# La microalbuminuria: cosa si aspetta il clinico

**G. Penno, D. Lucchesi, L. Pucci**

*Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, U.O. Malattie Metaboliche e Diabetologia, Azienda Ospedaliero Universitaria, Pisa*

**Riassunto**

**Lo screening e la stadiazione della nefropatia diabetica si basano sul dosaggio della albumina urinaria. Nel soggetto diabetico, il riconoscimento precoce della microalbuminuria ottimizza le possibilità di prevenzione e trattamento della nefropatia diabetica. Infatti, benchè non sia necessariamente un fattore di rischio indipendente, l'albumina urinaria è un marker di rischio cardio-renale non invasivo, economico e di facile valutazione il cui esteso impiego nei pazienti con diabete è ampiamente documentato e giustificato. Ancora incerta è l'ipotesi se lo screening della microalbuminuria possa essere utile per l'identificazione dei soggetti ad elevato rischio sia dell'insufficienza renale che della patologia cardiovascolare nella popolazione non diabetica.**

**Summary**

**Microalbuminuria: the clinical perspective**

Screening and stratification of diabetic nephropathy are based on the measurement of albumin in urines. In diabetic subjects, the early detection of microalbuminuria optimizes the opportunities for prevention and treatment of diabetic nephropathy. Even if albuminuria has not shown to be and independent risk factor, its wide use as a cheap and easily available cardiovascular and renal disease marker is largely documented and justified in the diabetic population. Whether early detection of microalbuminuria might identify subjects at high risk for renal failure and cardiovascular disease even in the general population seems to be much more than an appealing perspective.

## Nefropatia diabetica: lo scenario epidemiologico

Il termine nefropatia diabetica descrive l'insieme delle manifestazioni cliniche e morfo-strutturali che caratterizzano la patologia renale nel diabete. La nefropatia diabetica, complicanza direttamente associata alle alterazioni metaboliche del diabete e sottesa da una verosimile predisposizione genetica, è la principale causa di insufficienza renale terminale (End-Stage Renal Disease, ESRD).

L'incidenza di ESRD, in costante aumento in tutti i paesi industrializzati tra il 1980 e il 2000 (US Renal Data System), si è stabilizzata nell'ultima decade fino ad una modesta riduzione registrata tra il 2002 ed il 2004 sia nella popolazione generale (-1.1%) che in quella diabetica (-2.1%)[1]. Contemporaneamente, a partire dal 2001, è stata osservata tra i soggetti con ESRD (US Renal Data System) una sensibile riduzione della mortalità cardiovascolare: -2.5% nel 2003, -6% nel 2004[1].

In accordo con queste osservazioni, anche nei soggetti con diabete ed ESRD, l'aspettativa di vita, descritta come superiore a 5 anni solo nel 20-40% dei casi (nel diabete tipo 2 la sopravvivenza a 5 anni, inferiore al 10% in alcuni studi, é anche peggiore di quella dei diabetici di tipo 1: 35-50%), è andata migliorando negli ultimi 15 anni sia nel diabete tipo 1 che nel tipo 2 (+18% nel confronto tra il quinquennio 1995-1999 e il 1990-1994, +14% tra il 2000-2004 e il 1995-1999 – Danish National Register on Dialysis and Transplantation/Scandiatransplant Database)[2].

Sia nel diabete tipo 1[3] che nel diabete tipo 2[4] la remissione dell'albuminuria dal range nefrosico non solo controlla la velocità di progressione del danno renale attraverso una diminuzione della velocità di declino del filtrato glomerulare, ma riduce l'incidenza di ESRD e la mortalità per tutte le cause. Il miglioramento del trattamento anti-ipertensivo e del controllo glicemico dei soggetti con nefropatia sono predittori indipendenti della possibilità di indurre remissione della proteinuria e sono verosimilmente la più convincente spiegazione della riduzione dell'incidenza di ESRD registrata nei soggetti con diabete tipo 1 se non ancora in quelli con diabete tipo 2[5].

## La microalbuminuria nel contesto della storia naturale della nefropatia diabetica

La nefropatia diabetica è clinicamente definita, nella sua

Ricevuto: 04-09-2007 Pubblicato on-line: 14-09-2007

*Corrispondenza a:* Prof. Giuseppe Penno, Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Via Paradisa n. 2, 56124 Pisa. Tel. 050-995137, fax 050-541521, e-mail: pgiuse@immr.med.unipi.it

fase conclamata, dalla presenza di proteinuria persistente, cioè un'escrezione urinaria di proteine superiore a 500 mg nelle 24 ore (o un'albuminuria superiore a 300 mg nelle 24 ore o 200 μg/minuto). La proteinuria si associa a progressivo declinare del filtrato glomerulare, ipertensione arteriosa, retinopatia diabetica ed aumentata morbilità e mortalità cardiovascolare. Devono essere escluse altre malattie renali o la coesistenza di insufficienza cardiaca o di infezioni delle vie urinarie. La durata del diabete (diabete tipo 1) deve essere compatibile con la storia naturale della complicanza renale.

La storia naturale della nefropatia diabetica é efficacemente descritta da una concatenazione di stadi di durata ampiamente variabile che, senza soluzione di continuità, dalla normoalbuminuria, attraverso la microalbuminuria (nefropatia incipiente) e la proteinuria (nefropatia conclamata), possono condurre all'insufficienza renale. Il processo, che interessa soltanto un sottogruppo della popolazione diabetica predisposto e suscettibile, può arrestarsi ad ogni stadio, può essere interrotto prematuramente dalla morte, principalmente per patologia cardiovascolare[6], può essere modificato, fino alla regressione, da interventi, purché precoci ed aggressivi, di prevenzione e di terapia. Il miglioramento del controllo glicemico riduce il rischio di microalbuminuria e di proteinuria. Il trattamento con antiipertensivi ed in particolare ACE-inibitori o bloccanti del recettore dell'angiotensina II riduce l'incidenza della microalbuminuria, ritarda la progressione della nefropatia incipiente verso la proteinuria, può indurne la regressione e rallentarne l'evoluzione verso l'insufficienza renale terminale[3,4].

La microalbuminuria, bassi ma anormali livelli di albumina nelle urine (≥ 30 mg/die o 20 μg/min), è a tutt'oggi il più semplice e sensibile parametro per rilevare il rischio di nefropatia nel diabete mellito. Sia nel diabete tipo 1 che nel tipo 2 ne sono stati riconosciuti e confermati il valore predittivo di nefropatia conclamata, di ESRD e di morbilità e mortalità precoci, soprattutto per cause cardiovascolari[7]. Retinopatia diabetica, aumento della pressione arteriosa, sfavorevole profilo lipidico, fumo di sigaretta, alterazioni nei processi emocoagulativi e fibrinolitici, disfunzioni dell'endotelio e del microcircolo, insulino-resistenza[7] si associano alla comparsa della microalbuminuria in entrambe le forme di diabete.

Nel diabete tipo 1, la prevalenza della microalbuminuria è in media del 20%, mentre l'incidenza è compresa tra l'1.6 e il 4.8 per 100 persone/anno. Raramente la microalbuminuria compare nei primi 5-7 anni dopo la diagnosi del diabete tipo 1. Alterazioni della struttura e della funzione renale (ipertrofia renale, alterazioni istologiche e aumento del filtrato glomerulare) precedono e accompagnano, con incerto significato prognostico[7], la comparsa della microalbuminuria. In assenza di interventi terapeutici, circa l'80% dei soggetti con diabete di tipo 1 che sviluppano microalbuminuria presenta un incremento dell'escrezione urinaria di albumina pari al 10-20% per anno con progressione alla proteinuria (≥ 300 mg/die o ≥ 200 μg/min) in un periodo di 10-15 anni. Durante questo periodo si "accumulano" fattori quali l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia, la ridotta sensibilità all'insulina, responsabili, tuttavia solo in parte, dell'aumentato rischio cardiovascolare.

In studi più recenti, l'incidenza cumulativa di proteinuria nei diabetici tipo 1 microalbuminurici è stimabile a circa il 30% in follow-up di 5-10 anni, forse del 15% più elevata (45%) in soggetti con durata del diabete inferiore a 15 anni, ma sicuramente inferiore al 60-85% osservato nei primi studi[7]. Inoltre, circa un terzo dei diabetici tipo 1 con microalbuminuria regredisce verso la normoalbuminuria. Una possibile spiegazione della ridotta percentuale di progressione della microalbuminuria alla proteinuria è fornita dalle modificazioni nella "storia naturale" della nefropatia indotte da più aggressive ed efficaci misure di prevenzione e trattamento. La comparsa di nefropatia conclamata, in assenza di interventi, prelude alla riduzione del GFR, estremamente variabile da individuo a individuo (2-20 ml/min per anno), ma graduale e progressiva.

Una elevata percentuale di soggetti con diabete tipo 2 presenta microalbuminuria (e talora nefropatia conclamata) già alla diagnosi o a breve distanza dalla diagnosi di diabete. Nell'UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), per esempio, la microalbuminuria era presente alla diagnosi nel 17% dei soggetti. Il diabete tipo 2, infatti, spesso esiste già da molti anni al momento della diagnosi; inoltre, nel diabete tipo 2, l'albuminuria rappresenta un indice meno specifico di glomerulopatia diabetica. Nel diabete tipo 2, la prevalenza della microalbuminuria è in media intorno al 20%, mentre l'incidenza è compresa tra l'1.0 e il 7.2 per 100 persone/anno. In assenza di interventi, il 20-40% dei pazienti con diabete tipo 2 e microalbuminuria sviluppa nefropatia conclamata, e dopo 10-20 anni dalla comparsa della nefropatia almeno il 20% sarà progredito verso l'ESRD. Il declinare del GFR, ancora una volta ampiamente variabile tra individuo ed individuo, non differisce sostanzialmente rispetto al diabete tipo 1.

## Lo screening ed il monitoraggio della microalbuminuria

Lo screening e la stadiazione della nefropatia diabetica si basano sul dosaggio della albuminuria. Il riconoscimento precoce della microalbuminuria ottimizza le possibilità di prevenire la progressione della nefropatia diabetica. La microalbuminuria è infatti il più precoce marcatore di rischio di nefropatia, anche se, sia tra i diabetici di tipo 1 che e soprattutto tra i diabetici di tipo 2, vi sono soggetti normoalbuminurici con ridotta funzione renale, ad indicare l'incapacità della microalbuninuria di per sè di catturare tutti i soggetti diabetici con danno renale.

Se il tradizionale esame delle urine è positivo per la presenza di proteine (dipstick positivo), la misura della proteinuria, dopo esclusione o trattamento e risoluzione di eventuali condizioni che possono modificare e/o invalidare il risultato, è necessaria per valutare la severità della proteinuria, stimare in corso di follow-up l'entità della eventuale progressione, nonché per pianificare la terapia e verificare, anche in termini di remissione (ottenere una proteinuria <1g/24ore) e regressione (ottenere una proteinuria <0.3g/24ore) l'efficacia delle misure adottate.

In assenza di proteine all'esame standard delle urine (dipstick negativo) è necessario eseguire lo screening della microalbuminuria[8,9]. I convenzionali test semiquantitativi per l'albuminuria non sono infatti in grado di rilevare i modesti aumenti della escrezione urinaria dell'albumina che

**Tabella I.** Definizione delle alterazioni dell'escrezione urinaria dell'albumina (stadiazione della nefropatia diabetica).

| | *Raccolta delle urine delle 24 ore (mg albumina/24h)* | *Raccolta temporizzata delle urine (µg albumina/min)* | *Raccolta spot delle urine (early morning)* | |
|---|---|---|---|---|
| | | | *(mg albumina/ mmol creatinina)** | *(mg albumina/ g creatinina)* |
| Normoalbuminuria | <30 | <20 | <2.5 (M)<br><3.5 (F) | <20 (M)<br><30 (F) |
| Microalbuminuria | 30-300 | 20-200 | 2.5-25 (M)<br>3.5-35 (F) | 20-200 (M)<br>30-300 (F) |
| Macroalbuminuria | >300 | >200 | >25 (M)<br>>35 (F) | >200 (M)<br>>300 (F) |

A causa della variabilità dell'escrezione urinaria dell'albumina, almeno due di tre raccolte eseguite in un periodo di 3-6 mesi devono aver fornito risultati univoci prima di poter affermare che il singolo paziente ha attraversato e superato una delle soglie diagnostiche proposte. Esercizio fisico eseguito nelle 24 precedenti l'esame, infezioni delle vie urinarie, scompenso cardiaco, iperglicemia marcata, elevati valori della pressione arteriosa, piuria ed ematuria possono determinare livelli di escrezione urinaria dell'albumina al di sopra dei valori basali.
* Il rapporto albumina/creatinina, può essere espresso in mg/mmol (fattore di conversione da mg/dl a mmol/l = 0.089), o in µg/mg (o mg/g).

caratterizzano gli stadi precoci della nefropatia diabetica. La microalbuminuria raramente compare nel paziente con diabete tipo 1 di breve durata; così, lo screening della microalbuminuria nei soggetti con diabete tipo 1 può iniziare dopo 5 anni di durata della malattia. Nei soggetti con diabete tipo 2 lo screening della microalbuminuria deve invece iniziare già al momento della diagnosi. Dopo l'indagine iniziale ed in assenza di microalbuminuria precedentemente rilevata, lo screening della microalbuminuria deve essere ripetuto con frequenza annuale[8,9].

I pazienti più anziani (>75 anni di età) o con breve aspettativa di vita sono verosimilmente a basso rischio di sviluppare nefropatia clinicamente rilevante; in tali pazienti, il significato del trattamento della microalbuminuria non è chiaro, e la necessità di eseguire lo screening per la microalbuminuria è quanto meno incerta.

*Nota:*

In assenza di proteinuria clinica eseguire annualmente il test di screening della microalbuminuria:
- nei diabetici di tipo 1 con durata del diabete superiore a 5 anni,
- in tutti i pazienti con diabete di tipo 2 fin dalla diagnosi.

*Evidenza di livello:* E [1]

Lo screening della microalbuminuria può essere effettuato tramite tre procedure: 1) misurazione del rapporto albumina-creatinina su urine "early-morning" o su urine "random"; 2) raccolta delle urine delle 24-h con misurazione contemporanea della creatinina plasmatica per la eventuale simultanea determinazione della clearance della creatinina; 3) raccolta urinaria temporizzata (per esempio, una raccolta di 4 ore o "overnight"). Il primo metodo è il più semplice da eseguirsi nel corso di comuni attività ambulatoriali e generalmente permette di ottenere informazioni accurate; le prime urine del mattino (early-morning sample) od altre raccolte nel corso della mattina sono da preferirsi a causa della nota variabilità circadiana dell'escrezione urinaria dell'albumina[8,9].

Per misurare concentrazioni urinarie di albumina nel range della microalbuminuria sono necessari test specifici poiché i metodi di dosaggio standard delle proteine urinarie non sono sufficientemente sensibili. Il metodo radioimmunologico, quello immunonefelometrico e quello immunoturbidimetrico sono altrettanto adeguati per la misurazione di basse concentrazioni di albumina urinaria. Si definisce microalbuminuria l'escrezione urinaria di albumina ≥ 30 mg/24h e <300 mg/24h (equivalente a 20-200 µg/min su un campione di urine temporizzato o a 30-300 mg/g di creatinina su un campione di urine random). Il rapporto albumina/creatinina, può essere espresso non solo in mg/g (o µg/mg), ma anche in mg/mmol; questa modalità di espressione descrive come microalbuminuria il range di valori compreso tra 2.5 e 25 mg/mmol nei soggetti di sesso maschile e tra 3.5 e 35 mg/mmol nei soggetti di sesso femminile (Tab. I).

Se l'esame è positivo per la presenza di aumentati livelli di albumina urinaria nel range della microalbuminuria è ancora una volta necessario escludere e eventualmente trattare e risolvere condizioni che possono modificare in maniera aspecifica l'escrezione urinaria dell'albumina rendendo inattendibile il risultato. Infatti, l'escrezione urinaria di albumina può subire aumenti transitori in soggetti con diabete di nuova diagnosi o in presenza di marcata iperglicemia, attività fisica intensa, infezioni delle vie urinarie, ipertensione marcata, scompenso cardiaco congestizio ed episodi febbrili intercorrenti. Dopo aver escluso o eliminato i possibili fattori confondenti e aver corretto condizioni di controllo glicemico particolarmente cattivo che possono di per se indurre la comparsa di una microalbuminuria transitoria, e, possibilmente, aver dedicato attenzione al fumo di sigaretta incoraggiandone la sospensione, l'AER dovrà essere rivalutata almeno tre volte nei successivi 3-6 mesi. Data l'ampia variabilità intra-individuale nell'escrezione urinaria di albumina, almeno due di tre raccolte effettuate in un periodo di 3-6 mesi devono dare risultati positivi per poter classificare il singolo individuo come microalbuminurico (microalbuminuria persistente e nefropatia incipiente). In Figura 1 è illustrato l'algoritmo per lo screening della microalbuminuria[9].

Il monitoraggio almeno annuale, ma più verosimilmen-

[1] Consenso tra esperti o esperienza clinica.

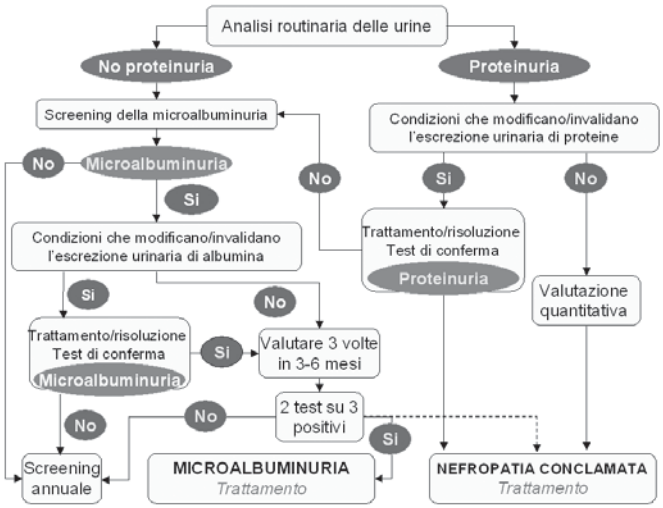


**Figura 1.** Screening della microalbuminuria. Nel diabete tipo 1, lo screening della microalbuminuria dovrebbe iniziare dopo 5 anni di durata del diabete, nel diabete tipo 2 fin dal momento della diagnosi.

te quadrimestrale o semestrale, della microalbuminuria e della proteinuria deve continuare anche dopo che la diagnosi di microalbuminuria o proteinuria è stata posta ed è stato intrapreso il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) o con antagonisti del recettore dell'angiotensina (ARB) insieme al controllo della pressione arteriosa. La sorveglianza continua permette di verificare la risposta alla terapia e di valutare la progressione della patologia[8]. Infatti, sia la riduzione dell'albuminuria ottenuta dopo 6 mesi di trattamento, che l'albuminuria residua durante il trattamento sono strettamente associate con la velocità di declino della funzione renale e sono predittori indipendenti dell'outcome renale. La riduzione dell'albuminuria appare inoltre importante anche in relazione all'outcome cardiovascolare. La riduzione del 50% dell'albuminuria è stata infatti associata ad una diminuzione del 18% del rischio cardiovascolare e del 27% del rischio di scompenso cardiaco.

Dal punto di vista pratico, è estremamente utile, se non indispensabile che il referto di laboratorio riporti, in automatico, insieme alla determinazione della concentrazione dell'albumina e della creatinina urinarie, il valore calcolato del rapporto albuminuria/creatininuria, o, in alternativa, l'escrezione urinaria (temporizzata) dell'albumina.

## Integrazione tra screening della microalbuminuria e valutazione della funzione renale

Oltre alla misurazione dell'escrezione urinaria di albumina, nei pazienti diabetici con alterazioni della funzione renale (microalbuminuria, proteinuria) è indispensabile la stima del filtrato glomerulare[10].

Tale stima può essere eseguita in maniera indiretta, ma agevole attraverso la misura della creatininemia (mg/dl) e il calcolo del filtrato glomerulare (GFR) con la formula di Cockroft e Gault:

- GFR *(ml/min)* = [(140 – età *(anni)*) x peso ideale *(kg)*] / 72 x creatinina *(mg/dl)* x 72 (x 0.85 se donne) o con la formula, forse più precisa, proposta da Levey[10].

Deve essere impiegata l'equazione originale (MDRD, Modification of Diet in Renal Disease):

- GFR $(ml/min/1.73\ m^2)$ = 186 x creatinina $(mg/dl)^{-1.154}$ x età $(anni)^{-0.203}$ x 0.742 (se donne) x 1.210 (se razza nera),

oppure, l'equazione modificata:

- GFR $(ml/min/1.73\ m^2)$ = 175 x creatinina $(mg/dl)^{-1.154}$ x età $(anni)^{-0.203}$ x 0.742 (se donne) x 1.210 (se razza nera), se il laboratorio ha eseguito l'aggiornamento della procedura di calibrazione del dosaggio della creatinina secondo IDMS (isotope dilution mass spectrometry)[11,12].

E' infine estremamente utile, se non indispensabile che il referto di laboratorio riporti, in automatico, insieme alla determinazione della concentrazione plasmatica della creatinina, il valore stimato del GFR[13].

La filtrazione glomerulare (stima del GFR dalla creatininemia) dovrebbe essere valutata annualmente nei pazienti normoalbuminurici e più frequentemente in presenza di nefropatia incipiente e soprattutto in presenza di nefropatia conclamata. La creatinina plasmatica presenta tuttavia una bassa sensibilità nel leggere la riduzione del GFR ed è quindi inadeguata specialmente nelle fasi più precoci di alterazione della funzione renale. Studi recenti, sebbene non univoci, suggeriscono che la misura della concentrazione plasmatica della cistatina-C, una proteina a basso peso molecolare, possa rappresentare un marker sierico più sensibile alle variazioni del GFR e quindi un'alternativa verosimile alla creatininemia e al calcolo del GFR[14]. Una più precisa misura del GFR può essere ottenuta solo utilizzando la clearance plasmatica (raramente la clearance urinaria) del $Cr^{51}$-EDTA, dello iotalamato, dello ioexolo o dell'inulina (gold standards). Tali metodiche consentono una misura più accurata del GFR, ma sono "time-consuming" e, in pratica, utili (o indispensabili) solo in corso di ricerche cliniche o per la caratterizzazione diagnostica di casi particolari.

*Nota:*

- Il GFR deve essere valutato almeno annualmente mediante misura della creatinina plasmatica e calcolo con la formula di Cockroft e Gault e/o di Levey nei soggetti con micro- e macroalbuminuria. La valutazione deve essere più frequente con il progressivo ridursi della funzione renale.

*Evidenza di livello:* E

## Brevi considerazioni analitiche per lo screening della microalbuminuria

Il range di normalità (popolazione non-diabetica) dell'AER è compreso tra 1.5 e 20 μg/min (30 mg/24h), ma raramente eccede 15 μg/min, mentre la media geometrica è di 6.5 μg/min. La proteinuria clinica è rilevata quando l'AER supera i 200 μg/min (300 mg/24h). Per convenzione, la microalbuminuria è quindi definita come l'AER compresa tra 20 e 200 μg/min (30-300 mg/24h). Il limite superiore del range della microalbuminuria (300 mg/24h) corrisponde approssimativamente ad una concentrazione di proteine urinarie pari a 0.5 g/l (positività al dipstick).

Numerosi fattori possono influenzare l'escrezione urinaria dell'albumina per cui la raccolta del campione urinario deve essere eseguita in condizioni standardizzate. L'escre-

zione urinaria di albumina tende ad essere almeno del 25% più alta durante il giorno rispetto alla notte e, soprattutto, presenta una variabilità biologica intra-individuale del 30-50%. Per la valutazione dell'albuminuria sono state impiegate raccolte urinarie temporizzate (24 ore, overnight, short-term) e non temporizzate (early morning, random). In funzione delle modalità della raccolta, diversa è anche la espressione dei risultati (concentrazione, escrezione a minuto, rapporto albumina/creatinina). La variabilità intra-individuale dell'escrezione urinaria dell'albumina è ampia nella popolazione non diabetica e ancora di più nei soggetti con diabete mellito. Tale variabilità è ampia sia per la concentrazione dell'albumina (UAC), che per l'"escretion rate" dell'albumina (AER) e per il rapporto albuminuria/creatininuria (A/C). Tuttavia, l'espressione dell'albuminuria come AER (μg/min) piuttosto che come UAC (μg/ml), determina una riduzione del CV intraindividuale. Anche l'espressione come rapporto albuminuria/creatininuria (il dosaggio della creatinina urinaria funge da tampone ai possibili effetti della diluizione o concentrazione del campione) permette una analoga riduzione del CV intra-individuale.

Le raccolte di urine temporizzate, overnight (μg/min) o 24 ore (mg/24h) consentono la più accurata stadiazione di nefropatia, ma sono sconvenienti e poco pratiche. Inoltre, sono facilmente soggette ad incompletezze ed errori nella indicazione dei tempi della raccolta stessa. Le urine "early morning" sono di semplice raccolta, non sono influenzate dall'attività fisica, presentano una accettabile variabilità intra-individuale e costituiscono pertanto il campione ideale per lo screening della microalbuminuria. La concentrazione dell'albumina urinaria (mg/l) misurata su campioni "early morning" quando corretta per la concentrazione della creatinina (rapporto albumina/creatinina) presenta ottime correlazioni con l'AER. Il rapporto albuminuria/creatininuria è quindi del tutto accettabile per lo screening della microalbuminuria. Tale procedura è anche utile per monitorare la progressione del danno renale e la risposta alla terapia.

*Nota:*

Campioni accettabili per la stima dell'albuminuria sono le raccolte temporizzate delle urine (24 ore o overnight) che consentono la determinazione dell'albumin excretion rate (AER), ma soprattutto i campioni non temporizzati (early-morning urine sample) sui quali misurare il rapporto albuminuria/creatininuria.
*Evidenza di livello:* E

I metodi disponibili per la misurazione quantitativa della microalbuminuria hanno limiti di rilevazione (sensibilità) pari a 20 μg/L o anche più bassi. Le variabilità intra- e inter-assay risultano ampiamente compatibili con l'obiettivo analitico del 15%, e spesso sono molto più basse. Un CV analitico del dosaggio della concentrazione dell'albumina urinaria inferiore al 15% è ragionevole per utilizzare la misura della concentrazione dell'albumina sia per il calcolo dell'albumin excretion rate che per quello del rapporto albuminuria/creatininuria[15]. La maggior parte dei metodi sono in accordo tra loro almeno entro il range della microalbuminuria. I metodi attualmente più utilizzati sono l'immunoturbidimetria e l'immunonefelometria, mentre poco diffuse sono sia le tecniche radioimmunologiche che le immunoenzimatiche. Tutti questi metodi utilizzano anticorpi ottenuti verso l'albumina sierica piuttosto che l'albumina urinaria ed identificano l'albumina ed altre componenti immunoreattive quali gli aggregati polimerici dell'albumina ed i frammenti >12kDa. Recentemente è stato sviluppato un nuovo metodo basato sulla cromatografia liquida ad alta pressione (HPLC) che misura albumina urinaria in base alla sua dimensione. Urine analizzate in HPLC contengono una quota di albumina immunoreattiva ed una quota non-immunoreattiva (intatta, ma danneggiata per esposizione ad enzimi lisosomiali) non identificata dai tradizionali metodi immunologici, la cui proporzione in rapporto all'albumina immunoreattiva non è costante ed è più ampia a basse concentrazioni di albumina urinaria[16]. La misura dell'albuminuria in HPLC determina la riclassificazione di una rilevante percentuale di soggetti normoalbuminurici come microalbuminurici, 34% nello studio PREVEND (Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease), 17% in una coorte di circa 10.000 soggetti australiani rappresentativi della popolazione generale[16]. Alcuni studi suggeriscono che il dosaggio in HPLC potrebbe permettere di rilevare la comparsa della microalbuminuria 2-4 anni prima rispetto ai metodo tradizionali. E' tuttavia necessario ricordare che l'HPLC non permette di separare dall'albumina componenti urinarie di dimensioni molecolari simili all'albumina quali la transferrina, l'$a_1$-glicoproteina acida e l'inibitore-$a_1$ delle proteinasi che potrebbero contribuire per un 20-30% al picco dell'albumina[16].

## Prospettive

L'albumina urinaria è un marker di rischio cardio-renale non invasivo, economico e di facile valutazione il cui esteso impiego nei pazienti con diabete è ampiamente documentato e giustificato. Ancora incerta è l'ipotesi che il rilievo della microalbuminuria possa essere utile nella popolazione non diabetica. Lo screening della microalbuminuria è stato inserito nelle più recenti linee guida europee per il trattamento dell'ipertensione arteriosa tra le procedure dedicata alla individuazione di danno d'organo subclinico[17]. Screening su popolazione sono stati proposti nella prospettiva di prevenzione precoce sia dell'insufficienza renale che della patologia cardiovascolare. A questo proposito non è prerequisito indispensabile che la microalbuminuria sia un fattore di rischio indipendente; il suo uso potrebbe essere economicamente vantaggioso quale marker di screening per l'identificazione dei soggetti a rischio[16]. Lo studio PREVEND[18] ha infatti recentemente dimostrato che lo screening dell'albuminuria nella popolazione generale ed il successivo trattamento con ACE-inibitori dei soggetti con microalbuminuria presenta un rapporto costo benefici favorevole a confronto del non eseguire lo screening.

## Bibliografia

1. US Renal Data System. Heathy People 2010. 2006 USRDS Annual Data Report (ADR) Atlas. Accessed at: http://www.usrds.org/2006/pdf/0C_hp2010_06.pdf. (data di consultazione: 4.9.2007).
2. Sorensen VR, Mathiesen ER, Heaf J, Feldt-Rasmussen B. Im-

proved survival rate in patients with diabetes and end-stage renal disease in Denmark. Diabetologia 2007; 50:922-9.
3. Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Carstensen B, Parving HH. Improved survival in patients obtaining remission of nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. Kidney Int 2004; 66:1180-6.
4. Rossing K, Christensen PK, Hovind P, Parving HH. Remission of nephrotic-range albuminuria reduces risk of end-stage renal disease and improves survival in type 2 diabetic patients. Diabetologia 2005; 48:2241-7.
5. ESRD Incidence Study Group, Stewart JH, McCredie MR, Williams SM. Divergent trends in the incidence of end-stage renal disease due to Type 1 and Type 2 diabetes in Europe, Canada and Australia during 1998-2002. Diabet Med 2006; 23:1364-9.
6. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. Circulation 2007; 116: 85-97.
7. Ruggenenti P, Remuzzi G. Time to abandon microalbuminuria? Kidney Int 2006; 70:1214-22.
8. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2007. Diabetes Care 2007; 30 (supplement 1):S4-S41.
9. Gruppo di Studio SID "Nefropatia Diabetica". Linee guida per lo screening, il monitoraggio, la prevenzione e il trattamento della nefropatia diabetica. Il Diabete 2006: 18:30-52.
10. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Ann Intern Med 2003; 139:137-47.
11. National Kidney Disease Education Program (NKDEP). Suggestion for laboratories. Revised Jan 2007. Accessed at: http://www.nkdep.nih.gov/resources/NKDEP_ Suggestn 4Labs_0606_508.pdf. (data di consultazione: 4.9.2007).
12. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. Clin Chem 2007; 53:766-72.
13. Levey AS, Stevens LA, Hostetter T. Automatic reporting of estimated glomerular filtration rate-just what the doctor ordered. Clin Chem 2006; 52:2188-93.
14. Pucci L, Triscornia S, Lucchesi D, Fotino C, Pellegrini G, Pardini E, et al. Cystatin C and estimates of renal function: searching for a better measure of kidney function in diabetic patients. Clin Chem 2007; 53:480-8.
15. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Clin Chem 2002; 8:436-72.
16. Lambers Heerspink HJ, Brinkman JW, Bakker SJ, Gansevoort RT, de Zeeuw D. Update on microalbuminuria as a biomarker in renal and cardiovascular disease. Curr Opin Nephrol Hypertens 2006; 15:631-6.
17. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A; Authors/Task Force Members:; Co-Chairperson (Italy); Co-Chairperson (Belgium); (UK); (Czech Republic); (Belgium); (Italy); (Italy); (UK); (Norway); (France); (Poland); (Spain); (Poland); (Germany); (Netherlands); (Italy). 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1751-62.
18. Atthobari J, Asselbergs FW, Boersma C, de Vries R, Hillege HL, van Gilst WH, Gansevoort RT, de Jong PE, de Jong-van den Berg LT, Postma MJ; PREVEND IT Study Group. Cost-effectiveness of screening for albuminuria with subsequent fosinopril treatment to prevent cardiovascular events: A pharmacoeconomic analysis linked to the prevention of renal and vascular endstage disease (PREVEND) study and the prevention of renal and vascular endstage disease intervention trial (PREVEND IT). Clin Ther 2006; 28: 432-44.