

Diagnosi e presa a carico dell'insufficienza renale cronica: l'importanza della misurazione dell'albuminuria e della stima della filtrazione glomerulare.

INTRODUZIONE

Nel 2017 il 9% circa della popolazione mondiale era affetto da insufficienza renale cronica (CKD), con grandi differenze tra le regioni del mondo e una maggior prevalenza nei paesi poveri, dove poteva arrivare fino al 16%. La CKD è più frequente nelle donne rispetto agli uomini e in determinati gruppi etnici. La funzionalità renale diminuisce con l'età, con una riduzione del tasso di filtrazione glomerulare (GFR), a partire dai 60 anni, pari a circa 0.50 ml/min/1.73 m² all'anno¹ e addirittura a 0.7 - 1.2 ml/min/1.73 m² all'anno nei pazienti con ipertensione o diabete.

DEFINIZIONE DELLA CKD

Secondo le attuali linee guida nefrologiche, la CKD è definita in base alla presenza di 3 fattori per oltre tre mesi:

- 1 GFR stimata <60 ml/min/1.73 m²
- 2 Albuminuria ripetuta o rapporto albumina/creatinina (ACR) ≥ 30 mg/g e/o
- 3 Indicatori morfologici di danno renale, come ad es. alterazione del sedimento urinario, anomalie istologiche o danni renali strutturali (ipoplasia renale unilaterale, cicatrici corticali nell'ecografia ecc.)².

Sulla base di tali parametri, la CKD è classificata in 5 stadi di GFR (G1 - G5) e 3 categorie di albuminuria (A1 - A3).

COME SI STIMA LA GFR

La GFR è solitamente calcolata mediante formule, più o meno precise, a partire dal valore della creatinina plasmatica. Dal 2010 la formula di riferimento è la **formula CKD-EPI** con correzioni per genere e appartenenza etnica. In questo modo si identificano i 5 stadi della CKD illustrati nella tabella 1.

Più recentemente sono state sviluppate delle nuove formule basate sul solo valore della cistatina C, o combinato con quello della creatinina^{3,4}. Il vantaggio della cistatina C è di essere meno dipendente da fattori come età, genere e appartenenza etnica; la GFR così calcolata, quindi, ha un valore predittivo migliore ai fini dell'inquadramento clinico generale. Tuttavia, il suo livello nel plasma è influenzato da diverse patologie, come disturbi del funzionamento della tiroide, malnutrizione, diabete o tumori. Inoltre i costi del dosaggio della cistatina sono più elevati. Di conseguenza, il calcolo della GFR basato sul valore della cistatina C non è consigliato quale prassi generale, bensì solamente in determinate circostanze per la conferma di una diagnosi di CKD.



myHEALTH
Insufficienza
renale cronica



[NIEREN-LEIDEN-LEISE.CH/IT](https://www.nieren-leiden-leise.ch/it)

La campagna «I reni soffrono in silenzio» di myHealth offre tantissime informazioni sul quadro della malattia, i fattori di rischio e le possibilità di trattamento della CKD sia per il pubblico generale che per gli specialisti come lei. Con il sostegno di esperti, dei laboratori Dr. Risch, di Bayer e di altri partner del sistema sanitario.

I reni soffrono in silenzio

TABELLA 1: STADI DELLA CKD IN FUNZIONE DELLA GFR
Categorie di GFR (ml/min/1.73m²)

Categorie di GFR	(ml/min/1.73m ²)
G1 Normale o alta	≥ 90
G2 Leggermente ridotta	60 - 89
G3a Da leggermente a moderatamente ridotta	45 - 59
G3b Da moderatamente a fortemente ridotta	30 - 44
G4 Fortemente ridotta	15 - 29
G5 Insufficienza renale grave	≤ 15

TABELLA 2: CATEGORIE DI ALBUMINURIA NELLA CKD

Categorie	Escrezione di albumina nell'urina		ACR nell'urina
	mg/giorno	mg/mmol	mg/g
A1 Normale	< 30	< 3	< 30
A2 Microalbuminuria	30 - 300	3 - 30	30 - 300
A3 Macroalbuminuria	> 300	> 30	> 300
Sindrome nefrosica	> 2000	> 200	> 2000

Va detto che la GFR calcolata presenta una certa variabilità, con variazioni che in alcuni pazienti (ad es. adolescenti, persone molto anziane) possono essere anche del ~10% nel corso della giornata.

Recentemente è stata pubblicata una nuova formula per il calcolo della GFR basata sui valori di creatinina e cistatina (2021 CKD-EPI creatinina-cistatina C)⁴, che non include più l'appartenenza etnica in quanto non è un fattore biologico. Tuttavia, essa richiede il dosaggio di entrambi i marcatori, per cui i costi potrebbero limitarne l'utilizzo. Nei paesi con scarsa diversità etnica è comunque meno rilevante, motivo per cui attualmente non è utilizzata in Europa.

Per bambini e adolescenti è sempre consigliata la formula di Schwartz, ma potrebbe essere proposta anche la nuova formula.

QUANDO E COME SI MISURA L'ALBUMINURIA?

La presenza di proteine nelle urine è un indicatore di malattia renale riconosciuto da tempo. Ad oggi, il dosaggio delle proteine totali nelle urine rimane utile per determinate diagnosi di malattia renale. Per lo screening e il monitoraggio della CKD, tuttavia, i nefrologi raccomandano piuttosto la misurazione dell'albumina nelle urine², a meno che non si tratti di una malattia renale specifica come il mieloma, che richiede il dosaggio di tutte le proteine. Vi sono diversi metodi per rilevare la presenza di albumina nell'urina. Quello migliore e più semplice è il dosaggio del **rapporto albumina/creatinina (ACR)** nell'urina, preferibilmente su campioni del mattino. L'utilizzo del rapporto permette di compensare le variazioni del tasso di albuminuria indotte dalla concentrazione delle urine. La misurazione dell'albuminuria nelle urine delle 24h non è la scelta d'elezione, a meno che non vi siano altri motivi per raccogliere le urine delle 24 ore (ad es. per valutare il consumo di sale).

Oggi è possibile misurare l'ACR in modo semi-quantitativo mediante strisce reattive, ma per un dosaggio preciso si devono usare metodi più complessi come l'HPLC, l'immunoturbidimetria, l'immunonefelometria o i radioimmuno-dosaggi. L'utilizzo delle strisce reattive porta infatti a ottenere risultati falso-negativi, ad es. se le urine sono troppo diluite, o falso-positivi, se sono troppo concentrate o alcaline (pH > 8) oppure se il campione non è stato trattato abbastanza rapidamente.

I valori normali e patologici dell'ACR sono riportati nella tabella 2.

È importante notare che, a fronte delle variazioni quotidiane dell'albuminuria dovute a numerosi fattori (esercizio fisico, fumo, stati febbrili, alimentazione molto ricca di proteine, ecc.), la diagnosi di microalbuminuria non può fondarsi su un'unica misurazione. Per confermare, quindi, la diagnosi di microalbuminuria è necessario ripetere l'esame, in modo da avere almeno due valori elevati.

TABELLA 3: QUANDO RIFERIRE AL NEFROLOGO UN PAZIENTE CON ALBUMINURIA?

- Paziente non diabetico con microalbuminuria o proteinuria non spiegata (tutte le proteinurie persistenti sono patologiche).
- Microalbuminuria o proteinuria in un paziente con insufficienza renale nell'anamnesi familiare.
- GFR < 60 ml/min o ipertensione arteriosa e proteinuria di qualsiasi grado.
- Paziente diabetico con proteinuria > 1 g o refrattaria al trattamento. La successiva assistenza congiunta è consigliata anche in caso di proteinuria lieve.
- Una proteinuria nefrosica (> 3 g/24 h) richiede un consulto urgente con un nefrologo.

GUIDA ALLA FREQUENZA DI MONITORAGGIO (NUMERO DI VOLTE ALL'ANNO) A SECONDA DELLE CATEGORIE DI GFR E ALBUMINURIA				Categorie di albuminuria persistente		
				Descrizione e range		
				A1	A2	A3
				Da normale a leggermente aumentata < 30 mg/g < 3 mg/mmol	Moderatamente aumentata 30 - 300 mg/g 3 - 30 mg/mmol	Fortemente aumentata > 300 mg/g > 30mg/mmol
Categorie di GFR (ml/min/1.73 m ²) Descrizione e range	G1	Normale o alto	≥ 90	1 se CKD	1	2
	G2	Leggermente ridotto	60 - 89	1 se CKD	1	2
	G3a	Da leggermente a moderatamente ridotto	45 - 59	1	2	3
	G3b	Da moderatamente a fortemente ridotto	30 - 44	2	3	3
	G4	Fortemente ridotto	15 - 29	3	3	4+
	G5	Insufficienza renale	< 15	4+	4+	4+

Figura 1: stadi di CKD in funzione della GFR e dell'albuminuria. I colori indicano il livello del rischio di mortalità e/o di complicazioni renali o cardiovascolari (verde = rischio basso, rosso scuro = rischio molto alto), mentre i numeri indicano la frequenza dei controlli raccomandata (adattato secondo la referenza 2). CKD: insufficienza renale cronica

In linea generale, quando vengono accertati un'albuminuria o un ACR patologici si dovrebbero eseguire ulteriori esami che, a loro volta, possono rendere necessario un consulto nefrologico. Nella precedente tabella 3 sono riportate, quale promemoria, le situazioni che richiedono il riferimento a un nefrologo⁵.

CKD E FOLLOW-UP MEDICO

A seconda della GFR stimata e del rapporto albumina/creatinina sono state identificate delle categorie di CKD ed è stato indicato il corrispondente rischio di mortalità e di complicazioni cardiovascolari e renali. Lo schema presentato nella figura 1 dimostra che il rischio di mortalità e quello cardiaco e renale aumentano in maniera importante alla diminuzione della GFR e all'aumento del rapporto ACR⁶. In effetti, i due parametri sono strettamente legati al rischio cardiovascolare del paziente, motivo per cui oggi questa è la classificazione raccomandata. Come indicato nella figura, sono necessari follow-up medici più o meno frequenti – che possono andare da un unico consulto a più di 4 visite mediche all'anno.

SCREENING DELLA CKD CARENTE NELLA PRASSI CLINICA

La CKD è una malattia silente anche negli stadi avanzati. Per la sua diagnosi precoce e per orientare i pazienti è quindi necessario eseguire regolarmente gli esami raccomandati. Oggi come oggi, il dosaggio della creatinina è richiesto da gran parte dei medici nell'ambito dei controlli sanitari di routine. Così non è invece per l'albuminuria, che continua a essere eseguita troppo poco anche in pazienti ad es. ipertesi, diabetici o con insufficienza cardiaca. Secondo le linee guida per la presa in carico dei pazienti con diabete di tipo 2, l'ACR dovrebbe essere misurato al momento della diagnosi e, se il risultato è negativo, successivamente 1x all'anno⁷. Se il risultato è invece positivo, è importante seguire le variazioni dell'albuminuria, in modo da poter valutare l'efficacia del trattamento protettivo nell'ambito del controllo del diabete e dell'ipertensione.

A fronte del crescente numero di pazienti con CKD dovuto all'invecchiamento della popolazione, è assolutamente necessario raccomandare diagnosi precoci più sistematiche e regolari follow-up renali mediante misurazione della GFR e dell'ACR nell'urina.

TABELLA 4: CHI DEVE A SOTTOPORSI A SCREENING DELLA CKD CON EGFR E ALBUMINURIA?

Condizione	Raccomandazione per gli esami	Ref.
Persone adulte asintomatiche senza fattori di rischio cardiovascolare	Screening non raccomandato	8
Ipertensione	Almeno 1x all'anno	2, 9
Diabete mellito	Almeno 1x all'anno	7, 9
Età > 60 anni	Raccomandato *	9
Malattia cardiovascolare in atto	Raccomandato *	9
Obesità con BMI >30 - 35 kg/m ²	Raccomandato *	9
Pazienti con familiari di primo grado con malattie renali/insufficienza renale importanti	Raccomandato *	9
Pazienti con uropatia ostruttiva	Raccomandato *	9
Pazienti con alterazioni strutturali dei reni	Raccomandato **	9
Trattamento di lunga durata con medicinali nefrotossici (ad es. ciclosporina, tacrolimus, tilitio, farmaci antiretrovirali, FANS)	Raccomandato *	9
Anamnesi di danno renale acuto	Raccomandato *	9
Fattori di rischio cardiovascolare: fumo, dislipidemia, sindrome metabolica	Raccomandato *	9
Malattie autoimmuni e sistemiche	Raccomandato *	9
Infezioni croniche associate a CKD	Raccomandato *	9
Neoplasie associate a CKD	Raccomandato *	9

*Intervalli degli esami a discrezione del medico curante

Referenze

- 1 Jaques DA, Vollenweider P, Bochud M, Ponte B. Aging and hypertension in kidney function decline: A 10 year population-based study. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 1035313
- 2 Kidney Disease: Improving Global Outcomes Blood Pressure Work G. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021; 99: S1-S87
- 3 Shlipak MG, Matsushita K, Ärnlöv J, Inker LA, Katz R, et al; CKD Prognosis Consortium. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med.* 2013; 369(10): 932-43.
- 4 Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med.* 2021; 385(19): 1737-1749.
- 5 Isaza C, de Seigneux S, Martin PY. Protéinurie : rappel physiologique et applications pratiques. *Rev Med Suisse.* 2012; 8(330): 466-72.
- 6 Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney International* 2011; 80 (1): 17-28.
- 7 Zanchi A, Jehle AW, Lamine F, Vogt B, Czerlau C, Bilz S, Seeger H, de Seigneux S. Diabetic kidney disease in type 2 diabetes: a consensus statement from the Swiss Societies of Diabetes and Nephrology. *Swiss Med Wkly.* 2023; 153: 40004.
- 8 Gaseem A et al. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Screening, monitoring, and treatment of stage 1 to 3 chronic kidney disease: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2013 Dec 17; 159(12): 835-47.
- 9 García-Maset R et al. Information and consensus document for the detection and management of chronic kidney disease. *Nefrologia (Engl Ed).* 2022 May-Jun; 42(3): 233-264.

RICHIESTA E FATTURAZIONE

Denominazione	Punti tariffari	No. pos. EA
Albumina, nell'urina	12.40 TP	1022.00 plus 1509.00
Creatinina, incl. eGFR (CKD-EPI)	2.30 TP	1509.00
Cistatina C, incl. eGFR (Cys C)	18.90 TP	1257.00

Responsabili del contenuto

- Dr. Michel Burnier, professore onorario
Facoltà di Biologia e Medicina, Università di Losanna
Contatto: Prof. O. Michel Burnier, Derrey le Motty 8, 1806 Saint-Légier
- Prof. Dr. Lorenz Risch, MPH, FMH per medicina interna generale,
specialista FAMH in medicina di laboratorio, CMO