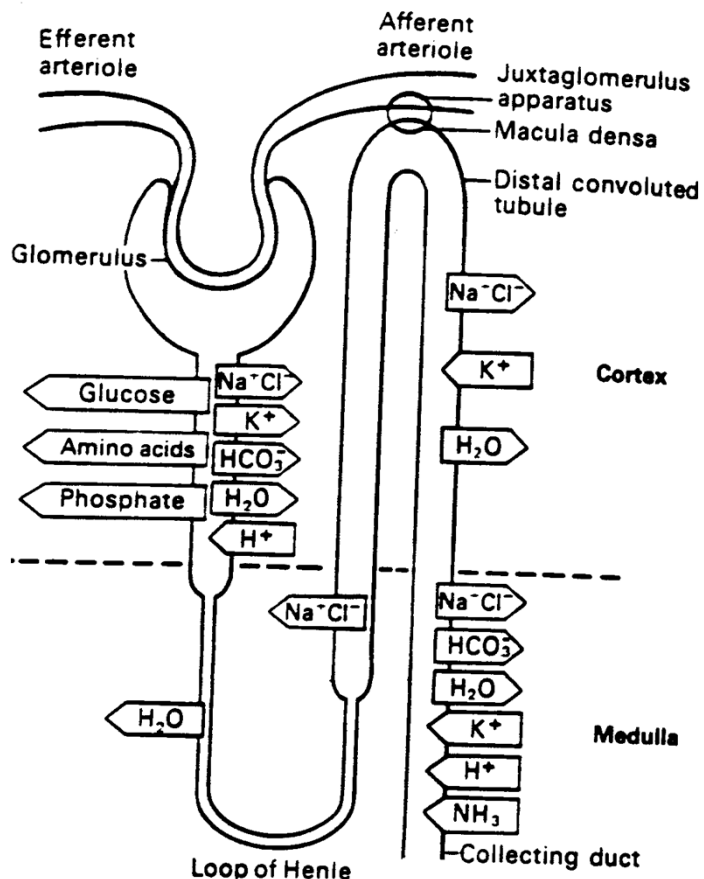


# ***"Una coppia di successo"***

Dott.ssa Sara Pasqualetti

# FUNZIONE DEL RENE

Il rene è essenziale nella regolazione della composizione e del volume dei liquidi corporei




## • Filtrazione del sangue e produzione di urina (1-2 L/die)

- Rimozione dal plasma di prodotti di scarto derivanti dal metabolismo (es. urea, acido urico)
- Rimozione dal plasma di sostanze esogene non assimilabili o in eccesso (es. additivi alimentari, farmaci, etc.)
- Regolazione composizione ionica e dell'osmolarità del ECF
  - Equilibrio elettrolitico ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{HPO}_4^{2-}$ ,  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ )
  - Regolazione dell'equilibrio Acido/Base

## • Funzione endocrina:

- Vitamina D, secrezione di eritropietina, secrezione di renina (regolazione dell'asse renina/angiotensina/aldosterone regolazione pressione arteriosa e flusso ematico) regolazione dei livelli plasmatici di Ca e fosfati; gluconeogenesi durante il digiuno

# RAPPRESENTAZIONE SCHEMATICA DEL NEFRONE

- **Glomerulo:** ultrafiltrazione (trattiene cellule e proteine - filtra piccole molecole e ioni)
  - **TUBULO CONTORTO PROSSIMALE:** recupero di sostanze filtrate utili (glucosio, aminoacidi,  $K^+$ ,  $HCO_3^-$ ,  $Na^+$ )
    - **Ansa di Henle:** osmolarità urinaria
      - tratto discendente riassorbimento di acqua,
      - tratto ascendente riassorbimento di soluti ( $Na^+/Cl^-$ )
  - **TUBULO CONTORTO DISTALE :** regolazione fine (Na/K via aldosterone, acidificazione delle urine)
  - **DOTTO COLLETTORE:** regolazione del volume azione mediata dalla ADH
- 
- A schematic diagram of a nephron is shown on the right side of the slide. It consists of an oval representing the glomerulus at the top. A vertical line descends from the bottom of the glomerulus, representing the proximal convoluted tubule. This line enters a rectangular box containing the description of the loop of Henle. From the bottom of this box, the line continues down to another rectangular box containing the description of the distal convoluted tubule. From the bottom of this second box, a horizontal line extends to the left, ending in an arrowhead, representing the collecting duct.

# Le principali funzioni renali indagate dalla Medicina di Laboratorio

- TEST PER VALUTARE LA CAPACITA' DI FILTRAZIONE GLOMERULARE
  - Capacità del glomerulo ad eliminare le molecole "piccole"
  - Capacità del glomerulo a trattenere le molecole "grosse"
- TEST PER VALUTARE LA FUNZIONALITA' TUBULARE
  - Capacità del tubulo a "concentrare" l'urina
  - Capacità del tubulo a riassorbire (proteine)

# Test Biochimici di Funzionalità Renale

- Test Chimico Fisico delle Urine e sedimento
  - Aspetto
  - Peso specifico e osmolarità
  - pH
  - Glucosio
  - Emoglobina
  - Esterasi Leucocitaria
  - Proteine
  - Sedimento urinario
- Misura del GFR
  - Creatininemia
  - Clearance di piccole molecole
- Test di funzionalità tubulare

Le principali condizioni cliniche di origine renale indagate dalla Medicina di Laboratorio

**INSUFFICIENZA RENALE ACUTA**

**INSUFFICIENZA RENALE CRONICA**

# INSUFFICIENZA RENALE ACUTA

Sindrome da disfunzione multiorganica caratterizzata da una riduzione improvvisa ma reversibile della funzione renale e del filtrato glomerulare (GFR)

## Caratteristiche Metaboliche

- Ritenzione di :
  - Urea & creatinina
  - K<sup>+</sup> (iperpotassiemia)
  - Acidi (acidosi metabolica)
- Oliguria: flusso urinario <400mL/24h

## Cause

- Pre-renali
  - Riduzione nella perfusione renale (shock, disidratazione)
- Renali
  - Vascolare (intrinseco)
  - Infiammazione
  - Infezione
  - Tossicità
- Post-renali
  - Ostruzione (calcolosi renale)

# AKI – Acute kidney injury



CRITERI DIAGNOSTICI DI AKI – KDIGO 2012	
1	Aumento assoluto della <b>creatininemia</b> $\geq 0,3$ mg/dL entro le 48 ore
2	Aumento assoluto della <b>creatininemia</b> di 1,5 volte rispetto ad un valore basale di creatinina noto entro i 7 giorni antecedenti l'evento acuto
3	<b>Diuresi</b> $< 0,5$ mL/kg/h per $> 6$ h

*KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury VOLUME 2 | ISSUE 1 | MARCH 2012*

*CRITERI BASATI SULLA RIDUZIONE ACUTA DELLA  
FUNZIONALITA' RENALE >>> **CREATININA e DIURESIS***

# CREATININEMIA – SIGNIFICATO CLINICO

## CREATININA: SIGNIFICATO CLINICO DELLA SUA DETERMINAZIONE

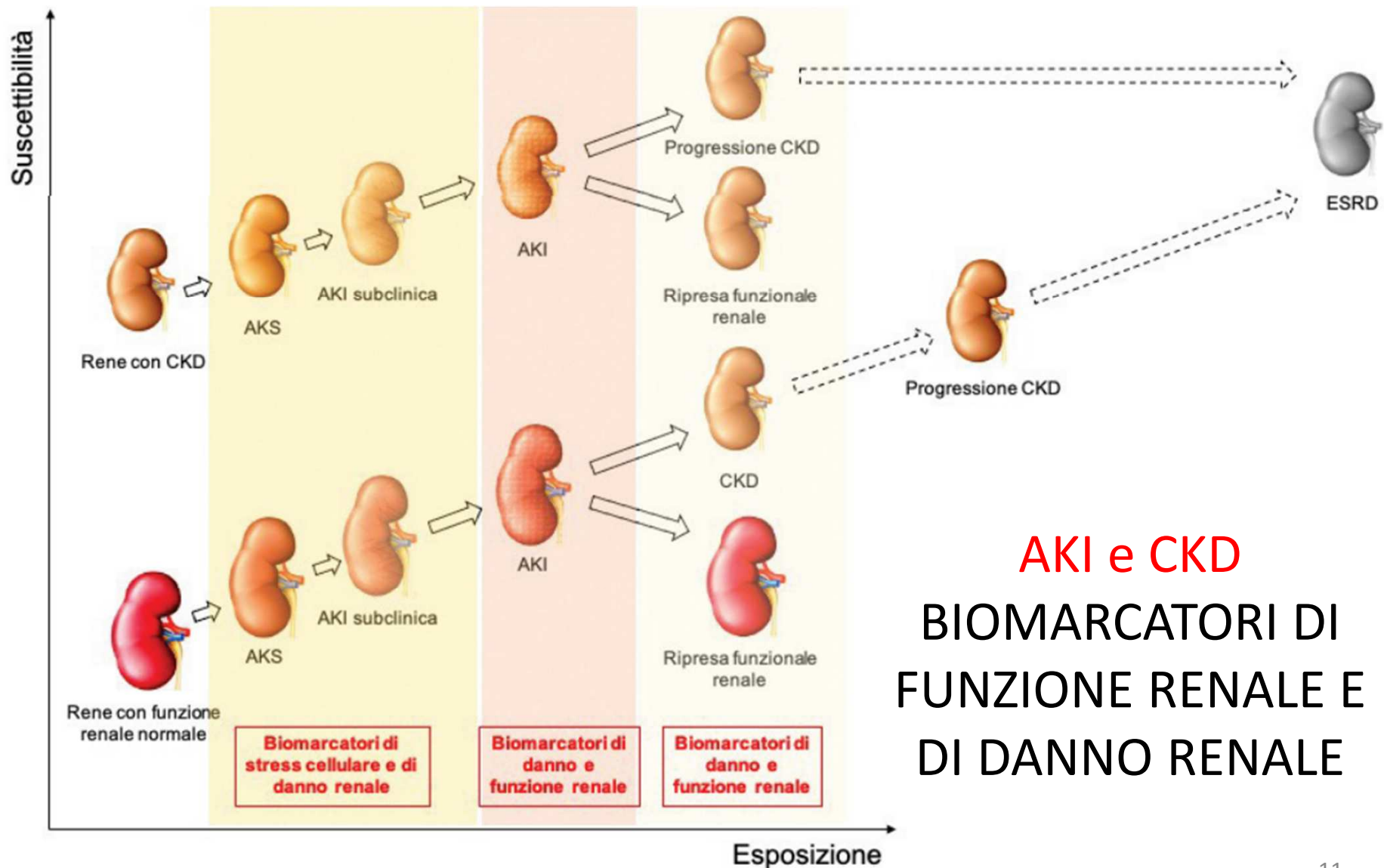
Il dosaggio della creatinina nel siero trova applicazione nella valutazione della funzionalità glomerulare renale in relazione al fatto che, in caso di insufficienza glomerulare :

- La quota di creatinina escreta diminuisce
- Le concentrazioni circolanti aumentano



RELAZIONE INVERSA

# Continuum del danno renale acuto



# INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

**Table 1 | Criteria for chronic kidney disease (either of the following present for a minimum of 3 months)**

Markers of kidney damage (1 or more)	Albuminuria (ACR $\geq 30$ mg/g [ $\geq 3$ mg/mmol]) Urine sediment abnormalities Persistent hematuria 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 per  $1.73 \text{ m}^2$   
(GFR categories G3a–G5)

es. Creatinina

ACR, albumin-to-creatinine ratio; GFR, glomerular filtration rate.



**KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO)**

<http://www.kidney-international.org>

# TEST PER VALUTARE LA CAPACITA' DI FILTRAZIONE GLOMERULARE

## Capacità del glomerulo ad eliminare le molecole "piccole"

*Se si considera che alcune molecole endogene sono prodotte in quantità sostanzialmente costante e circolano nel plasma in condizioni di libera diffusibilità*



**LA LORO CONCENTRAZIONE PLASMATICA È REGOLATA DALLA FILTRAZIONE GLOMERULARE**

**LA MISURA DELLA velocità di filtrazione glomerulare (GFR) SI BASA SUL CONCETTO DI CLEARANCE**

*Il volume di plasma depurato da una sostanza che passa nelle urine grazie alla attività filtrante del glomerulo*

*Smith HW, Oxford University Press, 1951:520-74*

IL VALORE DI GFR È FUNZIONE:

- ✓ Superficie filtrante (n. di nefroni fisiologicamente attivi)
- ✓ Pressione di filtrazione (gradiente tra pressione idrostatica di perfusione ed oncotica)



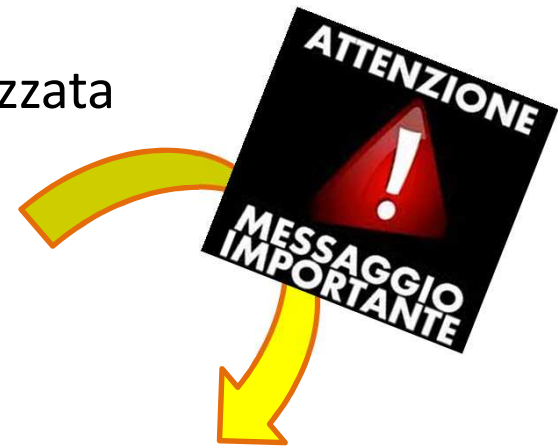
**LA CONCENTRAZIONE PLASMATICA DI UNA SOSTANZA PUÒ ESSERE IMPIEGATA NELLA STIMA DELLA FUNZIONE GLOMERULARE QUANDO:**

- ✓ La sostanza è liberamente filtrata per dimensioni molecolari e per assenza di legame proteico a livello glomerulare
- ✓ La sostanza ha concentrazione plasmatica costante
- ✓ La sostanza è filtrata a livello glomerulare e non è riassorbita né escreta/secretata a livello tubulare

**AKI è tipicamente caratterizzata da una instabilità della funzione renale, con variazioni anche repentine**

Il GFR si basa sulla clearance renale di piccole molecole (creatinina) e sull'utilizzo di formule standardizzate per ovviare alla raccolta temporizzata delle urine.

L'impiego del GFR in particolare delle formule è inappropriato nell' AKI che per definizione non caratterizza una condizione clinica cronica.



**Nell' AKI è più indicata la variazione sierica della creatinina (con tutti i suoi limiti)**

In sintesi.....

## Danno renale e Ridotta funzionalità renale SEGNI CLINICI e LABORATORIO

### Ritenzione prodotti azotati

- Nausea, vomito, letargia (↑creatininemia, ↑uremia)

### Alterazioni nella composizione urinaria

- Ematuria, proteinuria, batteriuria, leucocituria

### Edema

- Ipoalbuminemia, ritenzione elettroliti

Test di  
Laboratorio

### Disordini della frequenza urinaria:

- Alterata frequenza urinaria, nicturia, disuria

### Alterato volume urinario

- Oliguria, poliuria, anuria

*... Caso Clinico*

Paziente : Donna

Età : 20 anni

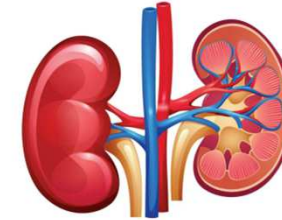
Accesso PS : 18 Dicembre 2024

### **Anamnesi Patologica Remota:**

- Nega Allergie
- Nega Terapia domiciliare
- Nega precedenti ospedalizzazioni
- Non fuma, normopeso, no diabete, no patologie tiroidee
- Esami biumorali recenti, nessuno

### **Anamnesi Patologica Prossima:**

- Accesso in PS internistico per comparsa di algia a livello lombare bilaterale con irradiazione anteriore associata a nausea e vomito, insorta in concomitanza con il ciclo mestruale
- No iperpiressia
- No sintomi urinari
- Riferisce inizio allenamento sportivo in palestra con assunzione di integratori a base di creatina e additivi proteici per l'aumento delle prestazioni sportive



Cognome e Nome:  
Data di Nascita: **14/12/2004** Sesso: **F**  
Luogo di Nascita: **DOMINICA**  
Codice Fiscale:  
Richiedente: **FBF-PRONTO SOCCORSO**

Prenotazione Richiesta: **18/12/2024 22:20**  
Preso in Carico: **18/12/2024 22:25**  
Codice Prelievo:  
Data Referto: **18/03/2025 19:13**

Determinazione	Risultato	Unità	Limiti di riferimento
Sg-Leucociti	<b>9,00</b>	x10 <sup>9</sup> /L	4,19 - 9,35
Granulociti Neutrofili	<b>67</b>	%	40 - 75
Sg-Emoglobina	<b>144</b>	g/L	125-155
P-Proteina C reattiva	<b>30</b>	mg/L	fino a 10
P-Alanina Amminotransferasi	<b>17</b>	U/L	fino a 33
P-Creatinchinasi	<b>207</b>	U/L	29-201
<b>P-Creatinina</b>	<b>1,88</b>	<b>mg/dL</b>	<b>Adulti Femmine</b> <b>0,50 – 0,95</b>
P-Urea	<b>38</b>	mg/dL	19 – 50
P-Sodio	<b>140</b>	mmol/L	135 - 145
P-Potassio	<b>3,7</b>	mmol/L	3,5 - 5,0
P-Cloro	<b>110</b>	mmol/L	98 - 110

## SI PROCEDE CON LA DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

### Ecografia con Contrasto

(CEUS, Contrast-Enhanced Ultrasound)

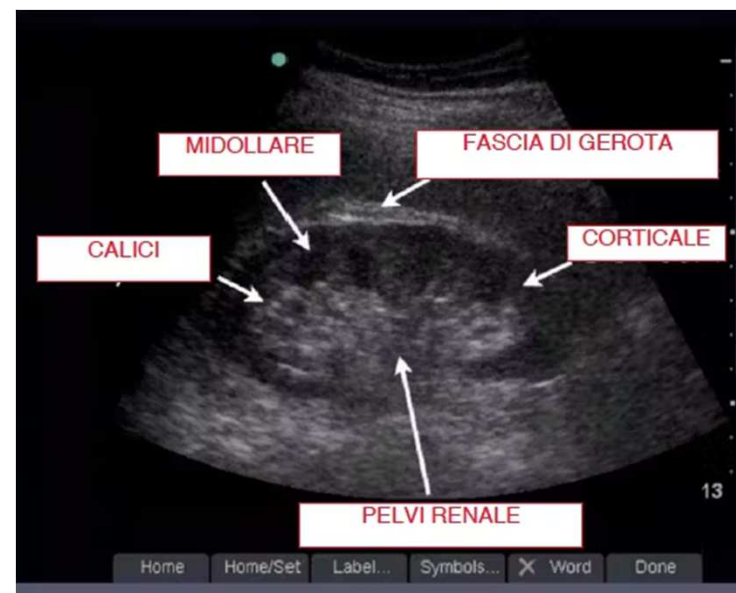
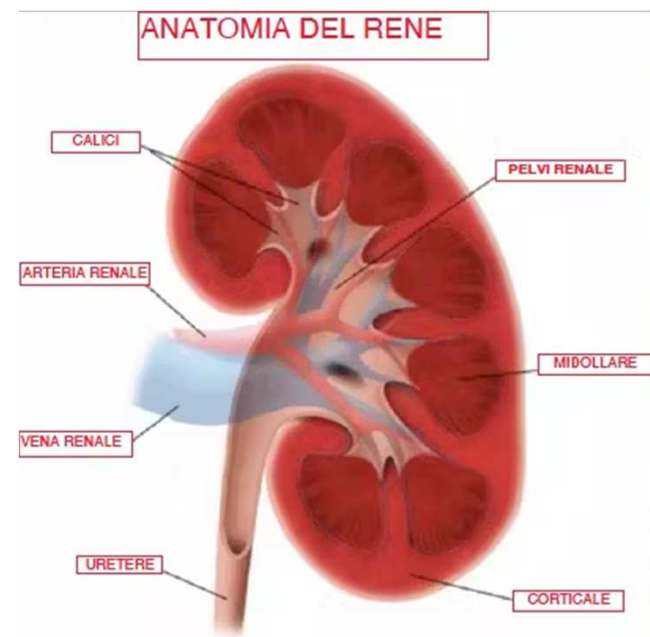
- **Reni** in sede, di normali dimensioni e morfologia
- **Corticale renale** dei due lati presenta ecogenicità lievemente aumentate rispetto alla norma ma **differenziazione cortico-midollare** conservata
- Non immagini di calcoli e idronefrosi bilateralmente
- Vescica distesa, con regolari caratteri parietali, senza evidenti calcoli endoluminali



Avviata terapia idratante parenterale con soluzione fisiologica a 80 mL/h



ESAMI DI CONTROLLO A 12 e 36 ORE DALL'INIZIO DELLA TERAPIA



Cognome e Nome:

Data di Nascita: **14/12/2004** Sesso: **F**

Luogo di Nascita: **DOMINICA**

Codice Fiscale:

Richiedente: **FBF-PRONTO SOCCORSO**

Determinazione	T0	T+12	T+36	Unità	Limiti di riferimento
Sg-Leucociti	9,00	9,30	9,29	x10 <sup>9</sup> /L	4,19 - 9,35
Sg-Emoglobina	144	135	139	g/L	125-155
P-Proteina C reattiva	28	30	37	mg/L	fino a 10
<b>P-Creatinina</b>	1,88	<b>2,17</b>	<b>2,88</b>	<b>mg/dL</b>	<b>Adulti Femmine 0,50 – 0,95</b>
P-Urea	38	37	36	mg/dL	19 – 50
P-Sodio	140	141	141	mmol/L	135 - 145
P-Potassio	3,7	4,2	3,8	mmol/L	3,5 - 5,0
P-Cloro	110	114	106	mmol/L	98 - 110

Esame chimico fisico urine negativo per proteinuria, esterasi leucocitaria, nitriti. Lieve reattività per emoglobina (ciclo mestruale?)

# AKI – Acute kidney injury



CRITERI DIAGNOSTICI DI AKI – KDIGO 2012	
1	Aumento assoluto della <b>creatininemia</b> $\geq 0,3$ mg/dL entro le 48 ore
2	Aumento assoluto della <b>creatininemia</b> di 1,5 volte rispetto ad un valore basale di creatinina noto entro i 7 giorni antecedenti l'evento acuto
3	<b>Diuresi</b> $< 0,5$ mL/kg/h per $> 6$ h

*KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury VOLUME 2 | ISSUE 1 | MARCH 2012*



**RICOVERO per quadro di  
INSUFFICIENZA RENALE ACUTA IN PEGGIORAMENTO**

# AL RICOVERO

*Proseguita terapia idratante parenterale con soluzione fisiologica a 80 mL/h*

Picco febbrile al momento del ricovero ma ....

- Urinocoltura negativa
- Emocoltura negativa

*Proseguiti accertamenti del caso :*

Esame del sedimento urinario non valutabile per ciclo mestruale in corso

Funzionalità epatica nella norma

Albuminuria/Proteinuria nella norma

TSH 0,88 mU/L (RI 0,60 - 1,05)

TEST AUTOIMMUNITA' e valutazione del COMPLEMENTO (C3 e C4) nella norma

- ANA negativi
- MPO/PR3 negativi
- ENA negativi

**CISTATINA C 1,05 mg/L (RI: 0,60 – 1,05)**



# INSUFFICIENZA RENALE ACUTA

## Marcatori biochimici

*Kidney Int. 2014;85: 513–21. doi:10.1038/ki.2013.374*  
*Murray TP et al., Kidney Int 2014;85:513-21*



### MARKER CHE RIFLETTONO IL DANNO RENALE

- deve essere generato dalle cellule danneggiate
- deve essere sensibile e specifico per il danno d'organo
- proporzionale all'entità del danno ed espresso precocemente
- deve diminuire al termine dell'acuzie ed essere facile e rapido nella misurazione
- (deve essere non invasivo per il paziente >>> biopsia renale)

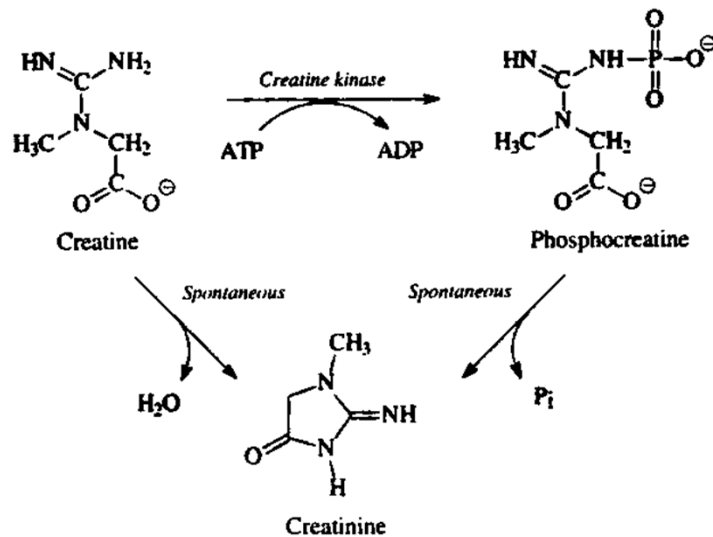
*KIM-1, NGAL, L-FABP, IL-18*

### MARKER CHE RIFLETTONO LA COMPROMESSA FUNZIONALITA' RENALE (FILTRAZIONE)

- Dosaggio di marker plasmatici la cui concentrazione è regolata dalla velocità di filtrazione glomerulare. Quando?
- Peso molecolare ridotto
  - Produzione costante
  - Libera diffusibilità in circolo, no legame proteico
  - Riassorbite e degradate dalle cellule del tubulo

*Creatinina, Cistatina C*

# Creatinina



- ✓ Prodotta dalle cellule muscolari (elevata variabilità biologica interindividuale CV<sub>g</sub>), ogni giorno 1-2% di creatina muscolare viene convertita in creatinina
- ✓ Liberamente filtrata a livello glomerulare per le sue ridotte dimensioni molecolari e per assenza di legame proteico
- ✓ Non è riassorbita a livello tubulare e non è escreta a livello tubulare
- ✓ Concentrazione plasmatica costante (ridotta variabilità biologica intraindividuale CV<sub>i</sub>)

# Creatinina - LIMITAZIONI

- A livello tubulare vi è una quota minima di creatinina che viene secreta dalle cellule tubulari, comunque trascurabile
- Ridotto indice di individualità ( $\uparrow\uparrow$  CVg, II <0,6)
- Misura affetta da variabili di tipo biologico, concentrazione strettamente correlata con età, sesso e peso dell'individuo
- La sua produzione dipende dalla massa muscolare dell'individuo

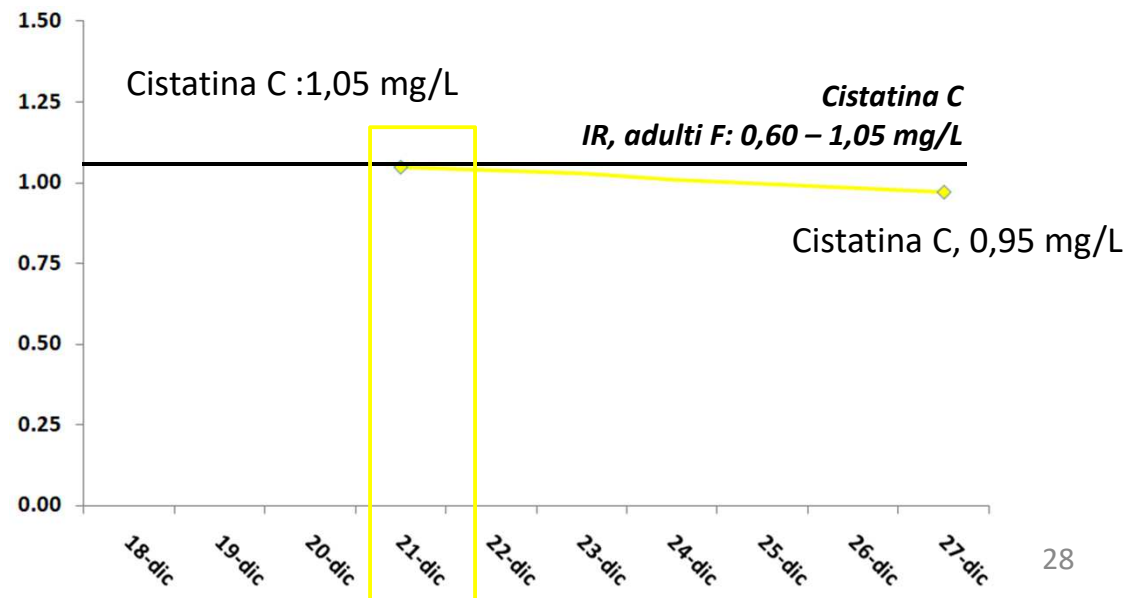
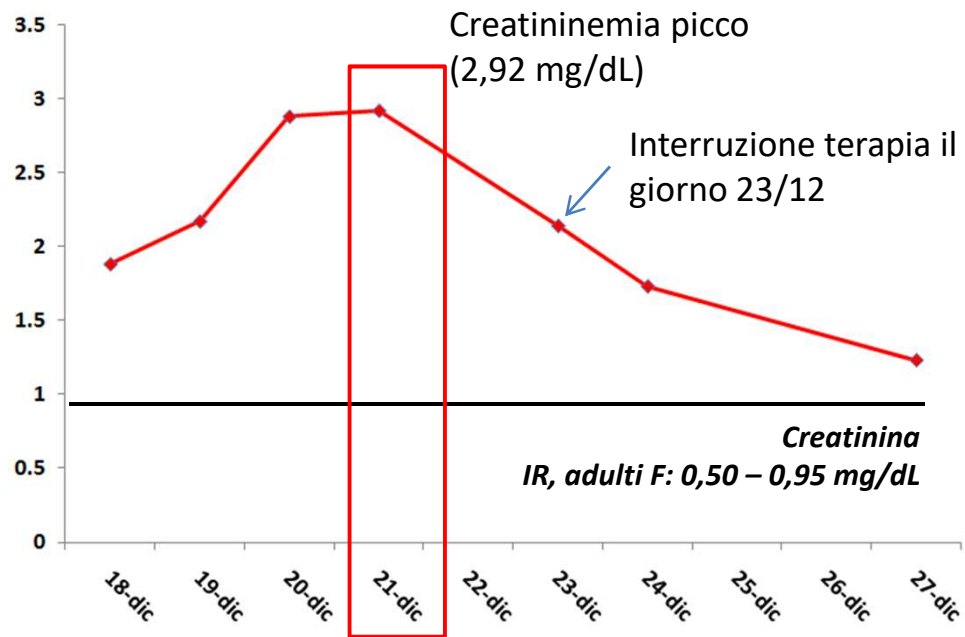
# Cistatina C

- **E' una proteina che fa parte della famiglia degli inibitori delle proteasi cisteiniche**
- **Ha un basso peso molecolare (MW 13 kDa) e un elevato PI che fanno sì che venga liberamente filtrata a livello glomerulare**
- **Viene prodotta e secreta in circolo da tutte le cellule nucleate (proteina sintetizzata come parte di un gene house keeping pertanto ubiquitaria)**
- **Non viene secreta dalle cellule dei tubuli renali**
- **Non è nota una sua escrezione extra renale**
- **La sua concentrazione non è influenzata da fattori extrarenali come la massa muscolare, la corporatura del soggetto, sesso, etnia, farmaci.**
- **La sua concentrazione è indipendente dall'età (>1 anno di età)**

# Cistatina C - LIMITAZIONI

- La produzione di cistatina C è stimolata da alte dosi di **corticosteroidi** “*in vitro*” e “*in vivo*”
- Aumento dei livelli sierici di cistatina C è stato associato con **obesità, diabete, fumo di sigaretta**
- Nella popolazione adulta sana è stata dimostrata una correlazione positiva tra livelli sierici di cistatina C e di hsCRP quando indicativa di **infiammazione cronica, aterosclerosi e rischio di eventi cardiovascolari**
- La **disfunzione tiroidea** non trattata è associata a livelli alterati di cistatina C (ipotiroidismo ↓↓ ipertiroidismo ↑↑)
- **Costo**

# ... ma il nostro caso clinico ?



# CISTATINA C – ASPETTI ANALITICI

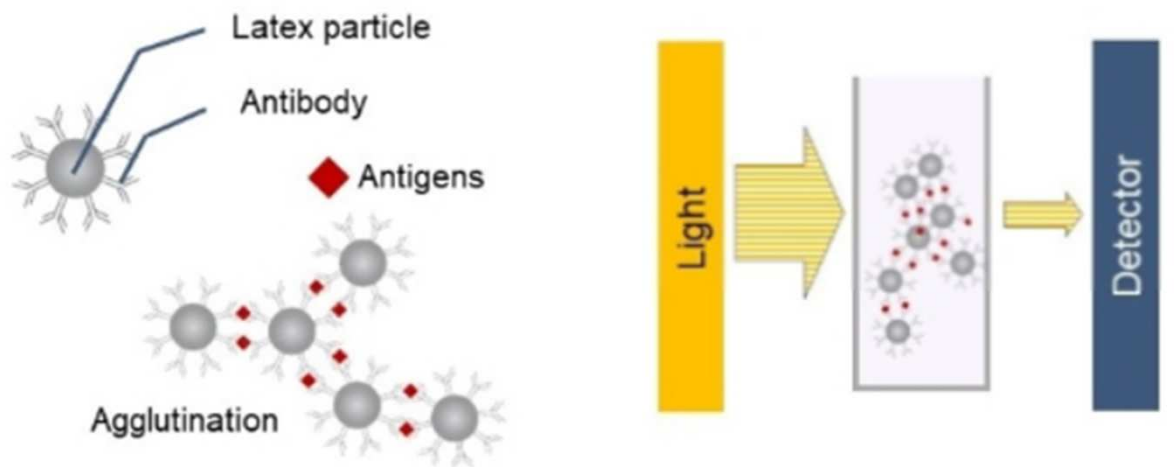


## 1 - Immunoturbidimetria

### REAZIONE Ag-Ab

Il campione contenente l'antigene solubile viene incubato con il reagente contenente anticorpi policlonali anti-cistatina C umana.

**La formazione di immunocomplessi Ag-Ab determina l'aumento del livello di torbidità della soluzione campione**



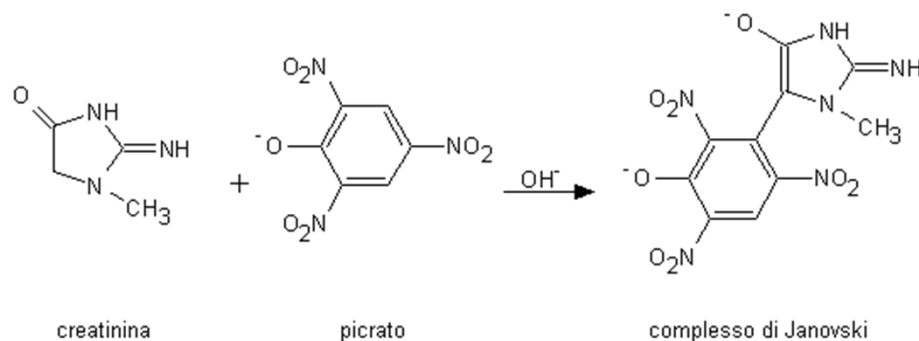
**La quantità di luce trasmessa è funzione della quantità di immunocomplesso sospeso nel mezzo ed è indirettamente proporzionale alla concentrazione della specifica proteina nel campione**

# CREATININA – ASPETTI ANALITICI

1-chimici, 2-enzimatici

1- Picrato Alcalino (Jaffé) con deproteinizzazione,

- COLORIMETRIA CINETICA

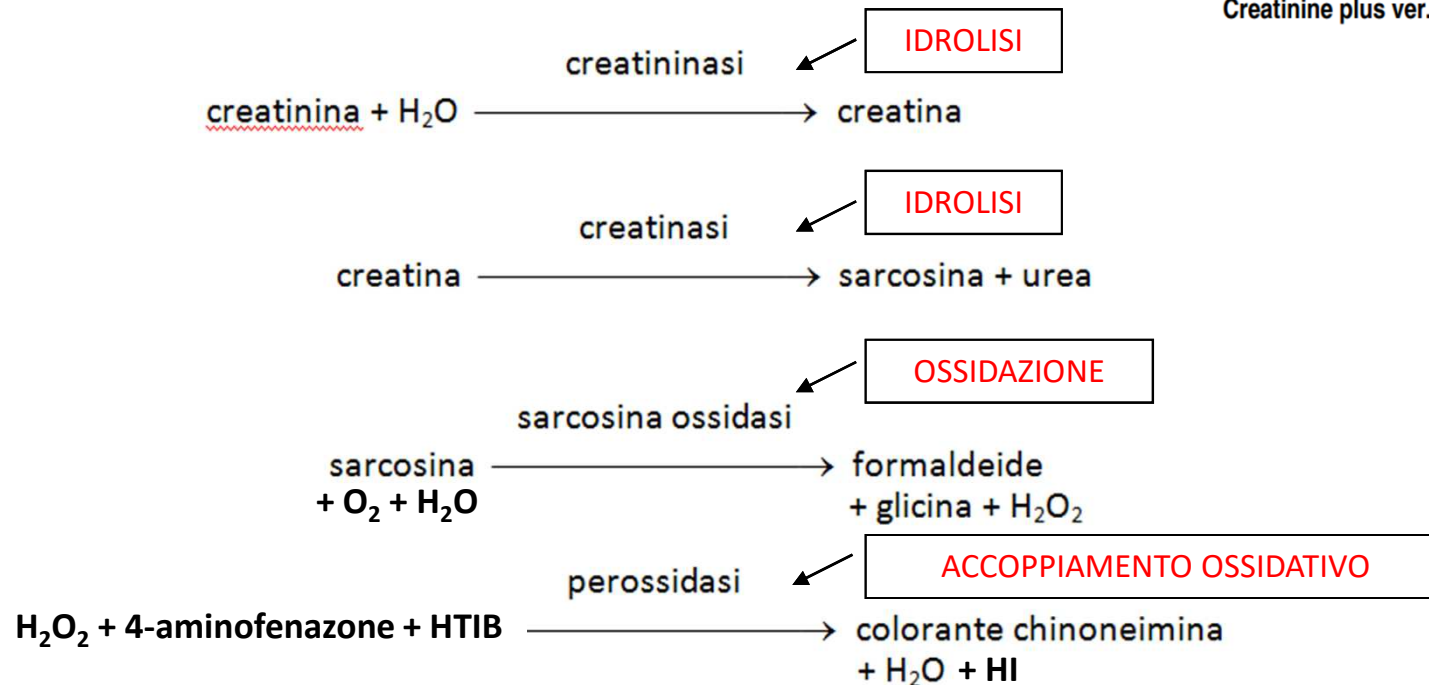


Reazione del picrato di sodio in ambiente alcalino con l'acido picrico per la produzione di un complesso cromogenico (rosso-arancio) TAUTOMERO → CHETO ENOLICO DELLA CREATININA (meccanismo di formazione non del tutto chiaro)

✓ Test poco specifico per il misurando: altri metaboliti presenti nella miscela di reazione formano composti cromogenici il cui spettro di assorbimento è sovrapponibile a quello delle tautomero della creatinina (proteine, glucosio, bilirubina acido ascorbico...)

**Enzimatico con creatinasi (EC 3.5.2.10)**  
**ENZIMATICO/COLORIMETRIA END POINT :**

0108057524190c503V5.0  
**CREP2 cobas®**  
Creatinine plus ver.2



HTIB= acido 2,4,6-triiodo-3-idrossibenzoico

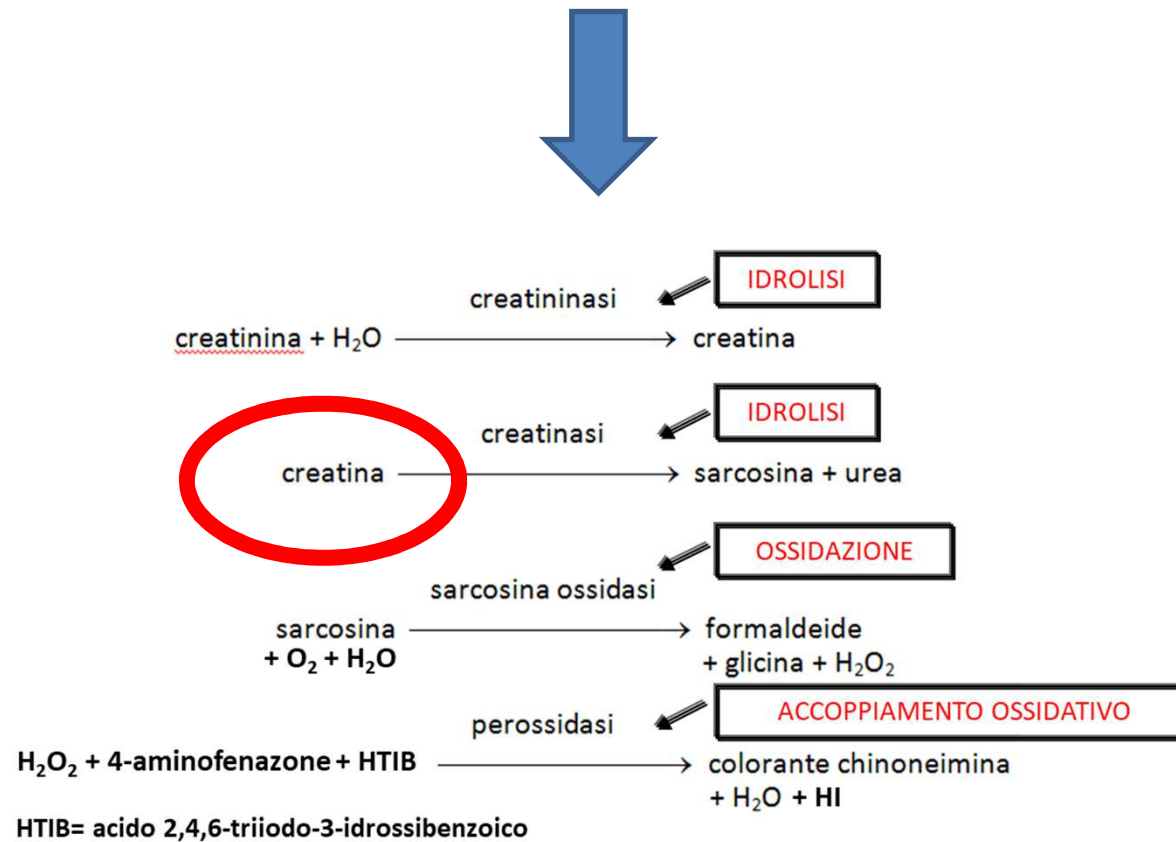
Rilevazione spettrofotometrica a 546 nm della quantità di colorante prodotto  $\longrightarrow$  variazione di assorbanza proporzionale alla concentrazione di misurando

- ✓ **Test specifico per il misurando**
- $\longrightarrow$  **Non risente della presenza di altre sostanze**
- $\longrightarrow$  **Costo inferiore rispetto alla cistatina C**



# Anamnesi Patologica Prossima

... Riferisce inizio allenamento sportivo in palestra, assunzione di integratori a base di **creatina** e additivi proteici



### Effects of creatine supplementation on renal function: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial

Bruno Gualano · Carlos Ugrinowitsch · Rafael Batista Novaes ·  
Guilherme Gianini Artioli · Maria Heloisa Shimizu · Antonio Carlos Seguro ·  
Roger Charles Harris · Antonio Herbert Lancha Jr

Uomini

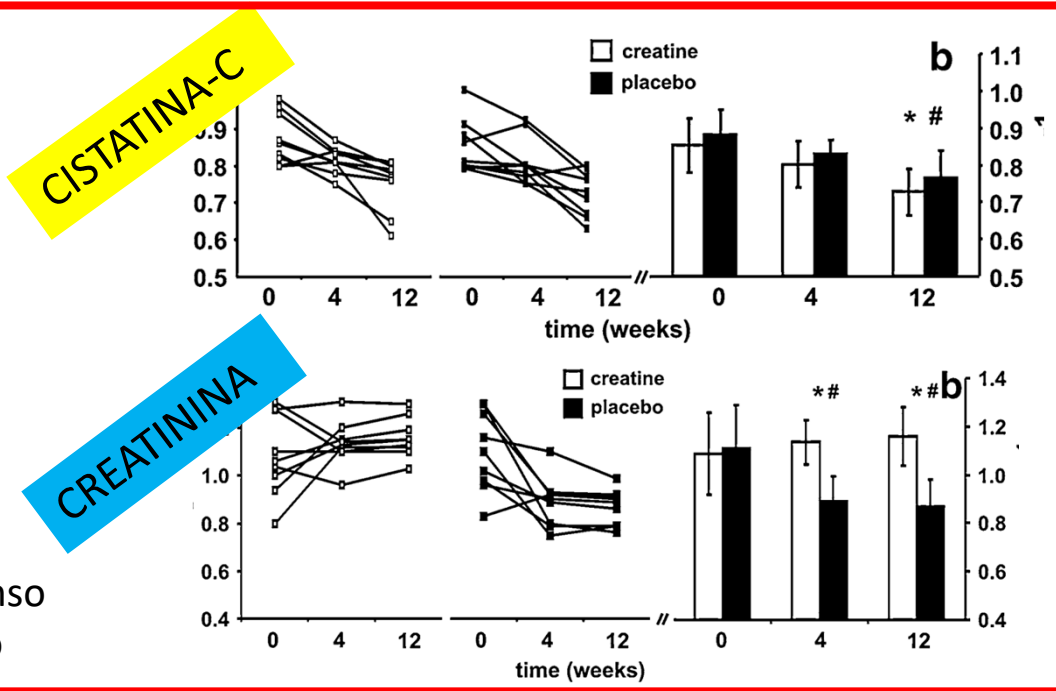
18 – 35 anni

Precedente vita sedentaria

Supplementazione con CREATINA

Esercizio fisico aerobico moderatamente intenso

Da 0,3 gr a 0,15 gr die per kg di peso corporeo



***Dati provenienti dalla letteratura dimostrano come l'assunzione di creatina può avere un effetto sulla valutazione della funzionalità renale in confronto con altri marcatori (e.g. creatina vs cistatina C)***

# Limiti del metodo



## Corelab - Fatebenefratelli

(> 115 mg/L) di DL-prolina provocano risultati falsamente alti

Creatina: nessuna interferenza significativa a concentrazioni di creatina fino a 4 mmol/L (524 mg/L).

Campioni emolizzati prelevati da neonati, bambini o adulti con valori di HbF > 600 mg/dL interferiscono nel test 16

## Corelab - Sacco

### Alinity c

Creatinine (Enzymatic) Reagent Kit

it  
Crea Enz  
08P01  
G83890R02  
B8P0Y4

Sostanza potenzialmente interferente	Livello interferente		Creatinina		Recupero (% del valore previsto)
	Unità standard (mg/dL)	Unità alternative	Livello previsto (mg/dL)	Bias assoluto (mg/dL)	
Emoglobina	1000	10 g/L	1.01	0.01	92.0
Intralipid	300	3 g/L	0.50	-0.07	99.0
Creatina	100	7.6 mmol/L	1.16	0.05	104.3
Acido ascorbico	100	0.8 mmol/L	1.16	0.07	94.0

ckj

OXFORD

Cera  
edita  
JOURNAL OF RENAL NUTRITION

Clinical Kidney Journal, 2019, vol. 12, no. 4, 600–601

doi: 10.1093/ckj/sfy101

Advance Access Publication Date: 16 October 2018

Exceptional Case

EXCEPTIONAL CASE

## Elevation of serum creatinine in a renal transplant patient following oral creatine supplementation

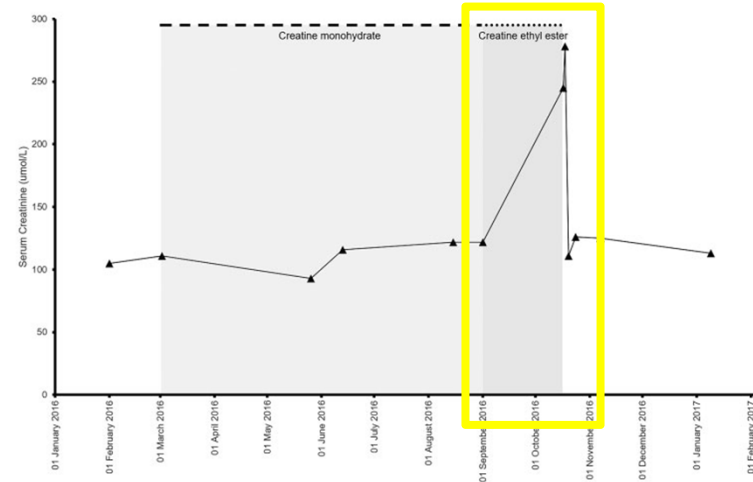
Jonathan Philip Law, Saveria Di Gerlando, Tanya Pankhurst and Lavanya Kamesh

5 g/day CM

3.2 g/day CEE



## Creatina Etil Estere vs Creatina Monoidrato



***Non tutti i prodotti a base di creatina sono uguali***

# Utilizzo della CISTATINA-C come marker di funzionalità renale 1

## NELLA VALUTAZIONE DELLA FUNZIONALITA' RENALE GLOMERULARE

- In quelle condizioni in cui la massa muscolare può compromettere la sensibilità diagnostica della creatinina (es, sport estremo, paralisi articolare, disordini alimentari, obesità)
- In caso di dieta priva, povera, ricca di proteine
- Tumore, Insufficienza cardiaca, Cirrosi, Malattie del metabolismo proteico, Malattie determinanti la perdita della massa muscolare
- In caso di assunzione di Steroidi anabolizzanti, terapia antibiotica responsabile di una riduzione nella eliminazione extrarenale della creatinina.

*Kidney International (2024) 105 (Suppl 4S), S117–S314*

## NELLA MALATTIA RENALE ACUTA

- La Cistatina C ha una emivita inferiore rispetto alla creatinina (c.a. 2 vs 4 ore) per cui in condizioni di variazioni rapide della funzionalità renale le concentrazioni della Cistatina C variano prima rispetto alla Creatinina.

*Odutayo, A. & Cherney, D. Clin Nephrol 2012;78:64-75*

# Utilizzo della CISTATINA-C come marker di funzionalità renale 2

- *Il nostro caso clinico* conferma dati provenienti dalla letteratura secondo i quali, l'utilizzo della Cistatina C può essere appropriato rispetto alla creatinina nei casi in cui venga dichiarata l'assunzione di creatina con la dieta
- Visto il *commercio di molteplici formulazioni per l'integrazione di creatina* nella dieta, non è sufficiente fermarsi al solo foglietto illustrativo della ditta, secondo il quale viene dichiarata l'assenza di interferenza da creatina nel metodo enzimatico. Abbiamo infatti riscontrato dalla letteratura come, formulazioni diverse possono interferire in modo diverso sulla misura di laboratorio della creatinina

*... Grazie per l'attenzione*