

## Proteinurie non oncologiche

Patrizia Natali, Tommaso Trenti

Dipartimento Interaziendale Integrato di Medicina di laboratorio, Azienda Unità sanitaria Locale e Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena

### ABSTRACT

#### Non-oncological proteinuria

The protein concentration in urine is a valuable parameter in assessing kidney function. Usually, blood proteins do not pass through the renal filter in healthy subjects; proteinuria, which can sometimes be detected as a simple, occasional laboratory finding, is a relatively common condition of which those affected are unaware. Epidemiologically, it is a condition that involves almost 10% of the population worldwide. The mechanisms underlying the release of proteins by the kidneys are different: a newly detected proteinuria may precede the onset of renal disease or systemic diseases, and the physician must appropriately evaluate it. This paper provides a hint of epidemiology, some notes of pathophysiology, an overview of the types of proteinuria, a rundown on laboratory techniques and a brief, certainly not exhaustive, review of some non-oncological pathologies associated with proteinuria. The aim is to show the extent to which proteinuria can play a decisive role in the patient's overall assessment. The urine protein test, a basic, non-invasive test, easy to perform by any laboratory, even the most poorly equipped, is a fundamental indicator of a subject's health status in combination with other markers. Thus, it confirms once again the crucial role of the laboratory in providing the physician with necessary diagnostic and prognostic data that is easy to perform, inexpensive and yet of great benefit for the patient management.

**Parole chiave:** *proteinuria, nefropatia, malattia renale cronica*

### INTRODUZIONE

La proteinuria è la misura della concentrazione delle proteine presenti nelle urine, ed è un parametro che riveste una notevole importanza nella valutazione del danno renale. Di norma, nel soggetto sano, le proteine presenti nel torrente circolatorio non passano, se non in piccole tracce, il filtro renale.

L'unità funzionale del rene è il nefrone, composto da un glomerulo deputato a filtrare il sangue e dal tubulo che ha il ruolo di riassorbire le sostanze ancora utili all'organismo. I reni contengono circa un milione di nefroni l'uno e filtrano 180 litri di plasma al giorno. Il prodotto finale della filtrazione confluisce nella pelvi renale e, attraverso l'uretere, nella vescica, dove si accumula prima di essere escreto attraverso l'uretra come urina.

Nell'individuo sano si possono trovare nelle urine dai 40 agli 80 mg di proteine escreti al giorno (1); tuttavia secondo le linee guida KDIGO (Kidney Disease:

Improving Global Outcome) del 2012 (2) è considerato fisiologico/lievemente aumentato il riscontro di proteine fino a 150 mg/24h (PER) o 150 mg/g di creatinuria (PCR). Una PCR tra 150 e i 500 mg/g rappresenta un aumento moderato di proteinuria, mentre oltre i 500 è considerato un aumento rilevante (2). Mediamente il 60% delle proteine riscontrabili nelle urine è costituito da albumina che è la proteina più spesso rilevata in associazione alle patologie renali.

In questo articolo, sono riportati alcuni cenni di epidemiologia, qualche nota di fisiopatologia del nefrone, viene proposta una panoramica sulle tipologie di proteinuria, una sintetica carrellata sulle tecniche di laboratorio per la determinazione della proteinuria e una breve, certamente non esaustiva, rassegna di patologie non oncologiche associate alla proteinuria, in cui si evidenzia come la presenza di proteine nelle urine giochi un ruolo cruciale nella valutazione complessiva dello stato di salute del paziente.

Corrispondenza a: Patrizia Natali, Dipartimento Interaziendale Integrato di Medicina di laboratorio, Azienda Unità sanitaria Locale e Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Modena, E-mail: p.natali@ausl.mo.it

Ricevuto: 22.06.2023

Revisionato: 24.07.2023

Accettato: 10.09.2023

Publicato on-line: 14.09.2023

DOI: 10.19186/BC\_2023.065

## Epidemiologia

La proteinuria è una condizione che può verificarsi in persone di tutte le età e in entrambi i sessi. Non necessariamente sottende una patologia ed è associabile ad una specifica sintomatologia, quindi può essere un reperto laboratoristico occasionale nel corso di esami di laboratorio eseguiti per screening. Proprio per questo la prevalenza della proteinuria può essere sottostimata. Spesso, tuttavia, è associata alla malattia renale cronica (CKD). Il danno renale colpisce oltre 800 milioni di individui corrispondenti al 10% della popolazione mondiale. Si tratta in prevalenza di soggetti in età avanzata, di minoranze etniche, a basso reddito, affetti da diabete mellito e/o ipertensione (3).

Nel corso degli ultimi anni, in tutto il mondo, sono stati effettuati numerosi studi sulla prevalenza della CKD. Secondo il Centers for Disease Control and Prevention (CDC) di Atlanta (USA), circa 37 milioni di statunitensi adulti, più di 1 su 7 (14%), è affetto da CKD e ben 9 su 10 di questi non ne ha cognizione.

Questa mancanza di consapevolezza è probabilmente dovuta al fatto che la malattia renale è asintomatica per gran parte del suo decorso clinico e che, per porre diagnosi, è necessario eseguire un'analisi del sangue e delle urine (4,5).

In Europa, 100 milioni di persone (quasi il 20%) soffrono di CKD e le previsioni indicano che diventerà la quinta causa di morte a livello globale entro il 2040; sono ancora molte le sfide da superare prima di poter invertire questa preoccupante tendenza. Inoltre, la CKD è una delle malattie più onerose per i sistemi sanitari, con un costo stimato in 140 miliardi di euro all'anno in Europa. Purtroppo terapie economicamente sostenibili non sono disponibili per tutti i pazienti affetti da CKD ed anche la ricerca di nuove terapie per la CKD è in ritardo in Europa. La CKD rappresenta una spesa significativa sia per i pazienti che per la società (6).

Lo studio CARHES (Cardiovascular Risk in Renal patients of the Health Examination Survey) condotto dal 2008 al 2012 su un campione di 7 552 adulti italiani di età compresa tra i 35 e i 74 anni ha stimato in Italia una prevalenza di CKD del 7,05%. La maggior parte dei partecipanti con proteinuria aveva livelli di proteine nelle urine <1000 mg/24h, il che indica una proteinuria lieve o moderata (7). È possibile che la prevalenza più contenuta in Italia rispetto ad altri Paesi occidentali sia dovuta a fattori protettivi di natura genetica o ambientali, tra i quali potrebbe giocare un apprezzabile ruolo anche la dieta mediterranea (8).

L'incidenza e la prevalenza della proteinuria possono variare a seconda della causa sottostante. In generale, la proteinuria è associata ad un aumento del rischio di CKD e di altre complicanze, come la malattia cardiovascolare. Tuttavia, il trattamento precoce e adeguato della proteinuria può aiutare a prevenire o rallentare la progressione della malattia renale e migliorare la prognosi a lungo termine.

Avere contezza della reale prevalenza della CKD consentirebbe di adottare politiche sanitarie adeguate a massimizzare gli sforzi di prevenzione. L'individuazione

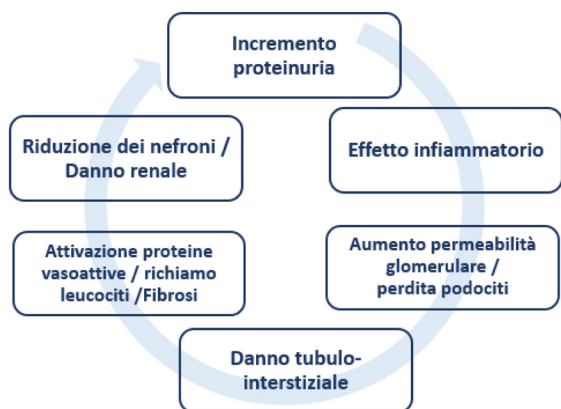
nelle fasi più precoci della CKD, unita ad una comunicazione chiara tra paziente e medico, possono garantire un trattamento efficace a chi ne ha più bisogno (4,5).

## Fisipatologia del nefrone

Le proteine sono normalmente filtrate attraverso la barriera glomerulare che è una tra le più complesse membrane biologiche. È composta da una struttura a 3 strati: l'endotelio fenestrato, la membrana basale glomerulare e l'epitelio glomerulare costituito dai podociti. Ogni strato contribuisce alla permeabilità delle proteine e l'integrità di ognuno di essi è indispensabile per mantenere il giusto equilibrio durante la filtrazione. La struttura della barriera glomerulare è tale da impedire il passaggio di proteine di peso molecolare superiore ai 67 kDa corrispondente al peso molecolare dell'albumina, che in condizioni fisiologiche, infatti, non viene rilasciata se non in modeste quantità. Tuttavia, quando la barriera glomerulare è danneggiata si possono trovare nelle urine anche proteine di peso molecolare più elevato quali la transferrina (80 kDa) e le immunoglobuline (160-180 kDa). Un danno della barriera glomerulare, infatti, ne aumenta la permeabilità fino a causare una perdita non selettiva di proteine plasmatiche con le urine (9-11). L'albuminuria in particolare, quando elevata, determina ipoalbuminemia, alterando la pressione osmotica del flusso sanguigno che causa il richiamo di liquidi negli spazi interstiziali (edema) e l'aumento della pressione a livello glomerulare (12).

La filtrazione glomerulare è seguita dal riassorbimento tubulare che avviene sia passivamente, ma soprattutto in modo attivo ad opera delle cellule tubulari munite di villi (cellule ad orletto a spazzola). Il riassorbimento, che interessa prevalentemente il tubulo prossimale riguarda acqua, soluti, glucosio, elettroliti. Le proteine di basso peso molecolare, quali  $\alpha$ 1-microglobulina (26 kDa),  $\beta$ 2-microglobulina (13 kDa), proteina legante il retinolo (21 kDa), lisozima (14 kDa) sono normalmente filtrate dal glomerulo, e poi riassorbite dal tubulo anche in virtù della loro carica elettrica (13).

Un incremento dei livelli di proteinuria, anche di piccola entità, aumenta il rischio di danno renale nel tempo, di ingresso in dialisi e di mortalità. L'azione lesiva della proteinuria a carico del rene è dovuta sia al primitivo danno del glomerulo per perdita di podociti e aumento della permeabilità della membrana glomerulare, sia a un ruolo tossico diretto che le proteine esercitano sul tubulo renale. La proteinuria può provocare effetti proinfiammatori e profibrotici che contribuiscono direttamente al danno tubulo-interstiziale cronico. Ciò avviene attraverso molteplici vie, tra cui l'induzione dell'espressione di citochine e chemochine tubulari, l'attivazione del complemento che porta all'infiltrazione di cellule infiammatorie nell'interstizio e alla fibrogenesi. La formazione di tessuto fibroso si traduce in una perdita di funzionalità renale che a sua volta porta ad un aumento della proteinuria alimentando così un circolo vizioso (Figura 1) (1,11,14-17).



**Figure 1**  
Schema del meccanismo nefrotossico della proteinuria nella malattia renale cronica.

La proteinuria è inoltre un indicatore di danno endoteliale sistemico che è causa di danneggiamento anche di altri distretti e si associa in particolare all'aumentato rischio di eventi cardiovascolari sia nella popolazione generale sia in coorti ad alto rischio come i pazienti nefropatici (1,18).

## CLASSIFICAZIONE DELLE PROTEINURIE

La proteinuria è una condizione che non necessariamente genera una sintomatologia; tuttavia, a seguito di opportuna valutazione clinica, può considerarsi un marcatore di danno renale indipendente da altri fattori di rischio (1). La proteinuria si distingue in non-nefrotica quando è rilevata in quantità <3500 mg/24h e nefrotica quando è riscontrata in quantità maggiori, più spesso associata a glomerulopatie (2).

La proteinuria si distingue in diverse tipologie, come riportato in Tabella 1 (19).

- Proteinuria transitoria. È una proteinuria temporanea o intermittente, presente sporadicamente per esempio dopo un episodio di febbre o un esercizio fisico intenso. Costituita prevalentemente da albumina in concentrazione <1000 mg/24h; non ha solitamente significato patologico (20,21).
- Proteinuria ortostatica. Si riscontra dopo prolungata permanenza in posizione eretta, mentre è assente in posizione sdraiata. È frequente nei giovani e tipicamente è assente in età matura; viene confermata dal confronto tra un esame urine eseguito a riposo (ad esempio dopo il riposo notturno) che risulta negativo ed un esame urine eseguito dopo aver assunto la posizione eretta per un adeguato periodo di tempo che conferma la presenza di proteinuria. È costituita da albumina, solitamente in concentrazione <1000 mg/24h e non necessita di terapia (20).
- Proteinuria prerenale o da sovraccarico. Si osserva quando, nonostante l'integrità della funzionalità renale si riscontra proteinuria. È associata a patologie quali discrasie plasmacellulari (proteina di Bence Jones), rabdomiolisi (mioglobina), emolisi (emoglobina).

L'aumentata concentrazione plasmatica di queste proteine che attraversano liberamente il filtro glomerulare per il loro basso peso molecolare, può essere tale da superare la capacità di riassorbimento del tubulo (13).

- Proteinuria persistente, cioè rilevata su ripetuti esami urine ed indicativa, pertanto, di un danno strutturale del rene o espressione di un danno renale secondario ad altre malattie. La proteinuria persistente a sua volta si distingue in proteinuria glomerulare e proteinuria tubulare (14).
- proteinuria glomerulare; è la più comune causa di proteinuria e si produce quando si verifica un danno della barriera di filtrazione del glomerulo con conseguente aumentata permeabilità della stessa (9,13). Le cause più comuni di proteinuria glomerulare possono essere primarie quali glomerulonefrite, oppure secondarie, quali infezioni, diabete mellito, connettiviti e patologie autoimmuni, vasculiti, cardiopatie, ipertensione, patologie linfoproliferative, dislipidemia. La proteinuria glomerulare è caratterizzata da albumina eventualmente accompagnata da proteine a più alto peso molecolare in dipendenza dalla gravità del danno di barriera. Può provocare ingenti perdite di proteine fino a >3500 mg/24h (9-11)
- proteinuria tubulare; a livello tubulare avviene il riassorbimento della maggior parte di quanto filtrato dal glomerulo. La proteinuria tubulare è solitamente costituita da proteine di basso peso molecolare ed è causa di perdite proteiche inferiori a quella glomerulare; mediamente non raggiunge i 2000 mg/24h (9,11). È possibile osservare questo tipo di proteinuria in malattie congenite o sistemiche (tubulopatie interstiziali croniche) e in caso di tossicità causata da farmaci e tossine (13,22).
- Proteinuria secretoria o post renale. Si rilevano proteine normalmente prodotte a livello del tratto urinario quali uromucoide, proteina di Tamm-Horsfall. Mediamente la sua concentrazione è <1000 mg/24h (1,13).

## IL LABORATORIO

La misura in laboratorio (sia della proteinuria che della albuminuria) presenta problematiche non ancora del tutto risolte, pur se alcuni punti fermi sono stati nel tempo fissati. Come per ogni altro misurando le fonti di variabilità riguardano le fasi preanalitica ed analitica.

## Il campione

Il campione da preferire è la prima minzione del mattino, (sia per la misura della proteinuria che della albuminuria), riportando poi la misura alla concentrazione della creatinuria ed esprimendo il dato in mg/g o mg/mmol (di creatinina). Questo evita le numerose problematiche causate da raccolte non accurate delle urine delle 24 ore consentendo di standardizzare le modalità di raccolta. È dimostrato che la concentrazione di proteine e di albumina nel primo campione del mattino sia più bassa di quella misurata in un campione raccolto durante la giornata in quanto quest'ultimo risente degli effetti della postura, dell'esercizio fisico. Le urine del mattino,

quindi, permettono di contenere la variabilità biologica interindividuale (2,23). Si raccomanda comunque di confermare il dato positivo su più campioni per escludere la transitorietà del riscontro.

### I metodi analitici

#### *Determinazione in chimica secca*

Il test di screening per la misurazione della proteinuria (e della albuminuria) utilizzato comunemente nei laboratori si avvale di dispositivi in chimica secca, su strisce reattive noti anche come dipstick (dall'inglese "dip-and-read-test-strip"). Si tratta di un metodo semi-quantitativo basato sul viraggio di un indicatore di pH, blu di tetrabromofenolo, che in presenza di proteine con un gruppo anionico, quali albumina e transferrina, assume una colorazione che varia dal giallo al blu in funzione della concentrazione. Le proteine non dotate di un gruppo anionico, di contro, sono evidenziate con maggiore difficoltà. Il limite di rilevabilità, quindi, varia considerevolmente tra le diverse proteine: 150 mg/L per l'albumina, 200 mg/L per la transferrina,

500 mg/L per le IgG, 600 mg/L per la  $\beta$ 2-microglobulina e >1000 mg/L per le catene leggere libere  $\kappa$  e  $\lambda$  (24). E' palese che tali dispositivi sono pressoché limitati al solo screening della proteinuria glomerulare a partire dai 150-200 mg/L e non sono adatti alla determinazione dell'albuminuria a bassa concentrazione, della proteinuria tubulare e della proteinuria di Bence Jones. Esiste poi la possibilità di falsi positivi per la presenza di mucoproteine che possono essere escrete fino ad un livello di 500 mg/L; falsi positivi possono poi verificarsi in presenza di urine particolarmente alcaline (25). Quando il metodo in chimica secca rileva la presenza di proteine, la misurazione accurata della proteinuria può essere effettuata solo su piattaforme di chimica analitica utilizzando metodiche turbidimetriche o colorimetriche.

#### *Metodi turbidimetrici e colorimetrici*

La determinazione quantitativa delle proteine totali urinarie avviene con metodi turbidimetrici e colorimetrici. I metodi turbidimetrici utilizzano sostanze quali acido solfosalicilico, acido tricoloroacetico, benzetonio cloruro,

**Tabella 1**

*Classificazione dei tipi di proteinuria*

Classificazione	Caratteristiche	Livello di proteinuria mediamente riscontrabile nell'adulto	Tipo di proteina predominante
Proteinuria transitoria o funzionale	Si presenta di solito in seguito a episodio febbrile o esercizio fisico intenso	<1000 mg/24 ore	Albumina
Proteinuria ortostatica	Tipica degli adolescenti	<1000 mg/ 24 ore	Albumina
Proteinuria pre-renale o da sovraccarico	Mieloma (proteinuria di Bence Jones), rhabdmiolisi (mioglobinuria), emolisi (emoglobinuria)	Variabile, raramente $\geq 3500$ mg/24 ore	Proteine di basso peso molecolare
Proteinuria persistente glomerulare	Patologia dei glomeruli primaria o secondaria a patologie cardiovascolari, ipertensione, diabete, amiloidosi,	Variabile, spesso $\geq 3500$ mg/24 ore	Albumina e proteine ad alto peso molecolare
Proteinuria persistente tubulare (tubulo-interstiziale)	Intossicazione da metalli pesanti da farmaci, sostanze endogene tossiche	<2000 mg/ 24 ore	Proteine di basso peso molecolare; assenza/tracce di albumina
Proteinuria post-renale o secretoria	Proteine del tratto urinario, nefrolitiasi, infezioni del tratto urinario	<1000 mg/ 24 ore	Uromucoide; proteina di Tamm-Horsfall

che aggiunti all'urina denaturano le proteine presenti nel campione formando un precipitato proporzionale alla concentrazione di proteine e che può essere misurato turbidimetricamente (26).

I metodi colorimetrici sono in grado di evidenziare le proteine urinarie grazie ad una reazione chimica il cui prodotto assorbe ad una lunghezza d'onda dello spettro del visibile: l'intensità della colorazione correla con la concentrazione della proteinuria. I principali metodi colorimetrici impiegano reattivi quali blu di bromocresolo, blu di Coomassie, rosso di pirogallolo molibdato, Ponceau-S ed infine il biuretto, metodo più volte rivisitato nel corso degli anni, è considerato ad oggi tra i più efficaci nel recupero delle diverse proteine presenti nel campione (27-29).

Queste tecniche offrono una specificità e sensibilità diversa a seconda del reagente e della prevalenza del tipo di proteine nell'urina. In generale sono più sensibili all'albumina, meno alle immunoglobuline o altre proteine ed inoltre possono subire interferenze dovute ad ematuria non percepibile, aminoglicosidi e altre molecole (27,30,31).

La misura della albuminuria viene effettuata con metodi immunochimici utilizzando un antisiero specifico.

### Standardizzazione

Attualmente non esiste una metodica di riferimento per la determinazione della proteinuria, così come non esiste uno standard di riferimento per le proteine totali urinarie. La pluralità di metodi in uso conduce ad un'inevitabile variabilità inter-laboratorio che tende a diminuire all'aumentare della concentrazione delle proteine totali, dove presumibilmente l'albumina diviene la proteina predominante. In aggiunta alle differenze tra le varie metodiche e alla diversa reattività delle varie proteine, si consideri che la calibrazione viene effettuata con un unico calibratore, ma essendo l'urina costituita da una miscela di proteine, è molto difficile, se non impossibile, definire uno standard di riferimento (26).

La determinazione dell'albuminuria, diffusamente eseguita nei laboratori, consente di focalizzare l'attenzione su un'unica proteina, quella maggiormente rappresentata nelle urine, limitando così la variabilità inter-laboratorio, tuttavia anche in questo caso non si è ancora individuato uno standard di riferimento. Attualmente lo standard dell'albumina, infatti, è ricavato dal plasma: benché si possa pensare che la molecola dell'albumina sia tale sia nel plasma che nelle urine, in realtà essa può subire frammentazioni e/o polimerizzazioni nel passaggio dal plasma alle urine che ne possono modificare alcune caratteristiche chimico-fisiche, tali da non rendere più il riferimento all'albumina plasmatica commutabile e pienamente efficace ai fini della determinazione dell'albumina urinaria (32,33).

### Metodi immunochimici/immunometrici

Le diverse proteine presenti nelle urine assumono un significato clinico diagnostico specifico. Un'elevata percentuale di proteine di alto peso molecolare (albumina,

transferrina, immunoglobuline) può indicare un danno glomerulare; le proteine di basso peso molecolare (ad esempio: proteina legante il retinolo,  $\beta$ 2-microglobulina,  $\alpha$ 1-microglobulina, lisozima) sono invece biomarcatori di un danno a livello del tubulo; mentre altre proteine ancora [(lipocalina associata alla gelatinasi dei neutrofilii (N-GAL), proteina legante gli acidi grassi di tipo epatico (L-FABP), molecola-1 di danno renale (KIM-1)] possono indicare un danno renale precoce (acute kidney disease, AKI) (34). Tali proteine, marcatori di specifici stati patologici del rene, possono essere misurate con metodi immunochimici, dove antisieri specifici indirizzati verso la molecola di interesse, formano un immunocomplesso che è rilevabile in turbidimetria o nefelometria, oppure con metodi immunometrici in grado di rilevare l'immunocomplesso grazie alla presenza di specifiche molecole coniugate all'anticorpo che fungono da marcatori della reazione antigene-anticorpo. Tali coniugati possono essere enzimi come nel caso di ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), sostanze chemiluminescenti, CLIA (Chemiluminescent Immunoassay), fluorescenti, FIA (Fluorescence immunoassay), microparticelle rivestite di molecole chemiluminescenti CMIA (Chemiluminescent microparticle immunoassay) (35).

Questi sono solo alcuni esempi dei metodi immunometrici più utilizzati per la determinazione delle proteine. La scelta del metodo dipende spesso dalla specificità, sensibilità, rapidità e costo dell'esame richiesto per il tipo di patologia che si desidera investigare.

### Metodi separativi

Conoscere quali proteine sono presenti nelle urine contribuisce a diagnosticare e a monitorare le patologie renali. I metodi separativi consentono di distinguere le proteine contenute nel campione di urine in frazioni omogenee in base alla loro massa e carica elettrica.

Il più diffuso metodo separativo è l'elettroforesi su gel di agarosio che distingue le proteine in: albumina; zona alfa1, in cui migrano  $\alpha$ 1-antitripsina,  $\alpha$ 1-antichimotripsina,  $\alpha$ 1-glicoproteina acida,  $\alpha$ 1-lipoproteina; zona alfa2: aptoglobina, ceruloplasmina,  $\alpha$ 2-macroglobulina,  $\alpha$ 2-lipoproteina, globulina legante gli ormoni tiroidei (TBG); zona beta1: transferrina, emopessina, fibrinogeno; beta2: lipoproteine, C3; zona gamma: immunoglobuline mono e policlonali. La stessa modalità di separazione è ottenuta con elettroforesi capillare zonale (CZE), una tecnica in cromatografia capillare dove le proteine sono separate in base a peso molecolare e carica elettrica (36). Le proteine poi possono essere separate anche solo in base al loro peso molecolare su gel di poliacrilamide sodio dodecil-solfato (37).

Le metodiche elencate consentono di accertare il tipo di proteinuria presente nel campione (glomerulare, tubulare o mista) che fornisce indicazioni sul tipo di danno renale e sull'eventuale presenza di una proteinuria di Bence Jones da confermare successivamente con tipizzazione immunologica (immunofissazione). Il western blot è ampiamente utilizzato per rilevare e quantificare specifiche proteine in campioni tramite l'uso di anticorpi specifici (38).

## LA CLINICA

La proteinuria è spesso un indicatore di un potenziale danno renale o malattie di tipo sistemico che sono la causa della sofferenza renale. Di seguito una breve disamina di alcuni stati patologici che si possono associare alla proteinuria.

### Proteinuria e danno renale

Si definisce CKD come un "danno renale o ridotta funzionalità persistenti da più di tre mesi che abbiano implicazioni per la salute dell'individuo" (2). Il danno renale è definito dalla presenza di albuminuria [rapporto albumina/creatinina (ACR)]  $\geq 30$  mg/g e/o sedimento urinario patologico e/o anomalie degli elettroliti plasmatici o altre anomalie dovute a disfunzione tubulare e/o anomalie istologiche e/o anomalie rilevate con tecniche di imaging e/o storia di trapianto renale. La funzionalità ridotta è invece definita come una velocità di filtrazione glomerulare (GFR)  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> calcolato secondo la formula CKD-EPI (39). Secondo i criteri suggeriti dalle linee guida KDIGO 2012 (2) la concentrazione dell'albumina urinaria (Tabella 2), rappresenta un fattore rischio indipendente utilizzato nella stadiazione della CKD insieme a GFR (Tabella 3). La combinazione dei due indicatori consente di suddividere la prognosi di danno renale in quattro livelli di rischio contraddistinti con un colore: verde: basso rischio; giallo, rischio moderatamente aumentato; arancione, alto rischio; rosso, rischio molto alto (Figura 2) (2).

La proteinuria persistente è la forma clinicamente rilevante, di norma rappresenta la spia di un processo nefropatico (malattia primaria a livello renale) o sistemico (nefropatia secondaria ad altre patologie quali ad esempio insufficienza cardiaca e diabete mellito) (40,41). Il trattamento mirato a diminuire la proteinuria rappresenta un obiettivo di per sé: più diminuisce la escrezione proteica urinaria e più rallenta la progressione della malattia renale e delle patologie correlate; i pazienti con minore concentrazione di albumina urinaria, sono quelli che vanno incontro ad un numero minore di eventi avversi a livello renale e non solo (1).

**Tabella 2**

*Categorizzazione dell'albuminuria nell'ambito della classificazione di malattia renale cronica (CKD) secondo KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2012 (2).*

Categoria	Albuminuria persistente	mg/g uCr	mg/mmol uCr
A1	Fisiologica o lievemente aumentata	<30	<3
A2	Moderatamente aumentata	30-300	3-30
A3	Severamente aumentata	300	30

uCr, creatinina urinaria.

### Proteinuria e patologia cardiovascolare

Esistono importanti interazioni tra cardiopatie e nefropatie che costituiscono la "sindrome cardiorenale". Si tratta di interazioni bidirezionali dal momento che la disfunzione, acuta o cronica del cuore o dei reni, può indurre disfunzione acuta o cronica nell'altro organo. Per includere il vasto spettro di disordini coinvolti nelle interrelazioni patologiche fra cuore e rene, e per coglierne i significati di bidirezionalità e di spazio temporale, è stata adottata una classificazione che suddivide la sindrome in cinque sottotipi clinici (Figura 3) (42).

- Tipo I (sindrome cardiorenale acuta), esordisce come una insufficienza cardiaca acuta che induce una insufficienza renale acuta di vario grado.
- Tipo II (sindrome cardiorenale cronica), inizia con una insufficienza cardiaca cronica favorente una progressiva insufficienza renale cronica.
- Tipo III (sindrome reno-cardiaca acuta), inizia con una insufficienza renale acuta che causa danni e disfunzioni acute al miocardio.
- Tipo IV (sindrome reno-cardiaca cronica), inizia con una insufficienza renale cronica di vario grado ed induce una disfunzione cronica del miocardio con una serie di complicazioni cardiovascolari.
- Tipo V (sindrome cardiorenale secondaria), è caratterizzato dalla presenza di una patologia sistemica acuta o cronica in grado di causare un danno/difunzione simultanea al rene e al cuore (42).

La proteinuria ed in particolare l'albuminuria, è associata fin dalle fasi iniziali ad un rischio cardiovascolare estremamente elevato, con un aumento che va di pari passo con il progressivo esaurirsi della funzionalità renale. Il tasso di mortalità in pazienti con interessamento cardiovascolare risulta essere 6 volte superiore in coloro che presentano albuminuria  $> 300$  mg/24h rispetto ai controlli con albuminuria nella norma (1).

**Tabella 3**

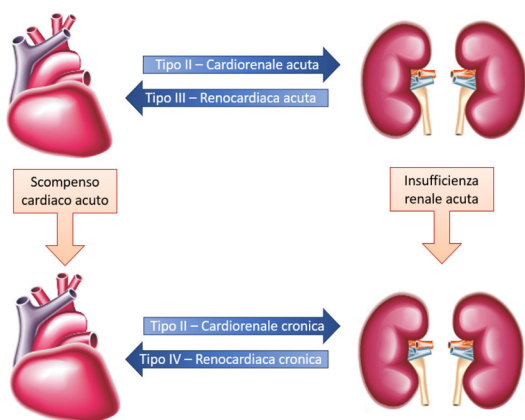
*Categorizzazione della GFR nell'ambito della classificazione di malattia renale cronica (CKD) secondo KDIGO 2012 (2).*

Categoria	Funzionalità renale	GFR mL/min/1,73 m <sup>2</sup>
G1	Funzione normale o aumentata	>90
G2	Lieve diminuzione funzionale	89-60
G3a	Compromissione funzionale lieve/moderata	45-59
G3b	Compromissione funzionale moderata/severa	30-44
G4	Compromissione funzionale grave	15-29
G5	Insufficienza renale terminale o dialisi	<15

KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes; GFR, velocità di filtrazione glomerulare

		Categoria albuminuria persistente		
		A1	A2	A3
Categoria Funzionalità renale (GFR)	G1	Rischio basso/nulla	Rischio moderatamente aumentato	Rischio aumentato
	G2	Rischio basso/nulla	Rischio moderatamente aumentato	Rischio aumentato
	G3a	Rischio moderatamente aumentato	Rischio aumentato	Rischio molto alto
	G3b	Rischio aumentato	Rischio molto alto	
	G4	Rischio molto alto		
	G5	Rischio molto alto		

**Figure 2**  
 Classificazione del rischio di progressione di danno renale in riferimento all'albuminuria e alla funzionalità renale espressa come GFR (CKD-EPI).  
 Adattato da KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2012 (2).



**Figure 3**  
 Schema delle interazioni tra cuore e reni nella sindrome cardiorenale. La suddivisione in Tipi si basa sull'arco temporale in cui si svolge il processo patologico, acuzie o cronicità, e sull'organo che ne risulta primariamente colpito, cuore o rene.  
 Adattato da Ronco C et al. 2010 (41).

Mentre il suo valore prognostico è ben riconosciuto, i meccanismi con cui l'albuminuria agisce nell'insufficienza cardiaca non sono ancora completamente compresi. In primo luogo, l'albuminuria potrebbe essere il risultato dell'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, poiché l'angiotensina può causare un danno diretto ai podociti, i reni non perfettamente funzionanti possono condurre ad un sovraccarico di liquidi che può a sua volta portare allo scompenso cardiaco (43). In secondo luogo, l'albuminuria potrebbe essere dovuta ad una disfunzione endoteliale correlata al meccanismo

patogenetico dell'aterosclerosi che si manifesta sia nei vasi periferici che nei glomeruli. In terzo luogo, l'albuminuria potrebbe riferirsi ad un aumento della pressione venosa renale. Infine, l'albuminuria potrebbe essere un indicatore di comorbidità che spesso si accompagnano all'insufficienza cardiaca, come il diabete e l'ipertensione (44).

La coesistenza di patologia cardiaca e renale ha implicazioni molto importanti sia dal punto di vista prognostico (la morbilità e la mortalità aumentano nei pazienti affetti dalla sindrome cardiorenale), sia dal punto di vista terapeutico con un aumento della complessità e dei costi delle cure. L'evidenza di una stretta associazione tra patologia renale e rischio cardiovascolare suggerisce l'opportunità di intraprendere adeguate e tempestive strategie di prevenzione cardiovascolare (14,45,46).

**Proteinuria e ipertensione**

La proteinuria può essere associata all'ipertensione; in particolare l'albuminuria è riscontrabile dal 5 al 40% dei pazienti con ipertensione senza diabete (14). Il rene è protetto dagli effetti dell'aumento acuto della pressione arteriosa sistemica attraverso i meccanismi di autoregolazione tra l'arteriola afferente ed efferente del glomerulo, vale a dire la contrazione dell'arteriola afferente glomerulare è regolata dalla risposta miogenica e dal feedback tubulo-glomerulare. Nella fase iniziale dell'ipertensione, la capacità di contrazione delle arteriole efferenti aumenta rispetto a quella delle arteriole afferenti, quindi la velocità di filtrazione glomerulare può ancora essere mantenuta nell'intervallo di normalità. Tuttavia, se l'aumento della pressione arteriosa è considerevole e supera l'intervallo di protezione autoregolatoria, può agire direttamente sui capillari glomerulari, causando ipertensione intraglomerulare, che a sua volta porta all'indurimento delle arteriole renali, all'ispessimento dell'intima vascolare, stenosi del lume e aumento della resistenza vascolare renale. Ne deriva che il flusso sanguigno si riduce e si ha una diminuzione del volume di filtrazione renale. L'ipertensione intraglomerulare provoca danno endoteliale e iperfiltrazione glomerulare che produce un aumento della permeabilità glomerulare alle proteine plasmatiche, che a loro volta agiscono a livello del tubulo determinando l'infiammazione tubulo-interstiziale e la conseguente glomerulosclerosi (15,47,48).

Esiste una stretta relazione tra ipertensione primaria, CKD e malattie cardiovascolari. I soggetti con ipertensione primaria sono ad aumentato rischio di CKD e a più alto rischio di malattie cardiovascolari, la principale causa di mortalità nell'ipertensione primaria. La proteinuria associata all'ipertensione può essere un indicatore di danno renale e può aumentare il rischio di complicanze renali. Il controllo dell'ipertensione attraverso cambiamenti dello stile di vita, come una dieta equilibrata, l'esercizio fisico regolare e l'astinenza dal fumo, insieme all'uso di farmaci antiipertensivi, può aiutare a ridurre il rischio di danno renale e di progressione della proteinuria (49,50).

### Proteinuria e diabete

La proteinuria, e in particolare l'albuminuria, è un segno precoce di danno renale associato al diabete, noto come nefropatia diabetica, che è una delle complicanze più comuni e gravi del diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2. I criteri per la diagnosi di diabete prevedono un livello di glucosio  $\geq 126$  mg/dL in un paziente a digiuno da almeno 8 ore (51).

Il glucosio, in virtù delle sue ridotte dimensioni, viene rapidamente filtrato a livello glomerulare e prontamente riassorbito dal tubulo prossimale: in condizioni fisiologiche non si rileva glucosio nelle urine. Quando la glicemia aumenta eccessivamente, la capacità di riassorbimento del tubulo viene saturata e si può rilevare glicosuria. La presenza di glucosio nelle urine è dannosa: richiama notevoli quantità di acqua, disidratando l'organismo, facilita la proliferazione batterica e aumenta l'incidenza di infezioni alle vie urinarie. Elevati livelli di glucosio nel sangue possono inoltre portare ad un danno progressivo dei reni con perdita della funzionalità e insufficienza renale. La nefropatia diabetica si manifesta come albuminuria lentamente progressiva, con ipertensione glomerulare, sclerosi e fibrosi glomerulare dovute alle alterazioni metaboliche ed emodinamiche indotte dal diabete mellito. La diagnosi si basa su anamnesi, esame obiettivo, analisi delle urine e determinazione del rapporto albumina/creatinina urinaria. Il trattamento consiste nello stretto controllo glicemico, nel controllo della pressione arteriosa e della concentrazione dei lipidi (52).

La gestione del diabete e dell'albuminuria in caso di nefropatia diabetica è cruciale per rallentare la progressione del danno renale. Un controllo stretto della glicemia e della pressione sanguigna, insieme a un'adeguata gestione dei fattori di rischio come il fumo e l'iperlipidemia, può aiutare a preservare la funzione renale e ridurre il rischio di complicanze renali (53,54).

### Proteinuria e preeclampsia

La preeclampsia è una condizione clinica caratterizzata da pressione arteriosa elevata durante la gravidanza, insieme a livelli elevati di proteine nelle urine. La proteinuria è uno dei criteri diagnostici per la preeclampsia.

Nella preeclampsia, la pressione arteriosa elevata e la proteinuria indicano un potenziale danno vascolare e renale della madre tale da provocare l'aumento di perdita di proteine attraverso l'urina. La gravità della proteinuria può variare da lieve a grave a seconda della gravità della preeclampsia. Unitamente ad una pressione arteriosa  $\geq 140/90$  mmHg, il valore soglia per definire la proteinuria in gravidanza è un valore di  $\geq 300$  mg/24h o un rapporto proteine /creatinina urina  $\geq 300$  mg/g. Tuttavia questi non sono indicatori particolarmente specifici, la preeclampsia infatti si può più propriamente definire come un disordine multi-sistemico dovuto a più cause (55). Il tasso di proteinuria isolata in gravidanza può raggiungere l'8%, mentre la preeclampsia si verifica tra il 3% e l'8% delle gravidanze.

La preeclampsia è potenzialmente pericolosa sia per la madre che per il feto e può portare a complicanze come danno d'organo, problemi coagulativi, insufficienza renale, ritardo nella crescita fetale e rischio di parto prematuro. La valutazione della preeclampsia deve avvenire in associazione ad altri segni clinici rilevabili dopo la 20<sup>a</sup> settimana di gestazione, quali il riscontro edemi e un eccessivo aumento di peso corporeo (56).

Il semplice monitoraggio della pressione arteriosa e della proteinuria si può rivelare un metodo efficace per il riconoscimento precoce di preeclampsia (57).

### Proteinuria, sindrome metabolica e obesità

Diverse indagini epidemiologiche hanno confermato che l'obesità è un fattore di rischio significativo per la comparsa di proteinuria e malattia renale. Le alterazioni emodinamiche indotte dall'obesità e la deposizione glomerulare di lipidi (in parte mediata dalle proteine leganti gli elementi regolatori degli steroli) giocano un ruolo decisivo nella patogenesi della malattia renale legata all'obesità. Inoltre, il sistema renina-angiotensina-aldosterone è marcatamente attivato nell'obesità, essendo gli adipociti una rilevante fonte di questi ormoni. L'indice di massa corporea elevato è un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di proteinuria e insufficienza renale (58,59).

La perdita di peso indotta da diete ipocaloriche, esercizio fisico o chirurgia bariatrica, si accompagna a un apprezzabile effetto anti-proteinurico. La riduzione della proteinuria si osserva già dopo poche settimane dall'inizio della perdita di peso ed è evidente anche nei pazienti con perdite di peso modeste. L'attenuazione dell'iperfiltrazione glomerulare indotta dall'obesità, la diminuzione dell'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone e le modifiche delle concentrazioni sieriche di citochine derivate dagli adipociti sono probabilmente coinvolte nell'effetto anti-proteinurico della perdita di peso, insieme a un migliore controllo della pressione arteriosa e al miglioramento del profilo lipidico sierico e della sensibilità all'insulina (60,61).

### Proteinuria e patologie autoimmuni

La proteinuria può essere associata a diverse patologie immuno-mediate che coinvolgono i reni (62). Può avere origine idiopatica o secondaria. Gli immunocomplessi si depositano sulla membrana basale delle cellule del glomerulo producendone un ispessimento; l'infiammazione che ne deriva e l'infiltrazione leucocitaria conseguente, deteriora la funzionalità dei glomeruli portando alla proteinuria (63,64). Alcune patologie autoimmuni che possono causare proteinuria includono:

- nefrite lupica: circa il 40% dei pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico è destinato a sviluppare una patologia renale (glomerulonefrite) entro due anni dalla diagnosi. La nefrite lupica può causare danni ai glomeruli e portare alla comparsa di proteinuria (65).
- glomerulonefrite membranosa-proliferativa: sindrome nefrosica caratterizzata da lesioni della membrana di filtrazione (membranosa) e da intensa proliferazione



delle cellule glomerulari (proliferativa). La glomerulonefrite membranosa-proliferativa è responsabile del 4% della sindrome nefrosica nei bambini e del 7% negli adulti (63)

- glomerulonefrite a depositi di IgA: è una glomerulonefrite ad andamento cronico progressivo che determina lo sviluppo di insufficienza renale terminale nel 30% dei casi dopo 20 anni di malattia. Gli anticorpi o gli immunocomplessi si depositano nei glomeruli renali scatenando una risposta infiammatoria che può danneggiare il glomerulo e causare proteinuria (66).

Questi sono solo alcuni esempi, non esaustivi, delle più frequenti di patologie autoimmuni che possono essere associate alla proteinuria. È importante sottolineare che la presenza di proteinuria richiede una valutazione adeguata atta ad identificare la causa sottostante e stabilire un trattamento specifico. È necessario un approccio interdisciplinare, del nefrologo e del reumatologo, per la corretta gestione di queste patologie autoimmuni renali.

### Proteinuria e agenti infettivi

Mentre la maggior parte delle infezioni virali e/o batteriche causa sintomi lievi e una risoluzione spontanea favorevole, alcune possono portare a manifestazioni gravi o prolungate, in particolare in soggetti immunocompromessi. L'insorgenza di una nefropatia associata ad infezione dipende da molteplici fattori: l'epidemiologia locale dell'agente eziologico, la sua capacità di infettare le cellule renali e la risposta immunitaria sottostante del paziente che varia con lo stato di immunosoppressione. Diversi sono i patogeni che possono causare complicanze renali e conseguentemente provocare proteinuria: virus epatite B, virus epatite C, HIV, Epstein-Barr virus, Herpes Zoster, Citomegalovirus, Streptococco, Stafilococco, malaria, sifilide, schistosomiasi, protozoi, Tbc genitourinaria, (67).

Un breve cenno merita SARS-CoV-2 (grave sindrome respiratoria acuta da Coronavirus 2) responsabile della patologia nota come COVID-19. Se è vero che l'organo bersaglio per eccellenza è il polmone, non di meno SARS-CoV-2 può colpire il rene. L'incidenza di proteinuria, con o senza concomitante malattia renale acuta, varia dal 28 all'84% (68,69).

Il SARS-CoV-2 penetra nelle cellule attraverso il legame della proteina spike con il recettore cellulare angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). Tale recettore è espresso anche a livello renale in sede apicale nelle cellule tubulari prossimali e, in minor misura, sulla superficie dei podociti (70). Al danno tubulare che ne deriva si associa l'escrezione urinaria di proteine di basso peso molecolare quali alfa1-microglobulina, beta2-microglobulina, proteina legante il retinolo che vanno a costituire una proteinuria tipicamente tubulare. Una proteinuria di nuovo riscontro in pazienti affetti da COVID-19, può aumentare il rischio di mortalità fino a 9 volte rispetto a quella nei pazienti senza proteinuria (71).

### CONCLUSIONI

La ricerca delle proteine nelle urine, un esame di base, non invasivo, ben tollerato dal paziente, di semplice esecuzione, alla portata di ogni laboratorio clinico anche il meno attrezzato, fornisce un dato che rappresenta un fondamentale indicatore di buona salute dell'individuo.

Rilevabile talora come semplice riscontro laboratoristico occasionale, la proteinuria è una condizione piuttosto diffusa, di cui non sempre chi ne è affetto ha consapevolezza; dal punto di vista epidemiologico riguarda circa il 10% della popolazione mondiale.

I meccanismi d'azione che sottendono il rilascio di proteine da parte dei reni e il loro ritrovamento nelle urine, sono diversi: una proteinuria di nuovo riscontro può precedere la comparsa di malattia renale o risultare conseguente a patologie sistemiche e quindi deve essere oggetto di opportuna valutazione da parte del clinico. Se la proteinuria è infatti associata ad uno o più stati patologici spesso concomitanti e correlati tra loro (come CKD, malattia cardiovascolare, diabete, ipertensione) può risultare complicato individuare la patologia primaria e le comorbidità conseguenti. In tutte queste patologie, tuttavia, la determinazione delle proteine urinarie, ed in particolare dell'albuminuria, si rivela un indicatore fondamentale per la gestione del paziente e la riduzione della proteinuria è di per sé un obiettivo primario da perseguire per il controllo della patologia.

La carrellata, certamente incompleta, di patologie non oncologiche qui descritte, a cui si sommano le patologie oncologiche, qui non trattate (solo per citarne una il mieloma multiplo con la proteinuria di Bence Jones), dimostrano come la proteinuria, pur insieme ad altri indicatori, possa rivestire un ruolo fondamentale nella valutazione complessiva del paziente.

Ancora una volta si conferma il ruolo cruciale del laboratorio nel fornire al clinico un dato diagnostico e prognostico, di semplice esecuzione, poco costoso ma di grande utilità nella gestione del paziente.

### CONFLITTO DI INTERESSE

Nessuno

### BIBLIOGRAFIA

1. Gorris JL, Martinez-Castelao A. Proteinuria: detection and role in native renal disease progression. *Transplant Rev* 2012;26:3-13.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *K Int Suppl* 2013;3:1-150.
3. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* 2022;12:7-11.
4. Center for Disease Control and Prevention. Kidney Disease Surveillance System. Awareness of Kidney Disease in the U.S. is Increasing, but remains low. [https://nccd.cdc.gov/ckd/AreYouAware.aspx?emailDate=April\\_2023#print](https://nccd.cdc.gov/ckd/AreYouAware.aspx?emailDate=April_2023#print) (ultimo accesso: aprile 2023).
5. Center for Disease Control and Prevention. A Chronic Kidney Disease in the United States, 2021. <https://www.cdc.gov/kidneydisease/publications-resources/CKD->

- national-facts.html (ultimo accesso: aprile 2023).
6. European Commission. A systematic EU approach to chronic kidney disease. Parliamentary question - O-000006/2022. [https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/O-9-2022-000006\\_EN.pdf](https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/O-9-2022-000006_EN.pdf) (ultimo accesso: aprile 2023).
  7. De Nicola L, Donfrancesco C, Minutolo R, Lo Noce C, Palmieri L, De Curtis A, et al. Prevalence and cardiovascular risk profile of chronic kidney disease in Italy: Results of the 2008-12 National Health Examination Survey. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:806-14.
  8. Conte G, Pacilio M, Garofalo C, Liberti ME, Provenzano M, Santangelo S. Epidemiologia della malattia renale cronica in Italia e strategie per la prevenzione. *G Ital Nefrol* 2014;31:1-10.
  9. Zhang A, Huang S. Progress in pathogenesis of proteinuria. *Int J Nephrol* 2012;2012:314251.
  10. Haraldsson B, Nyström J, Deen WM. Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria *Physiol Rev* 2008;88:451-87.
  11. Haider MZ, Ahsan A. Proteinuria. In: StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564390/?report=printable> (ultimo accesso: maggio 2023).
  12. Bockenhauer D. Over- or underfill not all nephrotic states are created equal. *Pediatr Nephrol* 2013;28:1153-6.
  13. Boylan JW. Symposium on proteinuria and renal protein catabolism. Introduction. *Kidney Int* 1979;16:247-50.
  14. Kashik W, Siddiqi N, Dincer A, Dincer H, Hirshch S. Proteinuria: how to evaluate an important finding. *Cleve Clin J Med* 2003;70:535-7.
  15. Kanzaki G, Tsuboi N, Shimizu A, Yokoo T. Human nephron number, hypertension, and renal pathology. *Anatomical Record* 2020;303:2537-43.
  16. Ruggenti P, Cravedi P, Remuzzi G. Mechanisms and treatment of CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1917-28.
  17. Cravedi P, Remuzzi G. Pathophysiology of proteinuria and its value as an outcome measure in chronic kidney disease. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:516-23.
  18. Eddy AA. Proteinuria and interstitial injury. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:277-81.
  19. Kluver W. Classification and characterization of proteinuria types. Uptodate2023. <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=NEPH%2F85791> (ultimo accesso: giugno 2023).
  20. Leung AKC, Wong AHC, Barg SS. Proteinuria in children: Evaluation and differential diagnosis. *Am Fam Physician* 2017;95:248-54.
  21. Korneti PG, Tasic VB, Jovanoska LK, Korneti BK. Difference between orthostatic and march functional proteinuria by application of stress tolerance test and SDS-PAGE. *Clin Chim Acta* 2000;297:145-53.
  22. Boylan JW. Introduction. *Kidney International* 1976;16:247-50.
  23. Graziani MS. Un aggiornamento delle linee guida internazionali per la valutazione e la gestione della malattia renale cronica. *Biochim Clin* 2014;38:32-8.
  24. Bökenkamp A. Proteinuria - take a closer look! *Pediatric Nephrol* 2020;35:533-41.
  25. Miconi V. Tecnologia ed automazione dell'esame urine qualitativo. *Riv Med Lab-JML* 2002;3:55-9.
  26. Lamb EJ, MacKenzie F, Stevens PE. How should proteinuria be detected and measured? *Ann Clin Biochem* 2009;46:205-17.
  27. de Keijzer M, Klasen I, Branten A, Hordijk W, Wetzel J. Infusion of plasma expanders may lead to unexpected results in urinary protein assays. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:133-7.
  28. Doetsch K, Gadsden RH. Determination of urinary total protein by use of gel filtration and a modified biuret method. *Clin Chem* 1975;21:778-81.
  29. Lubran MM. The measurement of total serum proteins by the Biuret method. *Ann Clin Lab* 1978;8:106-10.
  30. Orsonneau JL, Douet P, Massoubre C, Lustenberger P, Bernard S, Chem C. An improved pyrogallol red-molybdate method for determining total urinary protein. *Clin Chem* 1989;35:2233-6.
  31. Dilena B, Penberthy L, Frase C. Six methods for determining urinary protein compared. *Clin Chem* 1983;29:553-7.
  32. Seegmiller JC, Miller WG, Bachmann LM. Moving toward standardization of urine albumin measurements. *EJIFCC* 2017;28:258-67.
  33. Mussap M, Carobene A. Standardizzazione e armonizzazione dell'albuminuria: a che punto siamo? *Biochim Clin* 2023;47:118-9.
  34. Holzscheiter L, Beck C, Rutz S, Manuilova E, Domke I, Guder WG, et al. NGAL, L-FABP, and KIM-1 in comparison to established markers of renal dysfunction. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:537-46.
  35. Cox KL, Devanarayan V, Kriauciunas A. Immunoassay Methods. 2012 [Updated 2019]. In: Markossian S, Grossman A, Brimacombe K, et al., editors. *Assay Guidance Manual* [Internet]. Bethesda (MD): Eli Lilly & Company and the National Center for Advancing Translational Sciences; 2004.
  36. Graziani M, Dolci A, Greco C, Luraschi P, Muratore M, Mussap M, et al. Indicazioni per la richiesta di elettroforesi sieroproteica. *Biochim Clin* 2008;32:48-51.
  37. Le Bricon T. Identification et dosage des proteines urinaires au laboratoire d'analyses. *Ann Biol Clin* 2002;60:525-40.
  38. Mishra M, Tiwari S, Gomes AV. Protein purification and analysis: next generation Western blotting techniques. *Expert Rev Proteomics* 2017;14:1037-53.
  39. Levey A, Stevens A, Schmid C, Zang Y, Castro A, Feldman H, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *J Nephrol Ther* 2009;5:604-12.
  40. Provenzano M, Garofalo C, Chiodini P, Mancuso C, Barbato E, Nicola L De, et al. Role of proteinuria in clinical research: For each old-answer, a new key-question. *Recenti Progr Med* 2020;111:74-81.
  41. Tapia C, Khalid B. Nephrotic Syndrome Continuing Education Activity. In: *Nephrotic Syndrome - NCBI Bookshel*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470444/?report=printable> (ultimo accesso: giugno 2023).
  42. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, et al. Cardio-renal syndromes: Report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010;31:703-11.
  43. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, Chalmers J, Fox C, Guallar E, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: A collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:514-25.
  44. Boorsma EM, ter Maaten JM, Damman K, van Essen BJ, Zannad F, van Veldhuisen DJ, et al. Albuminuria as a marker of systemic congestion in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2023;44:368-80.
  45. Locatelli F, Libardi S, Pozzoni P, Limardo M. Nefropatia e rischio cardiovascolare. [http://www.sisalombardia.it/sisa\\_novitaletteratura\\_200911/PTA5\\_2\\_Nefropatia\\_rischio\\_cardiovascolare.pdf](http://www.sisalombardia.it/sisa_novitaletteratura_200911/PTA5_2_Nefropatia_rischio_cardiovascolare.pdf) (ultimo accesso: giugno 2023).
  46. Leon SJ, Tangri N. Can chronic kidney disease lead to

- chronic heart failure, and does worsening chronic heart failure lead to chronic kidney disease progression. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2022;31:205-11.
47. Sun D, Wang J, Shao W, Wang J, Yao L, Li Z, et al. Pathogenesis and damage targets of hypertensive kidney injury. *Kidney Injury J Transl Int Med* 2020;8:205-9.
  48. Ruiz-Hurtado G, Ruilope LM. Microvascular injury and the kidney in hypertension. *Hypertens Riesgo Vasc* 2018;35:24-9.
  49. Riboldi G, Gentile G, Angeli F, Verdecchia P. Microalbuminuria and hypertension. *Minerva Med* 2005;96:261-75.
  50. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Hammersen F, Züchner C, Venneklaas U, et al. Microalbuminuria and tubular proteinuria as risk predictors of cardiovascular morbidity and mortality in essential hypertension: Final results of a prospective long-term study (MARPLE Study). *J Hypertens* 2006;24:541-8.
  51. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013;36 Suppl 1:S67-74.
  52. Lenz O, Fornoni A. Proteinuria in Diabetes: an Endocrine Disease? [Editorial] *Curr Diabetes Rev* 2011;7:1-2.
  53. Heyman SN, Raz I, Dwyer JP, Weinberg Sibony R, Lewis JB, Abassi Z. Diabetic proteinuria revisited: updated physiologic perspectives. *Cells* 2022;11:2917.
  54. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2022;102 Suppl 5:S1-S127.
  55. Erez O, Romero R, Jung E, Chaemsaitong P, Bosco M, Suksai M, et al. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226 Suppl 2:S786-S803.
  56. Fishel Bartal M, Lindheimer MD, Sibai BM. Proteinuria during pregnancy: definition, pathophysiology, methodology, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2022;226:S819-34.
  57. Lei T, Qiu T, Liao W, Li K, Lai X, Huang H, et al. Proteinuria may be an indicator of adverse pregnancy outcomes in patients with preeclampsia: a retrospective study. *Reprod Biol Endocrinol* 2021;19:71.
  58. Praga M, Morales E. Obesity, proteinuria and progression of renal failure. Vol. 15, *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15:481-6.
  59. Rosenstock JL, Pommier M, Stoffels G, Patel S, Michelis MF. Prevalence of proteinuria and albuminuria in an obese population and associated risk factors. *Front Med (Lausanne)* 2018;5:122.
  60. Praga M, Morales E. Weight loss and proteinuria. *Contrib Nephrol* 2006;151:221-9.
  61. Bianchi S, Baronti A, Cominotto R, Bigazzi R. Le alterazioni del metabolismo lipidico nella malattia renale cronica. *G Ital Nefrol* 2016;33:S68.
  62. Boesen EI, Kakalij RM. Autoimmune-mediated renal disease and hypertension. *Clin Sci (Lond)* 2021;135:2165-96.
  63. Zand L, Fervenza F, Nasr S, Sethi S. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with autoimmune diseases. *J Nephrol* 2014;27:165-71.
  64. Van Daalen EE, Neeskens P, Zandbergen M, Harper L, Karras A, Vaglio A, et al. Podocytes and proteinuria in ANCA-associated glomerulonephritis: A case-control study. *Front Immunol* 2019;10:1405.
  65. Parikh S, Almaani S, Brodsky S, Rovin B. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis* 2020;76:265-81.
  66. Thompson A, Carroll K, Inker LA, Floege J, Perkovic V, Boyer-Suavet S, et al. Proteinuria reduction as a surrogate end point in trials of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14:469-81.
  67. Masset C, Le Turnier P, Bressollette-Bodin C, Renaudin K, Raffi F, Dantal J. Virus-Associated Nephropathies: A Narrative Review. *Int J Mol Sci* 2022;23:12014.
  68. Mohamed MMB, Velez JCQ. Proteinuria in COVID-19. *Clin Kidney J* 2021;14 Suppl 1:i40-7.
  69. Chaudhri I, Moffitt R, Taub E, Annadi RR, Hoai M, Bolotova O, et al. Association of proteinuria and hematuria with acute kidney injury and mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Kidney Blood Press Res* 2020;45:1018-32.
  70. Karras A, Livrozet M, Lazareth H, Benichou N, Hulot JS, Fayol A, et al. Proteinuria and Clinical Outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021;16:514-21.
  71. Natali P, Trenti T. Proteinuria nel COVID-19: l'importanza di un esame consolidato in una patologia complessa. *Biochim Clin* 2021;45:s097-9.