

INQUADRAMENTO LABORATORISTICO DELLA NEFROPATIA DIABETICA

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Anche se si tratta della principale causa di morbilità e mortalità sia per i diabetici di tipo 1 (DMT1) che per quelli di tipo 2 (DMT2), l'impatto complessivo della nefropatia diabetica è molto più vasto:

- nei paesi in via di sviluppo le procedure di sostituzione della funzionalità renale sono presenti solo sporadicamente;
- nei paesi industrializzati, che pure dispongono di queste risorse, solo un diabetico nefropatico su venti sopravvive all'insufficienza renale, decedendo per malattie cardio-vascolari, scompenso cardiaco, infezioni, tutte condizioni largamente favorite e complicate dalla presenza e dalla gravità della nefropatia diabetica;
- mentre nei giovani con DMT1 senza nefropatia non si registrano morti premature, nei pazienti con DMT2 la comparsa di micro-albuminuria aumenta il rischio di decesso da due a quattro volte.

Il modello a 5 stadi, che stabilisce la relazione inversa tra ipertensione arteriosa e riduzione della funzionalità renale - pur se non accuratissimo -, è ancora la migliore spiegazione eziopatogenetica della nefropatia diabetica ed è anche il motivo del ruolo centrale del laboratorio nella diagnosi precoce e nel monitoraggio della nefropatia in corso di diabete. **La diagnosi di nefropatia diabetica si basa**, infatti, su:

- riscontro di ipertensione (specialmente nel DMT2);
- valutazione del filtrato glomerulare stimato (*estimated Glomerular Filtration Rate*, eGFR);
- dosaggio della micro-albuminuria.

Filtrato glomerulare

Rispetto a qualsiasi altra indagine strumentale e di laboratorio, la misura del filtrato glomerulare è comunemente ritenuta il miglior modo per valutare la funzionalità e la numerosità dei glomeruli, la capacità di filtrazione e trasporto, escrezione e riassorbimento tubulare.

La **misura diretta** del GFR (mGFR) consiste nel misurare il tasso di escrezione (*clearance*) di sostanze che vengano secrete dal rene senza apprezzabili riassorbimenti. Possono essere adoperate sostanze esogene (come ioxetolo, iotalamato o inulina) o endogene (come creatinina e cistatina C). Queste ultime hanno il vantaggio di non dover essere iniettate, ma risentono, in particolare la creatinina, di una serie importante di variabili fisiologiche e voluttuarie, che possono complicare l'interpretazione dei risultati (dieta, etnia, sesso, età, *habitus*), e richiedono la raccolta di un campione di urine delle 24 ore. Questa procedura è discretamente fastidiosa per il paziente e soggetta al rischio di inaccuratezze di campionamento. Non è inutile ricordare sempre al paziente le **modalità per una corretta raccolta**:

- segnare inizio e fine raccolta (p.e. inizio domenica ore 7.00; fine lunedì ore 7.00);
- la prima urina al risveglio del giorno di inizio della raccolta deve essere eliminata (non fa parte della raccolta);
- dalla successiva fino all'ultima urina, da raccogliere alla stessa ora del giorno successivo, si tengono tutte le urine emesse, senza esclusioni o dispersioni.

Le sostanze endogene (creatinina e cistatina C) hanno il limite di una procedura di utilizzo complicata ed evidentemente non adatta alla *routine* clinica.

La necessità di misurare direttamente il GFR si limita a determinate condizioni: estremi di età e/o di peso corporeo, gravi patologie muscolo-scheletriche, regimi dietetici estremi, stati con rapido cambiamento della funzionalità renale, terapie con farmaci nefrotossici. In tutti gli altri casi è disponibile la **stima del GFR**, che può essere calcolata agevolmente in base a età, sesso, etnia e creatininemia. L'equazione oggi più adoperata è quella nota come CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration*), che riflette meglio anche valori di GFR > 60 mL/min/1.73 m². Resta fondamentale che il metodo di misura della creatinina sia standardizzato e tracciabile al metodo di riferimento (diluizione isotopica e spettrometria di massa).



Marco Caputo (cprtmr@gmail.com)
Ospedale Classificato Villa Salus, Venezia Mestre

Accanto alla creatinina, è possibile oggi ricorrere anche al dosaggio della cistatina C, proteina di 13 kD di produzione endogena, ma indipendente dalla massa muscolare. È stata elaborata un'equazione analoga a quella che adopera la creatinina e ne è stato proposto l'impiego nella valutazione complessiva del GFR. Sembra che questo approccio "multimarker" possa dare informazioni aggiuntive in casi determinati.

È importante sapere che i valori del GFR calcolato non possono mai coincidere perfettamente con quelli di GFR misurato, in quanto rappresentano modelli di regolazione fisiologica differenti, anche se evidentemente collegati. Per mantenere l'analogia con il diabete, se eGFR è equiparabile alla glicemia, la misura della creatinina clearance (o della cistatina C) è omologabile a quella dell'emoglobina glicata.

Micro-albuminuria

Gli studi su pazienti con macro-albuminuria hanno dimostrato che riducendo l'albuminuria (sia con ACE-inibitori che con bloccanti del recettore dell'angiotensina II) si migliora l'outcome sia renale sia cardio-vascolare. L'effetto protettivo è proporzionale all'entità della riduzione dell'albuminuria. Nel caso della ricerca di micro-albuminuria nella popolazione diabetica risulterebbero soddisfatti tutti i 10 criteri di Wilson-Jungner (tabella) per valutare l'appropriatezza di uno screening di popolazione.

Criteri di Wilson-Jungner che giustificano lo screening di popolazione

- | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Si tratta di malattia a elevato impatto sul sistema sanitario 2. La storia naturale della malattia è ben conosciuta 3. La malattia è diagnosticabile precocemente 4. Un intervento precoce dà sicuri benefici 5. Esiste un esame adatto alla diagnosi precoce 6. L'esame è poco invasivo, con soglia ben definita 7. È ben conosciuto l'intervallo di misura 8. Il carico di lavoro aggiuntivo di un esame positivo è gestibile e accettabile 9. Il rischio dello screening, fisico e psicologico, non sopravanza i benefici 10. Screening e successivo intervento in caso di risultato positivo con favorevole rapporto costo/beneficio. |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Non tutte le micro-albuminurie progrediscono fino alla macro-proteinuria, però tutte le volte che la malattia progredisce si trova micro-albuminuria. L'**American Diabetes Association** raccomanda lo screening per micro-albuminuria:

- nei pazienti con DMT1: entro 5 anni dalla diagnosi e poi ogni anno;
- nei pazienti con DMT2 al momento della diagnosi e poi ogni anno.

Il dosaggio della micro-albuminuria, espresso come rapporto albumina/creatinina è molto semplice, disponibile anche su affidabile strumentazione POCT (*Point of care testing*) e poco costoso. Va tenuto presente che, data la variabilità dell'escrezione urinaria di albumina, **prima di assumere decisioni terapeutiche vanno registrati almeno due valori alterati, misurati sulle prime urine del mattino raccolte a distanza di 3-6 mesi** una dall'altra. Vanno inoltre sempre considerati, e adeguatamente esclusi, i **fattori interferenti**: sforzo fisico intenso entro le 24 h dalla raccolta del campione, infezioni sistemiche, febbre, scompenso cardiaco, iperglicemia marcata, gravidanza, ipertensione grave, infezioni urinarie, ematuria.

Un ultimo accenno all'**albumina glicata**, marcatore di più recente introduzione, su cui si è concentrato l'interesse degli studiosi specialmente in Estremo Oriente, la cui concentrazione sembra in relazione con il rischio di danno renale in corso di diabete, indipendentemente dalla positività degli altri marcatori, tra cui l'HbA1c.

Prognosi del rischio in base a micro-albuminuria e GFR (da KDIGO 2012)				Micro-albuminuria espressa come rapporto albumina/creatinina (ACR) in mg/g di creatinina su campioni <i>spot</i>			
				A1. Normale (< 30)	A2. Micro-albuminuria (30 – 300)	A3. Macro-albuminuria (> 300)	
Categorie GFR (mL/min/1.73 m ²)	G1	Normale o aumentata	≥ 90	●●●●● ●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	
	G2	Lievemente diminuita	60-89	●●●●● ●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	
	G3a	Da lievemente a moderatamente diminuita	45-59	●●●●● ●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	
	G3b	Da moderatamente a severamente diminuita	30-44	●●●●● ●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	
	G4	Severamente diminuita	15-29	●●●●● ●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	
	G5	Insufficienza renale terminale	< 15	●●●●● ●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	
				● basso rischio (in assenza di altri marcatori); ● rischio moderato; ● rischio alto; ● rischio altissimo			

In conclusione, l'inquadramento laboratoristico della nefropatia diabetica sembra oggi ben delineato e in grado di offrire un sostanziale contributo nella prevenzione e nel trattamento precoce di una condizione fino a poco tempo fa invariabilmente infausta. Tuttavia, **identificare presenza e stadio dell'insufficienza renale cronica non esime dall'accurata valutazione della causa eziologica della nefropatia, della sua estensione, del livello di funzionalità residua, delle comorbidità, delle complicanze della ridotta funzionalità renale o dei rischi di malattia cardio-vascolare per il singolo paziente.**

Bibliografia

1. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis in the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* [1983, 32: 64-78](#).
2. Toffaletti JG. Relationships and clinical utility of creatinine, cystatin C, eGFRs, GFRs, and clearances. *JALM* [2017, 2: 413-22](#).
3. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. WHO, Geneva: [1968](#).
4. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care* [2018, 41, suppl 1](#).
5. Peralta CA, Shlipak MG, Judd S, et al. Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality. *JAMA* [2011, 305: 1545-52](#).
6. Koga M, Kasayama S. Clinical impact of glycosylated albumin as another glycemic control marker. *Endocr J* [2010, 57: 751-62](#).
7. Nathan DM, McGee P, Steffes MW, et al. Relationship of glycosylated albumin to blood glucose and HbA1c values and to retinopathy, nephropathy, and cardiovascular outcomes in the DCCT/EDIC study. *Diabetes* [2014, 63: 282-90](#).