

BIOCHIMIA FUNCȚIEI RENALE

Rinichii sunt organe centrale care îndeplinesc o serie de funcții importante: excreția și eliminarea din sânge a produșilor de catabolism (uree, acid uric, etc.) sau a substanțelor aflate în exces (vitamine hidrosolubile, etc.), formarea urinei, menținerea homeostaziei apei, electroliților și a echilibrului acido-bazic, rol endocrin (secreție de hormoni și organ-țintă la acțiunea altor hormoni).

Testarea funcției renale se realizează pentru evaluarea bolilor renale, a tulburărilor acido-bazice, a echilibrului apei în organism și în diverse afecțiuni și traume (traumatisme craniene, intervenții chirurgicale, boli infecțioase).

I. Evaluarea filtratului glomerular (FG)

Investigarea funcției de filtrare glomerulară se face prin evaluarea filtratului glomerular (FG) și a permeabilității membranei glomerulare.

Evaluarea FG se face în diverse scopuri: depistarea unor afecțiuni renale incipiente, dozarea unor medicamente cu eliminare renală, monitorizarea funcției renale și evaluarea severității unor leziuni renale (insuficiență renală acută sau cronică). Se poate face fie prin determinarea în ser a unor constituenți excretați prin filtrare glomerulară (markeri serici ai FG), fie prin teste de clearance.

A. Markerii serici ai FG

Aceștia pot fi ureea, creatinina, β_2 -microglobulina și cistatina C. **Un marker ideal al FG este o substanță endogenă, neinfluențată de modificările fiziologice temporare, care circulă nelegată de proteine, este filtrată liber la nivel glomerular și nu este nici reabsorbită, nici secretată la nivel tubular.**

1. Cistatina C

Cistatina C este o proteină plasmatică cu masă moleculară mică (aproximativ 13,3 kDa, 120 aminoacizi în moleculă) aparținând familiei inhibitorilor de cisteinproteaze.

Cistatina C este produsă la nivelul tuturor celulelor nucleate, găsindu-se în toate țesuturile și fluidele corporale.

Fiind o moleculă mică, cistatina C se filtrează complet la nivel glomerular, apoi se reabsoarbe și se catabolizează complet la nivelul tubului renal proximal, astfel în cazul funcționării normale a rinichiului, nici o cantitate de cistatină C din rinichi nu se mai reîntoarce în plasmă. Ca urmare, creșterea concentrației plasmatică a cistatinei C depinde strict de integritatea funcțională a rinichiului. **Creșterea** chiar cu valori modeste a nivelului **cistatinei C în plasmă indică imediat o alterare a filtrării glomerulare**, în timp ce în cazul creatininei aceasta nu se modifică chiar dacă filtrarea glomerulară ajunge la valori de 40ml/min.

În plus, în unele stări patologice cum ar fi: ciroza hepatică, obezitatea excesivă, malnutriție, amputații ale membrelor, reducerea masei musculare sau la cei cu dietă vegetariană, determinările de creatinină *nu* sunt în concordanță cu patologiele de mai sus, fiind **recomandată determinarea cistatinei C**.

Ecuția modificată pentru cistatina C:

$FG (mL \cdot min^{-1} \cdot (1.73 m^2)^{-1}) = 84.69 \times cistatina C (mg/L)^{-1.680} \times 1.384$ (pentru copii cu vârsta <14 ani).

Intervale de referință:

Copii:

0 - 3 luni: 0,81-2,32 mg/L;

4 - 11 luni: 0,65-1,49 mg/L;

1 - 17 ani: 0,50-1,27 mg/L;

Adulți: 0,49-1,13 mg/L.

2. Creatinina

Creatina este produsă în ficat, rinichi și pancreas din arginină și glicocol și transportată în mușchii scheletici și creier unde este transformată într-un compus macroergic (creatin-fosfat). Zilnic, în mușchi, creatina și creatin-fosfatul se deshidratează spontan, neenzimatic la creatinină în proporție de până la 20%. Cantitatea totală de creatinină produsă zilnic depinde de masa musculară.

Creatinina circulă în plasmă nelegată de proteine, este filtrată liber și excretată în urină fără reabsorbție. O mică parte (sub 10%) din creatinina urinară este secretată tubular.

Cu toate acestea, **creatinina serică nu este un marker foarte sensibil, deoarece concentrația ei nu depășește limita superioară a intervalului de referință decât atunci când FG scade sub 50%**, deci observarea la aceeași persoană a unei creșteri progresive a concentrației creatininei serice la determinări repetate, chiar și în interiorul intervalului de referință poate atrage atenția asupra deteriorării funcției renale (variațiile în timp la indivizii sănătoși sunt mult mai mici decât limitele intervalului de referință).

De asemenea, masa musculară, alimentația și efortul fizic pot afecta concentrația serică a creatininei. Contribuția masei musculare la modificarea valorilor creatininei serice este destul de mică în condiții normale. Bărbații au valori mai ridicate decât femeile, pe seama masei musculare mai mari. Un regim alimentar hipercarnat poate duce la creșteri pasagere ale creatininei serice cu până la 30% prin absorbția creatininei din carnea consumată. Ușoare creșteri tranzitorii pot să apară și după exerciții fizice intense.

Intervale de referință:

1. Creatinina în ser (plasmă):

- Femei: < 0,9 mg/100ml
- Bărbați: < 1,1 mg/100ml
- Copii: < 0,7 mg/100ml

Factor de conversie: $\text{mg/dL} \times 88.4 = \mu\text{mol/L}$; $\mu\text{mol/L} \times 0.0113 = \text{mg/dL}$.

Limita minimă de detecție – 0.03 mg/dL.

Valori critice >10 mg/dL la pacienți nedializați.

2. Creatinina în urină:

1 - 1,8 g/24 ore (8,84 – 16 mmol/24 ore).

a) **Creatinina urinară crește** în acromegalie, gigantism, diabet zaharat;

b) **Creatinina urinară scade** în insuficiența renală acută și cronică.

Limita de detecție: 0.3 mg/dL.

Limite și interferențe:

- Creatinina urinară nu trebuie determinată izolat, ci împreună cu creatinina serică și clearance-ul de creatinină, pentru a avea valoare în estimarea funcției renale;
- Efortul fizic, sarcina, dieta cu un conținut bogat în carne pot determina creșteri ale creatininei urinare.
- Medicamente care produc:

Creșteri sunt: acid ascorbic, cefoxitin, cefalotin, corticosteroizi, metotrexat, metildopa, nandrolon, nitrofurantoin, oximetolon, prednison.

Scăderi sunt: captopril, ketoprofen, nandrolon, prednison, quinapril, steroizi anabolizanti, tiazide.

3. Ureea

Este un produs final al catabolismului proteic având o masă moleculară de 60 Da, sintetizată în ficat (ciclul ureogenetic) din amoniacul rezultat în principal din dezaminarea AA. Ureea nu circulă legată de proteine și este filtrată liber în glomeruli. Peste 75% din azotul neproteic este excretat sub formă de uree, în principal de către rinichi (mici cantități se elimină prin piele sau tractul digestiv). Totuși **ureea nu este cel mai bun indicator al FG, deoarece peste 50% din ureea filtrată se reabsoarbe pasiv sau cu ajutorul transportorilor de uree la nivel tubular, procentul fiind cu atât mai mare cu cât debitul urinar este mai scăzut** (de ex. în deshidratări). O serie de factori influențează concentrația serică a ureei.

Intervale de referință:

- **Ser: 15 - 45 mg/dl (2,5 - 7,51 mmol/l)**
- **Urina pe 24 ore: 20 - 36 g (330 - 600 mmol).**

Cauzele ce conduc la **creșteri ale ureei în ser** pot fi împărțite în:

- **prerenale**: hipovolemia, insuficiența cardiacă, hemoragiile digestive, diete bogate în proteine, hipercatabolism proteic;
- **renale**: IRA, IRC;
- **postrenale**: obstrucția căilor urinare cu creșterea presiunii tubulare și retrodifuziunea ureei.

Scăderi ale ureei în ser se întâlnesc mai rar, în alimentația săracă în proteine, malabsorbție, boli hepatice grave, hipervolemie.

4. β_2 -Microglobulina (β_2 -M)

Este o proteină mică, neglicozilată, cu masa moleculară de 11,8 kDa, care se găsește pe suprafața majorității celulelor nucleate. De pe membrana celulară, β_2 -M este îndepărtată constant la adulți, molecula eliberată în mediul extracelular fiind relativ intactă. Deoarece procesul de eliberare este constant, nivelul β_2 -M rămâne stabil la subiecții normali. **Creșterea concentrației serice arată o moarte celulară crescută ce apare în insuficiență renală, sindroame mieloproliferative sau limfoproliferative, inflamație.** Fiind o proteină endogenă mică, β_2 -M este filtrată la nivel glomerular, fiind reabsorbită de tubii proximali în proporție de 99,9% și apoi catabolizată. **Determinarea β_2 -M este utilizată în clinică pentru evaluarea funcției tubulare renale la pacienții cu transplant renal, valori crescute indicând rejecția transplantului de rinichi.** β_2 -M se consideră a fi un marker mai valoros decât creatinina serică pentru cazurile de rejecție deoarece nu depinde de masa musculară sau de variațiile zilnice ale excreției.

5. Microalbuminuria

Termenul de microalbuminurie se referă la **prezența unor cantități mici de albumină în urină. Măsurarea microalbuminuriei este importantă în managementul pacienților cu diabet zaharat, cu risc mare de a dezvolta nefropatie**, pacienții cu diabet de tipul I: 30-45%, iar pacienții cu diabet de tipul II: 30%.

În primele stadii ale nefropatiei apare hipertrofia, hiperfuncția și îngroșarea membranelor bazale glomerulare și tubulare, fără semne de disfuncție renală. În următorii 7-10 ani, boala progresează spre glomeruloscleroză cu creșterea

permeabilității capilare, care permite trecerea unor cantități mici (micro) de albumină în urină. Dacă se detectează microalbuminuria în aceste stadii timpurii, se poate preveni evoluția spre insuficiența renală cronică printr-un control bun al glicemiei și instituirea unui tratament hipotensor.

Pentru determinarea albuminei se utilizează teste imune cantitative specifice (nefelometrie sau imunoturbidimetrie). Concentrații ale albuminei urinare în intervalul 50-200 mg/24 ore sunt sugestive pentru nefropatia diabetică. Se preferă testarea pe urina de 24 de ore, dar se pot utiliza și probe de urină recoltate uzual în orice moment al zilei cu condiția utilizării raportului albumină/creatinină urinară. Un raport albumină/creatinină urinară de 20-30 mg/g este un semn al microalbuminuriei. În prezent există și teste rapide (stripuri urină, urine dipstick) pentru detecția specifică a albuminei și a raportului albumină/creatinină urinară.