



YAQEEN BATCH

# PHYSIOLOGY

lecture : 4

Done by: Nagham Rafat



## Physiology 4

### Regulation of Tubular Reabsorption

Regulation is required to maintain a precise balance between **tubular reabsorption** and **glomerular filtration**.

- Glomerulotubular Balance
- Peritubular Physical Forces
- Hormones
- Sympathetic Nervous System
- Arterial Pressure (pressure natriuresis)
- Osmotic factors.

انه ننظم قوة اعادة الامتصاص اشى مهم عشان نخلى توازن بين الترشيح والامتصاص

النقاط عن القوى اللي بتأثر في تنظيم عملية اعادة الامتصاص

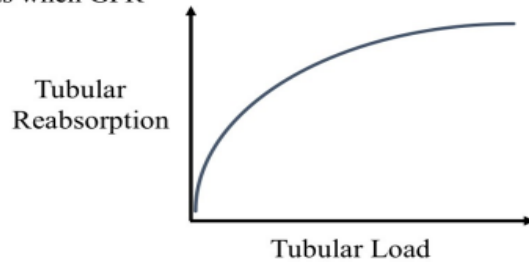
نركز انه **Glomerulotubular balance** عكس الي ال **tubuloglomerular feed back** م بحيث الاول هو انه الانابيب صار فيها عدم توازن معين اعطت اشارة لل **glomerulus** انها تقلل او تزيد ترشيح اشى معين هلا هنحكي عنهم وحدة وحدة

### Glomerulotubular Balance

Intrinsic (**independently** of hormones) ability of tubules to  $\uparrow$  **reabsorption** rate in response to  $\uparrow$  GFR

**proximal tubule (highest, then Loop of Henle).**

It helps to prevent overloading of the distal tubular segments when GFR increases.



هلا احنا قلنا العلاقة طردية بين اعادة الامتصاص ومعدل الترشيح (المنحنى بوضوح) بحيث انه كل ما رشحت مادة اكثر برجع امتصها اكثر عشان انا عندي نسبة ثابتة بين معدل الترشيح واعادة المتصاص سمينها **percentage of filtrated loud reabsorbed** مهما كانت الكمية النسبة لازم تتحقق

اكثر معدل امتصاص في الانبوية الملتوية القريبة و **henle loop** طيب شو الفكرة انه اعادة الامتصاص بتصير بلاجزاء القريبة الاولى من الانابيب ,,حتى ما يزيد الضغط على الانابيب البعيدة بالنيفرون في حال كان معدل الترشيح عالي لاي سبب

## Peritubular Capillary Reabsorption

- Hydrostatic and colloid osmotic forces
- Normal rate of peritubular capillary **reabsorption** is about **124 ml/min.**

Normal filtration rate – 125 ml/min

Normal reabsorption rate – 124ml/min

طيب وين الواحد ملي اللي رشحته بس ما امتصيته ؟ صرله **excretion** يعني طرح بالبول

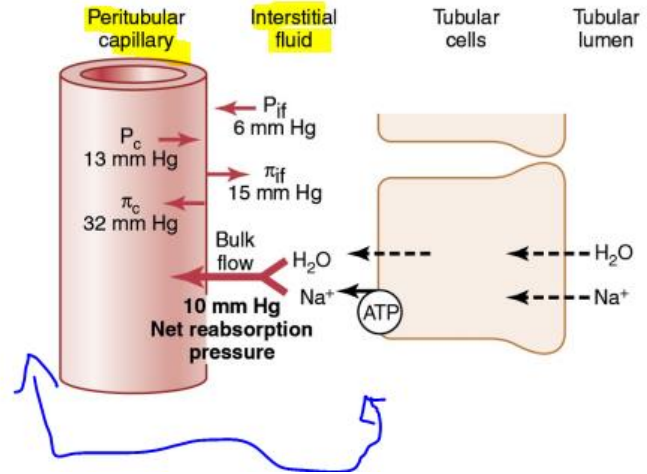
واول سطر بحكيلنا انه ال **hydrostatic & colloid pressure** هم اللي بأتروا على اعادة الامتصاص في ال **peritubular capillaries** اللي هي الشعيرات اللي بتغذي الانابيب الكلوية فهيتم التبادل معها

ضروري نعرف انه هاي الشعيرات تفرع من ال **efferent arterioles** اللي هي خارجة من محفظة بومان "محطة الترشيح" فخصائصها اختلفت يعني انا اخدت منها كل اشئ الا الدم والبروتينات فمنتوق يكون ال **colloid pressure** عالي جدا على عكس ال **Hydrostatic pressure** هينزل كونه احنا امتصينا المواد مع ماء

- Hydrostatic P. in capillary ( $P_c$ ) **opposes** -13
- Hydrostatic P In interstitium ( $P_{if}$ ) **favours** 6
- Colloid osmotic P in capillary ( $\pi_c$ ) **favours** 32
- Colloid osmotic P in intrst. ( $\pi_{if}$ ) **opposes** -15

Net reab. P 10 mmHg

$$\begin{aligned} \text{Reabsorption} &= K_f \times \text{Net reabsorptive P} \\ &= 12.4 \times 10 \\ &= 124 \text{ ml/min} \end{aligned}$$



هلا مجموعة القوى اللي اثرت على معدل الترشيح نفسها رح تأثر على اعادة الامتصاص بس بالعكس

ال **hydrostatic pressure** جوا الشعيرة الدموية يكون عكس الامتصاص (نحفظ السائل دايمما بده يطلع من مكانه واحنا بدنا نرجع نمتص مش نطلع )

ال **colloid pressure** بالشعيرة الدموية يكون مع الامتصاص ( البروتين ما بده يطلع بالعكس بسحب المواد عنده )

ال **hydrostatic pressure** بالسائل البين خلوي بده يطلع من محله ويروح على الشعيرة الدموية ( اساسا تركيز الايونات والمياه داخل الشعيرة قليل لانها خضعت لترشيح مقارنه بخارجها والسائل طبيعي بده يروح من الضغط الاعلى للاقل فبفضل انه يروح على الشعيرة الدوية ) وهاد الاشئ مع الامتصاص

ال **colloid pressure** بالسائل البين خلوي ( حكيما البروتين وين ماكان ما بده يطلع بده يجيب المواد لعنده بس لو طلعت المواد من الشعيرة لبين الخلايا رح يكون ترشيح مش امتصاص ) فبتكون قوة ضد اعادة لامتصاص

Now we calculate the Net reabsorption pressure depending in these forces

$$NRP = \text{colloid p. c} + \text{hydrostatic p. interstitial} - \text{colloid p. interstitial} - \text{hydrostatic. P. C}$$

$$10 = 32 + 6 - 13 - 15$$

نفس مقدار ضغط الترشيح بس بمكان مختلف واتجاه معاكس

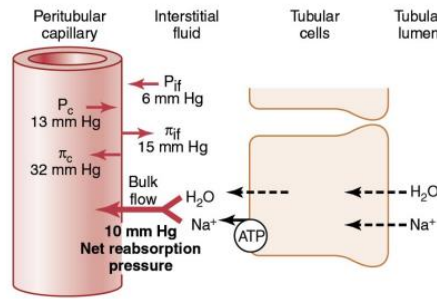
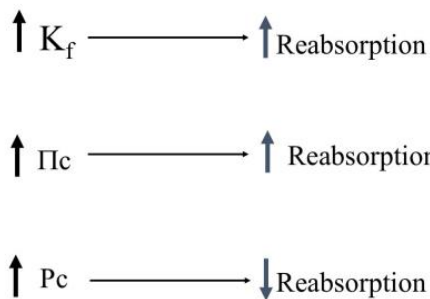
$$\text{Reabsorption rate} = \text{filtration coefficient} * NRP$$

$$= 12.4 * 10 = 124 \text{ ml/min}$$

إذا حسب المعادلة ثابت الترشيح يتناسب طرديا مع معدل اعادة الامتصاص

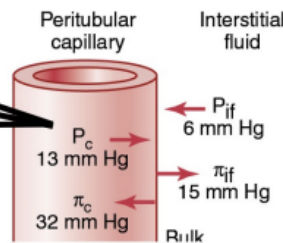
هاد السلايد اعادة لكل اشي حكيناها

### Determinants of Peritubular **Capillary** Reabsorption



### Determinants of Peritubular **Capillary Hydrostatic Pressure**

- Arterial BP
- A arteriole resistance
- E arteriole resistance



Notes :

Hydrostatic pressure in the peritubular capillaries is against the reabsorption force

The hydrostatic pressure in the peritubular capillaries is affected by the hydrostatic pressure in all of the previous arteries (1 arterial Bp >> 2) Afferent and 3) efferent arteriole resistance )

تشرح العوامل الثلاثة اللي بتأثر على hydrostatic pressure in the peritubular capillaries واحد واحد

## Arterial blood pressure

إذا ضغط وحجم الدم داخل الدورة الدموية بالجسم عالي هاد رح يأتُر على الشريان الكلوي رح يجي دم محمل بسوائل وايونات اكثر وبضغط على الجدار بقوة اكبر انه يطلع هاي الحمولة ورح تضل هيكل على مسار كل تفرعات الشريان الكلوي بالنسبة لل peritubular capillaries هيرتفع ال hydrostatic pressure داخل الشعيرات وهاد رح يقلل معدل اعادة الامتصاص لانه قوة بعكس اتجاهه

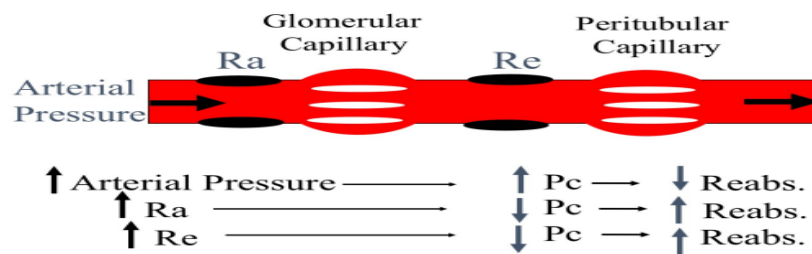
## Afferent arterioles resistance

إذا انقبض الشريين الداخل على النفرون رح يقل الدم الدخال والخارج ويقل محتوى الشعيران من المواد المذابه والماء فرح يقل ال Hydrostatic pressure فيهم كلهم ولما يقل هاد الضغط داخل ال peritubular capillaries يزيد معدل الامتصاص لانه بعكس اتجاهه

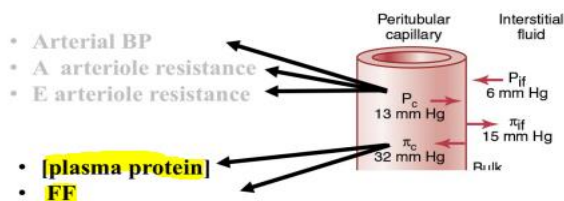
## Efferent arterioles

إذا انقبض الشريين الخارج من النفرون رح تقل كمية الدم ال hydrostatic pressure داخل ورح يقل الضغط كمان داخل ال peritubular capillaries لانه تفرع من نفس الشريين هاد فرح يزيد معدل اعادة الامتصاص لانه العلاقة عكسية مع هاي القوة , السلايد اعادة لكلامنا

### Peritubular Capillary Hydrostatic Pressure



### Determinants of Determinants of Colloid Osmotic Pressure



العاملين اللي بأتروا على معدل الترشح هم البلازما بروتين ونسبة الترشيح اللي هي GFR/RPF

**Plasma protein** : the higher the relative plasma concentration of protein in the peritubular capillaries the higher the colloid pressure which is with the reabsorption force (directly proportional )

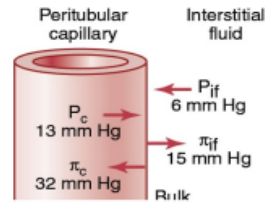
**Filtration fraction** : the higher the filtered amount relatively to the renal blood flow the higher the reabsorption force (directly proportional )

كل ما رشحنا الدم اكثر كل ما فقدنا مواد وماء وقل ال Hydrostatic pressure وتركزت البروتينات اكثر وزاد ال colloied pressure كل ما ازاد معدل اعادة الامتصاص والسلايد اعادة لكلامنا :

## Colloid Osmotic Pressure

$\uparrow [\text{plasma protein}] \rightarrow \uparrow \pi_c \rightarrow \uparrow \text{Reabsorption}$

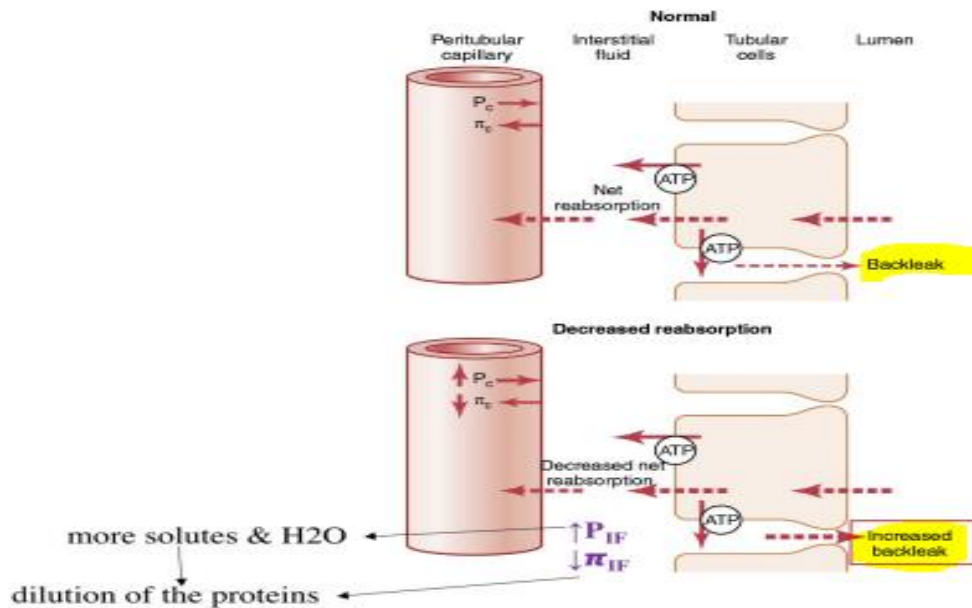
$\uparrow \text{FF}(= \text{GFR/RPF}) \rightarrow \uparrow \pi_c \rightarrow \uparrow \text{Reabsorption}$



## BACKLEAK

شو يعني هاد المصطلح ؟ : معناه انه اعادة الامتصاص عنده negative feedback : بالوضع الطبيعي داخل ال peritubular capillaries لما يقل ال Hydrostatic pressure ويزيد ال colloid pressure بتزداد اعادة الامتصاص من الانابيب حتى الشعيرة الدموية

بس هاد الحكي لحد معين بعدين رح يزيد ال Hydrostatic pressure داخل الشعيرة بحد يصير هو اعلى قوى ويخفف البروتينات ويبطل قادر على الامتصاص , ايونات والماء رح تتجمع في ال interstitial ورح ترجع من ال intercellular junctions على الاوعية الدموية نرجع تمتصها





## pressure diuresis and pressure natriuresis

- $\uparrow$  BP  $\rightarrow$  kidneys excrete large amounts of H<sub>2</sub>O & Na
- a slight ++ in blood pressure **doubles** the water excretion.
- diuresis & natriuresis  $\rightarrow$   $\downarrow$  ECFV & blood volume  $\rightarrow$  brings the arterial blood pressure back to normal level.

### Mechanisms

- Impaired autoregulation  $\rightarrow$   $\uparrow$  GFR
- ++ P<sub>c</sub> in vasa recta  $\rightarrow$  ++ P<sub>if</sub>  $\rightarrow$  prevent Na & H<sub>2</sub>O reabsorption + backleak
- $\downarrow$  Angiotensin II  $\rightarrow$  direct - Na reab, indirect - aldosterone  $\rightarrow$  -- Na reabsorption

Diuresis >> loss of water

Natriuresis >> loss of Na

If >> interstitial fluids

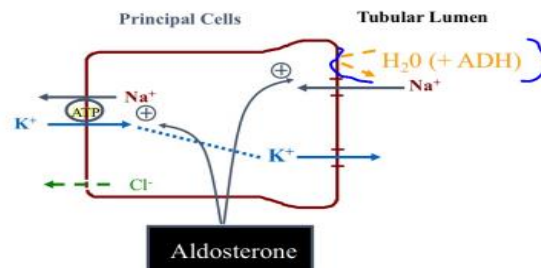
الفكرة انه في حال زاد حجم وضغط الدم بزيد بالكلية معدل ترشيح الصوديوم مع الماء للتحكم بحجم وضغط الدم كمان اعادة امتصاص الصوديوم الماء الها **negative feedback** بحث اذا زاد معدل الترشيح بشكل كبير وبالي زاد معدل الامتصاص بشكل كبيرة رح نوصل لنفس فكرة ال **back leak** رح يزيد ال **hydrostatic pressure in the vasa recta and peritubular capillaries** وهو قوة عكس اعادة الامتصاص ورح تتجمع المواد والماء بل **back leak** وبالتالي يقل امتصاص الماء والصوديوم **interstitial > increased interstitial fluid hydrostatic pressure** فرح تضطر ترجع للناييب الكلوية

كمان الانجيوتنسين يقل فبقل اعادة امتصاص الصوديوم مباشرة وبقلل الالدوستيرون اللي رح بقلل امتصاص الصوديوم

## Hormonal control of tubular reabsorption

### Aldosterone

- Acts on the distal tubule and collecting ducts (**principal cells**)
- ++ NaCl, H<sub>2</sub>O reabs.
- ++ K<sup>+</sup> & H<sup>+</sup> secretion.



هاي الخلايا حكيما عنها موجودة **in the collecting duct** وهي حساسة للالدوستيرون لما يدخل عليها بعمل **concentration gradient** ويعمل **increase in the number of K/Na ATPase** الصوديوم والتخلص من البوتاسيوم والبروتون , اعادة امتصاص الماء بهاد الجزء بعتمد على الهرمون المانع لادرار البول **(ADH increases the permeability to water and this increases reabsorption )** والعكس صحيح

#### Control of Aldosterone Secretion

Factors **++** aldosterone

- Increased  $K^+$
- Angiotensin II
- adrenocorticotrophic hormone (ACTH)

زيادة البوتاسيوم بتزيد افراز الالدوستيرون حتى يساعدن نتخلص من البوتاسيوم ونطلعه للخارج

الانجيوتنسين بنفرز لما يقل حجم وضغط الدم وبحفز الالدوستيرون معه عشان يزيد امتصاص الصوديوم

**ACTH is secreted from the pituitary glands to the to the adrenals to increase it's hormonal secretions**

Factors **--** aldosterone

- Atrial natriuretic factor (ANF)
- Increased  $Na^+$  concentration

لانه ال **ANF** بنفرز من الاذين استجابيه لزيادة حجم وضغط الدم فبثبط الالدوستيرون حتى مايرجع يمتص صوديوم

**Negative feedback on the aldosterone secretions** زيادة تركيز الصوديوم نفسه بعمل

#### Abnormal Aldosterone Production

- Excess aldosterone (Primary aldosteronism **Conn's syndrome**) -  $Na^+$  retention, hypokalemia, alkalosis, hypertension

**Conn's syndrome is increased aldosterone secretion mostly due to adenoma in the adrenals**

زاد الهرمون رح يزيد امتصاص الصوديوم بشكل عالي بالدم هاد يزيد حجم وضغط الدم ويقل البوتاسيوم الهيدروجين **alkalosis** في

- Aldosterone deficiency - **Addison's disease**  
 $Na^+$  wasting, hyperkalemia, hypotension

**Addison's disease >> is a destruction in the Adrenals cells mostly due to an Autoimmune adrenalitis**

**>> decreased aldosterone secretion >> no  $Na$  reabsorption >> hypotension , no  $K$  secretion (k hyperkalemia ,**



## Angiotensin II

- low blood pressure and/or low ECFV
- ++ aldosterone secretion
- Directly increases  $\text{Na}^+$  reabsorption (proximal, loop, distal, collecting tubules)
- Constricts **efferent** arterioles
  - peritubular capillary hydrostatic pressure
  - ++ FF  $\rightarrow$  ++ peritubular colloid osmotic pressure

كله منعرفه بس نشرح اخر نقطة : منعرف انه الانجيوتنسين بنفرز نتيجة انخفاض ضغط وحجم الدم حكينا هو بعمل انقباض للشريين الخارج من الوحدة الانبوية الكلوية كان تأثير هاد الاشي على الترشيح انه لحد معين تحشر الدم داخل ال glomerulus وزاد معدل الترشيح

بالنسبة لاعادة الامتصاص رح ينقبض الشريين الخارج فهيقل ال hydrostatic pressure in the peritubular capillaries وكوناه زاد معدل الترشيح رح تتركز البرونات وهاد كله بزيادة اعادة الامتصاص

### Mathematically :

Higher filtration rate

Higher colloid pressure and Lower hydrostatic pressure in the peritubular capillaries

Higher  $R_e$

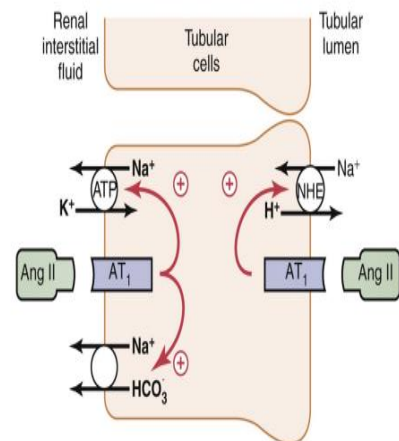
All of these changes increase the reabsorption force

Angiotensin II increases renal tubular sodium reabsorption

In the cellular level angiotensin further activates the K/Na ATPase

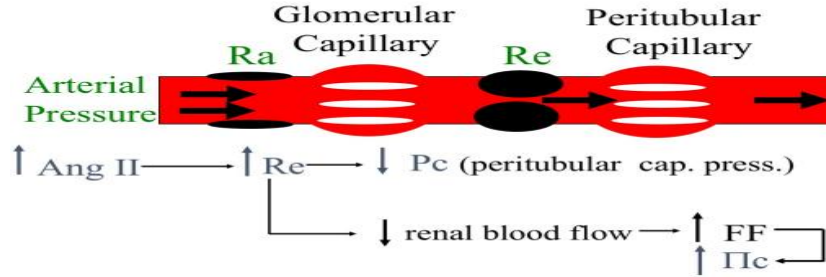
this creates a concentration gradient helps in the Na/H counter transport (na in / H out)

This Na ions exit the cell wther by the Na/K ATPase or the Na/HCO<sub>3</sub> cotransporter



هاد السلايد اعادة لكلامنا فوق عن اخر نقطة :

### Effect of Angiotensin II on Peritubular Capillary Dynamics



Angiotensin II **blockade** decreases  $\text{Na}^+$  reabsorption and BP

The angiotensin enzymes inhibitors :  
inhibits the enzyme than convert  
angiotensin I >> II

Ang II antagonists >> similar to the  
angiotensin and compete it on it's receptors

Renin inhibitors >> since renin is the  
enzyme that converts angiotensinogen to  
the active form it's inhibition interferes  
with angiotensin formation

- ACE inhibitors (captopril, benazepril, ramipril)
- Ang II antagonists (losartan, candesartan, irbesartan)
- Renin inhibitors (aliskirin)
  - decrease aldosterone
  - directly inhibit  $\text{Na}^+$  reabsorption
  - decrease efferent arteriolar resistance



Natriuresis and Diuresis + ↓ Blood Pressure

فبتالي مارح نرجع نمتص الصوديوم والماء ورح يطلعوا بالبول وينزل الضغط

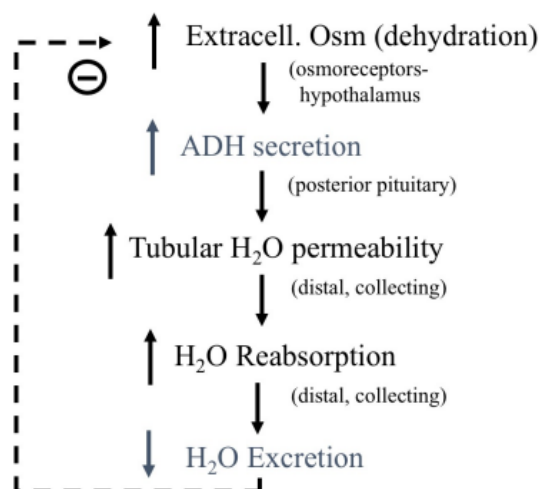
### Antidiuretic Hormone (ADH)

- Increases  $\text{H}_2\text{O}$  permeability and reabsorption in **distal and collecting tubules** → control of extracellular fluid osmolarity

**Osmolarity:** the higher the osmolarity means there are a high concentration of the solute relatively to the low concentration of solvent (water )

الفكرة انه بلانابيب الملتوية القريبة في نفاذية للماء فبتالي لما ارجع امتص المواد والايونات والاملاح باخذ معهم ماء عشان احافظ على ال **osmolarity** لكن قلنا كل ما نزلنا لتحت بتقل نفاذية الماء ويتكون معدومة ببعض الاجزاء لحد ما نزل الى ال **late distal and collecting duct** الموضوع يعتمد على الهرمون المناع لادرار البول بحيث كل ما زادت ال **osmolarity** في السائل البين خلوي بتحس ال **osmoreceptors in the hypothalamus** لانه بصير عندي زي جفاف بالجسم فيتزيد افراز الهرمون من ال **posterior pituitary** عشان يزيد نفاذية الانابيب للماء ويسمح بأعادة امتصاصها وتخفيف ال **osmolarity in the extracellular fluid** ويقلل طرحها بالبول اذا اللي عنده جفاف جسمه بقلل كمية البول ومحتوها من الماء والسلايد اعادة لكلامنا

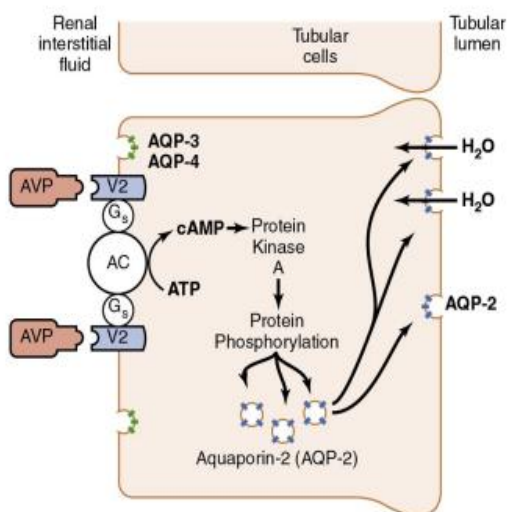
## Feedback Control of Extracellular Fluid Osmolarity by ADH



## Mechanism of action of ADH in distal and collecting tubules

Binds V2 receptors → form cyclic AMP  
→ ++ aquaporin-2 on luminal, AQP3,4 on basolateral

- When ADH decreased → AQP back to cytoplasm



إذا الهرمون يرتبط بمستقبلاته على الانابيب في ال DCT&CD اسمها v2 ويعمل ال 2<sup>nd</sup> messenger  
Camp بالهياية رح يخلي قنوات الماء اللي هي AQP2 تنتبث على ON LUMINAL membrane  
عشان امتص الماء من الانابيب للخلية وبعدين عشان اطلع الماء من الخلية للدم الهرمون بثبت القنوات  
Basolateral membrane على ال AQP3.4 عشان ينقل الماء من الخلية للدم

ولما نخفف ال osmolarity and dehydration the ADH secretion is decreased  
القنوات جوا vesicles in the cytoplasm

## Abnormalities of ADH

- Inappropriate ADH syndrome (excess ADH)
  - decreased plasma osmolarity, hyponatremia

**Inappropriate ADH syndrome: excessive ADH secretion mostly due to ectopic ADH secreting neoplasm SCC of the lungs**

Over reabsorption of water >> dilution of the blood >> low plasma osmolarity

And dilution of Na >> hyponatremia

- “Central” Diabetes insipidus (insufficient ADH)
  - water loss, increased plasma osmolarity, hypernatremia, excess thirst

**The posterior pituitary is unfunctional and there are no secretion of ADH**

No water reabsorption , high osmolarity and high NA (Concentrated )

**DIAPETES INSIPIDOUS**

## Atrial natriuretic peptide increases $\text{Na}^+$ excretion

- Secreted by cardiac atria in response to stretch (increased blood volume)
- Directly --  $\text{Na}^+$  reabsorption (mainly from **collecting ducts**)
- -- renin and aldosterone release
- ++ GFR

ارتفع ضغط وحجم الدم في الأذين فستشعر الزيادة عن طريق **stretch receptors** وأفرز ال **NO** اللي رح يقلل إعادة امتصاص الصوديوم والماء ويثبط الرينين

## Parathyroid hormone increases renal $\text{Ca}^{++}$ reabsorption

- Released by parathyroids in response to decreased extracellular  $\text{Ca}^{++}$
- Increases  $\text{Ca}^{++}$  reabsorption by kidneys
- Increases  $\text{Mg}^{++}$  reabsorption by kidneys
- Decreases **phosphate** reabsorption
- Helps to increase extracellular  $\text{Ca}^{++}$

This slide is about the parathyroid hormone effect on the renal reabsorption (since it's mainly responsible about  $\text{Ca}^{++}$  levels regulation)

هاد الجدول ملخص مكان تأثير كل هرمون ووظيفته

Table 28-3 Hormones That Regulate Tubular Reabsorption

Hormone	Site of Action	Effects
Aldosterone	Collecting tubule and duct	$\uparrow$ NaCl, $\text{H}_2\text{O}$ reabsorption, $\uparrow$ $\text{K}^+$ secretion, $\uparrow$ $\text{H}^+$ secretion
Angiotensin II	Proximal tubule, thick ascending loop of Henle/distal tubule, collecting tubule	$\uparrow$ NaCl, $\text{H}_2\text{O}$ reabsorption, $\uparrow$ $\text{H}^+$ secretion
Antidiuretic hormone	Distal tubule/collecting tubule and duct	$\uparrow$ $\text{H}_2\text{O}$ reabsorption
Atrial natriuretic peptide	Distal tubule/collecting tubule and duct	$\downarrow$ NaCl reabsorption
Parathyroid hormone	Proximal tubule, thick ascending loop of Henle/distal tubule	$\downarrow$ $\text{PO}_4^-$ reabsorption, $\uparrow$ $\text{Ca}^{++}$ reabsorption

## Sympathetic nervous system increases $\text{Na}^+$ reabsorption

- Directly stimulates  $\text{Na}^+$  reabsorption
- Stimulates renin release
- Decreases GFR and renal blood flow  
(only a high levels of sympathetic stimulation)

حكينا لازم يكون عنا stress قوي بالجسم زي نزييف شديد نزل ضغط الدم وحجمه بشكل شديد فبخلي ال sympathetic يعمل رد فعل انه يقلل الدم ال رايح عالكلية ويقلل الترشيح بس يزيد اعادة الامتصاص منها الصوديوم والماء حتى يرفع حجم وضغط الدم