

ORMONE ANTIDIURETICO: NON È SOLO QUESTIONE DI ACQUA



Prof. Enrico Fiaccadori

Dipartimento di Clinica Medica & Nefrologia

Università di Parma

Parma

e-mail: enrico.fiaccadori@unipr.it

Il meccanismo d'azione e il ruolo della vasopressina (ADH) nel controllo del bilancio idrico dell'organismo sono ormai ben noti, così come le importanti implicazioni cliniche dell'antagonismo dell'ADH, in particolare per quanto si riferisce ai recettori V2 (V2R). Meno noti, e più raramente considerati in quanto, sotto alcuni aspetti, in apparenza controversi, sono altri effetti di rilievo dell'ADH, quali quelli sull'escrezione sodica e sull'equilibrio acido-basico. In entrambi i casi, la fisiopatologia è complessa e l'effetto apprezzabile sul piano clinico rappresenta, in realtà, il risultato di meccanismi diretti e

indiretti della vasopressina. L'ADH esercita un effetto antinatriuretico diretto attraverso l'attivazione dei canali epiteliali per il sodio (ENaC) mediata dai V2R; la stimolazione del recettore, determinando la fosforilazione di Nedd4-2, un'ubiquitinligasi che promuove la rimozione del canale del sodio dalla membrana plasmatica, riduce, infatti, l'attività dei canali del sodio (1). Tale effetto è più evidente per basse dosi di ADH (allorché prevale l'attivazione V2R) e in condizioni di ipovolemia e ha l'obiettivo di facilitare il riassorbimento di acqua libera potenziando il gradiente osmotico assiale corticomidollare (2). Uno studio recente ha confermato in maniera elegante anche nell'uomo lo stretto rapporto tra ADH ed ENaC precedentemente dimostrato solo in vitro, documentando come l'effetto antinatriuretico dell'ormone sia sensibile all'amiloride, un classico bloccante dei canali ENaC: nel gruppo di 48 soggetti studiati nei quali dDAVP (agonista V2) era somministrato per via endovenosa, prima di una settimana di trattamento con amiloride (20 mg) e dopo, associando una dieta a elevato contenuto di sodio e a basso contenuto di potassio per sopprimere l'aldosterone, il diuretico era in grado di abolire del tutto l'incremento della sodiuria (+20%) associato alla somministrazione di dDAVP, senza modificare il riassorbimento dell'acqua (3). Tuttavia, in alcuni studi nell'animale da esperimento e nell'uomo, è stato, al contrario, suggerito un possibile effetto natriuretico esercitato dallo stesso ormone (4). Tale apparente discrepanza tra effetti diretti (antinatriuretici) ed effetti indiretti (pronatriuretici) dell'ADH può essere, tuttavia, spiegata tenendo presenti i differenti contesti di studio (colture di cellule o preparati di tubulo isolato vs animale da esperimento o soggetto normale) e l'integrazione tra i sistemi di controllo dell'osmolarità (prevalentemente bilancio dell'acqua) e dei volumi (prevalentemente bilancio sodico), caratterizzata dalla preminenza del controllo dei volumi. Su tali basi, una dissociazione fisiologica tra effetti diretti e indiretti dell'ADH sull'escrezione sodica può verificarsi quando l'ormone, soprattutto per livelli sopra-fisiologici, attraverso la stimolazione dei recettori V1a, viene a determinare effetti complessi su pressione arteriosa, GFR e microcircolo dei vasa recta, tali da obbligare il rene all'escrezione sodica, anche oltre le esigenze del controllo dell'osmolarità, e degli stessi effetti diretti dell'ADH sul riassorbimento sodico distale (4). Un secondo aspetto di particolare interesse è legato al ruolo dell'ADH nell'equilibrio acido-base e, in particolare, alle relazioni funzionali con l'aldosterone. L'ADH infatti stimola direttamente la secrezione di idrogenioni a livello delle cellule intercalate del collettore distale, attraverso l'azione del V1R su H-ATPasi, H-K-ATPasi ed escrezione di NH₃ Rhcg-mediata. In un recente studio, sono stati approfonditi gli effetti dell'ADH sull'escrezione idrogenionica nel nefrone distale e, in particolare, l'interazione con l'aldosterone, utilizzando animali da esperimento *knockout* per il recettore V1a (5). I risultati indicano come, in assenza di tali recettori, si possa determinare una condizione di ipaldosteronismo iporeninamico, con conseguente acidosi tubulare tipo IV. La produzione di renina nella macula densa è infatti ridotta in assenza di V1aR, e gli stessi effetti dell'aldosterone sull'escrezione idrogenionica a livello delle cellule intercalate sarebbero modificati in senso negativo, a dimostrazione di come gli effetti tubulari dell'aldosterone dipendano almeno in parte dall'attivazione del recettore V1a. In conclusione, quindi, osservazioni sperimentali e cliniche suggeriscono per l'ADH una più ampia partecipazione all'omeostasi dell'organismo, con un ruolo che, presumibilmente, va oltre quello classicamente attribuitogli e legato al mantenimento del bilancio idrico.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI: L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Stockand JD. Vasopressin regulation of renal sodium excretion. *Kidney Int* 2010; 78: 849-56.
2. Bugaj V, Pochynuk O, Stockand JD. Activation of the epithelial Na channel in the collecting duct by vasopressin contributes to water reabsorption. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297: F1411-8.
3. Blanchard A, Frank M, Wuerzner G, et al. Antinatriuretic effect of vasopressin in humans is amiloride sensitive, thus ENaC dependent. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 753-9.
4. Perucca J, Bichet DG, Bardoux P, et al. Sodium excretion in response to vasopressin and selective vasopressin receptor antagonists. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1721-31.
5. Izumi Y, Hori K, Nakayama Y, et al. Aldosterone requires vasopressin V1a receptors on intercalated cells to mediate acid-base homeostasis. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 673-80.