

Lezione 4: Rene, Patologie renali, Approccio clinico alle patologie renali, Clearance renale, Clearance dell'Inulina, Clearance della Creatinina, Dosaggio della Creatinina

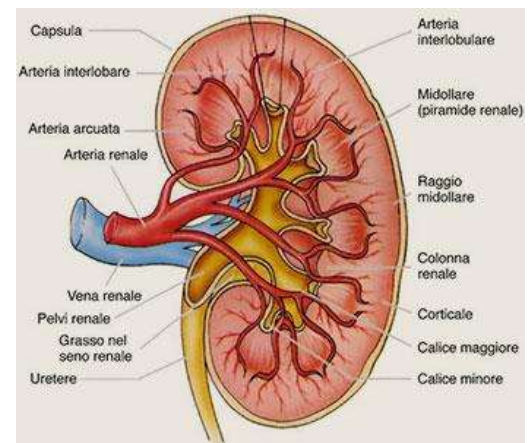
Prof. Stefania Catalano – 12/10/2023- Autori: Galluccio, Fazari - Revisionatori: Galluccio, Fazari

IL RENE

I reni fanno parte dell'apparato urinario insieme agli ureteri, alla vescica e all'uretra.

Sono organi pari localizzati nel retroperitoneo, a fianco alla colonna vertebrale e hanno una forma peculiare comunemente detta "a fagiolo".

Il rene consta di due porzioni principali: una parte periferica, chiamata **corticale del rene**, e una porzione interna, chiamata **midollare del rene**, dove sono contenute le piramidi renali che convogliano nei calici renali. Questi ultimi permettono il passaggio dell'urina nella pelvi renale, successivamente nell'uretere, nella vescica ed infine all'esterno tramite l'uretra.



IL NEFRONE

Il nefrone è l'unità funzionale del rene.

È costituito da due porzioni ben distinte: parte glomerulare e parte tubulare (costituita da diversi condotti che permettono di veicolare l'urina).

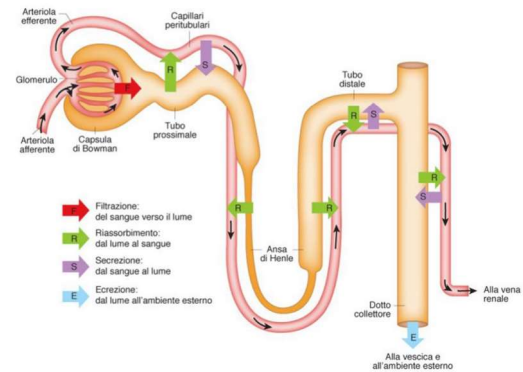
- Arteriola afferente → arteriola efferente → venula
- Glomerulo con capsula di Bowman
- Tubulo convoluto prossimale
- Ansa di Henle
- Tubulo convoluto distale
- Tubulo collettore

Il glomerulo renale è la porzione vascolare del corpuscolo renale di Malpighi e rappresenta un agglomerato di capillari costituito da una rete mirabile arteriosa (o sistema portale arterioso) in quanto formato da capillari interposti tra due arteriole: l'arteriola afferente e l'arteriola efferente.

- Il glomerulo renale è racchiuso all'interno della Capsula di Bowman, la sua funzione principale è quella di filtrazione.
- La membrana glomerulare è permeabile all'acqua, ai sali inorganici e alle piccole molecole organiche.
- A livello del glomerulo avviene il trattenimento delle cellule più grandi (come globuli rossi e piastrine) e delle grosse molecole proteiche (albumina, globuline, fibrinogeno).
- L'acqua e le scorie a basso peso passano attraverso i pori nella capsula di Bowman, costituendo il **filtrato glomerulare**.

L'ultrafiltrazione a livello del glomerulo è generata dalla forte differenza di pressione tra il sangue (60-70 mmHg) e l'interno della Capsula di Bowman (5 mmHg).

Dopo il glomerulo ha inizio il sistema di condotti, formato dal tubulo contorto prossimale, dall'ansa di Henle, dal tubulo contorto distale e dal dotto collettore. Quindi, mentre a livello glomerulare avviene il processo di filtrazione, a livello tubulare avvengono una serie di processi: riassorbimento, secrezione ed escrezione, che intervengono nel controllo idrico, elettrolitico e nell'equilibrio acido base.



La formazione dell'urina deriva da tre processi:

- **Filtrazione glomerulare**
- **Riassorbimento tubulare**
- **Secrezione tubulare**

FUNZIONI DEL RENE

- Il ruolo principale è quello dell'escrezione di prodotti del metabolismo (urea, creatinina), di sostanze tossiche e farmaci.
- Regolazione del volume e dell'osmolarità dei liquidi corporei.
- Regolazione del bilancio idrico e del bilancio elettrolitico.
- Regolazione dell'equilibrio acido-base.

Funzione ormonale:

- Ormoni ad azione extrarenale (**eritropoietina**: interviene nel normale meccanismo di eritropoiesi, **renina**: insieme all'aldosterone interviene nel controllo idrico ed elettrolitico, **vit 1,25(OH)2D**): A livello renale avviene infatti l'idrossilazione della vitamina D che porta alla formazione del composto attivo della vitamina D; questo, a sua volta, gioca un ruolo importante nel metabolismo calcio-fosforo, insieme al paratormone e alla calcitonina.
- Sito d'azione di ormoni prodotti altrove:
 - **ADH**, o vasopressina, prodotto a livello della neuroipofisi, agisce a livello dei tubuli renali dove favorisce il riassorbimento di acqua.
 - **Aldosterone**, mineralcorticoide prodotto dalla corticale del surrene, importante nella regolazione elettrolitica e nel mantenimento e controllo del sodio.
- Sede del catabolismo di ormoni (**insulina**; **glucagone**; **gastrina**; **aldosterone**).

DANNO RENALE: PATOGENESI

Nel danno renale possono essere riconosciute le cause principali, che rientrano in tre categorie:

1. **CAUSE PRE-RENALI** → Il termine "pre" indica che il danno avviene prima del rene. Rientrano in questa categoria i casi di acuta e severa riduzione delle condizioni pressorie sistemiche (shock) o interruzione del flusso ematico verso i reni.
2. **CAUSE INTRA-RENALI** → condizioni patologiche che creano un danno diretto a carico del tessuto renale (flogosi, infezione, tossine, farmaci, mezzi di contrasto).
3. **CAUSE POST-RENALI** → si verificano nell'apparato urinario che segue il rene. Si tratta di condizioni di acuta infiammazione del flusso urinario (patologie prostatiche, calcoli urinari,

neoplasie vescicali, traumi, ecc). Se la condizione permane può sfociare in una idronefrosi renale; dunque, possono verificarsi danni anche a carico del rene.

PRINCIPALI PATOLOGIE RENALI

1. **Primitive:** oncologiche e congenite del rene: malattia policistica, rene a ferro di cavallo o a spugna midollare.
2. **Secondarie:** piuttosto frequenti, le patologie secondarie possono essere indotte da diverse condizioni. Si suddividono in diverse tipologie:

TIPO	PATOLOGIE
Vascolare	Lupus eritematoso sistemico (LES); poliarterite; endocardite batterica subacuta.
Metabolico	Diabete mellito (rappresenta circa il 50% delle cause di insufficienza renale, infatti una delle complicanze croniche del DM è la nefropatia diabetica); amiloidosi; gotta e ossalasi.
Ematologico	Drepanocitosi (i globuli rossi a forma di falce causano vaso-occlusione e sono soggetti a emolisi); ipertensione (importante causa di danno renale); porpora trombotica trombocitopenica.
Infettivo	Streptococchi; stafilococchi; malaria; epatite B ed altre infezioni virali; leptospirosi; tubercolosi.

PRINCIPALI PATOLOGIE NEFROLOGICHE

- **Danno glomerulare** (cause immunomediate, che causano un danno diretto al glomerulo, tossiche o dismetaboliche, come il DM).
- **Danno tubulare** (congenito o acquisito, con eziopatogenesi immunomediata/tossica).
- **Danno interstiziale** (che interessa il tessuto connettivo del rene che si trova a livello midollare e attorno ai tubuli; cause infettive o reazioni di ipersensibilità a farmaci).
- **Danno misto** (tossicità da FANS, Litio).

A seconda dell'evoluzione delle patologie nefrologiche, si distinguono tre forme:

1. **Forme ad insorgenza acuta** → rappresentano delle emergenze mediche che devono essere risolte nell'immediatezza.
2. **Forme croniche** → decorrono in modo più silente, con sintomi più sfumati; si manifestano quando ormai i danni sono evidenti.
3. **Forme ad insorgenza rapidamente progressiva**

L'esito finale più temibile che interessa il rene è rappresentato dall'**insufficienza renale**.

L'insufficienza renale può essere acuta o cronica:

- Insufficienza renale acuta → emergenza sanitaria che deve essere risolta rapidamente.
- Insufficienza renale cronica → evoluzione di una serie di patologie che conducono appunto all'insufficienza renale cronica.

INSUFFICIENZA RENALE CRONICA (IRC)

Si ha una riduzione della funzione renale graduale ed irreversibile che può evolvere verso IRC, in mesi o anni, in base al processo fisiopatologico che sta alla base, spesso asintomatica o sub-clinica, nella fase terminale porta alla “sindrome uremica” o ESKD.

Essendo spesso l'IRC asintomatica, è importante l'utilizzo degli esami di laboratorio e il controllo della funzionalità renale; in quanto, alcuni sintomi diventano evidenti solo nella fase ormai irreversibile.

Cause:

Diabete Mellito (50%), ipertensione (27%), glomerulopatie (13%), il resto (10%) è rappresentato da malattie tubulo-interstiziali, rene policistico, LES, mieloma, amiloidosi, gotta, tubercolosi, vasculopatie.

Essendo che il DM rappresenta una delle cause principali, è molto importante monitorare il paziente diabetico ed effettuare un trattamento terapeutico adeguato. Il paziente diabetico in genere è asintomatico, ma ha complicanze croniche che poi diventano irreversibili e causano danno d'organo e aumento di mortalità.

Nel paziente diabetico si monitorano non solo la glicemia e l'emoglobina glicata (controllo metabolico), ma si effettuano anche controlli di laboratorio per monitorare le complicanze croniche, tra cui rientra appunto la nefropatia diabetica (è importante monitorare attraverso esami periodici, ad esempio, la proteinuria).

Altra importante causa è l'ipertensione; dunque, è necessario mantenere i livelli pressori nella norma al fine di evitare danni irreversibili a livello renale.

È importante intervenire in maniera predittiva, prima che insorga l'IRC, poiché una volta che la patologia insorge, sarà necessario ricorrere alla dialisi o al trapianto renale.

DIMENSIONE DEL PROBLEMA

- Circa 850 MLN affetti da Malattia Renale Cronica (MRC).
- Circa 2 MLN di persone in dialisi nel mondo.
- Circa 1,1 Triloni di dollari per la prossima decade.

Con l'IRC compaiono una serie di complicanze, in particolare quelle cardiache sono frequentissime. A causa dell'insufficienza renale si verificano delle alterazioni a livello del rene che causano ipertensione; questa, causa a sua volta alterazioni a livello cardiovascolare e di conseguenza si avrà una riduzione dell'eritropoietina. Quest'ultima causa infine condizioni di anemia, con riduzione del flusso ematico a livello renale.

Si verificano quindi una serie di situazioni che favoriscono diverse complicanze di cui le più importanti sono quelle cardiache.

VALUTAZIONE DEL PAZIENTE CON NEFROPATIA

Anamnesi
Esame obiettivo
Indagini di Laboratorio e Strumentali



- Natura primitiva o secondaria dell'eziologia
- Carattere acuto o cronico della nefropatia
- Entità della compromissione funzionale

APPROCCIO CLINICO ALLE MALATTIE RENALI

➤ **Anamnesi:**

- Storia personale e familiare, importante ad esempio per il rene policistico. Anche una storia tumorale è da evidenziare poiché questa espone a maggior rischio il soggetto, perciò è richiesta una maggiore attenzione e valutazione dell'assistito.

Devono essere inoltre ricercati i fattori di rischio che possono favorire le patologie renali:

- Età >60 aa: con l'avanzare dell'età si ha una riduzione funzionale di tutti gli organi.
- Ipertensione: nel soggetto iperteso si valuta con maggiore attenzione la funzionalità renale, oltre che correggere i livelli pressori mantenendoli nella norma.
- Diabete Mellito
- Malattie cardiovascolari
- Anamnesi positive per Malattia Renale

I sintomi possono essere assenti se la patologia decorre in maniera subclinica o silente; tuttavia, i sintomi che richiedono grande attenzione nel monitoraggio di pazienti affetti da patologie renali sono:

- Febbre: insorge soprattutto nei processi di tipo infettivo (del rene, uretere o come una banale cistite)
- Dolore
- Diuresi e Minzione (importante chiedere al paziente se urina spesso o se ha dolore durante la minzione).

Minzione: atto vero e proprio

Diuresi: quantità di urina emessa durante l'atto della minzione

SEGNI E SINTOMI DI MALATTIA RENALE

- Sintomi dell'uremia: si hanno in casi di IRC conclamata (accumulo di prodotti tossici, nausea, vomito, letargia per l'accumulo di sostanze tossiche).
- **Disordini della minzione:** *pollachiuria* (minzione frequente; casi di ipertrofia prostatica o cistite), *nicturia* (minzione notturna; soggetti di età avanzata con problematiche legate all'ipertrofia prostatica), *disuria* (dolore durante la minzione), ritenzione ed incontinenza urinaria).
- **Disordini del volume urinario** (*poliuria, oliguria, anuria*).
- Alterazioni della composizione delle urine (*ematuria, proteinuria, batteriuria, piuria, calcoli*).
- Dolore (dov'è localizzato, dove si irradia).
- Edema (ipoalbuminemia, ritenzione idrosalina).

Alterazioni di diversi apparati: ipertensione arteriosa, anemia, alterazioni del bilancio calcio-fosforemico e del metabolismo osseo (paratormone, vitamina D), decremento del pH plasmatico.

➤ **Esame obiettivo:**

- Ispezione (cute, addome, postura)
- Palpazione
- Percussione
- Auscultazione

Questi sono i cardini dell'esame obiettivo in generale, non vanno trascurati!

➤ **Indagini di laboratorio:**

- **ESAMI EMATOCHIMICI:** creatininemia, urea, elettroliti plasmatici, glicemia (per le cause legate al DM), emocromo (perché ci si aspetta un paziente anemico), indici di flogosi (i processi flogistici possono essere responsabili di patologia renale), indagini immunologiche.
- **ESAMI FUNZIONALI** (clearance).
La **clearance renale** è l'unico esame che permette di valutare con certezza la funzionalità renale.
Non si tratta di un esame di routine, la clearance renale viene effettuata e poi valutata in quei soggetti in cui è veramente necessario conoscere con certezza la reale funzionalità renale.
La funzionalità renale è anche indicata dalla creatininemia e dall'urea ma, la reale funzionalità renale (o meglio, la reale **funzionalità glomerulare**) viene fornita dalla clearance renale.
- **ESAME DELLE URINE** (macroscopico – fisici e chimici - microscopico).
È l'esame cardine non solo per le patologie renali ma anche per numerose altre; dall'esame delle urine (di semplice esecuzione e di facile reperibilità) si possono estrapolare diverse informazioni.

Al fine di completare l'approccio clinico alle malattie renali, oltre all'anamnesi, all'esame obiettivo associato alla storia clinica del paziente e oltre gli esami di laboratorio, è necessario eseguire anche delle **indagini strumentali** (fondamentali nel definire l'iter diagnostico); quali:

- *Ecografia*: esame innocuo, effettuato senza alcun danno al soggetto ed esame dal quale è possibile estrapolare diversi dati.
 - Rx diretto
 - Urografia
 - Pielografia ascendente
 - TAC
 - Risonanza Magnetica Nucleare
 - Scintigrafia e Arteriografia Renale
 - *Biopsia Renale*: utilizzata per valutare determinate situazioni, seppur raramente.
- } Esami a più elevata risoluzione

Perché valutare la funzionalità renale?

Gli esami di laboratorio vengono richiesti:

- **Per screening di sottogruppi a rischio** → quando si intende individuare nei soggetti a rischio l'eventuale presenza di un danno renale (es. nel paziente diabetico viene richiesto la microalbuminuria per verificare la presenza di danno renale).
- **Per diagnosticare una malattia renale** → in tutti quei casi in cui vi è il sospetto di una patologia renale.
- **Per monitorare la progressione della malattia** → avendo già una diagnosi certa, è indispensabile monitorare l'andamento della patologia; sotto tale aspetto sono di maggiore impatto gli esami di laboratorio piuttosto che le indagini strumentali.
- **Per monitorare la risposta al trattamento.**

- **Per valutare alterazioni della funzionalità che possono influenzare alcune terapie** (per esempio digossina, chemioterapia).

Ad oggi viene richiesta la valutazione della funzionalità renale anche prima di effettuare un mezzo di contrasto; ad esempio, prima di una TAC o di una risonanza magnetica viene richiesto il dosaggio della creatinina.

E dunque la funzionalità renale può essere valutata sia prima di intraprendere un trattamento terapeutico che prima di sottoporre l'assistito a un esame diagnostico particolare.

Da un punto di vista didattico, gli esami possono essere divisi in:

- **Biomarcatori della funzione glomerulare** → valutano la funzione del glomerulo, e quindi del rene.
- **Biomarcatori della funzione tubulare** → valutano la funzionalità tubulare.

FUNZIONE	LOCALIZZAZIONE
~ Eliminazione dei rifiuti azotati (filtrazione)	Glomerulo
~ Ritenzione di macromolecole	Glomerulo (barriera)
~ Recupero di soluti essenziali (sodio, potassio, bicarbonato, fosfato, glucosio, amminoacidi)	Tubulo prossimale
~ Controllo concentrazione dell'urina <ul style="list-style-type: none"> – Diluizione/concentrazione – Clearance dell'acqua libera 	Tratto ascendente dell'ansa di Henle
~ Acidificazione dell'urina <ul style="list-style-type: none"> – Recupero di bicarbonato – Secrezione di idrogeno ioni 	Tubulo prossimale Tubulo distale

Per quanto riguarda la funzionalità glomerulare, l'esame primario è la clearance; ma, più specificatamente, è necessario valutare la **velocità di filtrazione glomerulare (GFR – Glomerular Filtration Rate)**.

La GFR indica la quantità in millilitri di plasma depurato dai reni in un minuto (ml/min).

La velocità di filtrazione glomerulare, quindi, rappresenta il miglior indicatore di funzionalità renale; tale GFR è data dalla seguente formula:

$$SNVGF = KF \times PUF$$

SNVGF: velocità di filtrazione del singolo nefrone

Kf: coefficiente di filtrazione

Puf: pressione di ultrafiltrazione (gradiente tra pressione idrostatica e pressione oncotica a livello glomerulare)

Da tale formula è possibile conoscere la velocità di filtrazione del singolo nefrone, la quale dovrà essere pari a:

Uomo 30 anni	Uomo 80 anni	Donna	Bambino	
125 ± 15	80	110 ± 15	200	ml/min/1.73m ²

**indice di superficie corporea*

La velocità di filtrazione glomerulare può essere influenzata sia da condizioni fisiologiche che da condizioni patologiche:

- **Condizioni fisiologiche:**

- Esercizio fisico intenso, gravidanza, dieta ad elevato contenuto proteico → aumentano la GFR.
- Diete vegetariane → riducono la GFR.
- Ritmo circadiano:
 - Ore pomeridiane → aumento GFR.
 - Ore notturne → riduzione GFR.

- **Condizioni patologiche:**

- Malattie extrarenali (*ipertiroidismo*, *acromegalia* = condizione legata ad un eccesso dell'ormone della crescita (GH), *Morbo di Cushing* = patologia ormonale legata a un eccesso di glucocorticoidi) → aumentano la GFR.
- Malattie extrarenali (*ipotiroidismo*) e Malattie renali → riducono la GFR.

Seppur la velocità di filtrazione glomerulare rappresenti il migliore mezzo per valutare la funzionalità renale, non esiste una metodica che permetta di misurarla direttamente. La misurazione della GFR è dunque basata sul concetto di **clearance**: rimozione dal sangue nell'unità di tempo, di una sostanza eliminata per sola filtrazione glomerulare.

La **clearance renale** è data dalla seguente formula:

$$Clearance (ml/min) = \frac{U \times V}{P \times T}$$

U: concentrazione urinaria della sostanza x

V: volume urine prodotte al tempo t (24 ore)

P: concentrazione plasmatica della sostanza x

T: tempo di raccolta delle urine (24 ore)

La clearance viene poi standardizzata, ossia viene moltiplicata per l'indice di superficie corporea:

$$Clearance\ standardizzata = \left[\frac{U \times V}{P \times T} \right] \times 1.73 \frac{m^2}{S}$$

S: superficie corporea dell'individuo calcolata secondo la *formula di Mosteller*.

Formula di Mosteller:

$$Area\ Superficie\ corporea (m^2) = \sqrt{\frac{(Altezza(cm) \times Peso(Kg))}{3600}}$$

La sostanza impiegata per effettuare la clearance renale deve rispondere a specifici requisiti al fine di essere considerata come **marcatore ideale di GFR**; in particolare, i requisiti di un marcatore ideale di GFR sono:

- Deve essere libero da legami proteici e liberamente filtrato dal glomerulo
- Non deve essere secreto, riassorbito o metabolizzato nel tubulo renale
- Non deve avere alcun effetto intrinseco sulla funzione renale
- Non deve avere nessun tipo di eliminazione o degradazione extrarenale

- Deve essere metabolicamente inerte e non tossico
- Deve essere facilmente misurabile

Naturalmente è difficile che un marcatore risponda contemporaneamente a tutte le caratteristiche sopra citate; ad ogni modo, esistono dei marcatori che più si avvicinano all'essere ideali e che vengono di fatto impiegati per la clearance renale. Quest'ultimi marcatori (**marcatori biochimici di filtrazione**) possono essere suddivisi in:

- **Sostanze esogene** (sostanze introdotte dall'esterno)
 - Inulina, ferrocianato, i destrani, alcuni mezzi di contrasto (ioexolo), composti radiomarcanti (^{51}Cr -EDTA: ^{99}Tc -EDTA, ^{131}I -iodio-ippurato, ^{123}I -ortoiodo-ippurato).
- **Sostanze endogene** (sostanze prodotte dallo stesso organismo)
 - Creatinina.

Per la clearance renale la preferenza ricade sull'utilizzo della **clearance della creatinina**; in quanto, l'utilizzo delle sostanze esogene richiede una serie di accorgimenti (cateterismo dell'assistito, costante idratazione dell'assistito) non semplici da valutare.

L'utilizzo della creatinina è notevolmente più semplice:

1. Viene istruito il paziente alla raccolta delle urine delle 24 ore
2. Viene dosata la creatinuria
3. Viene dosata la creatinina plasmatica
4. Si eseguono i calcoli per valutare la clearance della creatinina

CLEARANCE DELL'INULINA

L'inulina è un marcatore ideale in quanto risponde alle caratteristiche precedentemente illustrate.

- L'inulina è un polimero del fruttosio (5kDa), atossico e metabolicamente inerte
- Viene filtrata completamente a livello del glomerulo
- Non è riassorbita né secreta dal tubulo
- È dosata nel plasma e nelle urine con metodi colorimetrici (glucosio: interferenza), enzimatici o HPLC

L'inulina, tuttavia, presenta delle difficoltà tecniche:

- Deve essere somministrata per via endovenosa in quanto si tratta di una sostanza esogena.
Il paziente deve stare per 24 ore con l'endovena, la somministrazione dell'inulina deve essere continua nelle 24 ore.
- Richiede un carico idrico continuo.
- L'assistito deve essere sottoposto a cateterismo vescicale.
- Costi elevati.

Dunque, per tali motivi, sebbene l'inulina sia un marcatore che risponde ai criteri ideali di sostanza per essere utilizzata per la clearance, è veramente poco usata. L'inulina viene piuttosto impiegata nei protocolli di ricerca.

Anche le altre sostanze esogene sono poco utilizzate, tra queste ricordiamo:

- **Sostanze marcate con radioisotopi**
 - ^{51}Cr -EDTA (10% inferiore alla clearance dell'inulina)
 - ^{99}Tc -EDTA, ^{131}I -iodo-ippurato, ^{123}I -ortoiodo-ippurato (imaging)

Il calcolo della clearance viene estrapolato dai valori di concentrazione plasmatica della sostanza iniettata, misurata ad intervalli fissi dopo la somministrazione endovenosa. Si presentano comunque importanti svantaggi, quali: elevati costi, disponibilità non ubiquitaria di queste indagini, potenziali rischi delle radiazioni.

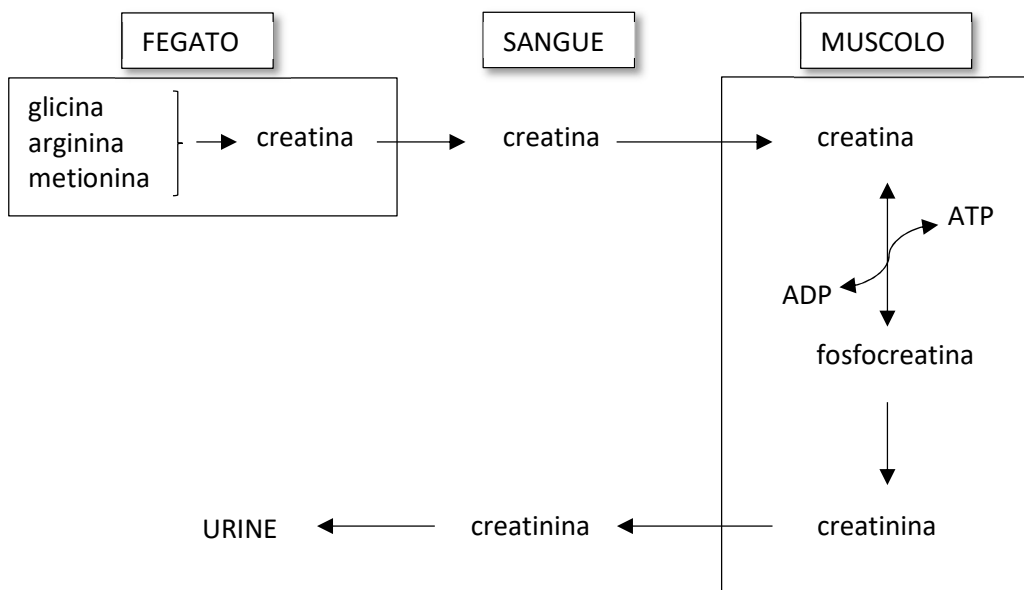
- **Mezzi di contrasto**

- Ioexolo, PM 600-1600 Da, non si lega alle proteine plasmatiche ed è eliminato per sola filtrazione glomerulare, può essere dosato con la HPLC; tuttavia, si tratta di una metodica poco adottata nei laboratori.

Per tutte queste ragioni, la clearance utilizzata per la clearance renale, è la clearance della creatinina.

CLEARANCE DELLA CREATININA

La creatinina deriva dal metabolismo della creatina, quest'ultima è sintetizzata nel fegato e nel pancreas a partire da arginina, metionina e glicina. La creatina è poi inviata, attraverso il circolo ematico, principalmente ai muscoli ma anche a livello cerebrale.



L'1-2% della creatina muscolare è convertita a creatinina (113 Da) ogni giorno ed escreta con le urine.

La produzione di creatinina è però correlata alla massa muscolare, età, sesso, gruppo etnico e alla dieta; non è influenzabile da disidratazione o altre condizioni morbose, come sepsi, scompenso cardio-circolatorio, ecc.

Le **caratteristiche** che rendono la creatinina un marcatore che può essere utilizzato come marcatore di clearance renale sono le seguenti:

- È trasportata in forma libera nel plasma
- Viene filtrata liberamente a livello glomerulare
- Non è metabolizzata dal rene
- È fisiologicamente inerte e atossica

- Tuttavia, l'escrezione è dovuta alla filtrazione (90-95% dei casi) e a secrezione dal tubulo distale (5-10% dei casi)

La **creatinina** non risponde a tutti i requisiti ma alla maggior parte, che la rendono idonea per essere un **marker ottimale di filtrazione** tanto da essere impiegata per la **clearance renale**.

La clearance della creatinina viene calcolata secondo la seguente formula:

$$\text{Clearance della Creatinina (ml/min)} = \frac{\text{Creatinuria (mg/dl)} \times \text{Volume urinario (ml)}}{\text{Creatinina sierica (mg/dl)} \times \text{tempo (min)}}$$

Volume urinario prodotto nelle 24 ore

Tempo: 1440 minuti

Range di riferimento:

Maschi	95-130 ml/min
Femmine	80-120 ml/min

È bene ricordare che la produzione di creatinina è correlata alla massa muscolare e quindi varia per: età, sesso, peso e gravidanza.

Condizione fondamentale per avere una buona clearance è la raccolta delle urine nelle 24 ore, la quale rientra nella fase preanalitica. Una non corretta raccolta e successiva conservazione del campione, comportano l'alterazione del dato finale (clearance renale).

La non adeguata raccolta del campione rappresenta la principale causa di errore.

La raccolta delle urine nelle 24 ore deve essere eseguita seguendo specifici passaggi e accortezze:

Prima minzione	Scartare le urine della prima minzione dopo il risveglio
Raccolta	Raccogliere le urine di tutte le minzioni successive fino alla prima minzione dopo il risveglio nel giorno successivo (quindi il giorno successivo non viene scartata la prima urina)
Conservazione	Conservare tutte le urine in un contenitore pulito di plastica o vetro, possibilmente in un luogo asciutto (es. frigorifero) in quanto il campione può andare incontro a degradazione
Consegna	Consegnare al Laboratorio Analisi o al Centro prelievi il contenitore con tutto il contenuto oppure un campione con l'indicazione del volume totale in millilitri (1 litro = 1000 millilitri)

Oltre che il dosaggio della creatinina nelle urine, si esegue il dosaggio della creatinina plasmatica; dunque, il paziente deve essere sottoposto a prelievo ematico nella stessa finestra delle 24 ore della raccolta delle urine.

DOSAGGIO DELLA CREATININA

Uno dei metodi più utilizzati, di routine per eccellenza, è il **metodo di Jaffrè**.

Nel metodo di Jaffrè vi è una reazione tra creatinina e acido picrico in condizioni alcaline.

Si produce un complesso di colore rosso che assorbe a 510 nm; alcune sostanze, però, possono interferire con il dosaggio della creatinina: chetoni, glucosio, cefalosporine, sulfamidici.

Un altro tipo di dosaggio utilizzato è rappresentato dal **metodo enzimatico**, si tratta di un metodo indiretto dopo conversione di creatina.

La creatina, infine, può essere dosata anche secondo il **metodo HPLC** (metodo poco usato nella pratica di laboratorio) o ancora secondo il **metodo IDGC-MS** (Isotope Dilution Mass Spectrometry).

I metodi più utilizzati sono i metodi Joffrè ed enzimatico.

Sono valori di riferimento della **creatinina sierica**:

Maschi	0.9 – 1.3 mg/dl
Femmine	0.6 – 1.1 mg/dl
1mg/dl = 88.4 µmol/L, SI	

Questi valori sono influenzati:

- Dalla entità della massa muscolare
- Dal sesso, età, esercizio fisico regolare, assunzione di alcuni farmaci

Per quanto riguarda le urine, è necessario:

- Misurare il volume delle urine
- Dosare la creatininuria (1:10)

Valori di riferimento:

Maschi	800 – 2000 mg/24h
Femmine	600 – 1800 mg/24h