



<p>PERCORSO</p> <p>La Malattia Renale Cronica</p> <p>Percorso sulla malattia renale cronica relativo all'appropriatezza prescrittiva, diagnostica e clinica per la diagnosi precoce.</p>	<p>PERC. 16</p>
	<p>Rev. 00 del 01/02/2024</p>

INDICE

1. Premessa	1
2. Appropriatelyzza	3
2.1 Appropriatelyzza Prescrittiva	4
2.2 Appropriatelyzza Diagnostica	7
2.3 Appropriatelyzza Clinica.....	15
4. Bibliografia.....	16

APPROVAZIONE DEL DOCUMENTO
<p>Redatto da <i>Dott. ssa Caria Stefania, Dott.ssa Laconi Samuela, Dott. Melis Antonio, Dott. Ronchi Francesco Ronchi</i></p> <p>Approvato il 01/02/2024 da (DIR) Dr. <i>Francesco Ronchi</i></p>
MODIFICHE RISPETTO ALLA REVISIONE PRECEDENTE
DISTRIBUZIONE DEL DOCUMENTO
<p>Originale <input type="checkbox"/></p> <p>Copia N° <input type="checkbox"/> CONTROLLATA <input type="checkbox"/> NON CONTROLLATA</p> <p>Consegnata a _____ Data _____</p>

1. Premessa

La malattia renale cronica (Cronic Kidney Disease: CKD) rappresenta un problema fortemente rilevante che rimane ancora oggi sottovalutato. Dal punto di vista epidemiologico, la malattia raggiunge una prevalenza dell'11-13% della popolazione dei paesi occidentali e, considerando l'intero decorso clinico, può aumentare il rischio

<p style="text-align: center;">PERCORSO</p> <p style="text-align: center;">La Malattia Renale Cronica</p> <p style="text-align: center;">Percorso sulla malattia renale cronica relativo all'appropriatezza prescrittiva, diagnostica e clinica per la diagnosi precoce.</p>	PERC. 16
	Rev. 00 del 01/02/2024

cardiovascolare sino al 360%. Il concetto di epidemia, coniato per le malattie infettive, è lecitamente applicabile alla malattia renale cronica. E' una epidemia in ascesa: nella classifica mondiale relativa alla mortalità globale, pubblicata dalla rivista Lancet, la malattia renale è passata dal 36° posto nel 1990 al 12° posto del 2017, si stima inoltre che nel 2040 possa diventare la quinta causa di morte a livello globale, uno dei maggiori aumenti previsti per qualunque altra patologia. Una volta iniziata, la malattia decorre inesorabilmente e progressivamente verso la condizione più grave (Kidney Failure: G5) per la quale è necessaria una terapia sostitutiva della funzione renale (trapianto di rene, dialisi). Il decorso irreversibile inizia con fasi clinicamente silenti, asintomatiche, che contribuiscono a determinare sino ad un 20% (7-20%) di sommerso (il paziente è ammalato ma non sa di esserlo).

I Numeri:

- LA PREVALENZA RAGGIUNGE IL 10% DELLA POPOLAZIONE ITALIANA.
- IL TASSO DI MORTALITÀ È IN AUMENTO, TRA IL 1990 E IL 2017 È CRESCIUTO DEL 41%.
- AUMENTO INESORABILE: EPIDEMIA
- AUMENTA IL RISCHIO CARDIO-VASCOLARE SINO AL 360% A PARTIRE DALLE PRIME FASI DELLA MALATTIA (2° e 3° STADIO).
- DECORSO INESORABILE VERSO LA CONDIZIONE DI KIDNEY FAILURE (G5)
- PATOLOGIA SOTTOSTIMATA: IL 7-20% DEGLI AMMALATI (PRIME FASI) NON SA DI ESSERLO

L'inquadramento nosologico moderno lo si deve agli studi di Andrew S. Levey che, coniugando una misura funzionale, il filtrato glomerulare, con misure di evidenza di danno renale, sedimento urinario e l'escrezione di albumina, ha permesso l'estensione di importanti linee guida internazionali fra le quali si citano le KDIGO 2012 a cui questo documento si riferisce.

Il diagramma n. 1 vuole essere la base di un primo approccio per il medico che voglia orientarsi nella costellazione che caratterizza la malattia renale cronica al fine di proseguire o meno gli accertamenti diagnostici (visita nefrologica). Il diagramma n. 1 si basa sulla misura di soli tre parametri di Laboratorio che sono - e rimangono - tre strumenti semplici, economici, ma essenziali per la diagnosi:

1. Stima della velocità di Filtrazione Glomerulare (eGFR);
2. Misura dell'escrezione urinaria di Albumina;
3. Analisi del sedimento urinario.

L'importanza dei 3 suddetti parametri è comprovata dal fatto che essi stessi contribuiscono alla definizione di malattia renale cronica caratterizzata da: "riduzione della **funzionalità**



PERCORSO La Malattia Renale Cronica Percorso sulla malattia renale cronica relativo all'appropriatezza prescrittiva, diagnostica e clinica per la diagnosi precoce.	PERC. 16
	Rev. 00 del 01/02/2024

renale e/o da evidenza di un **danno renale**, presenti da più di tre mesi e che, nel decorso cronico della malattia, compromettono la salute del paziente”. La ridotta funzionalità renale è definita come una velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) $<60 \text{ mL/min/1,73/m}^2$, mentre gli altri due parametri contribuiscono alla definizione di danno renale. Il danno renale è determinato dalla presenza di albuminuria [rapporto albumina/creatinina (ACR)] $> 30 \text{ mg/g}$ ($> 3 \text{ mg/mmol}$) [o concentrazione nelle 24 ore (AER) $> 30 \text{ mg/24 ore}$] e/o sedimento urinario patologico; la definizione di danno renale contempla anche l'associazione o meno di 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.

2. Appropriatezza

Da uno studio del 2003 effettuato negli ambulatori di medicina generale (320 MMG), su 451.458 pazienti arruolati (pazienti con importanti fattori di rischio), solo il 17% (= 77.630 pazienti) aveva dosato la creatininemia e una percentuale veramente minima riportava dati sulla proteinuria. Ciò comportava l'assoluta impossibilità di valutare i primi due stadi della CKD. Inoltre, i pazienti che avevano un filtrato stimato glomerulare inferiore a 60 ml/min (patologico), avevano nel 54% dei casi una creatininemia sierica normale e dato che la valutazione veniva fatta sulla base della sola creatininemia, l'85% di questi pazienti è sfuggito alla diagnosi di CKD.

Se da una parte, lo studio riportato dimostra quanto sia necessario intervenire sui MMG ponendo loro la problematica riguardante l'appropriatezza prescrittiva, dall'altra un'indagine SIBioC indica quanto i laboratori italiani non siano armonizzati tra loro per riuscire a dare le risposte giuste e quanto sia altrettanto necessario intervenire ponendo loro la problematica riguardante l'appropriatezza diagnostica.

In sintesi, la diagnosi di CKD soffre oggi di un alto grado di inappropriatezza della richiesta e di inappropriatezza della risposta che rappresentano le cause principali che producono il sommerso. Un'altra causa starebbe nel livello di inappropriatezza clinica che si rimanda ad opportuna sede.

**Il 7-20% NON SA:
FALLIMENTO DIAGNOSTICO?**

**Qual è la Responsabilità del
Sistema Sanitario?**

**1. Inappropriatezza Prescrittiva. 2. Inappropriatezza Diagnostica.
3. Inappropriatezza Clinica**

<p style="text-align: center;">PERCORSO</p> <p style="text-align: center;">La Malattia Renale Cronica</p> <p style="text-align: center;">Percorso sulla malattia renale cronica relativo all'appropriatezza prescrittiva, diagnostica e clinica per la diagnosi precoce.</p>	PERC. 16
	Rev. 00 del 01/02/2024

2.1 Appropriata Prescrittiva.

Lo strumento che si aveva, in passato, per fare una prima diagnosi di CKD, era il profilo diagnostico costituito dalla creatininemia, dalla clearance della creatinina e dall'uremia, unitamente a diversi altri esami (es. urine. elettroliti, ecc.).

Alla luce delle nuove conoscenze questo profilo, nel suo insieme, deve considerarsi inappropriato perché altamente inefficace per una diagnosi precoce di CKD.

Creatinina:

- **Non sempre correla in modo oggettivo e lineare con la gravità dell'affezione;**
- **Non sempre correla con le fasi iniziali (I e II) della patologia;**
- **Uno stesso valore della creatinina può avere un diverso significato fra diversi individui.**

Oltre alla ormai ben nota situazione per cui il livello di creatinina nel sangue è prodotto non solo dalla capacità della filtrazione glomerulare ma anche da altre condizioni, ivi inclusa la capacità di escrezione del nefrone, a caricare la creatinina di soggettività ci sono i concetti legati alla sua Variabilità Biologica (VB) che complicano una corretta interpretazione del risultato anche quando esso sia all'interno degli Intervalli di Riferimento (IR).

Approfondendo tali concetti e applicando la formula data dal rapporto (CVi/CVg) tra la VB Intra-individuale (CVi) e la VB Inter-individuale (CVg), si ottiene un valore detto Indice di Individualità (II):

$$II = CVi / CVg$$

Un II pari a 0,6 rappresenta uno spartiacque tra due classi di tipologie di parametri: quelli con II > 0,6 e quelli con II < 0,6, come rappresentato nella Fig. 1 sottostante.

PERCORSO La Malattia Renale Cronica Percorso sulla malattia renale cronica relativo all'appropriatezza prescrittiva, diagnostica e clinica per la diagnosi precoce.	PERC. 16 Rev. 00 del 01/02/2024
---	--

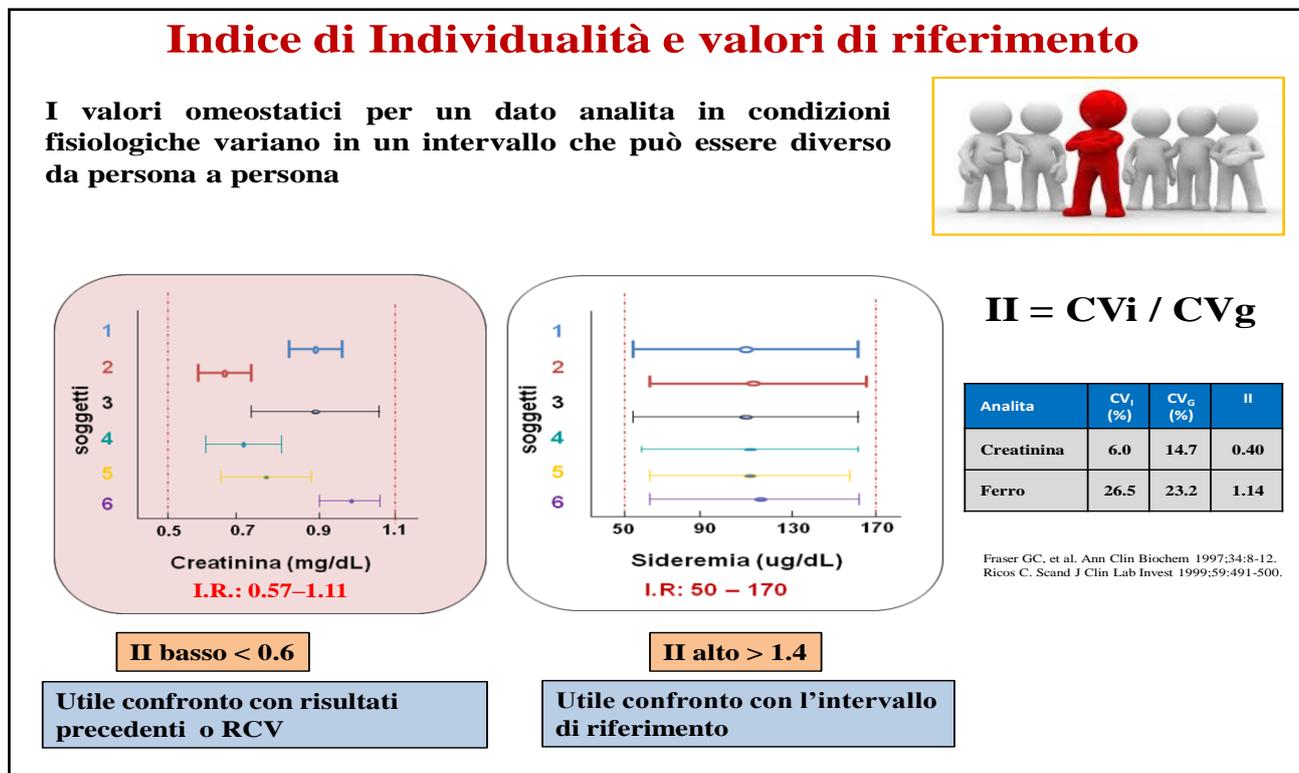


Fig. 1: II

Nella fig. 1, le due classi sono rappresentate da due prototipi: la sideremia per la classe A con $II > 0.6$ e la Creatininemia per la classe B con $II < 0.6$.

Come si deduce (anche intuitivamente) dalla Fig. 1, le VB delle sideremie di tutti i soggetti sono sovrapponibili fra loro e sono sovrapponibili con gli IR, per cui i valori di normalità di ciascun soggetto coincide con gli IR del gruppo di riferimento. In questo caso è corretta un'interpretazione basata sul confronto fra valore della sideremia trovato e gli IR prestabiliti (50-170 ug/dL). La sideremia ha, infatti, un $II = 1.14 (>0.6)$. Viceversa la Creatinina ha un $II = 0.40 (<0.6)$: la sua VB è eterogenea, sia nella componente intra (CV_i) che, maggiormente, nella componente inter-individuale (CV_g). L'oscillazione fisiologica cambia da soggetto a soggetto e non risulta uguale fra tutti i soggetti e non coincidente, per ciascun soggetto, con gli IR. Per i soggetti 2 e 4 della figura 1 un risultato pari a 0.9 mg/dL può assumere un significato patologico, seppur compreso tra gli IR (0.57-1.11 mg/dL). Lo stesso valore (0.9 mg/dL) risulta fisiologico per i soggetti 1 e 3 della stessa figura 1. Pertanto, non è sempre corretto interpretare il risultato dal solo raffronto con gli IR.



PERCORSO La Malattia Renale Cronica Percorso sulla malattia renale cronica relativo all'appropriatezza prescrittiva, diagnostica e clinica per la diagnosi precoce.	PERC. 16
	Rev. 00 del 01/02/2024

In sintesi, un valore di creatinina normale non deve escludere a priori un'assenza di CKD, e la sola determinazione della creatinina non è sempre e in tutti i casi sufficiente a svelare la condizione di CKD soprattutto nelle sue prime fasi (I e II).

Clearance della creatinina: La sua sensibilità e specificità diagnostica è da considerarsi insufficiente a causa dall'alto livello dell'errore pre-analitico (raccolta campione).

Urea: non correla con la gravità dell'affezione, anche nelle sue prime fasi, perché rappresenta il prodotto di diverse condizioni metaboliche che sono estrinseche al processo patologico che porta alla CKD. Il valore dell'urea è un dato confondente per la diagnosi precoce di CKD. La richiesta dell'urea, per una diagnosi precoce di CKD, deve essere considerata assolutamente inappropriata.

Richiesta appropriata per una prima diagnosi di CKD.

La richiesta appropriata per una diagnosi precoce di CKD deve comprendere:

- Creatinina + eGFR;
- Albumina Urinaria;
- Esame urine e sedimento.

CREATININA (mg/dL o umol/L)
+
eGFR (età 18-65 anni)

ALBUMINA URINARIA (ACR)

ESAME URINE e SEDIMENTO

Il tridente, rappresentato da creatinina + eGFR, Albumina urinaria (detta anche Albuminuria) e dall'Esame Urine con sedimento, correla meglio con l'andamento della patologia anche nelle sue prime fasi e risulta utile ad una diagnosi precoce.



<p style="text-align: center;">PERCORSO</p> <p style="text-align: center;">La Malattia Renale Cronica</p> <p style="text-align: center;">Percorso sulla malattia renale cronica relativo all'appropriatezza prescrittiva, diagnostica e clinica per la diagnosi precoce.</p>	PERC. 16
	Rev. 00 del 01/02/2024

Il tridente risulta di fatto più appropriato perché dall'esecuzione dei suoi semplici tre esami si riesce ad indagare sui 2 processi patogenetici che portano alla CKD: la filtrazione glomerulare (funzionalità renale) è misurata dalla creatinina + eGFR, mentre il danno renale è indagato dalla Albuminuria e dall'esame urine + sedimento urinario.

La Creatinina + eGFR deve considerarsi un esame unico in quanto la eGFR rappresenta un semplice calcolo (che discende dal valore della creatinina) che il laboratorio deve sempre associare, in automatico, per ciascuna richiesta di creatinina: il medico prescrittore continuerà a richiedere la sola creatinina e dovrà ritrovare nel referto la eGFR che, essendo un calcolo, è gratuito per il SSR.

2.2 Appropriata Diagnostica.

Questo capitolo comprende le raccomandazioni per il Laboratorio affinché riesca a produrre le risposte adeguate ma risulta utile al clinico che deve interpretare correttamente i risultati delle analisi.

- **Creatinina.** Rimane sottinteso che la creatinina deve essere sempre dosata nello studio della malattia renale cronica, sia per una accuratezza diagnostica sia per il calcolo della eGFR che da questa ne discende. La creatinina, da sola, non risulta una misura precisa della funzione renale poiché:
 - la sua correlazione con il GFR non è lineare;
 - un suo aumento oltre i valori di normalità si ha dopo una perdita sostanziale di funzionalità renale.

Inoltre, la sua concentrazione non dipende solo dalla clearance renale ma anche da una quota di produzione e dal volume di distribuzione e risulta aumentata, anche senza insufficienza renale, in situazioni cliniche quali rabdomiolisi, ipotiroidismo, etnia africana, aumento di bilirubina non coniugata, terapia con cefalosporine, trimethoprim, cimetidina; la sua concentrazione risulta ridotta in situazioni quali perdita di massa muscolare, amputazione, malattie organiche croniche, malattie epatiche, obesità, dieta vegetariana, estremi di età.

Si ricorda che la creatinina è uno dei parametri descritti in letteratura con un Indice di Individualità < 0,6 per cui non è corretto interpretare il suo valore con un semplice raffronto con gli intervalli di riferimento. Infatti la forte individualità della creatinina (i valori del singolo non coincidono con la media del gruppo di riferimento da cui



<p>PERCORSO</p> <p>La Malattia Renale Cronica</p> <p>Percorso sulla malattia renale cronica relativo all'appropriatezza prescrittiva, diagnostica e clinica per la diagnosi precoce.</p>	<p>PERC. 16</p>
	<p>Rev. 00 del 01/02/2024</p>

derivano gli intervalli di riferimento) impone l'applicazione di altre chiavi interpretative. Una fra queste è rappresentata dalle RCV (Reference Change Value). Uno studio retrospettivo, fatto sui pazienti dell'Ospedale di San Gavino, dimostra la validità delle RCV nell'interpretazione del dato creatinina soprattutto quando questo sia all'interno degli Intervalli di Riferimento (IR): l'RCV ha permesso di selezionare quei pazienti con un aumento di creatinina, seppur all'interno degli IR, che hanno sviluppato, nel proseguo, una malattia renale conclamata.

La creatinina deve essere dosata in Laboratorio con metodologia standardizzata (enzimatica o colorimetrica). Si tende a preferire la metododologia enzimatica in quanto le procedure di standardizzazione della colorimetrica prevedono dei passaggi ulteriori (rispetto alla enzimatica) che aggiungono incertezza.

I valori di creatininemia devono essere arrotondati al numero intero quando si usano le unità SI (ad es. 125µmol/L) e con due decimali quando si usano le unità tradizionali (ad es. 0,85 mg/dL).

- **Stima della velocità Filtrazione Glomerurale (eGFR)**

La eGFR_{crea} deve essere sempre espressa nel referto ogni qualvolta si misuri la creatininemia con metodologia standardizzata. Deriva dall'applicazione di una formula matematica per cui è a costo zero. Sostituisce la classica clearance della creatinina (test problematico ed inaccurato per la necessità di adeguata idratazione e di una raccolta attenta e temporizzata delle urine) e risulta valida nella maggior parte dei casi e nell'età compresa tra i 18 e i 65 anni. La formula non è utilizzabile, al momento, negli estremi di età, negli estremi di massa corporea, massa muscolare e stato nutrizionale, nei gruppi etnici orientali.

La formula da applicarsi è quella della CKD-EPI che si preferisce alla MDRD in quanto garantisce meglio (migliore accuratezza) per quei valori che sono prossimi alla normalità producendo un minor numero di falsi positivi che, a loro volta, riducono gli approfondimenti diagnostici inutili (n. di visite nefrologiche).

La formula CKD-EPI è la seguente:

2009 CKD-EPI creatinine equation: $141 \times \min(\text{SCr}/k, 1)^\alpha \times \max(\text{SCr}/k, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Age}}$ [x 1.018 if female] [x 1.159 if black], where SCr is serum creatinine (in mg/dl), k is 0.7 for females and 0.9 for males, α is - 0.329 for females and - 0.411 for males, min is the minimum of SCr/k or 1, and max is the maximum of SCr/k or 1.

2009 CKD-EPI Equazioni per la stima dell'eGFR specifiche per sesso e livelli di creatinina:

PERCORSO La Malattia Renale Cronica Percorso sulla malattia renale cronica relativo all'appropriatezza prescrittiva, diagnostica e clinica per la diagnosi precoce.	PERC. 16 Rev. 00 del 01/02/2024
---	--

GENERE	CREATININA SIERICA (SCr)	Equazione per la stima dell'eGFR
Femmina	≤0.7 mg/dl (≤62 μmol/l)	$144 \times (\text{SCr}/0.7)^{-0.329} \times 0.993^{\text{Age}}$ [x 1.159 se neri]
Femmina	>0.7 mg/dl (>62 μmol/l)	$144 \times (\text{SCr}/0.7)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Age}}$ [x 1.159 se neri]
Maschio	≤0.9 mg/dl (≤80 μmol/l)	$141 \times (\text{SCr}/0.9)^{-0.411} \times 0.993^{\text{Age}}$ [x 1.159 se neri]
Maschio	>0.9 mg/dl (>80 μmol/l)	$141 \times (\text{SCr}/0.9)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Age}}$ [x 1.159 se neri]

I valori della eGFR_{crea}, arrotondati per il numero intero, devono essere espressi in mL/min/1,73 m² dove il limite inferiore di normalità si identifica in 60 ml/min/1,73m². I valori inferiori ai 60 mL/min/1,73 m² debbono essere considerati come ridotta funzionalità. La tabella sottostante definisce le classi funzionali in base al valore eGFR (G1-G5). La classe G3 è stata suddivisa in ulteriori due (G3a e G3b) dall'ultima revisione delle KDIGO (2012). Per valori compresi in classe G2 è bene valutare di volta in volta la situazione clinica. La classe G5 corrisponde allo stadio di insufficienza renale che prevede la terapia sostitutiva

Classe GFR	mL/min/1,73 m ²	Funzionalità Glomerulare
G1	>90	Fisiologica o aumentata
G2	60-89	Lievemente diminuita*
G3a	45-59	Da lievemente a moderatamente diminuita
G3b	30-44	Da moderatamente a severamente diminuita
G4	15-29	Severamente diminuita
G5	<15	Insufficienza renale

*riferita ai giovani adulti. In assenza di danno renale, le classi G1 e G2 non sono sufficienti a definire una malattia renale cronica.

Le linee guida internazionali (KDIGO) suggeriscono di confermare il valore prossimo alla normalità (classe G3a: 45-59) con la eGFR_{cys} (Cistatina) e/o con la eGFR_{crea/cys} (creatinina/cistatina) al fine di ridurre i falsi positivi e le visite nefrologiche inappropriate. I valori delle eGFR basate sulla cistatinemia (cys o crea/cys) devono essere espresse in mL/min/1,73m² il cui valore di normalità rimane uguale o maggiore di 60 mL/min/1,73m².



<p style="text-align: center;">PERCORSO</p> <p style="text-align: center;">La Malattia Renale Cronica</p> <p>Percorso sulla malattia renale cronica relativo all'appropriatezza prescrittiva, diagnostica e clinica per la diagnosi precoce.</p>	PERC. 16
	Rev. 00 del 01/02/2024

Per la determinazione della CistatinaC e sua eGFR, valgono le stesse raccomandazioni espresse per la creatinina/eGFRcrea per cui il Laboratorio deve:

- utilizzare un metodo calibrato col materiale di riferimento internazionale (standardizzato) per la misura della CistatinaC nel plasma;
- riportare sempre il valore di eGFRcys o eGFRcrea-cys assieme al valore di Cistatina C negli adulti, specificando nel referto quale equazione è stata utilizzata;
- utilizzare per il calcolo di eGFRcys o eGFR crea-cys le formule CKD-EPI del 2012 basate rispettivamente sulla sola cistatinaC o su ambedue i parametri;
- formule alternative sono utilizzabili solo in presenza di evidenze di una maggiore accuratezza rispetto a quelle CKD-EPI;
- riportare i valori di cistatina C in mg/L arrotondati al secondo decimale;
- riportare i valori di eGFRcys o eGFRcrea-cys arrotondati al numero intero, usando negli adulti quale unità di misura (mL/min/1,73/m²);
- classificare i valori di eGFRcys o eGFRcrea-cys <60 mL/min/1.73m² come ridotta funzionalità”.

- **Evidenza danno Renale: Albuminuria**

L'altro parametro cardine per la definizione e la classificazione della malattia renale cronica è la dimostrazione della presenza di albumina nelle urine. Non essendoci ancora la disponibilità di metodologia riferibile, i laboratori debbono procedere, nella misurazione, con estrema attenzione, iniziando dalla scelta del metodo: è dimostrato che i metodi commerciali hanno diversi valori di variabilità analitica, talora inaccettabile, con bias, che può superare il 30% e il CV > del 10%, quando gli stessi metodi commerciali siano raffrontati al metodo di riferimento candidato (LC- IDMS/MS). Per garantire la qualità della misurazione, mancando obiettivi derivati da modelli gerarchici (traguardi basati sull'outcome paziente o sulla variabilità biologica) i Laboratori sono costretti a procedere sullo stato dell'arte. Per questo, si può considerare una misura di buona qualità quando ET (Errore Totale) sia tra i 5,5% e 11%; mentre sarebbe inaccettabile se ET fosse > 16,5%.

Le raccomandazioni riguardanti la misurazione e refertazione consistono in:

Determinare l'albuminuria su campione del primo mattino;

Eliminare il termine di microalbuminuria e sostituirlo con Albuminuria o Albumina Urinaria;

Refertare il risultato espresso in ACR (rapporto albumina/creatinina); se ciò non fosse possibile per mancata disponibilità della metodologia si segua l'ordine gerarchico che vede, dopo l'ACR, il PCR (rapporto proteine totali/creatinina) e, a seguire, strisce reattive con lettura automatica e strisce reattive con lettura

PERCORSO La Malattia Renale Cronica Percorso sulla malattia renale cronica relativo all'appropriatezza prescrittiva, diagnostica e clinica per la diagnosi precoce.	PERC. 16 Rev. 00 del 01/02/2024
---	--

manuale, impiegando in ogni caso il campione del primo mattino; nei soggetti pediatrici l'ordine ACR-PCR si inverte; un risultato di albuminuria o proteinuria ottenuto con strisce reattive deve essere confermato in un Laboratorio che lo esprima come ACR; Un risultato positivo ottenuto su campione "spot" deve essere confermato su campione del primo mattino; In caso sia necessaria una stima più accurata deve essere impiegato un campione temporizzato; in caso si sospetti una proteinuria diversa dall'albumina si deve procedere con la ricerca della specifica proteina (microglobulina, proteinuria di Bence-Jones); La misura dell'ACR deve essere espressa in mg/g crea o in mg/mmol crea; Il referto deve esprimere tre livelli decisionali come di seguito riportati:

Graduazione dell'albuminuria

Classe	AER (mg/24 ore)	ACR		Escrezione
		mg/mmol	mg/g	
A1	<30	<3	<30	Fisiologica o lievemente aumentata
A2	30-300	3-30	30-300	Moderatamente aumentata*
A3	>300	>30	>300	Severamente aumentata**

*riferita ai giovani adulti; **comprende la sindrome nefrotica [albuminuria solitamente >2200 mg/24 ore (ACR >220 mg/mmol)].
 AER, escrezione urinaria di albumina nelle 24 ore; ACR, rapporto tra albumina e creatinina urinaria.

La tabella sopra riportata dimostra che la quantità di escrezione di albumina definisce tre classi (A1-A3). La classe A2 (ACR = 3-30 mg/mmol o 30-300 mg/g) deve considerarsi patologica. La classe A3 risulta francamente patologica.

- **Evidenza di danno Renale: Sedimento Urinario.**

Dopo centrifugazione del campione del primo mattino si esegue l'osservazione del sedimento urinario al microscopio ottico. E' un esame che è considerato operatore-dipendente. L'introduzione di strumenti automatici per la lettura del sedimento ha migliorato l'accuratezza diagnostica, i TAT e soprattutto ha reso la procedura più standardizzabile e meno operatore-dipendente. L'evidenza di cilindri (esclusi gli ialini) e/o la persistenza su 2 o 3 campioni di Globuli Rossi dismorfici e/o la presenza di cellule epiteliali transizionali e/o renali può essere indicativa di danno renale.

PERCORSO La Malattia Renale Cronica Percorso sulla malattia renale cronica relativo all'appropriatezza prescrittiva, diagnostica e clinica per la diagnosi precoce.	PERC. 16
	Rev. 00 del 01/02/2024

Evidenza di danno renale (Albuminuria o sedimento urinario patologici)	Evidenza di ridotta funzionalità renale (eGFR patologico)	CKD
✓	✓	SI
✓	-	SI
-	✓	SI
-	-	NO

• **Correlazione tra classi di eGFR (G1-G5) e classi di Albuminuria (A1-A3).**

Considerato che il rischio legato alle classi eGFR (G1-G5) è in assoluto indipendente da quello determinato dall'entità di escrezione di Albumina (classi A1-A3), risulta impossibile costruire un sistema di classificazione gerarchico. Nelle linee guida KDIGO (2013) le due distinte classi risultano indipendenti e, sempre indipendentemente, ciascuna di esse si combina con l'altra determinando la gravità del rischio. Questa è rappresentata dai colori delle celle che dal verde (normalità) passano al giallo, all'arancio sino al rosso (condizioni di maggior pericolo e gravità).

Uno studio osservazionale su 91,319 individui, pubblicato da Neuen BL, et al. sull'America Journal of Kidney Disease nel 2021 evidenzia come la combinazione tra aumento dell'ACR e contestuale diminuzione dell' eGFR sia maggiormente capace di predire il peggioramento renale degli stessi parametri valutati singolarmente.

				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased <30 mg/g <3 mg/mmol	Moderately increased 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	Severely increased >300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			



PERCORSO La Malattia Renale Cronica Percorso sulla malattia renale cronica relativo all'appropriatezza prescrittiva, diagnostica e clinica per la diagnosi precoce.	PERC. 16
	Rev. 00 del 01/02/2024

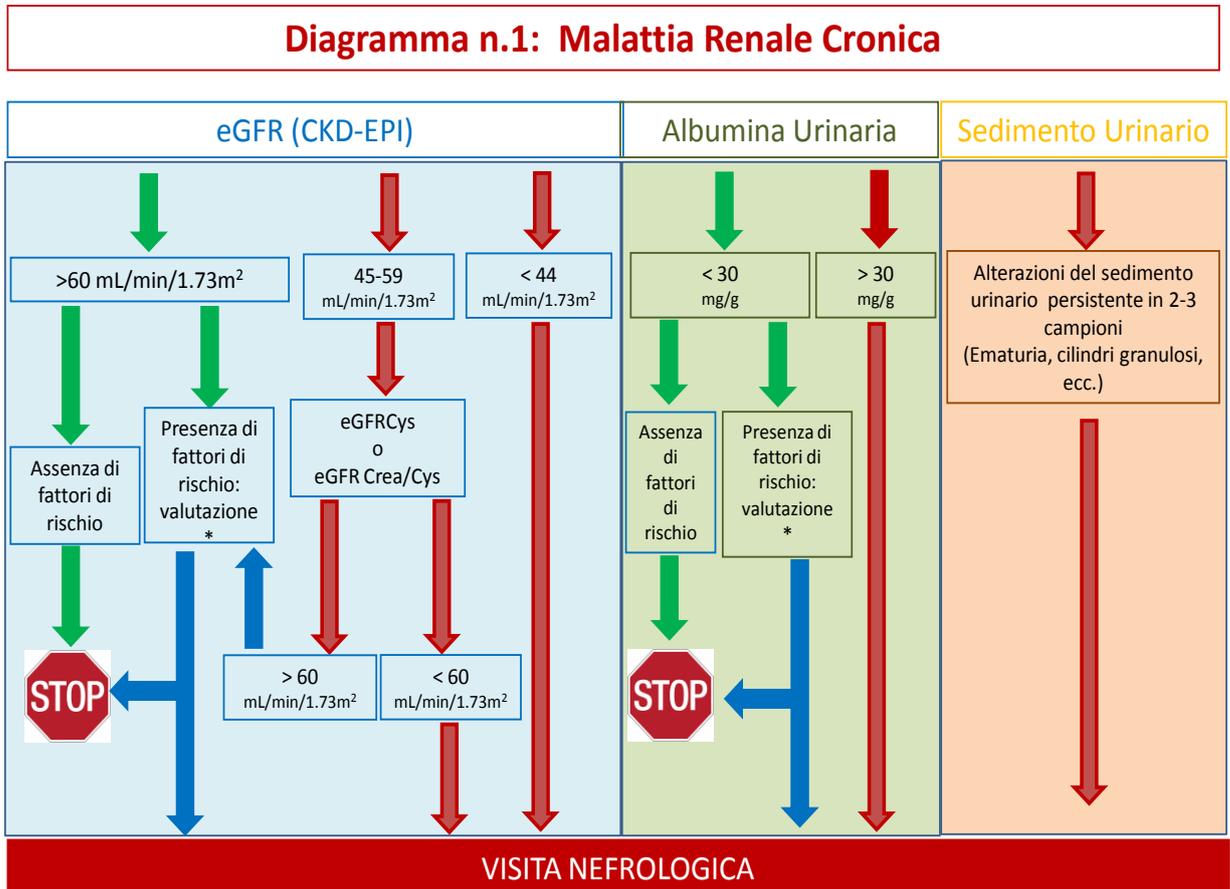
- **Diagramma di flusso Malattia Renale Cronica: Screening**

Essendo i tre parametri, considerati nel diagramma di flusso n. 1 (eGFR, Albuminuria e Sedimento Urinario), fra loro indipendenti, non è possibile rappresentarli in maniera concorrente attraverso un modello gerarchico a celle bensì sono rappresentati in tre diversi flussi, verticali e paralleli. Il risultato è che la negatività di un flusso, che porterebbe ad uno "stop" (es, stop al flusso eGFR) non esclude la possibilità che il percorso prosegua verso gli ulteriori accertamenti (visita nefrologica) in quanto può esserci una positività di uno degli altri due parametri (es, Albuminuria > 30 mg/g).

Il decorso clinico della malattia renale cronica (vedasi diagramma 2) impone al clinico e al laboratorista un'attenta analisi anche nelle fasi di "stop", previste dal diagramma 1. Soprattutto in questi casi il clinico è chiamato ad effettuare un'attenta analisi clinica del paziente prima di confermare l'arresto del flusso, per le seguenti considerazioni:

- a. I dati epidemiologici indicano che la malattia è in costante aumento, in particolare la discrepanza nella prevalenza fra i paesi occidentali (20% in USA, 7% in Italia) e quelli meno industrializzati (2%) suggerisce che tale discrepanza sia attribuibile ad un affinamento diagnostico proprio dei paesi occidentali e che, pertanto, esiste un sommerso caratterizzato da diversi milioni di soggetti (pazienti asintomatici e/o negativi ai test di laboratorio) che può emergere da un'attenta analisi clinica (presenza fattori di rischio, condizioni e/o malattie predisponenti o altro)
- b. Aumento dei costi per il trattamento della malattia renale conclamata: un paziente in emodialisi costa 43.800 €, un trapianto renale ha un costo per il Sistema Sanitario di 52.000 € più 15.000 € all'anno. Si è dimostrato che ritardare la progressione della patologia di 5 anni per soli 10% dei pazienti si otterrebbe un risparmio di 2,5 miliardi di Euro.
- c. Una volta instauratasi la malattia ha un decorso cronico e progressivo che può essere rallentato da un trattamento puntuale e arrestato da una diagnosi e da una terapia precoce come nel caso dei pazienti in G1-G2 anche attraverso la correzione dei fattori di rischio o predisponenti (diagramma 2)

PERCORSO La Malattia Renale Cronica Percorso sulla malattia renale cronica relativo all'appropriatezza prescrittiva, diagnostica e clinica per la diagnosi precoce.	PERC. 16 Rev. 00 del 01/02/2024
---	------------------------------------



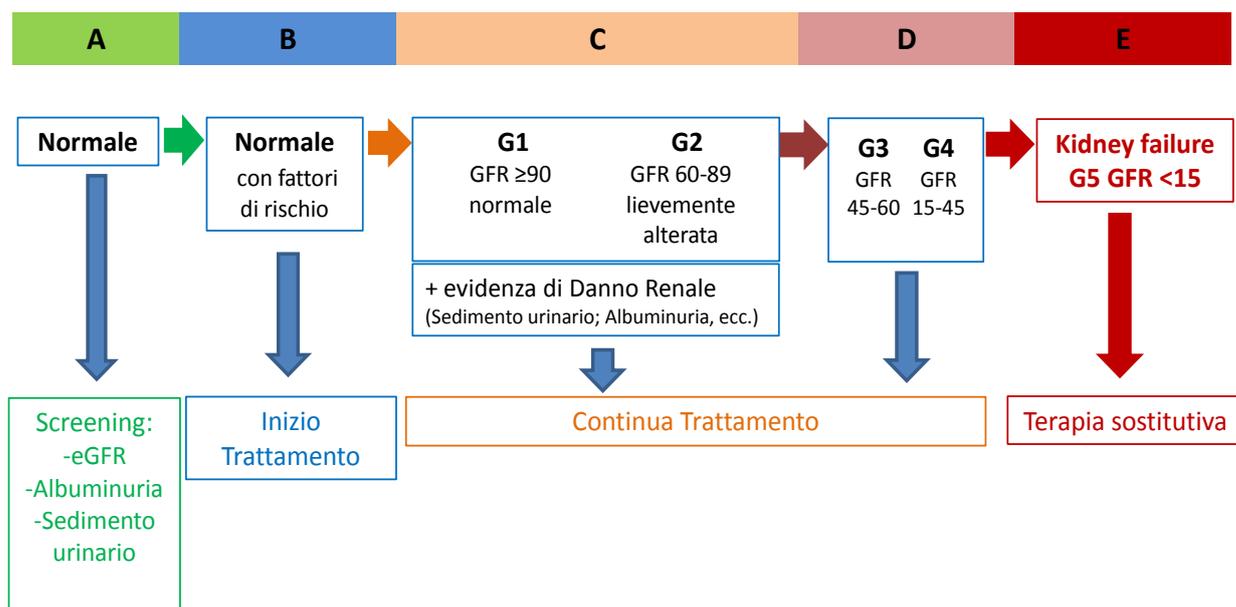
* Fattori di rischio di Framingham; condizioni, terapie o malattie predisponenti

• **Stadi evolutivi della malattia renale cronica.**

Il diagramma n. 2 rappresenta gli stadi evolutivi della malattia che, da una situazione di normalità, se esistono le condizioni, si passa agli stadi via via più gravi sino all'ultimo, stadio G5 o di Kidney failure. Il diagramma evidenzia la necessità di classificazione in stadi della malattia a cui associare specifico trattamento. E' importante notare come già allo stadio di Normalità con fattori di rischio (colonna B) sia necessario iniziare il trattamento. Il trattamento proseguirà agli stadi successivi sino alla condizione di insufficienza renale (colonna E) dove è indicata la terapia sostitutiva (dialisi, trapianto). E' altresì importante notare la necessità di effettuare lo screening ai soggetti normali (colonna A) come riportato nel diagramma n. 2.

PERCORSO La Malattia Renale Cronica Percorso sulla malattia renale cronica relativo all'appropriatezza prescrittiva, diagnostica e clinica per la diagnosi precoce.	PERC. 16 Rev. 00 del 01/02/2024
---	--

Diagramma n.2: Stadi Evolutivi della Malattia Renale



2.3 Appropriately Clinica.

L'elaborazione ed attuazione delle strategie cliniche per una prima diagnosi (diagnosi precoce) di CKD che permettono, nel contempo, di ridurre il sommerso, dovrà essere curata dai medici nefrologi, opportunamente coinvolti.

PERCORSO La Malattia Renale Cronica Percorso sulla malattia renale cronica relativo all'appropriatezza prescrittiva, diagnostica e clinica per la diagnosi precoce.	PERC. 16
	Rev. 00 del 01/02/2024

4. Bibliografia.

- Identificazione, prevenzione e gestione della malattia renale cronica nell'adulto. Linea Guida 23. Ministero della Salute – Istituto Superiore di Sanità – Società Italiana di Nefrologia
- Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, The, 2020-02-29, Fascicolo 395, Numero 10225, Pagine 709-733.
- Kamyar Kalantar-Zadeh, et al. Chronic Kidney Disease. *Lancet* 2021; 398:786-802.
- KDIGO 2013 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements* 2013; vol 3; issue 3; November 2013 (www.kidney.international.org)
- KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements* 2012. vol 3; issue 1; January 2012 (www.kidney.international.org).
- M.S. Graziani, S. Secchiero, A. Terreni, A. Caldini, M. Panteghini: La diagnostica di laboratorio della malattia renale cronica in Italia: armonizzare è d'obbligo. *Biochimica Clinica*, 2015, vol 39, n. 6.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150:604-12.
- Infusino I, Panteghini M. Riferibilità metrologica e validità della determinazione della creatinina come indice di funzionalità renale. *Biochim Clin* 2007; 31: 13-8
- Myers GL, Miller WG, Coresh J et al. recommendations for improving serum creatinine measurement: A report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Educ. Program. *Clin Chem* 2006;52:5-18
- Miller WG, Myers GL, Ashwood ER et al. Creatinine measurement: state of the art in accuracy and inter-laboratory harmonization. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129:297-304.
- Ceriotti F, Boyd JC, Klein G, et al. Reference interval for serum creatinine concentrations: assessment of available data for global application. IFCC Committee on Reference Interval and Decision Limit (C-RIDL). *Clin Chem* 2008;54:559-66.
- F.B. Ronchi, G. Serra, G. Demuro, S. Caria, E. Laconi. COULD REFERENCE CHANGE VALUE FOR SERUM CREATININE BE A USEFUL TOOL IN SPECIAL CLINICAL CONDITIONS WHEN eGFR IS NOT APPROPRIATE?. 46° Congresso Nazionale SIBioC –Roma, 13-15 Ottobre; *Biochim Clin*, 2014, vol. 38, n. 5, pp. 492.
- F.B. Ronchi, G. Demuro, G. Serra, M. Meli, S. Caria. REFERENCE CHANGE VALUE FOR SERUM CREATININE: THE NEW LIFE OF OLD MARKER. 46° Congresso Nazionale SIBioC –Roma, 13-15 Ottobre; *Biochim Clin*, 2014, vol. 38, n. 5, pp. 491.
- G. Demuro, S. Caria, G. Serra, F.B. Ronchi. ROLE OF REFERENCE CHANGE VALUE OF SERUM CREATININE IN EARLY DETECTION OF ACUTE KIDNEY

<p style="text-align: center;">PERCORSO</p> <p style="text-align: center;">La Malattia Renale Cronica</p> <p>Percorso sulla malattia renale cronica relativo all'appropriatezza prescrittiva, diagnostica e clinica per la diagnosi precoce.</p>	PERC. 16
	Rev. 00 del 01/02/2024

INJURY. IFCC WorldLab Istanbul 2014 – Istanbul, 22-26 June 2014; Clin Chem Lab Med 2014; 52, Special Suppl, S 1042.

- Neuen BL, Weldegiorgis M, Herrington WG, Ohkuma T, Smith M, Woodward M. Changes in GFR and Albuminuria in Routine Clinical Practice and the Risk of Kidney Disease Progression. Am J Kidney Dis. 2021 Sep;78(3):350-360.
- Documento di indirizzo per la malattia renale cronica *Ministero della Salute-2014*
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Hypertension 2003; 42: 1050–1065.
- Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. Lancet 2000; 356: 147–152.
- Marcus Gomes Bastos, Gianna Mastroianni Kirsztajn. Chronic kidney disease: importance of early diagnosis, immediate referral and structured interdisciplinary approach to improve outcomes in patients not yet on dialysis. J Bras Nefrol 2011;33(1):74-87
- KDIGO Summary of recommendation statements.. Kidney Int 2013; 3(Suppl):5.

PERCORSO
La Malattia Renale Cronica
Percorso sulla malattia renale cronica relativo all'appropriatezza prescrittiva, diagnostica e clinica per la diagnosi precoce.

PERC. 16

Rev. 00 del 01/02/2024

Tabella Riassuntiva
Identificazione precoce della MRC

Malattia renale cronica (MRC)

Identificazione e intervento precoci nell'assistenza primaria



La MRC è sottodiagnostica e sottotrattata nella comunità¹
L'identificazione precoce, la stratificazione del rischio e il trattamento possono ridurre i tassi di morbidità e mortalità dovuti alla MRC e alle relative complicanze, come la malattia cardio-vascolare diabetica (CVD)²

Primo gradino progressivo 1 **Identificare le persone a rischio**

Principali fattori di rischio clinico della MRC:

- Ipertensione
- Diabete
- CVD
- Anamnesi familiare di MRC

Considerare altri fattori:

- Malattia sistemica che colpisce i reni (ad es. LES)
- Obesità
- Fattori di rischio genetici (ad es. malattia policistica ADPKD)
- Esposizioni ambientali a nefrotossine
- Dati demografici: età avanzata, razza/etnia
- Anamnesi di insufficienza renale acuta (AKI)

Secondo gradino progressivo 2 **Valutare gli adulti ad alto rischio per rilevare la MRC** (non a livello di popolazione)

Valutare la funzione renale – eGFR

- eGFR calcolato in base alla creatinina sierica e/o alla cistatina C

Ed inoltre

Valutare il danno renale – albuminuria

- UACR o striscia reattiva* (se l'UACR non è disponibile)

Se UACR ≥ 30 mg/g (>3 mg/mmol)
OPPURE
eGFR < 60 ml/min/1,73 m²

Se UACR < 30 mg/g (< 3 mg/mmol)
E
eGFR > 60 ml/min/1,73 m²

Ripetizione del test dopo 3 mesi

Terzo gradino progressivo 3 **Diagnosticare la MRC**

Se è presente una bassa eGFR o un elevato UACR per ≥ 3 mesi, **diagnosi di MRC**

Ripetere il test almeno una volta all'anno¹

Quarto gradino progressivo 4 **Stratificare e trattare** (vedi anche Tabella 1)

Categorie di rischio di progressione della MRC, di morbidità e di mortalità; frequenza di monitoraggio (numero di controlli annui tra parentesi), e consulto nefrologico²

Categorie di eGFR (ml/min/1,73 m ²) Descrizione e intervallo	Categorie di albuminuria			Basso rischio Malattia stabile O nessuna MRC in assenza di altri marcatori di danno renale. ¹ Richiede misurazioni una volta all'anno o prima in caso di nuovi sintomi/fattori di rischio.	Rischio moderatamente aumentato Richiede misurazioni almeno una volta all'anno	Rischio alto Richiede misurazioni almeno due volte all'anno	Rischio molto alto Trattare in accordo con un nefrologo Richiede misurazioni almeno tre volte l'anno	Richiede il monitoraggio più stretto possibile almeno quattro volte all'anno (ogni 1-3 mesi)
	A1 <30 mg/g <3 mg/mmol	A2 30-299 mg/g 3-29 mg/mmol	A3 ≥ 300 mg/g ≥ 30 mg/mmol					
≥ 90 G1	Monitorare (1)	Trattare (1)	Trattare e consultare (5)					
60-89 G2	Monitorare (1)	Trattare (1)	Trattare e consultare (5)					
45-59 G3a	Trattare (1)	Trattare (2)	Trattare e consultare (5)					
30-44 G3b	Trattare (2)	Trattare e consultare (3)	Trattare e consultare (5)					
15-29 G4	Trattare e consultare (3)	Trattare e consultare (3)	Trattare e consultare (4+)					
< 15 G5	Trattare e consultare (4+)	Trattare e consultare (4+)	Trattare e consultare (4+)					

Adattato da de Zeeuw et al., 2022³

Passaggio 5 **Consulto nefrologico**

Agire in base alle categorie di rischio per la progressione della MRC, la morbidità e la mortalità e la frequenza del monitoraggio (vedi sopra).

I medici di base devono consultare un nefrologo quando iniziano il trattamento; alcuni pazienti possono essere sotto la diretta assistenza di un nefrologo, se necessario (vedere Tabella 3).

Tabella 1. Trattare per rallentare la progressione della MRC, ridurre il rischio di mortalità e gestire le comorbidità

Modifica dello stile di vita

Smettere di fumare; praticare regolare attività fisica; seguire dieta ben bilanciata (evitare eccessivo apporto di proteine e alimenti ad elaborazione troppo raffinata, limitare l'assunzione di sodio a <2 g/giorno)

Trattamento medico

Assicurare un trattamento medico secondo le linee guida per rallentare la progressione della MRC e ridurre il rischio di CVD: usare dosi massime tollerate di ACEi/ARB, inibitori di SGLT2, MRA non steroidei con benefici comprovati nelle sperimentazioni sugli esiti renali e cardiovascolari per il diabete tipo 2 (T2D); prendere in considerazione anche la terapia ipolipemizzante (statine) e/o la terapia antiplastrica (per i pazienti con MRC a rischio di eventi aterosclerotici)

Trattare diabete, ipertensione e CVD/T2D: Ottimizzare la pressione arteriosa e il controllo glicemico

Considerazioni

Regolare il dosaggio dei farmaci in base al filtrato glomerulare stimato (eGFR); usare cautela quando si prescrivono analgesici, antimicrobici, ipoglicemici, chemioterapici e anticoagulanti; evitare nefrotossine (ad es. FANS) e alcuni mezzi di contrasto

Tabella 2. Monitorare la progressione della MRC e le comorbidità

Progressione della MRC e comorbidità	Cosa monitorare
Monitoraggio della MRC	eGFR, UACR, analisi delle urine (sedimento urinario)
CVD e dislipidemia	Pressione arteriosa, stratificazione del rischio cardiovascolare, stato lipidico
Diabete	Glicemia, HbA1c

Identificare le complicanze della MRC: anemia, disturbi minerali e ossei, acidosi metabolica ecc.

Tabella 3. Ulteriori considerazioni per il consulto nefrologico

- Declino progressivo e inspiegabile dell'eGFR di ≥ 5 ml/min/1,73 m² nell'arco di 12 mesi o declino improvviso dell'eGFR nell'arco di giorni o settimane
- Albuminuria/proteinuria o ematuria significative inspiegabili
- Ipercalcemia persistente, ipertensione resistente (come pressione sanguigna elevata non controllata nonostante tre agenti antipertensivi, compreso un diuretico), calcoli renali ricorrenti o malattie renali ereditarie (ad es. ADPKD)
- Altre complicanze identificate (anemia, disturbi minerali e ossei, acidosi metabolica ecc.)

Il consulto con un nefrologo può servire a identificare altre cause trattabili o a sviluppare un piano di trattamento. Sebbene alcuni pazienti possano rimanere affidati alle cure del nefrologo, la maggior parte tornerà all'assistenza primaria.

Prendere in considerazione l'uso di altre linee guida KDIGO: KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. https://kdigo.org/wp-content/uploads/2012/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf; KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2022/10/KDIGO-2022-Clinical-Practice-Guideline-for-Diabetes-Management-in-CKD.pdf>; KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. https://kdigo.org/wp-content/uploads/2021/09/KDIGO-2021-BC_GL.pdf; KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2017-Lipids-Guideline-English.pdf>

Note a piè di pagina

*Se viene rilevata albuminuria mediante striscia reattiva, utilizzare l'UACR per la quantificazione dell'escrezione urinaria di albumina. Ripetere il test in base alla valutazione del singolo paziente, almeno una volta all'anno. ¹Anomalie del sedimento urinario, anomalie elettrolitiche dovute a disturbi tubulari, anomalie istologiche renali, anomalie strutturali rilevate mediante diagnostica per immagini (ad es. reni policistici, nefropatia da reflusso) o anamnesi di trapianto renale.

Abbreviazioni

ACEi, inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ADPKD, malattia policistica renale autosomica dominante; AKI, lesione renale acuta; ARB, bloccante del recettore dell'angiotensina II; MRC, malattia renale cronica; CVD, malattia cardiovascolare; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; G, si riferisce alla categoria GFR; HbA1c, emoglobina glicata; KDIGO, malattia renale: Miglioramento degli esiti globali; MRA, antagonista del recettore dei mineralocorticoidi; FANS, farmaco antinfiammatorio non steroideo; SGLT2, co-transportatore sodio-glucosio-2; LES, lupus eritematoso sistemico; T2D diabete di tipo 2; UACR, rapporto albumina-creatinina nelle urine.

Bibliografia

1. Sundström J et al. *Lancet Reg Health Eur* 2022; 20: 100438.
2. Shlipak MG et al. *Kidney Int* 2020; 99(1): 34-47.
3. Adapted from de Zeeuw H et al. ADA/KDIGO Consensus Report: Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Diabetes Care* 2022; In press. Adapted from de Boer IH et al. *Kidney International* (2022). <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2022/08/ADA-KDIGO-Consensus-Report-Diabetes-CKD-2022.pdf>

La PCDE sostiene e supporta il concepimento clinico One Pager per l'assistenza primaria sull'identificazione precoce e l'intervento della MRC.
Questo materiale è stato commissionato e finanziato da AstraZeneca.