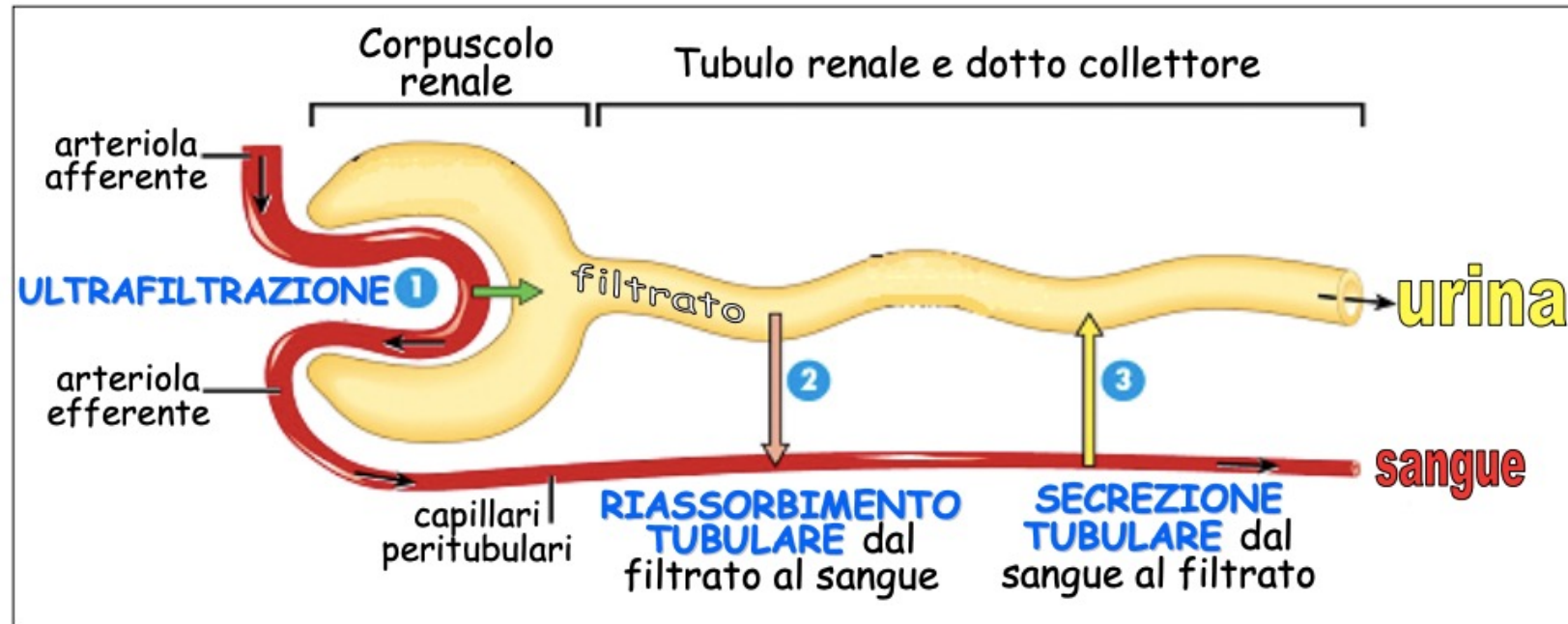


La formazione dell'**urina** deriva da tre processi:

**1. Ultrafiltrazione Glomerulare**

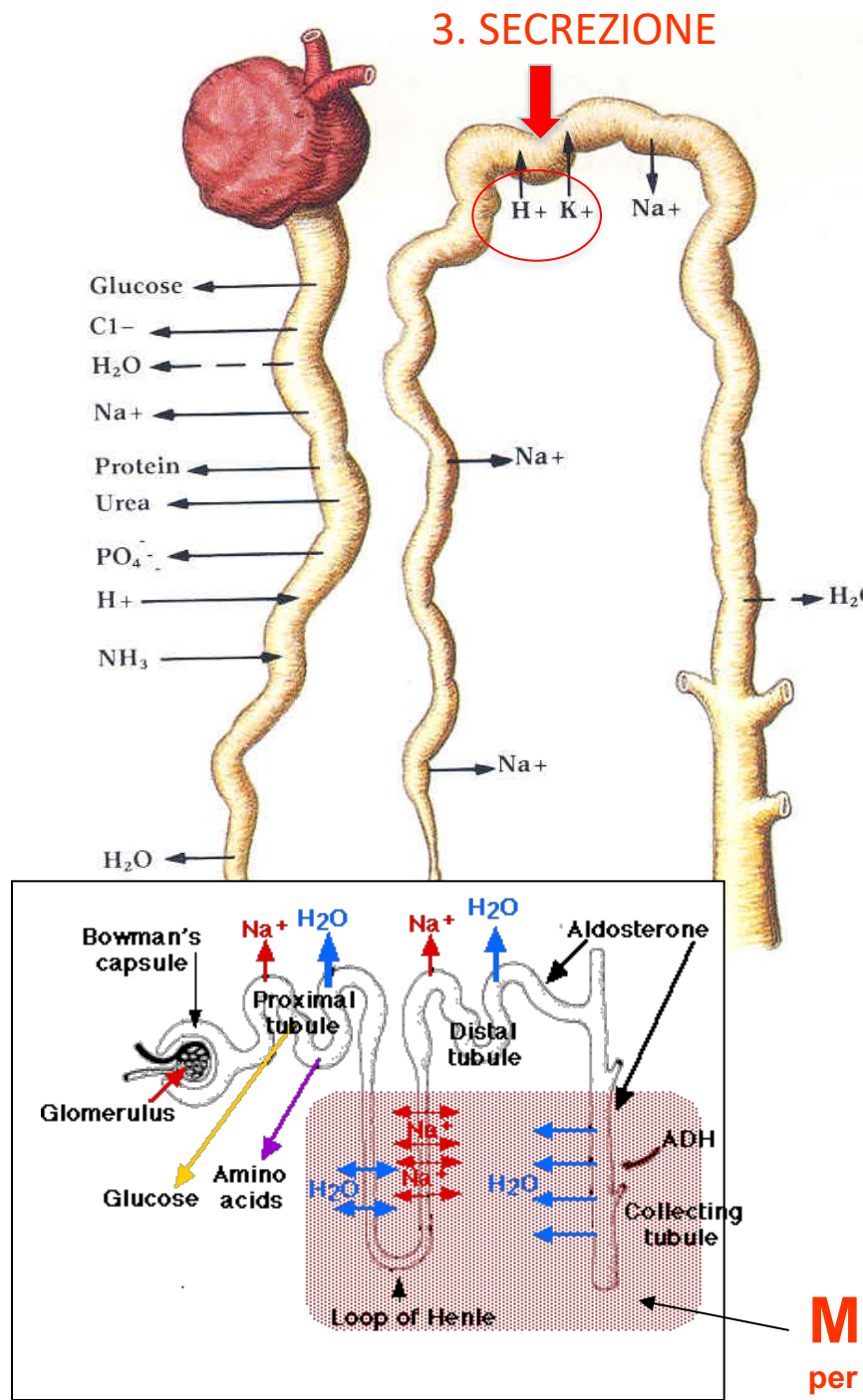
**2. Riassorbimento Tubulare**

**3. Secrezione Tubulare**



La maggior parte dei farmaci, a eccezione di quelli legati alle proteine plasmatiche, attraversa il filtro glomerulare liberamente

La filtrazione glomerulare rappresenta al massimo il 20% del flusso plasmatico renale, pertanto l'80% circa del farmaco arrivato al glomerulo entra nei capillari peritubulari del tubulo prossimale. Qui i farmaci vengono trasferiti al lume tubulare da due sistemi di trasporto indipendenti e relativamente non selettivi.



**2. RIASSORBIMENTO** ad opera delle cellule del tubulo.

**TUBULO PROSSIMALE:** riassorbimento di H<sub>2</sub>O, glucosio, aa, urati, calcio, proteine, oltre a grandi quantità di elettroliti (sodio, cloro e bicarbonato).

**ANSA DI HENLE:** riassorbimento di H<sub>2</sub>O e sodio.

**TUBULO DISTALE:** regolazione + fine del bilancio di alcuni elettroliti.

**DOTTO COLLETTORE:** ulteriore riassorbimento di H<sub>2</sub>O.



**MIDOLLARE: ambiente ipertonico**  
 per il riassorbimento attivo di elettroliti che avviene nell'ansa di Henle

## FISIOPATOLOGIA dei DANNI A CARICO DELLE CELLULE TUBULARI

- Il rene ha il più elevato apporto ematico (circa 3.5 ml/g/min contro circa 0.07 ml/g/min della maggior parte degli organi ad eccezione del polmone)
- Gli agenti in circolo vi giungono quindi circa 50 volte più che in altri tessuti
- Quando l'ultrafiltrato viene concentrato la superficie delle cellule tubulari è esposta a concentrazioni di sostanze tossiche da 300 a 1000 volte superiori a quelle del plasma
- I meccanismi di trasporto tubulare (dai capillari peritubulari al lume del tubulo prossimale) separano i farmaci dalle proteine di trasporto che proteggono dalla tossicità
- Il trasporto transcellulare espone l'interno della cellula alle sostanze tossiche
- Il rene ha un elevato consumo di O<sub>2</sub> e glucosio per cui è vulnerabile a composti che interferiscono con i meccanismi energetici (es. Cianuro)

# CAUSE DI DANNO A CARICO DELLA FUNZIONE TUBULARE

## DANNO DA IPOSSIA

ISCHEMIA DA SHOCK O DA OSTRUZIONE VASCOLARE

ASPIRINA (in soggetti con ridotta perfusione renale, il blocco della sintesi di PGE che consegue all'azione dell'analgésico sulla COX1, non permette il funzionamento del meccanismo compensativo su base vasodilatatoria che garantisce un costante flusso di sangue al rene in caso di ipovolemia)\*

## TOSSICITA' DIRETTA ALLE CELLULE DELL'EPITELIO TUBULARE

METALLI PESANTI (mercurio, arsenico, bismuto, cadmio)

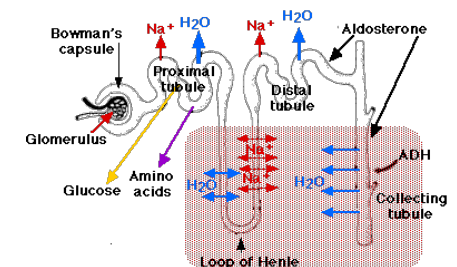
AGENTI DI CONTRASTO

SOLVENTI ORGANICI (tetracloruro di carbonio)

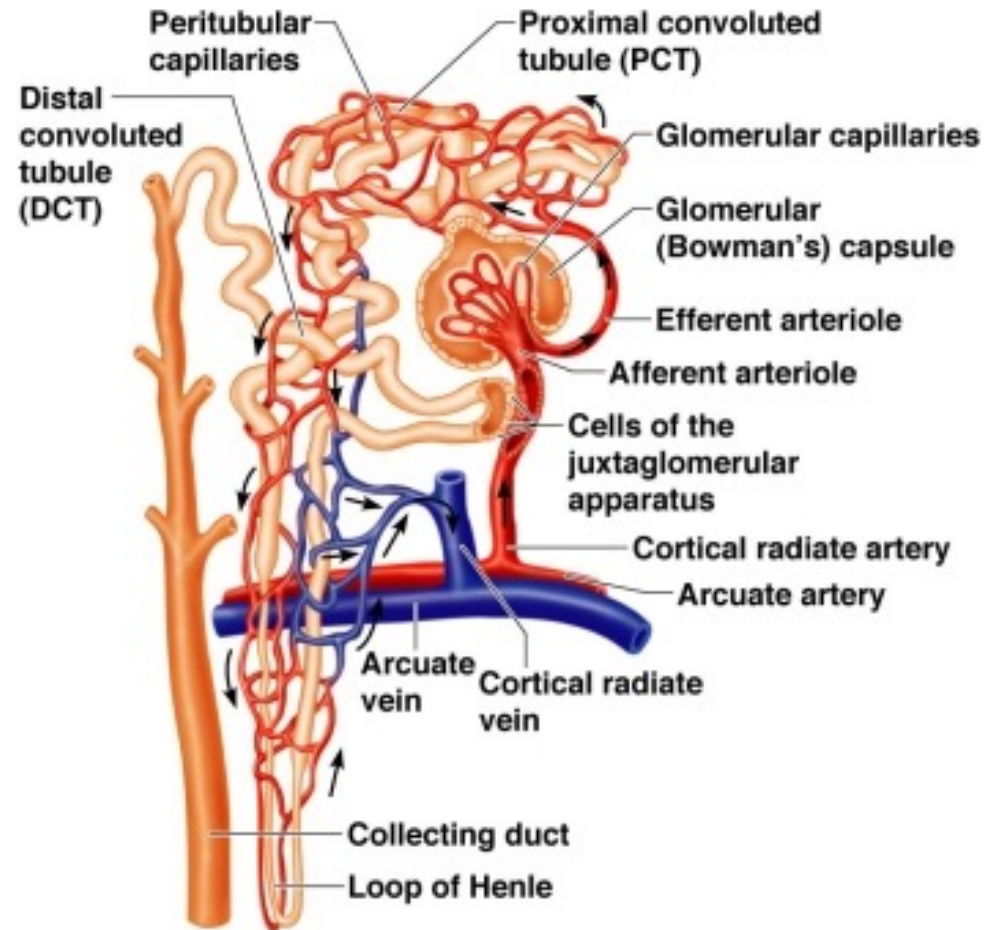
AMINOGLICOSIDI (es. Gentamicina)

CICLOSPORINE (immunosoppressivo, usato per prevenire rigetto dei trapianti)

\*Siccome il flusso sanguigno raggiunge prima la regione corticale del rene e poi quella midollare (più profonda), quest'ultima risente maggiormente del ridotto flusso sanguigno-vedi ulteriore spiegazione su ruolo prostaglandine a livello renale nella diapositiva successiva.



In condizioni normali le prostaglandine (PG) renali non giocano un ruolo di rilievo nel mantenimento del flusso renale, ma nei soggetti anziani o nei pazienti ipovolemici, le PG vasodilatanti sintetizzate dal rene (PGE2 e PGI2) giocano un ruolo importante nel mantenere il flusso della midollare renale. Il blocco della ciclossigenasi (COX) può portare all'inibizione di questo meccanismo e ridurre così il flusso renale.



## PROTEINURIA

Aumento dell'escrezione urinaria di proteine, di grande importanza da un punto di vista clinico.

La maggioranza delle proteine presenti nell'urina è di **origine plasmatica**.

## Principali proteine plasmatiche identificate nelle urine normali

Prealbumina <sup>64 65</sup>

Albumina <sup>6 65</sup>

Alfa-1-sieromucoide <sup>69 65</sup>

Alfa-1-lipoproteina <sup>65</sup>

Transferrina <sup>64 65</sup>

Beta-1-A-globulina <sup>64 65</sup>

Fibrinogeno <sup>65</sup>

Ceruloplasmina <sup>65</sup>

Aptoglobina <sup>64 65 67</sup>

Alfa-2-macroglobulina <sup>65</sup>

Alfa-2-lipoproteina <sup>70</sup>

Gamma-A-globulina <sup>65</sup>

Gamma-G-globulina <sup>6 14 65</sup>

Ba-alfa-2-glicoproteina o  $\alpha_2$ -HS-glicoproteina <sup>68 137</sup>

Zn-alfa-2-glicoproteina <sup>68</sup>

Componente gruppo specifico Gc <sup>68</sup>

Beta-1-B-globulina, emopexina <sup>68</sup>

Beta-1-E-globulina <sup>68</sup>

Contenuto “fisiologico” di proteine nelle urine:  
circa 10-15 mg/dl.

La proteinuria normale è costituita per 1/2 - 2/3 da globuline ( $\alpha 1$  e  $\alpha 2$  e piccole quantità di  $\beta$  e di  $\gamma$ , transferrina, ceruloplasmina, aptoglobina); per il resto da albumina, proteine delle vie urinarie, mucoproteine di Tamm-Horsfall\*, enzimi.

\*mucoproteina di Tamm-Horsfall: secreta dalle cellule epiteliali dell'ansa di Henle



**PROTEINURIA TRANSITORIA:** presenza non costante di proteine nelle urine. Si verifica in condizioni fisiologiche in relazione ad **alterazioni transitorie emodinamiche** come in conseguenza di attività fisica prolungata o sforzi pesanti, gravidanza, il freddo intenso, la febbre, lo stress emotivo.

**PROTEINURIA CLINICA:** contenuto proteico nelle urine > 30 mg/dl (in singolo dosaggio) confermato dal dosaggio totale nelle 24 h.

In base alla composizione si parla di proteinuria GLOMERULARE, TUBULARE, MISTA E DA SOVRACCARICO.

**Proteinuria GLOMERULARE:** riflette un danno alla barriera glomerulare. Sono presenti tipicamente proteine plasmatiche di PM>60KDa, che vengono normalmente trattenute dalla barriera glomerulare. Vasta gamma di molecole eterogenee per dimensioni, carica e funzioni biologiche che costituiscono la maggioranza delle proteine plasmatiche (albumina, IgG...).

**Proteinuria TUBULARE:** riflette l'incapacità del tubulo di riassorbire le proteine che in genere sono quelle a basso peso molecolare, PM<55 KDa (beta 2 microglobulina, alfa 1 microglobulina, lisozima, etc). Vengono filtrate liberamente dal glomerulo ed in condizioni fisiologiche vengono riassorbite dal tubulo.

**Proteinuria MISTA:** si parla di proteinuria mista quando si verifica un'associazione di proteinuria tubulare e glomerulare, con presenza di proteine a basso, medio ed alto peso molecolare contemporaneamente.

**Proteinuria da SOVRACCARICO:** per patologie extra-renali (es. mioglobina da trauma muscolare e catene leggere IgG da mieloma); aumento enorme nel plasma e nell'ultrafiltrato che causa la saturazione dei meccanismi di riassorbimento tubulare.

## **METODI DI DETERMINAZIONE DELLA PROTEINURIA**

**a) QUALITATIVI (strisce reattive, elettroforesi)**

**b) QUANTITATIVI (determinazione delle singole proteine  
mediante HPLC)**

# DIPSTICKS ( dall' inglese *dip-and-read test strips* )

Glucose	60 sec.	normal (mg/dL)	±(50)	+1(100)	+2(200)	+3(500)	+4(1000)	
Protein	60 sec.	neg. (mg/dL)	±(15)	+1(30)	+2(100)	+3(300)	+4(1000)	
Bilirubin	60 sec.	neg. (mg/dL)		+1(0.5)	+2(2)	+3(6)	+4(OVER)	
Urobilinogen	60 sec.	normal (mg/dL)		+1(2)	+2(4)	+3(8)	+4(OVER)	
pH	60 sec.	5	6	7	8	9		
Specific Gravity	60 sec.	1.000	1.005	1.010	1.015	1.020	1.025	1.030
Blood	60 sec.	neg. (mg/dL)	Hemolysis+1(0.06)	+2(0.2)	+3(1.0)	Non Hemolysis+1	+2	+3
Ketones	60 sec.	neg. (mg/dL)	±	+1(15)	+2(40)	+3(80)	+4(150)	
Nitrite	60 sec.	neg.		+1	+2			
Leukocytes	90 sec.	neg. (Leu/ $\mu$ L)	25	75	250	500		
Calibration Pad	-							



Scala cromatica di riferimento

## STRISCE REATTIVE

VANTAGGI: PRATICITA' , BASSO COSTO

SVANTAGGI: Non tutte le proteine sono reattive come l'albumina; es: proteina di Bence-Jones non rilevabile se non presente in quantità elevata.

Utili per la valutazione presenza /assenza della proteinuria. La valutazione dell'entità della proteinuria richiede test + approfonditi.

**ELETTROFORESI** particolarmente utile per rilevare la proteina di Bence-Jones.

**Strisce reattive:** la rivelazione si basa sul cosiddetto **errore di proteina nella determinazione del pH**.

Il colore di certi indicatori di pH, ad un determinato valore di pH, si modifica se essi si legano a proteine, per cui assumono il colore che avrebbero in ambiente alcalino, pur essendo a pH acido.

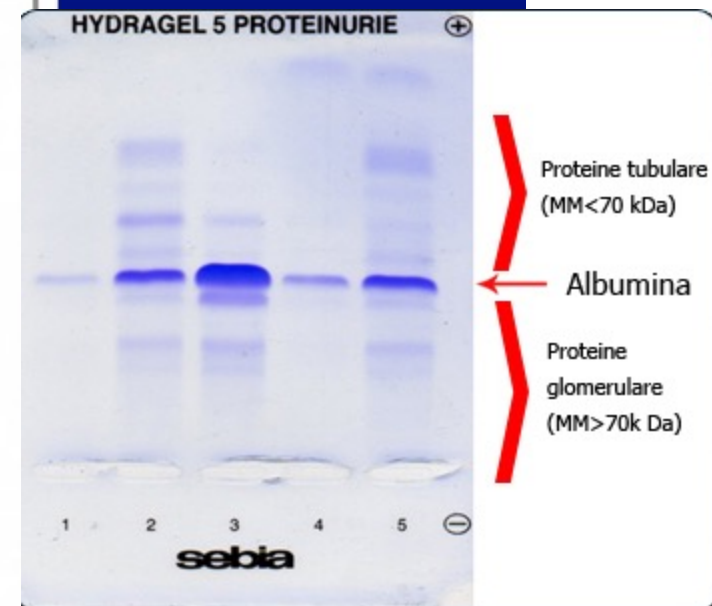
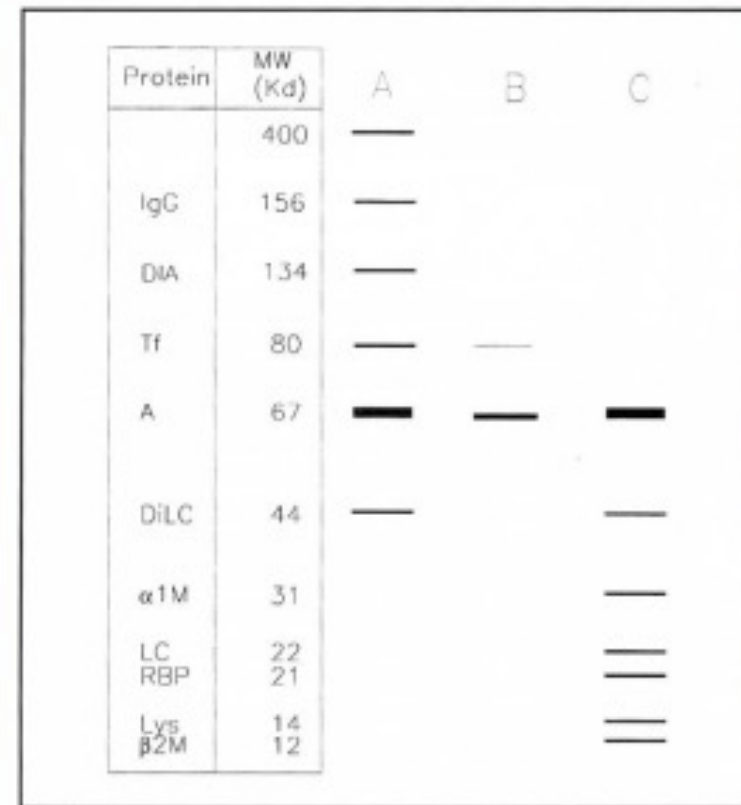
Come indicatori si usano il blu di bromofenolo o il verde di bromocresolo posto sulla striscia in ambiente fortemente tamponato a pH acido.

Con tali reattivi si mette essenzialmente in evidenza l'albumina\* attraverso la valutazione semiquantitativa basata sull'intensità del colore che si forma. Sensibilità  $\geq 30$  mg/dL.

\* L'albumina ha + gruppi amminici liberi rispetto alle altre proteine e sono questi che legano l'indicatore.

# Proteinuria

## Proteinurie di origine renale analizzate in SDS-PAGE



**Figura 2**

Schema esemplificativo dei quadri elettroforetici in SDS-PAGE dei più importanti tipi di proteinuria (A: proteinuria glomerulare, B: proteinuria fisiologica, C: proteinuria tubulare).

D<sub>2</sub>A = dimero dell'albumina, Tf = transferrina, A = albumina, DiLC = dimero di catene leggere,  $\alpha$ 1M =  $\alpha$ 1 microglobulina, LC = monomero di catene leggere, RBP = proteina legante il retinolo, lys = lisozima,  $\beta$ 2M =  $\beta$ 2 microglobulina

