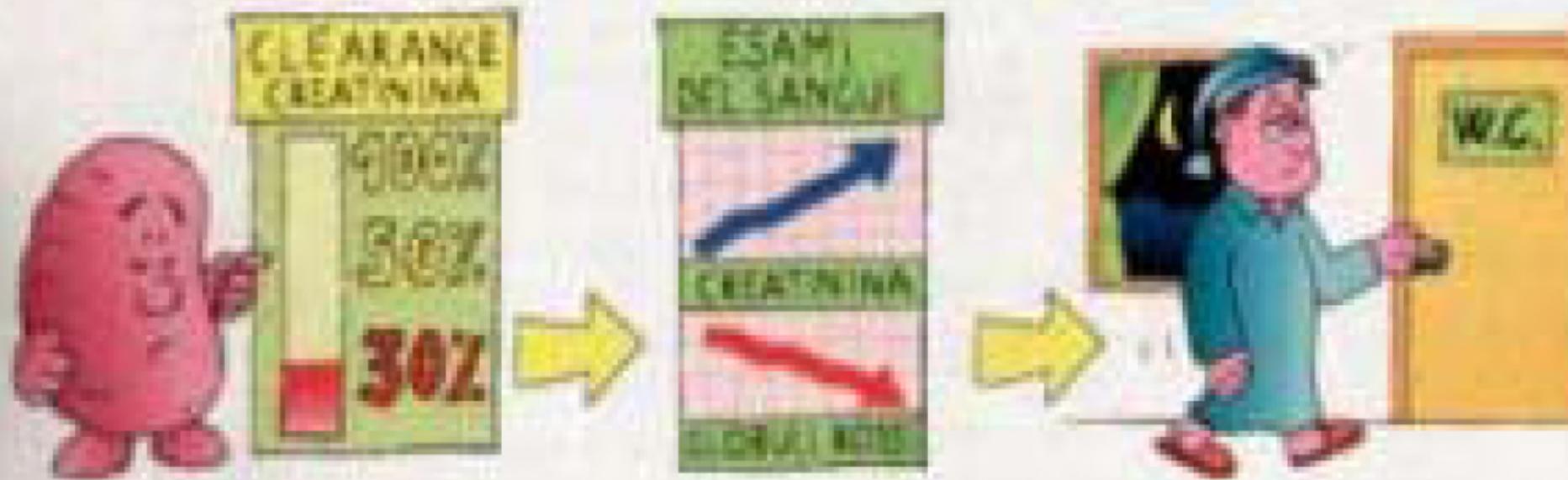
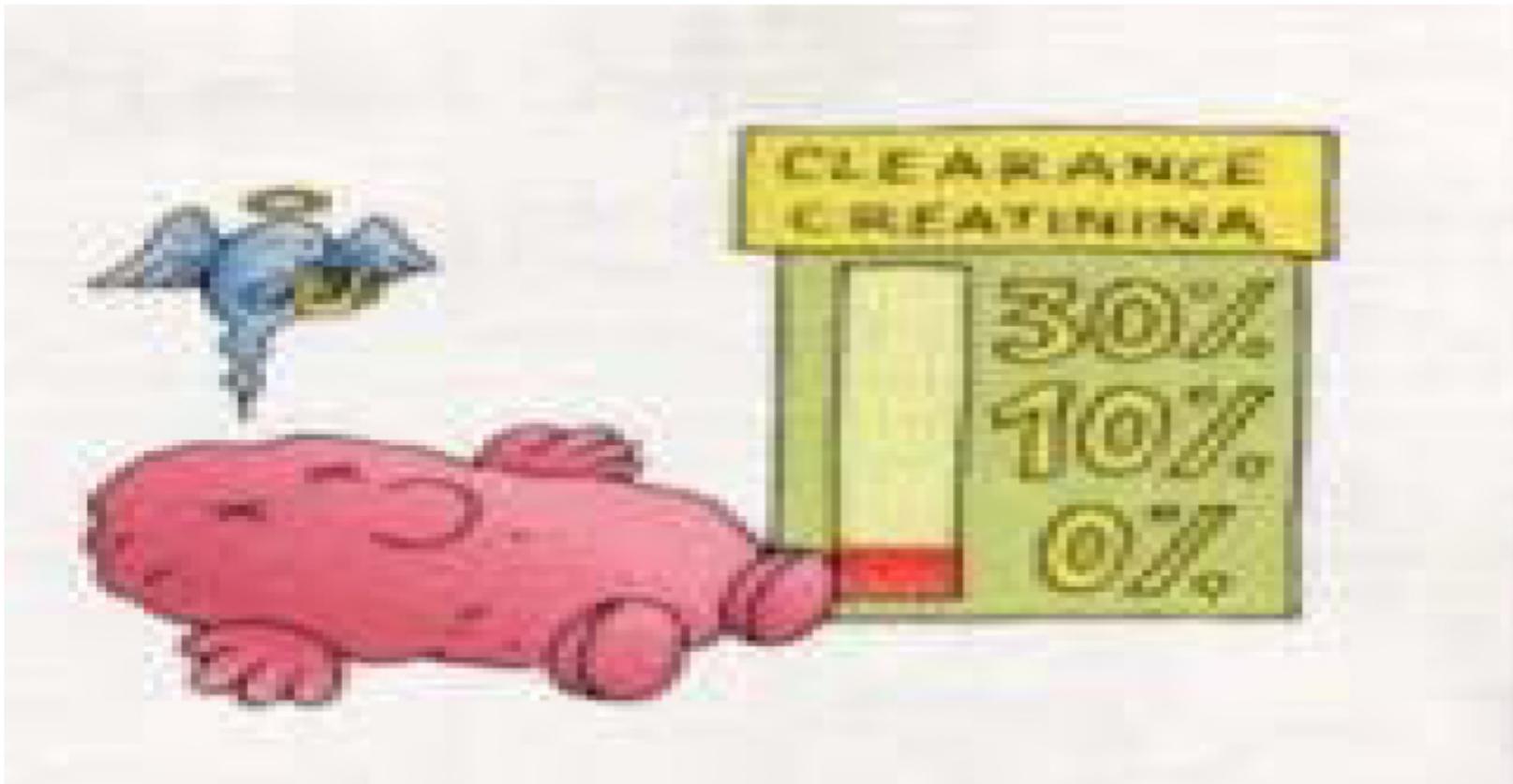


Tabella n.3 - **ALTERAZIONI DI LABORATORIO NELLA I.R.C.**

- *Incremento dell'azotemia, creatinemia, uricemia, potassiemia, magnesemia.*
- *Riduzione progressiva della clearance della creatinina, espressione della compromissione del filtrato glomerulare.*
- *Acidosi metabolica.*
- *Anemia normocromica, normocitica.*
- *Calcemia e fosforemia variabili in relazione alla fase dell'I.R.C. (ipercalcemia e ipofosforemia nelle fasi avanzate).*
- *Proteinuria, ematuria, cilindruria in relazione all'eziologia dell'I.R.C.*
- *Diuresi di circa 2l al giorno con urine isotoniche quando il VFG (volume filtrato glomerulare) scende al di sotto dei 60 ml/min; oliguria con urine isotoniche nella fase uremica con VFG inferiore a 5-10 ml/min.*

Fase terza riduzione tra il 10 -30%

Quarta fase:Stadio 5 uremia inferiore al 10%





Omeostasi dei liquidi

In fase uremica con VFG < 5-10ml/m le urine sono francamente ipostenuriche oppure vi è oliguria isostenurica

Capacità di concentrare le urine :, Peso specifico ridotto : poliuria, nicturia i tubuli eliminano un carico superiore e instaurano una diuresi osmotica.
SE il GFR < 60 ml/m compare aumento di diuresi con urine ipo-isostenuriche e

Disturbi Elettroliti /acido -basi



Nelle fasi iniziali vi è equilibrio del sodio con aumento della sua escrezione

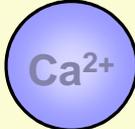
Nelle forme avanzate i nefroni non riescono a eliminare tutto il sodio della dieta che trattiene anche acqua quindi: ipertensione ed espansione di volume

Potassiemia: compenso nel tubulo distale , legata all'acidosi con passaggio del K dall'intracellulare in scambio con H^+

Comparsa di acidosi metabolica per perdita di bicarbonati e aumento Di sostanze acide come cloruri, solfati, fosfati



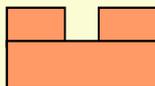
Omeostasi calcio/fosforo vitamina D



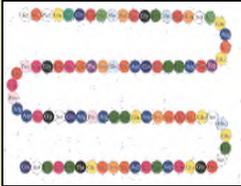
Ca²⁺



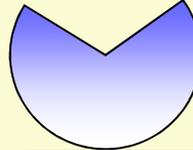
PO⁴⁻



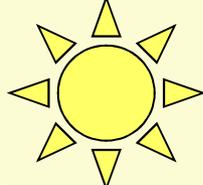
VDR



PTH

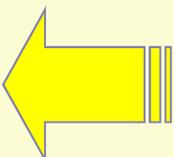


CaSR



Vit D

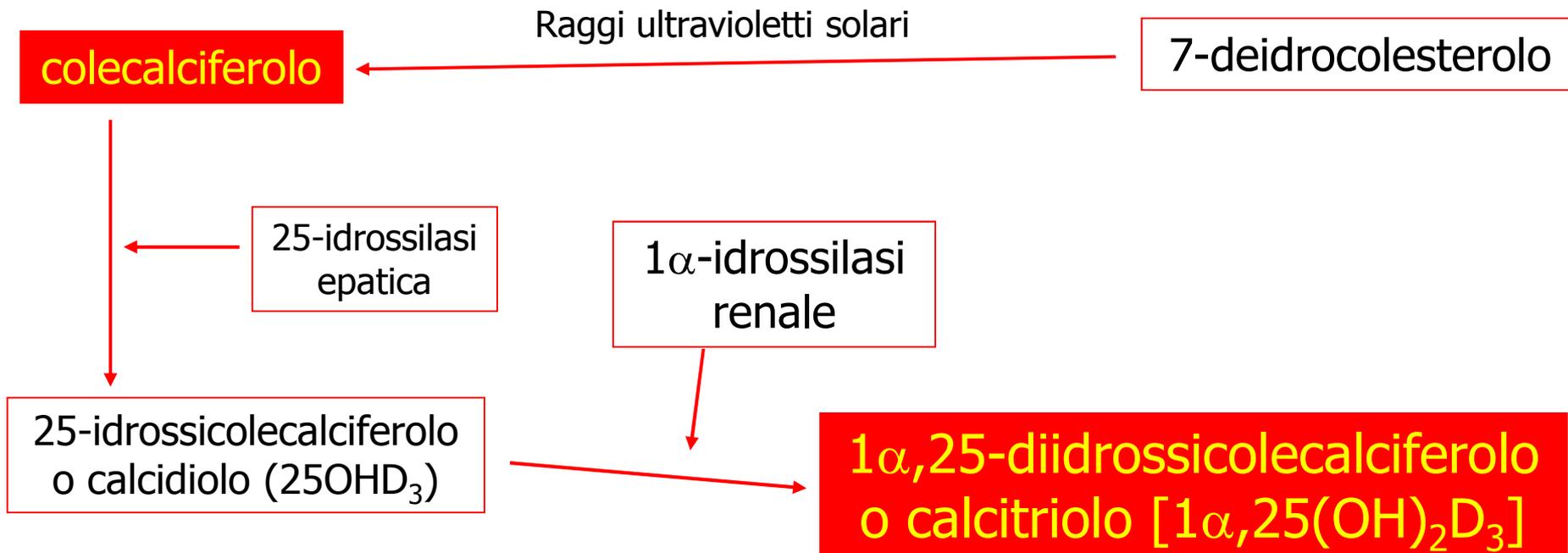
PATOLOGIA
CARDIOVASCOLARE



iperparatiroidismo

VITAMINA D

E' considerata un vero e proprio ormone e il rene gioca un ruolo fondamentale nel renderla attiva



IL SISTEMA ENDOCRINO VITAMINA D

Azione: interazione con un recettore nucleare (VDR) a livello delle cellule bersaglio (intestino, osso)

Ruolo “classico”

- Critico per un adeguato sviluppo osseo e per il mantenimento dell'omeostasi minerale e dell'integrità scheletrica

Altre azioni biologiche

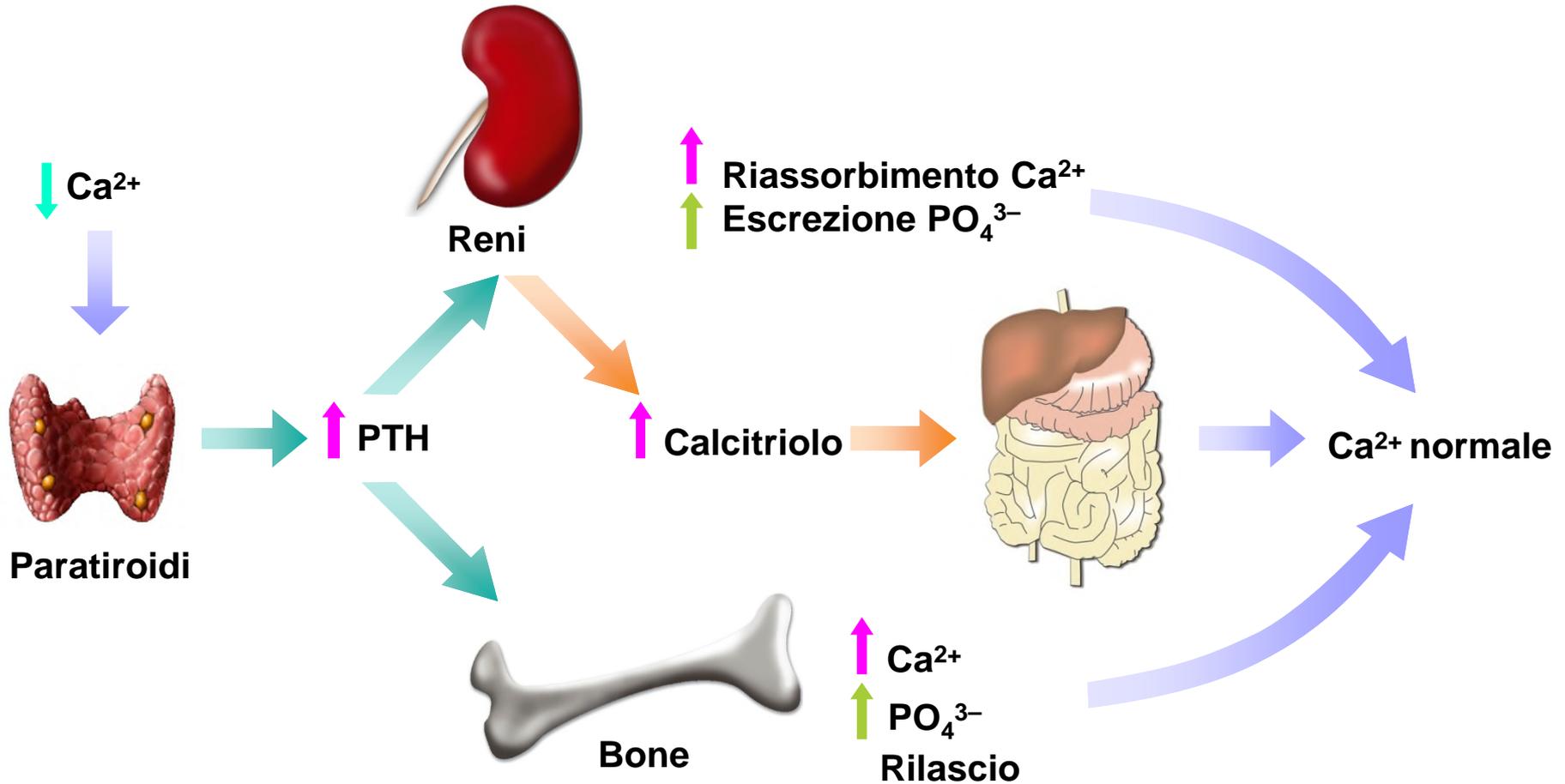
- differenziazione cellule staminali della linea monocitica in osteoclasti inibizione della crescita cellulare
- modulazione del sistema immunitario

PARATORMONE

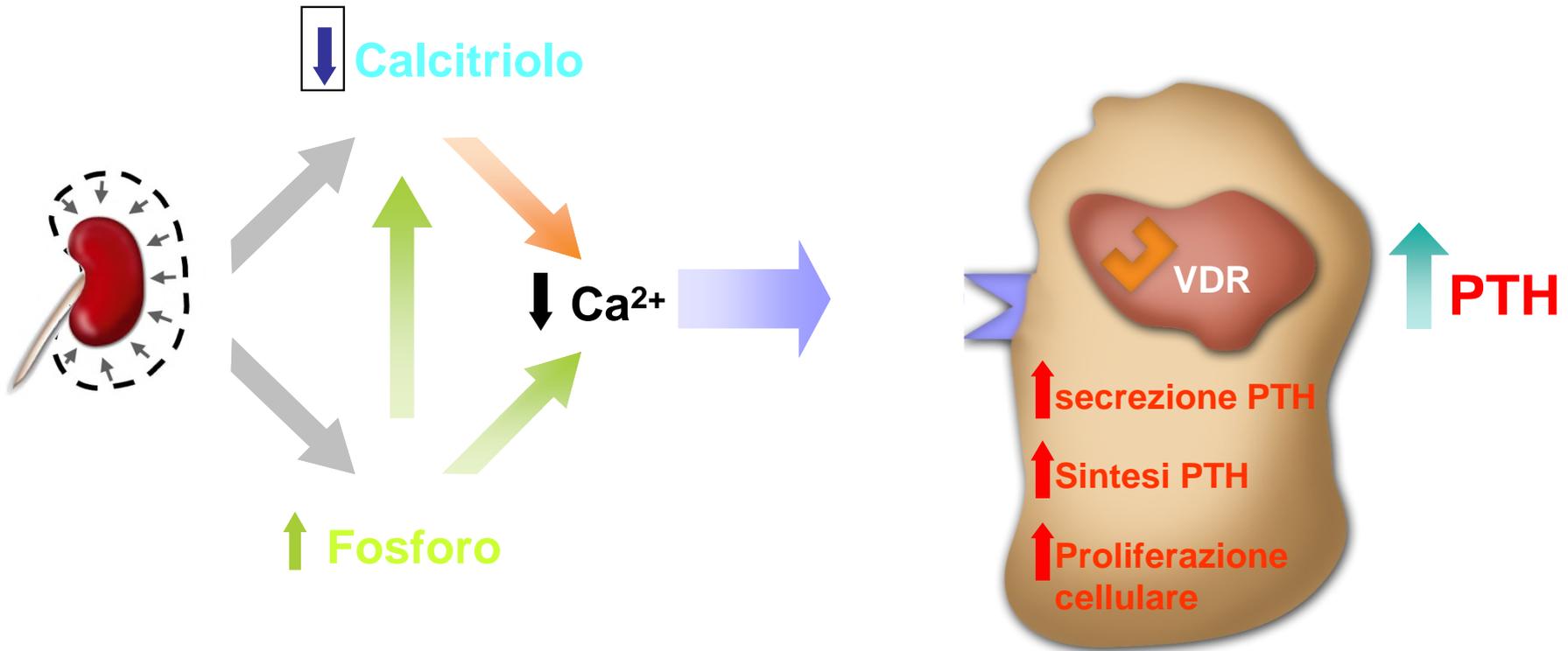
- PTH (1-84) è l'ormone attivo, immagazzinato e secreto dalle cellule principali delle paratiroidi
- PTH 1-84 è la molecola dosata in laboratorio
- Si lega al CaSR delle cellule paratiroidi e degli altri tessuti



IL NORMALE METABOLISMO MINERALE



PATOGENESI DELL'IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO: L'IPOCALCEMIA STIMOLA LA SECREZIONE DI PTH

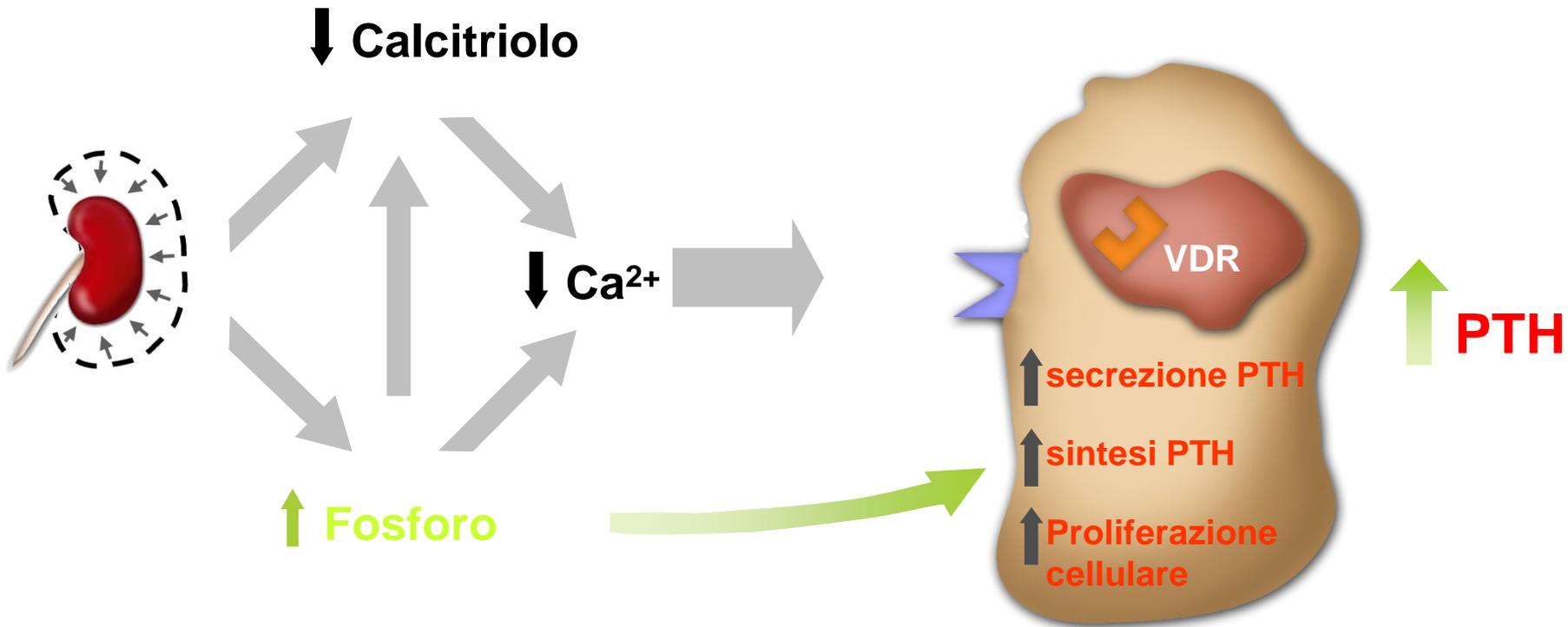


Rodriguez M *et al. Kidney Int* 1991;40:1055–62

Tallon S *et al. Kidney Int* 1996;49:1441–6

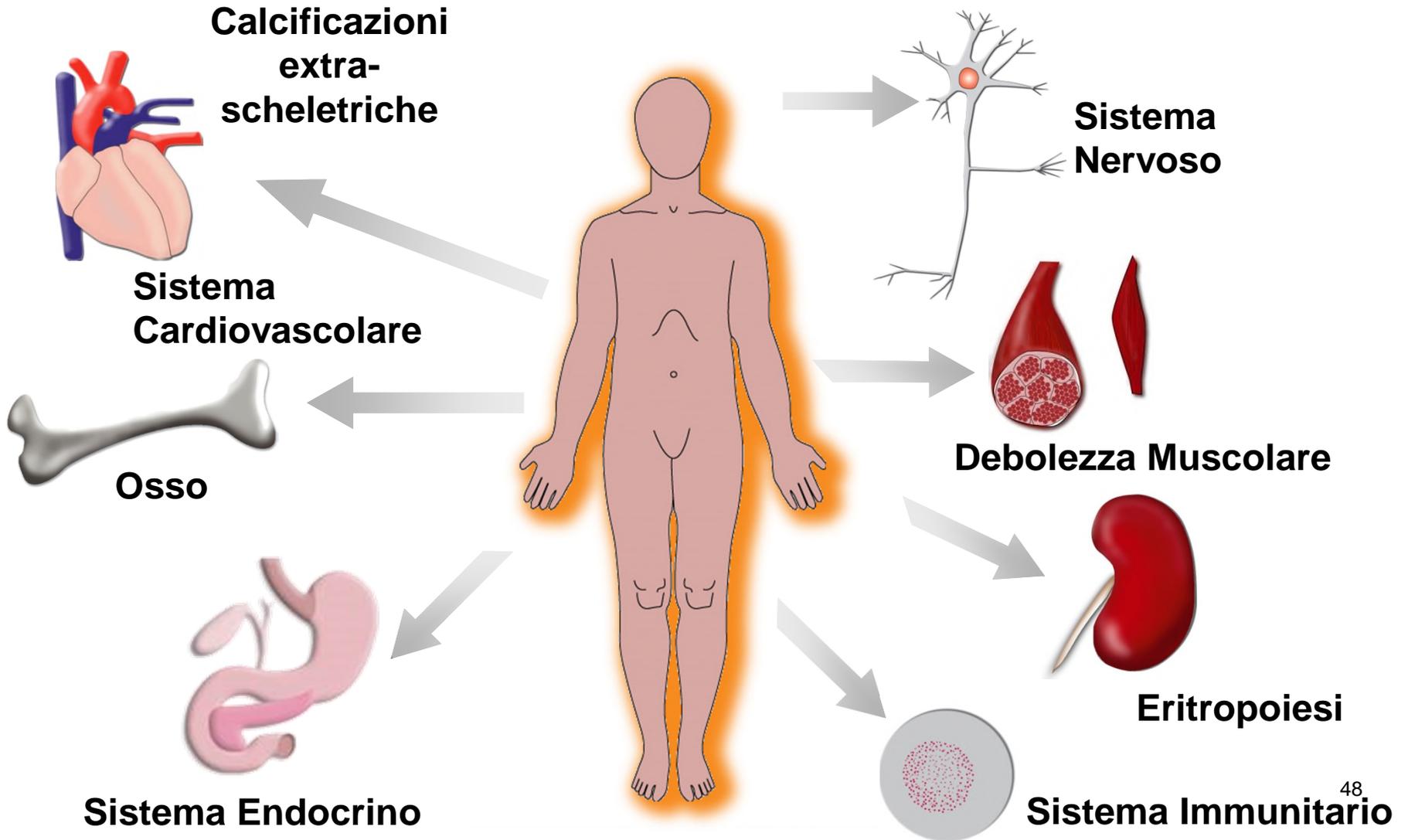
Naveh-Manly T *et al. J Clin Invest* 1995;96:1786–93

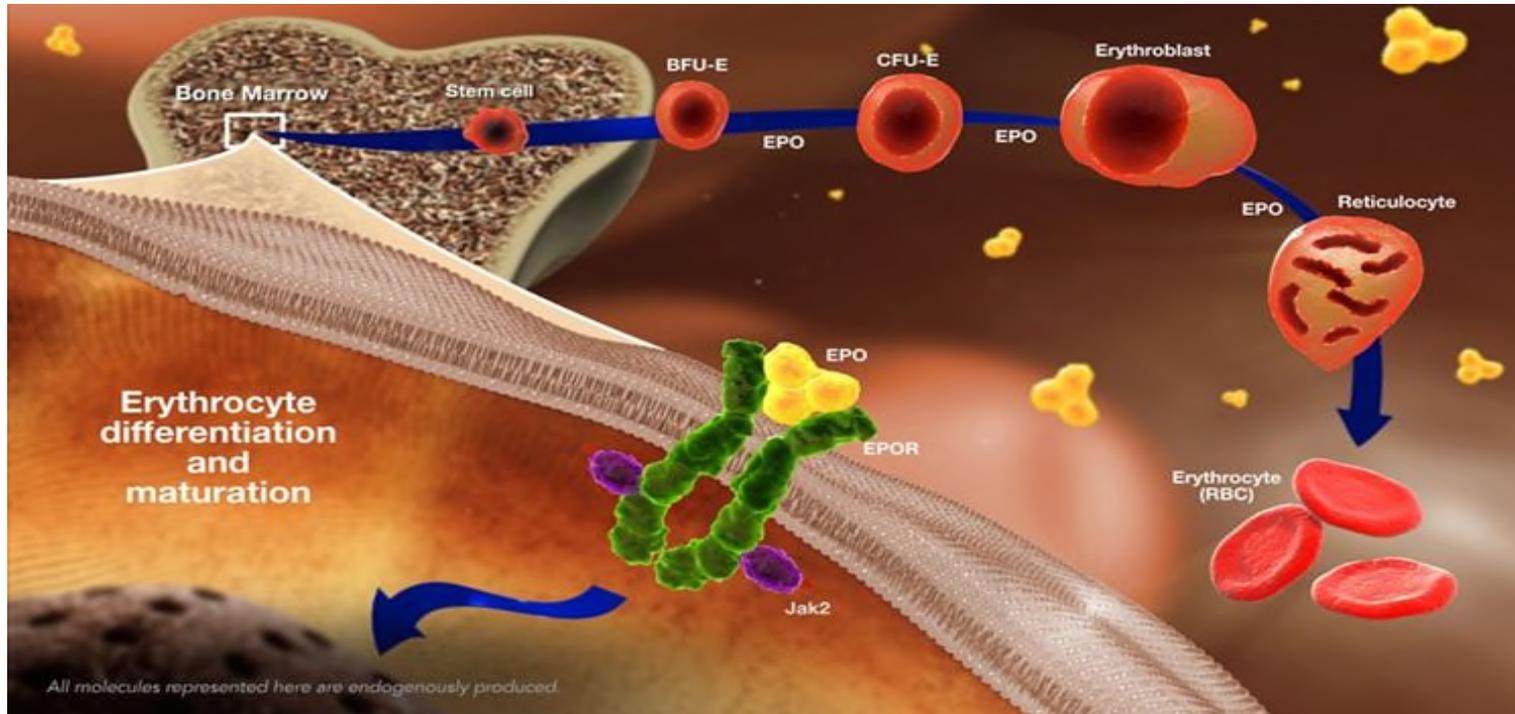
PATOGENESI DELL'IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO: EFFETTO DIRETTO DEL FOSFORO



Almaden Y *et al.* *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1845–52
Naveh-Many T *et al.* *J Clin Invest* 1995;96:1786–93
Denda M *et al.* *Am J Kidney Dis* 1996;28:596–602

EFFETTI DELL'IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO: RIASSUNTO





Anemia / Eritropoietina

L'**eritropoietina** o **EPO** è un ormone glicoproteico prodotto negli esseri umani dai reni e in misura minore dal fegato e dal cervello, che ha come funzione principale la regolazione dell'eritropoiesi

Eritropoietina

Alla fine del 1980, l'infermiera Spaeth Nancy perde il suo secondo trapianto...

Si offre di far parte ad una sperimentazione clinica per un farmaco

"Dr. Eschbach aveva lavorato sull'anemia nei pazienti con insufficienza renale dal 1963 ", Era il signor EPO in quel momento.

"E 'stato un miracolo", dice Spaeth.
"Dopo poche settimane, ho potuto correre su per le scale."

La Food and Drug Administration ha approvato EPOGEN nel 1989.



Nancy with Dr. Scribner in 2001

uremia

- Dal punto di vista clinico, il paziente con IRC presenta un caratteristico odore misto da quello delle urine stantie e l'aglio, detto "fetore uremico" ed un colorito pallido come "di cera vecchia", talora tendente al bruno, e, nelle fasi di uremia terminale, per accumulo nel derma di cristalli di acido urico, quindi una specie di colore come quello delle urine molto-cariche ed il caffè-latte. Altri segni sono l'[astenia](#), il prurito, l'[anemia](#) secondaria. Altri disturbi sono a carico del SNC, difficoltà a concentrarsi, [torpore psichico](#) fino al [coma](#), psicopatia, [contrazioni tonico-cloniche](#). Altri segni sono il ticchettio polmonare umido, per [edema polmonare](#) dovuto alla [ritenzione](#). Inoltre, nel paziente uremico sale la [pressione arteriosa](#), a causa del sovraccarico del cuore di sinistra e talora anche la [potassiemia](#). Infine ricordiamo lo stato anemico, un'[anemia](#) non solo normocitica e la piastrinopenia

Interventi terapeutici pre-dialisi

Modificato da: Obrador GT et al. Am J Kidney Dis 1998; 31: 398-417

Interventi che rallentano la progressione	Prevenzione complicanze uremiche	Modificazioni e della comorbidity	Preparazione alla dialisi
ACE-Inibitori	Malnutrizione	Malattie cardiache	Educazione
Controllo Pressorio	Anemia	Malattie vascolari	Informazione alla scelta della dialisi
Controllo glicemico	Osteodistrofia	Neuropatia (specie nei diabetici)	Impianto tempestivo dell'accesso
Restrizione proteica (?)	Acidosi	Retinopatia diabetica	Inizio tempestivo della dialisi

Da dove siamo partiti?

Notizie storiche



Georg Haas medico tedesco

esegue le prime dialisi nel 1924 e poi nel 1928 su esseri umani partendo da studi di “vividiffusion” di **John Abel**. *Nessuno sopravvive* .

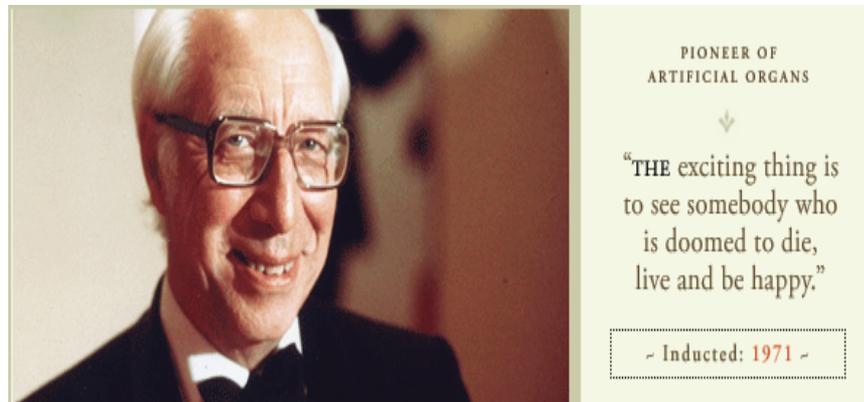


Willem Johan Kolff

Leida 1911 –Filadelfia 2009 medico olandese naturalizzato statunitense , pioniere dell'emo-dialisi padre degli organi artificiali , uno dei massimi esponenti dell'ingegneria biomedica

“Lavora con i tamburi di legno, tubi di cellophane, e vasche da lavanderia,... costruisce una macchina che pulisce il sangue del paziente, lo pompa di nuovo nel paziente. ...”

I primi 15 pazienti non vivono più di un paio di giorni sulle macchine di Kolff.



Kolff sapeva che alla fine sarebbe stato in grado di prolungare la vita di un paziente,,,,,

Dopo 17 pazienti morti e 14 mesi di sospensione delle ricerche a causa dell'invasione nazista, Il 18 settembre 1945 Willem Kolff riesce a salvare la sua prima paziente con il rene artificiale: è una donna di kampen con IRA , sopravvive recupera funzione renale

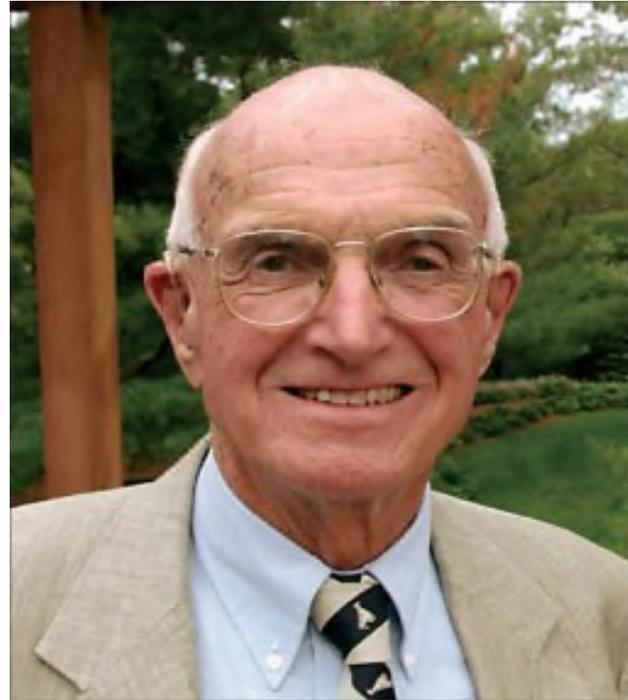


Nel 1946 pubblica la sua ricerca
È il primo nel mondo
Invia il suo “apparato “a Londra (Hammersmith Hospital), in Polonia (Jagiello University in Krakow), in Canada (Royal Victoria Hospital in Montreal) e New York (Jewish Mount Sinai Hospital).



Joseph E. Murray 1919 – 2012 chirurgo statunitense

- Murray e la sua équipe completano il primo trapianto di organo umano nel 1954, prendendo un rene da un gemello omozigote e trapiantandolo sul fratello gemello
- Nel 1962, primo trapianto di rene prelevato da un cadavere.
- E' uno dei principali specialisti nel campo della biologia dei trapianti, dell'uso delle tecniche di immunosoppressione e degli studi sui meccanismi di rigetto.
- Negli anni sessanta, la scoperta di medicinali antirigetto come l'azatioprina permette di effettuare trapianti da donatori senza vincoli di parentela con i riceventi.



Nobel per la Medicina nel 1990

Tipologie di trapianto

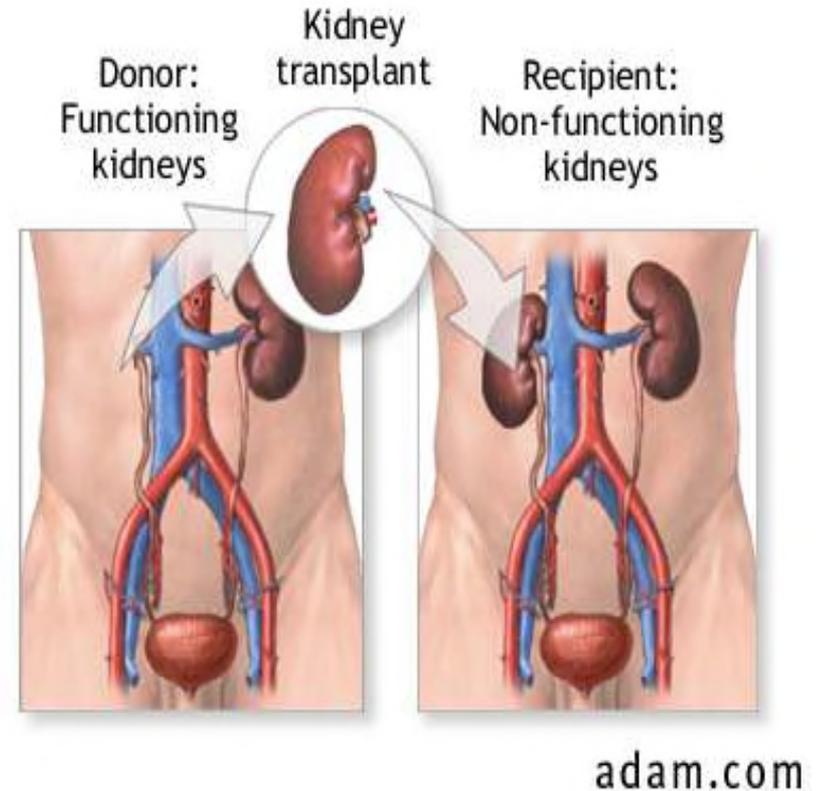
TRAPIANTO DA DONATORE **VIVENTE**

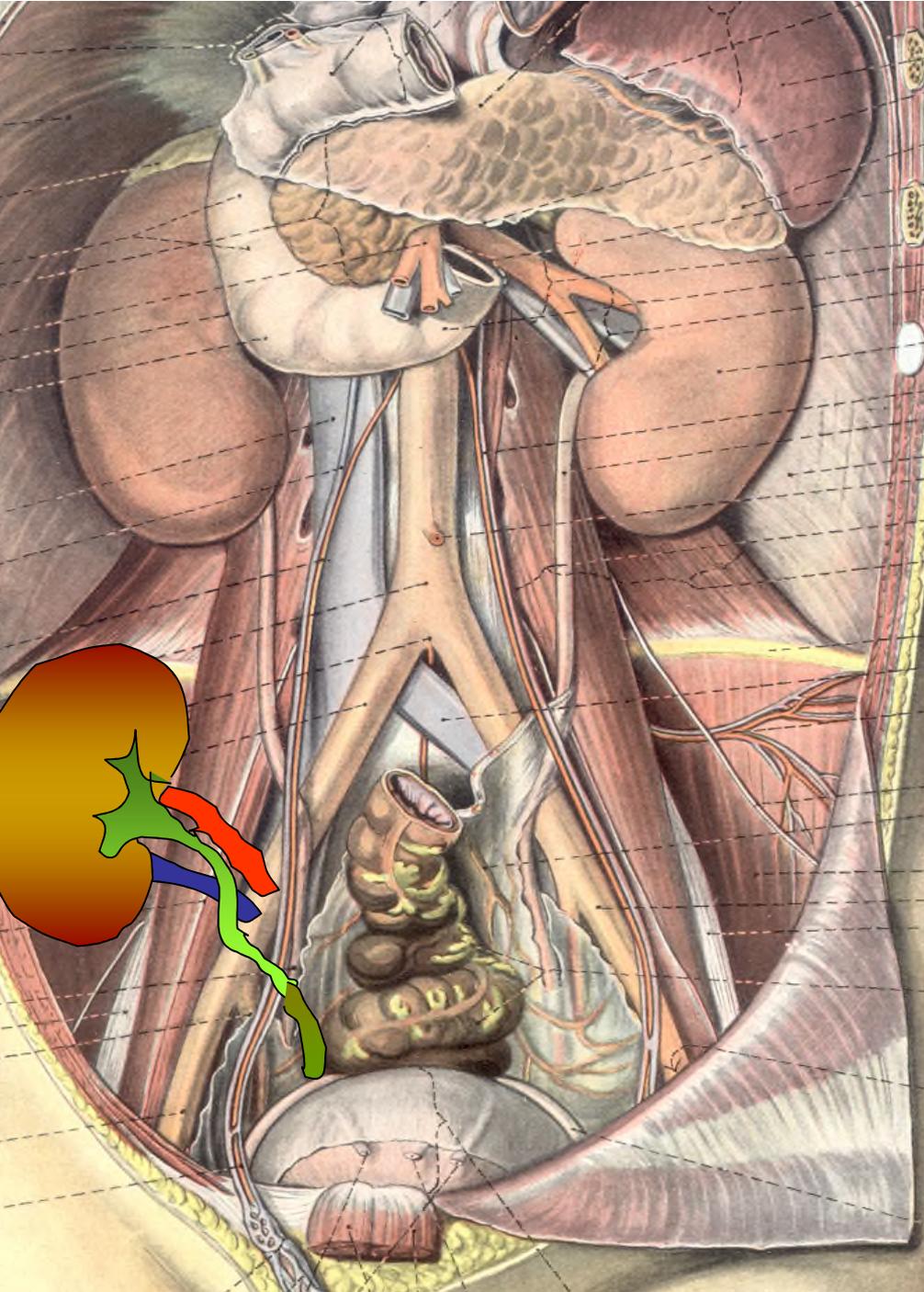
TRAPIANTO DA CADAVERE

Il trapianto renale

EVIDENZE

- **Il trapianto è la miglior terapia dell'uremia**
- La mortalità dei pazienti in dialisi è nettamente superiore di quella dei pazienti che vengono trapiantati
- La durata della dialisi influenza l'esito del trapianto
- In Italia il numero di reni disponibili per trapianto è assolutamente insufficiente rispetto alle necessità
- I risultati del trapianto da donatore vivente, nel lungo termine, sono migliori
- I risultati del trapianto da donatore vivente non consanguineo sono sovrapponibili
- Il trapianto costa meno della dialisi





Anastomosi arteriosa

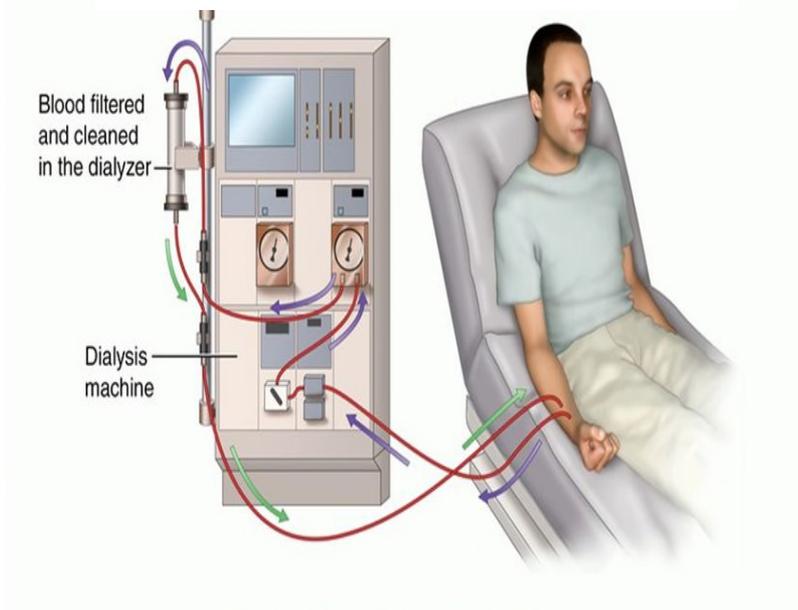
Latero-su iliaca esterna
Latero su iliaca comune
Termino su ipogastrica

Anastomosi venosa

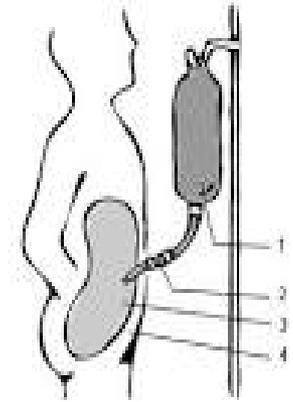
Latero-su iliaca esterna
Latero sul iliaca comune

- Ureteroneocitostomia
sec Gregoir -Leech
- Cistotomia sec Politano-
lebetter

Tipi dialisi



EMODIALISI



**Dialisi peritoneale
1980**

Principi fisici: diffusione.

- Movimento casuale di molecole causato dalla agitazione termica che tende a distribuirle in modo uniforme all'interno di una soluzione o fra 2 soluzioni inomogenee separate da una membrana semipermeabile

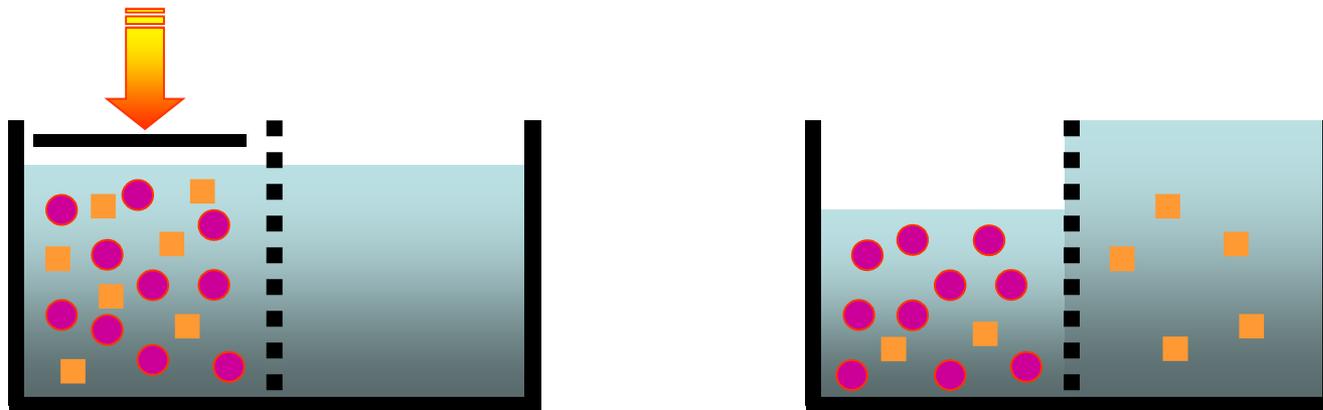


- Soluti per i quali la membrana è permeabile
- Soluti per i quali la membrana è impermeabile

- Il movimento di soluti avviene senza movimento netto di solvente.

Principi fisici: convezione

- Trasporto di soluti per trascinamento da parte del solvente (*solvent drag*) che viene forzato ad attraversare la membrana per effetto di una forza idrostatica (ultrafiltrazione)



- Soluti per i quali la membrana è permeabile
- Soluti per i quali la membrana è impermeabile

- *Il movimento di soluti avviene con movimento netto di solvente.*

