

L'esame delle urine: un up-date



Rudi Ravasio
A.O. Papa Giovanni XXIII Bergamo
Laboratorio Analisi Chimico cliniche



Ogni anno in Italia si effettuano circa 34 milioni di esami completi delle urine
(dati 2012)

Forse stiamo sbagliando qualcosa...

Ogni
delle

>500.000.000

rene e

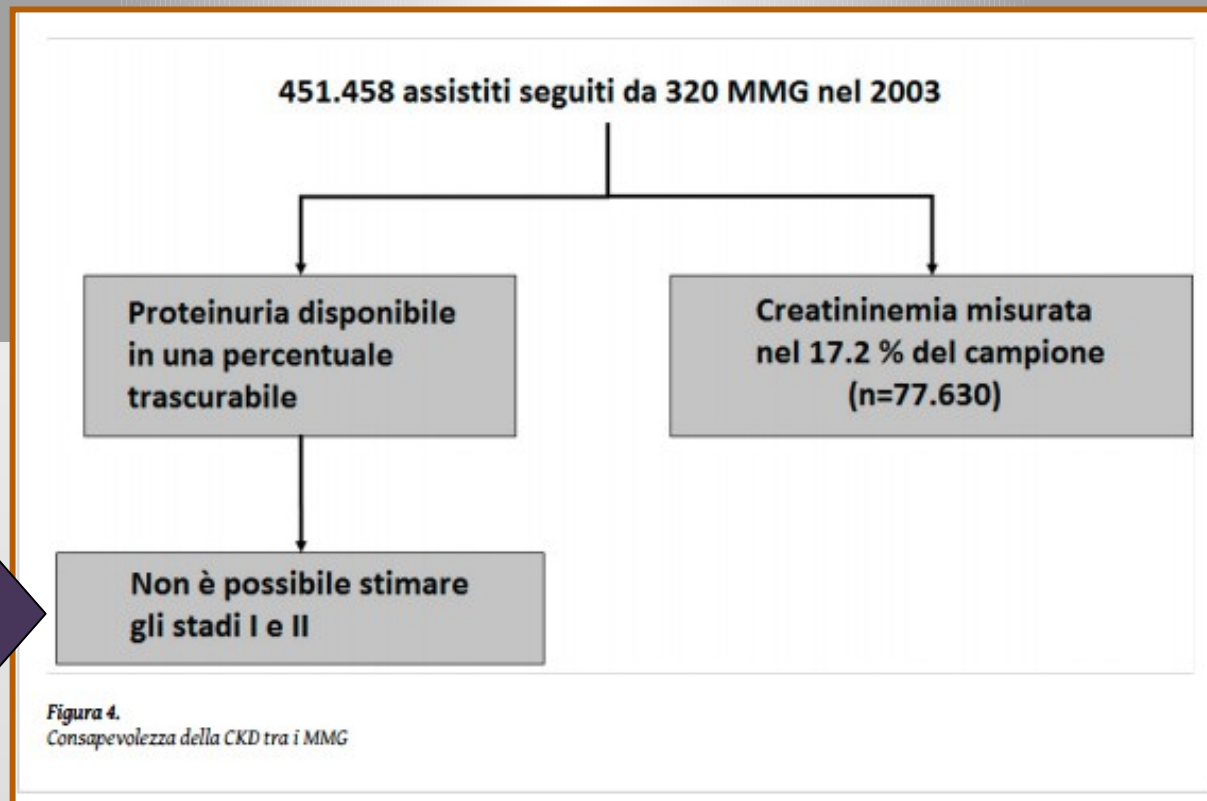
meno grave

Circa **50.0**

40.000 euro il costo annuale di un paziente dializzato

Nel prossimo decennio si stima che **8.000.000 (8 milioni)** di persone nel mondo avranno bisogno di dialisi e la spesa prevista è di **un trilione di dollari**

Scarsa consapevolezza da parte dei MMG



1.3 milioni di italiani con CKD negli stadi precoci

Referto fino al 27 aprile 2015



Azienda Ospedaliera
Papa Giovanni XXIII
Bergamo

Sistema Sanitario  Regione
Lombardia

Dipartimento di
Medicina di Laboratorio

Laboratorio di Analisi Chimico-Cliniche - Direttore: Alberto Crippa

Tel: 035.2675048 Fax: 035.2674924 E-Mail: bglab@hpg23.it

Prestazioni di Laboratorio

Mod1201RdULAB

Revisione N. 01 del 15.10.2003

SIG. **PROVA PROVA**

M D.Nascita 01-01-1970 Num. Ricovero RI:

Richiesta Interna: 0600655513 accettata 21-11-2014 ore 09:22 da **Laboratorio Analisi Chimico Cliniche**

Priorità: Normale **Reperto Analitico** con i risultati delle prestazioni completate e validate entro il 21-11-2014 ore 14:44

INFORMAZIONI PER L'UTENZA Questo documento non è un Referto, ma un semplice reperto analitico finalizzato a fornire al Medico Curante una informazione preliminare ed urgente sui risultati delle prestazioni richieste, come sono disponibili al momento della emissione; tutti i dati qui esposti hanno superato le fasi di "validazione" previste nelle procedure del Laboratorio. Il Referto firmato è disponibile con le modalità normalmente in uso. I dati personali raccolti per l'esecuzione di questi accertamenti sono usati solo per gli scopi sanitari/amministrativi connessi alle Prestazioni fornite.

Legenda dei Materiali: Sg-Sangue Intero; S-Siero; P-Plasma; U-Urina racc. estemporanea; dU-Urina racc. oraria; F-Feci; LCR-Liquor; Lq-Liquidi Vari

ANALISI / Esito	Risultato	Un. di Misura	Val. di Riferimento
-----------------	-----------	---------------	---------------------

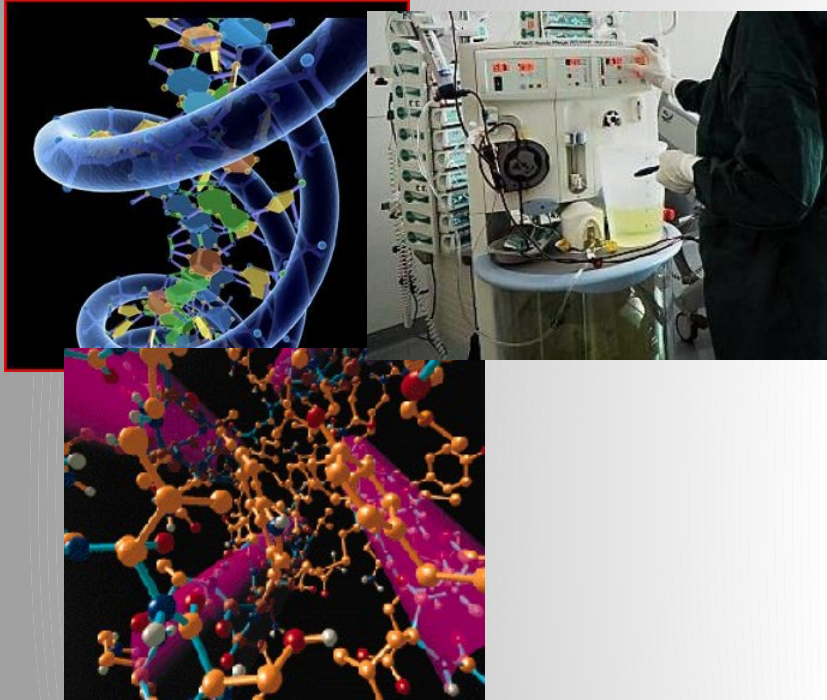
U - URINE ESAME CHIMICO-FISICO

pH	6,50		[4,50 - 6,50]
Glucosio	0	mg/dl	Assente
Albumina	0	mg/dl	[0 - 20]
Emoglobina	0,00	mg/dl	Assente
Corpi Chetonici	0	mg/dl	Assenti
Bilirubina	0,0	mg/dl	Assente
Urobilinogeno	0,2	mg/dl	[0,0 - 0,2]
Peso Specifico	1,005		[1,005 - 1,028]

U - URINE ESAME CITOFLUORIMETRICO DEL SEDIMENTO

Eritrociti	1	/mL	[0 - 10]
Leucociti	1	/mL	[0 - 20]
Batteri	2	/mL	[0 - 200]
Cellule Epiteliali	0	/mL	[0 - 20]

Armi a disposizione: 1- la diagnosi precoce



Con la genomica?
Con la proteomica?
Con la metabolomica?

In futuro

Attualmente
con un esame delle urine



2- Corretto percorso diagnostico



Raccolta campione idoneo

Quesito diagnostico specifico



Elevata competenza professionale
(microscopica, clinica)



Percorso analitico più appropriato
Integrazione di metodi/tecnologie

Referto commentato
Risposta al quesito
diagnostico
Ev. indicazioni per follow
up

U - URINE ESAME CHIMICO-FISICO			
Emoglobina	0,00	mg/dL	Assenti
Nitriti	ASSENTI		Assenti
Creatinina	62	mg/dL	>25]
Albumina/Creatinina	2	mg/g	
Val. di Riferimento: -10 Auspicabile - Tra 10 e 30 lievemente patologico - Tra 30 e 300 moderatamente patologico - >300 Patologico			
Proteina/Creatinina	32	mg/g	>200]
U - URINE ESAME CITOFLUORIMETRICO DEL SEDIMENTO			
Eritrociti	1	mcL	[0 - 10]
Leucociti	7	mcL	[0 - 20]
Batteri	173	mcL	[0 - 200]
Cellule Epiteliali	9	mcL	[0 - 20]
Conducibilità	11,2	mS/cm	[5,0 - 29,5]

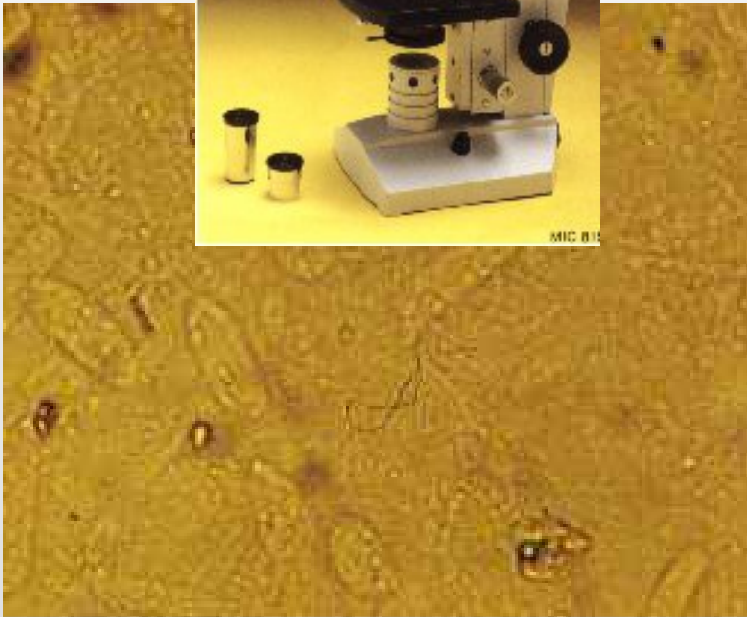
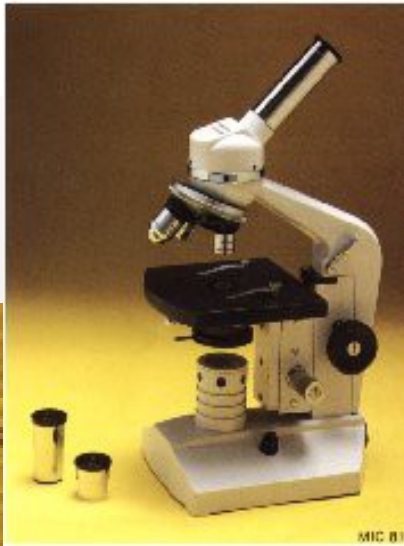
L'interpretazione dei risultati esposti al Referto è competenza del Medico Prescrittore/Curante.



si cambia direzione perché

- Evoluzione della qualità analitica e tecnologica
- Limiti delle strisce reattive
- Linea Guida emanata nel 2012 da KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) volta al miglioramento della gestione della malattia renale

L'evoluzione del profilo urinario



1830

Microscopia in campo chiaro



1970

Striscia reattiva

Fine anni 80
Automazione della chimica
secca



Prima fase di standardizzazione
dell'esame urine

Urine, la rivoluzione : l'automazione del sedimento



Microscopia intelligente

Citofluorimetria urinaria



Le urine come l'ematologia



Sistema integrato chimico-fisico/sedimento su minicatena

Impatto dell'introduzione dell'automazione del sedimento

- Standardizzazione delle procedure
- Abbattimento della imprecisione analitica
- Miglioramento dell'accuratezza analitica
- Eliminazione della fase di centrifugazione (analisi su urina nativa senza rischio di perdere degli elementi)
- Identificazione campioni non idonei (muco, cellule epiteliali squamose, spermatozoi, miceti)
- Conta degli elementi corpuscolati per microlitro

Refertazione valori quantitativi

Eritrociti	/ μ L	0-10
Leucociti	/ μ L	0-20
Batteri	/ μ L	0-200
Cellule Epiteliali	/ μ L	0-20

Come indicato da ECLM (European Urinalysis Guidelines)

**ANALIZZATORE
DIPSTICK**



**ANALIZZATORE
BIOCHIMICA**



**ANALIZZATORE
AUTOMATICO
SEDIMENTO**



**MICROSCOPIO CON
COLLEGAMENTO A
SOFTWARE**



**SOFTWARE
DEDICATO**

**L'automazione
migliora la
qualità e
libera risorse**

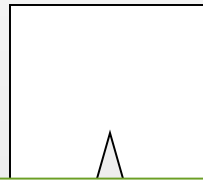
- Valori
- Apprendimento
- Richiesta di campione

**REPORTO
SENTATO**



Vantaggi dell'utilizzo dei sistemi integrati

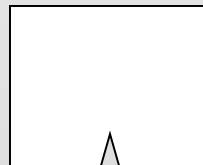
Informazioni ottenute con metodiche diverse



Compensazione dei limiti di ciascuna metodica



Analisi microscopica di un numero ridotto di campioni



Migliore qualità analitica





Sysmex UF-1000i

■ **ISTOGRAMMI VOLUMETRICI PER LA VALUTAZIONE DI EMAZIE E LEUCOCITI**

REVIEW
Validated

No. 8915494
19-01
07/25/2006 15:00:12

Main Cumulative Research1 Research2 Q-Flags Service

Analysis Parameters

RBC	2751.3 /uL	495.2 /HPF
WBC	278.5 /uL	50.1 /HPF
EC	40.1 /uL	7.2 /HPF
CAST	0.95 /uL	2.76 /LPF
BACT	19.6 /uL	2.0x10 ⁴ /mL

Flagging Parameters

X'TAL	
YLC	
SRC	+
Path.CAST	+
MUCUS	
SPERM	

Research Parameters

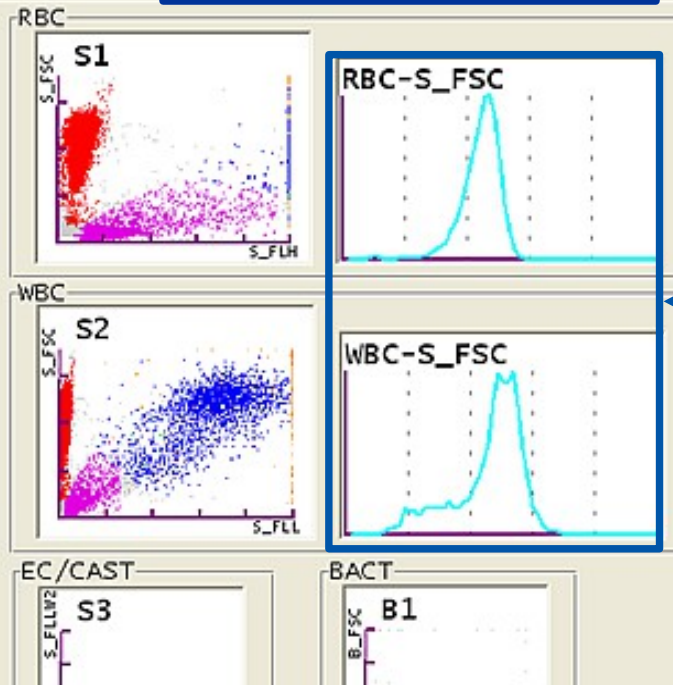
X'TAL	0.0 /uL
YLC	0.0 /uL
SRC	29.1 /uL
Path.CAST	0.59 /uL
MUCUS	0.00 /uL
SPERM	0.0 /uL
Cond.	12.0 mS/cm

Research Information

RBC : Isomorphic?
Cond. : RANK2
UTI : UTI?

REVIEW Comment

Universal



■ **INFORMAZIONI MORFOLOGICHE E SUGGERIMENTI UTILI ALL'APPROFONDIMENTO DIAGNOSTICO:**

- VALUTAZIONE MORFOLOGIA EMAZIE
- CONDUTTIVITA'
- SOSPETTO INFEZIONE URINARIA



Nuove opportunità

- Screening di campioni urinari per sospetta infezione delle vie urinarie
- Elevatissimo valore predittivo negativo nell'esclusione di IVU
- disponibilità del dato in tempo reale evitando esami di approfondimento o terapie antibiotiche inappropriate

European Urinalysis Guidelines

SUMMARY

54 *ECLM – European Urinalysis Group*

TABLE XXII. Detection principles and their limitations for multiple strips (modified from references 14 and 15).

Measurand	Measurement principle	False-negative results	False-positive results
-----------	-----------------------	------------------------	------------------------

Measurand	Measurement principle	False-negative results	False-positive results
Leukocytes (WBC)	Indoxyl esterase activity (granulocytes and macrophages; not present in lymphocytes)	Vitamin C (intake grams/day), protein > 5 g/L, glucose > 20 g/L, mucous specimen, cephalosporins, nitrofurantoin; mercuric salts, trypsin inhibitor, oxalate, 1% boric acid	Oxidizing detergents, formaldehyde (0.4 g/L), sodium azide, coloured urine (beet ingestion, bilirubinuria)
Bacteria (nitrate reductase positive)*	Nitrite detected with Griess's test (azo dye)	No vegetables in diet, short bladder incubation time, vitamin C, Gram-positive bacteria	Coloured urine, <i>in vitro</i> growth
Erythrocytes (RBC)	Pseudoperoxidase activity by the haem moiety of haemoglobin	High nitrite concentration, delayed examination, high density of urine, formaldehyde (0.5 g/L)	Microbial peroxidases, oxidizing detergents, hydrochloric acid
Albumin (protein)	Non-specific binding to indicator dye	Globulins, immunoglobulin light chains hardly detected; coloured urine	Alkaline urine (pH 9), quaternary ammonium detergents, chlorhexidine, polyvinylpyrrolidone (blood substitute)
Glucose	Glucose oxidase and peroxidase	Vitamin C, urinary tract infection	Oxidizing detergents, hydrochloric acid
Ketone bodies (acetoacetate; acetone)	Nitroprusside reaction (Legal's test)	Improper storage, beta-hydroxybutyrate not detected	Free sulphhydryl groups (e.g. captopril), coloured urines, L-dopa

Limiti delle strisce reattive: ematuria

Campioni analizzati	Revisioni microscopiche	
3618	totali	per incongruenza Hb/GR
	631 (17 % del totale)	487 (77 % delle revisioni)

	Falsi negativi	Falsi positivi
Dipstick vs microscopia ottica	194 (40 %)	20 (4%)
citofluorimetro vs microscopia ottica	37 (7,6 %)	236 (48%)

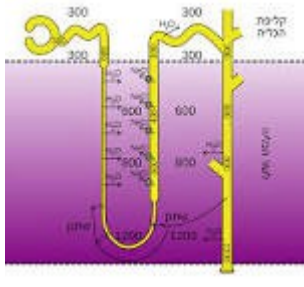
Considerazioni

- il dipstick non appare un buon sistema di screening per le ematurie e quindi non dovrebbe essere utilizzato come unico test per l'esame urine
- esistono ampi margini di miglioramento della specificità di UF1000 con uno stretto controllo della fase preanalitica
- necessari interventi educazionali continui per garantire campioni adeguatamente raccolti


Limiti delle strisce reattive: densità relativa

- Si misura basandosi sul **principio della dissociazione dei gruppi acidi** di un polielettrolita prodotta dagli ioni presenti nell'urine in presenza di un **indicatore di pH**
- Si tratta di un **misura indiretta influenzata dal pH** (sovrastima a pH acido e sottostima a pH alcalino) **e dal colore delle urine**





New entry: conduttività

- Parametro fornito in automatico dal **citofluorimetro**
- Misura la **capacità di condurre corrente elettrica** ed è proporzionale alla concentrazione degli ioni, ma non alla presenza di glucosio e proteine
- **Non è influenzato**  **H e dal colore delle urine**

• È espressione della diuresi renale, ossia la



- Si misura mediante il **viraggio di colore di miscele di indicatori** in grado di coprire un'ampiezza di pH da 4,5 a 9,0 con una **risoluzione pari a 0,5 unità**

- **Scarsa accuratezza**

- Il pH va misurato accuratamente **nelle situazioni in cui riveste importanza clinica** (acidosi tubulare renale) per valutare correttamente le cristallurie, per inquadrare le





Limiti delle strisce reattive: albumina

- **dosano unicamente l'albumina** con il metodo dell'errore proteico degli indicatori di pH
- **non rilevano la proteinuria di Bence Jones e le proteine tubulari**
- risultati falsi negativi con pH inferiore a 4 e falsi positivi con pH superiore a 8

Comparison of Several Methods for Semiquantitative Determination of Urinary Protein

William L. Gyure

Table 1. Method Responses to Various Urine Proteins

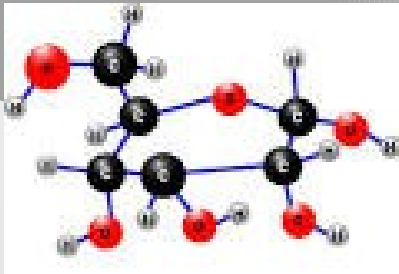
	Albumin (mg/liter)						
	0	50	100	150	200	1000	3000
Albustix	0	trace	trace	trace	+1	+2	+3
Chemstrip	0	trace	trace	+1	+1	+2	+2 to +3
Sulfosalicylic Acid	0	trace	+1	+1	+1	+2	+3

	γ -Globulin (mg/liter)			
	0	500	1000	2000
Albustix	0	trace	trace	trace
Chemstrip	0	0	0	0
Sulfosalicylic acid	0	+1	+2	+2

	Bence Jones proteins (mg/liter)		
	0	410	1500
Albustix	0	0	0
Chemstrip	0	0	0
Sulfosalicylic acid	0	+1	+2

Glucosio sì o no ??

Il dosaggio urinario non è più presente nelle linee guida per la diagnosi ed il monitoraggio della malattia diabetica (LG diabetologi: nessun riferimento a determinazione di glucosio nelle urine)



Utilità in alcune condizioni cliniche

- Bambini nei primi anni di vita
- valutazione della funzionalità del tubulo contorto prossimale

Dosaggio in chimica liquida su specifica richiesta
Creazione di profili specifici

Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION

reduction, exercise, and/or oral glucose-lowering agents. These individuals therefore do not require insulin. Other

The information that follows is based largely on the reports of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes (*Diabetes Care* 20:1183–1197, 1997, and *Diabetes Care* 26:3160–3167, 2003).

Abbreviations: FPG, fasting plasma glucose; GAD, glutamic acid decarboxylase; GCT, glucose challenge test; GDM, gestational diabetes mellitus; HNF, hepatocyte nuclear factor; IFG, impaired fasting glucose; IGT, impaired glucose tolerance; MODY, maturity-onset diabetes of the young; WHO, World Health Organization.

DOI: 10.2337/dc08-S055

© 2008 by the American Diabetes Association.

DIABETES CARE, VOLUME 31, SUPPLEMENT 1, JANUARY 2008

Table 2—Criteria for the diagnosis of diabetes

1. FPG \geq 126 mg/dl (7.0 mmol/l). Fasting is defined as no caloric intake for at least 8 h.*

OR
 2. Symptoms of hyperglycemia and a casual plasma glucose \geq 200 mg/dl (11.1 mmol/l). Casual is defined as any time of day without regard to time since last meal. The classic symptoms of hyperglycemia include polyuria, polydipsia, and unexplained weight loss.

OR
 3. 2-h plasma glucose \geq 200 mg/dl (11.1 mmol/l) during an OGTT. The test should be performed as described by the World Health Organization, using a glucose load containing the equivalent of 75 g anhydrous glucose dissolved in water.*
-

*In the absence of unequivocal hyperglycemia, these criteria should be confirmed by repeat testing on a different day.

Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus

David B. Sacks,^{1*} Mark Arnold,² George L. Bakris,³ David E. Bruns,⁴ Andrea Rita Horvath,⁵ M. Sue Kirkman,⁶
Ake Lernmark,⁷ Boyd E. Metzger,⁸ and David M. Nathan⁹

BACKGROUND: Multiple laboratory tests are used to diagnose and manage patients with diabetes mellitus. The quality of the scientific evidence supporting the use of these tests varies substantially.

APPROACH: An expert committee compiled evidence-

emic control is performed by self-monitoring of plasma or blood glucose with meters and by laboratory analysis of Hb A_{1c}. The potential roles of noninvasive glucose monitoring, genetic testing, and measurement of autoantibodies, urine albumin, insulin, proinsulin, C-peptide, and other analytes are addressed.

Urinary Glucose

1. USE

RECOMMENDATION: SEMIQUANTITATIVE URINE GLUCOSE TESTING IS NOT RECOMMENDED FOR ROUTINE CARE OF PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS B (low).

Semiquantitative urine glucose testing, once the hallmark of diabetes care in the home setting, has now been replaced by SMBG (see above). Semiquantitative urine glucose monitoring should be considered only for patients who are unable or refuse to perform SMBG, because the urine glucose concentration does not accurately reflect the plasma glucose concentration (147, 180). Notwithstanding these limitations, urine glucose monitoring is supported by the IDF in those situations in which blood glucose monitoring is not accessible or affordable, particularly in resource-poor settings (23).

Clinical Chemistry 57:6
e1–e47 (2011)

Corpi chetonici

- la presenza nelle urine è per lo più legata al digiuno
- non è utile come parte di un esame urine generale, ma in riferimento a specifiche popolazioni di pazienti e in specifiche condizioni cliniche (**abuso alcolico in emergenza, complicanze fetali nel post-termine**)
- **falsi negativi** sono determinati dal fatto che non viene rilevato l'acido β -idrossibutirrico

- risultati **falsi** Dosaggio su specifica richiesta
Creazione di profili specifici presenza di gruppi sulfidrilici, L-DOPA,



Bilirubina e urobilinogeno

rilevati nelle urine hanno perduto il loro significato, e la **letteratura scientifica concorda sulla insufficiente previsione del danno epatico** sulla base delle positività urinarie dei pigmenti.

Binder L, Smith D, Kupka T, et al. Failure of prediction of liver function test abnormalities with the urine urobilinogen and urine bilirubin assays. Arch Pathol Lab Med 1989;113:73-6.

Binder L, Smith D, Kupka T, et al. Abnormalities of urine urobilinogen and urine bilirubin assays and their relation to abnormal results of serum liver function tests. South Med J 1988 Oct; 81(10) :1229-32

OFFICIAL JOURNAL OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY



kidney

INTERNATIONAL
supplements



**KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of
Chronic Kidney Disease**

VOLUME 3 | ISSUE 1 | JANUARY 2013

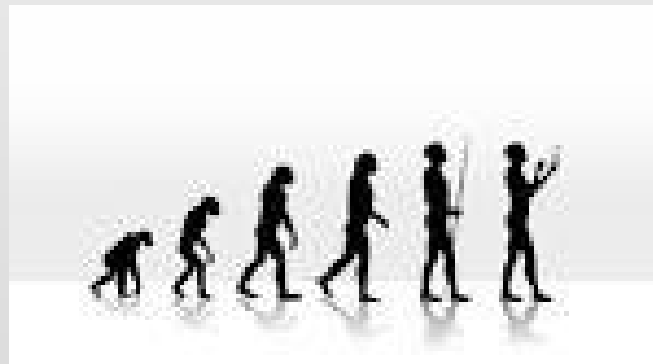
<http://www.kidney-international.org>

Clinical Chemistry 59:3
462–465 (2013)

Perspective

The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Guideline Update for Chronic Kidney Disease: Evolution not Revolution

Edmund J. Lamb,^{1*} Andrew S. Levey,² and Paul E. Stevens³





Scopo nuova Linea Guida

- Chiarire la **definizione** e la **classificazione** di **malattia renale cronica (CKD)**
- Fornire una **guida ragionata** per la gestione del paziente
- Richiamare l'attenzione dei laboratoristi per il **ruolo fondamentale che le indagini di laboratorio hanno nella individuazione della CKD**



Indicazioni KDIGO

- Considera **l'albumina** uno dei parametri **di danno renale** presente nella **definizione** e **classificazione** della malattia renale cronica
- Individua l'albuminuria come **esame di prima scelta** per la rilevazione della proteinuria
- Evidenzia come **l'albuminuria** e **la proteinuria** siano associate alla **mortalità cardiovascolare**

Livelli decisionali

Tabella 2

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.*

Valutazione prognostica della malattia renale cronica (CKD) mediante l'utilizzo delle classi di velocità di filtrazione glomerulare (GFR) e albuminuria.

I colori dal verde al rosso indicano un rischio di eventi avversi progressivamente maggiore. Verde: rischio basso (in assenza di altri marcatori di malattia renale, non si pone diagnosi di CKD); giallo: rischio moderatamente aumentato; arancione: rischio elevato; rosso: rischio molto elevato.

			Persistent albuminuria categories Description and range			
			A1	A2	A3	
			Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased	
			<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>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			

L' albumina assieme alla stima del filtrato glomerulare (GFR) è stata inserita nelle carte di rischio per la prognosi di malattia renale cronica

Rischio di progressione di malattia renale cronica (CKD) utilizzando le classi di velocità di filtrazione glomerulare (GFR) e di albuminuria.

I colori dal verde al rosso scuro indicano la necessità di livelli di attenzione progressivamente maggiori. I numeri all'interno dei rettangoli colorati indicano la frequenza suggerita per la rivalutazione del soggetto/paziente con la misura di GFR e albuminuria per consentire la riclassificazione del rischio.

				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90	1 if CKD	1	2
	G2	Mildly decreased	60–89	1 if CKD	1	2
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59	1	2	3
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44	2	3	3
	G4	Severely decreased	15–29	3	3	4+
	G5	Kidney failure	<15	4+	4+	4+

L'albuminuria assieme al GFR è utilizzata per valutare la progressione e il numero di controlli

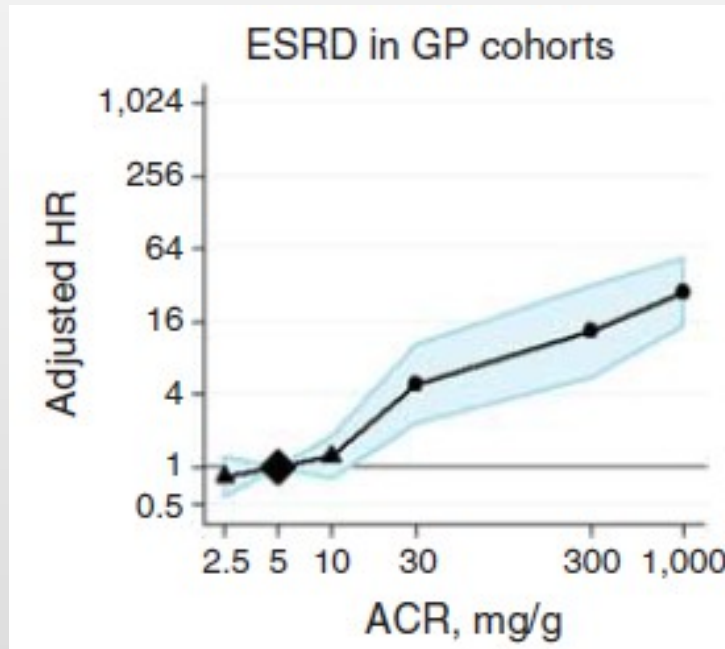
Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts

Ron T. Gansevoort¹, Kunihiro Matsushita², Marije van der Velde¹, Brad C. Astor², Mark Woodward³, Andrew S. Levey⁴, Paul E. de Jong¹, Josef Coresh² and the Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium

¹Department of Nephrology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands; ²Department of Epidemiology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland, USA; ³George Institute, University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia and ⁴Division of Nephrology, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts, USA

Kidney International (2011) **80**, 93–104

esiste un rischio continuo associato al valore di albuminuria



A 30 mg/g rischio 5 volte superiore

A 300 mg/g rischio 13 volte superiore

A 1000 mg/g rischio 28 volte superiore

Albuminuria and Estimated Glomerular Filtration Rate Independently Associate with Acute Kidney Injury

Morgan E. Grams,* Brad C. Astor,*† Lori D. Bash,† Kunihiro Matsushita,† Yaping Wang,‡ and Josef Coresh*†‡

J Am Soc Nephrol 21: 1757–1764, 2010

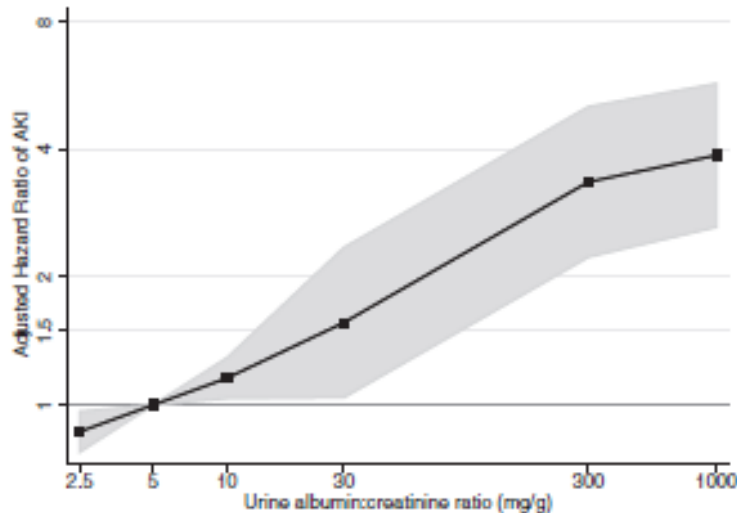


Figure 2. Relative hazard of AKI increases with increasing continuous UACR, adjusted for eGFR, age, gender, race, and cardiovascular risk factors. Linear spline model with a reference UACR of 5 mg/g and knots at 10, 30, and 300 mg/g UACR. The shaded area represents 95% CI. Cardiovascular risk factors include total cholesterol, presence of diabetes, prevalent cardiovascular disease, smoking status, and measured systolic BP.

esiste un rischio continuo associato al valore di albuminuria

Tra 11 e 30 mg/g rischio 1.9 volte superiore

Tra 30 e 299 mg/g rischio 2.2 volte superiore

> 300 mg/g rischio 4.8 volte superiore

Relation Between Kidney Function, Proteinuria, and Adverse Outcomes

Brenda R. Hemmelgarn, MD, PhD

Braden J. Manns, MD, MSc

Anita Lloyd, MSc

Matthew T. James, MD

Scott Klarenbach, MD, MSc

Robert R. Quinn, MD, PhD

Natasha Wiebe, MMath, PStat

Marcello Tonelli, MD, SM

for the Alberta Kidney Disease Network

Context The current staging system for chronic kidney disease is based primarily on estimated glomerular filtration rate (eGFR) with lower eGFR associated with higher risk of adverse outcomes. Although proteinuria is also associated with adverse outcomes, it is not used to refine risk estimates of adverse events in this current system.

Objective To determine the association between reduced GFR, proteinuria, and adverse clinical outcomes.

Design, Setting, and Participants Community-based cohort study with participants identified from a province-wide laboratory registry that includes eGFR and proteinuria measurements from Alberta, Canada, between 2002 and 2007. There were 920 985 adults who had at least 1 outpatient serum creatinine measurement and who did not require renal replacement treatment at baseline. Proteinuria was assessed by urine dipstick or albumin-creatinine ratio (ACR).

Conclusion The risks of mortality, myocardial infarction, and progression to kidney failure associated with a given level of eGFR are independently increased in patients with higher levels of proteinuria.

JAMA. 2010;303(5):423-429

www.jama.com

Sintesi delle novità contenute nelle raccomandazioni KDIGO 2012 relativamente al dosaggio della proteinuria

Utilizzare, in ordine di preferenza, ACR, PCR, strisce reattive

Utilizzare quale campione di scelta la prima minzione del mattino

Riportare sempre nel referto la concentrazione dell'albuminuria (o della proteinuria) accompagnata dal rapporto con la creatinina

Abbandonare i termini "micro- e macroalbuminuria"

Confermare i risultati positivi con l'impiego del primo campione di urina del mattino e con la misura in laboratorio

ACR, rapporto albumina/creatinina urinaria; PCR, rapporto proteine totali/creatinina urinaria.



ACR come metodo di 1^a scelta

- Perché è la **proteina più rappresentativa**
- Si dispone di un **maggior numero di evidenze** da studi clinici
- Presenta **caratteristiche analitiche adeguate** (maggiore sensibilità e specificità)
- E' attualmente in corso la standardizzazione per l'albumina urinaria

PCR come metodo di 1^a scelta nella popolazione pediatrica

- Le **evidenze** che legano l'albumina agli eventi avversi sono molto **meno numerose** rispetto a quelle che esistono per la popolazione adulta
- La **malattia renale nella popolazione pediatrica è molto meno spesso associata a cause glomerulari** e quindi è più probabile che nelle urine compaiano proteine diverse rispetto all'albumina



Perchè utilizzare 1° campione del mattino

- **Correla** meglio con la **raccolta delle 24 h**
- Presenta il **valore più basso di CV**
- E' un campione che **non risente delle variabili pre-analitiche** che potrebbero compromettere la sua misura specifica quali la postura e l'esercizio fisico



Cross sectional longitudinal study of spot morning urine protein:creatinine ratio, 24 hour urine protein excretion rate, glomerular filtration rate, and end stage renal failure in chronic renal disease in patients without diabetes

Piero Ruggenenti, Flavio Gaspari, Annalisa Perna, Giuseppe Remuzzi

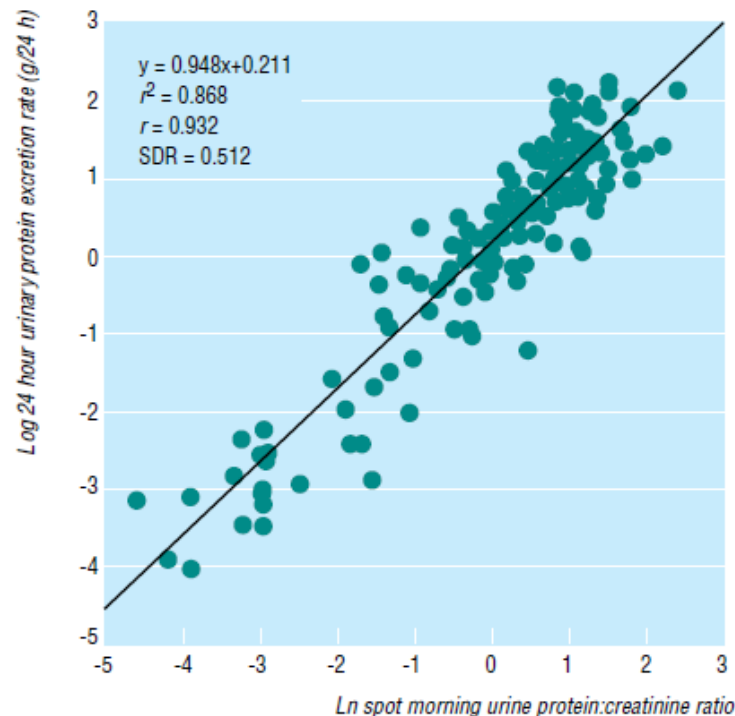


Fig 1 Correlation between Ln spot morning urine protein:creatinine ratio and log 24 hour urinary protein in 177 non-diabetic patients with chronic nephropathies and persistent clinical proteinuria, showing regression equation and line. r^2 =determination coefficient, r =correlation coefficient, SDR=ln SD of regression line

BMJ VOLUME 316 14 FEBRUARY 1998

Nuovo referto dal 28/04/2015

ANALISI / Esito	Risultato	Un. di Misura	Val. di Riferimento
U - URINE ESAME CHIMICO-FISICO			
Emoglobina	0,00	mg/dL	Assente
Nitriti	ASSENTI		Assenti
Creatinina	62	mg/dL	[>20]
Albumina/Creatinina	2	mg/g	
Val. di Riferimento: <10 Auspicabile - Tra 10 e 30 lievemente patologico - Tra 30 e 300 moderatamente patologico - >300 Patologico			
Proteine/Creatinina	32	mg/g	[<200]

U - URINE ESAME CITOFUORIMETRICO DEL SEDIMENTO

Eritrociti	1	/mcL	[0 - 10]
Leucociti	7	/mcL	[0 - 20]
Batteri	173	/mcL	[0 - 200]
Cellule Epiteliali	9	/mcL	[0 - 20]
Conducibilità	11,2	mS/cm	[5,0 - 29,5]

L'interpretazione dei risultati esposti sul Referto è competenza del Medico Prescrittore/Curante.



Striscia reattiva	Soggetti con valori > 20 mg/dL n = 2755	37976 campioni analizzati
ACR	Soggetti con valori > 30 mg/g n = 5189	+ 47 %
PCR	Soggetti con valori > 200 mg/g n = 6268	+ 56 %
2434 soggetti con albuminuria e 3513 con proteinuria non sono stati individuati dal dipstick		

4120
soggetti con ACR
tra
10 e 30 mg/g
(238 positivi al dipstick)



Soggetti che devono essere monitorati per aumentato rischio di sviluppare patologie renali e cardiovascolari (modifica stili di vita per ridurre albuminuria e rischio)

Età	Valori PCR in mg/g riferiti al 90° percentile	Valori ACR in mg/g riferiti al 90° percentile
Bambini fino a 2 anni (n = 228)	667	91
Soggetti dai 2 ai 18 anni (n = 1680)	191	17
Adulti dai 18 anni ai 65 (n = 14624)	145	8
Anziani dai 65 anni (n = 7027)	274	49

dU - CREATININA

dU - CREATININA	1,67	g/24h	
dU - CREATININA	14,7	mmol/24h	
Volume di Urina indicato nella Richiesta	1250	mL	

CLEARANCE della CREATININA 105,1 mL/min [80,0 - 160,0]

Dati utilizzati per il calcolo della Clearance: quantità di Urina 1250 ml raccolta in 24 ore; Peso: 72.500 Kg; Altezza: 180 cm
come dichiarati dal responsabile della raccolta dell'urina; una misura inaccurata o una errata segnalazione compromettono il risultato dell'analisi

S - CREATININA

S - Creatinina	1,00	mg/dL	[0,30 - 1,30]
S - Creatinina	88,4	mcmol/L	[26,5 - 114,9]

U - URINE ESAME CHIMICO-FISICO

Emoglobina	0,00	mg/dL	Assente
Nitriti	ASSENTI		Assenti
Creatinina	120	mg/dL	[>20]
Albumina/Creatinina	* 1828	mg/g	
Val. di Riferimento: <10 Auspicabile - Tra 10 e 30 lievemente patologico - Tra 30 e 300 moderatamente patologico - >300 Patologico			
Proteine/Creatinina	* 6625	mg/g	[<200]

J - URINE ESAME CITOFLUORIMETRICO DEL SEDIMENTO

Eritrociti	2	/mCL	[0 - 10]
Leucociti	16	/mCL	[0 - 20]
Batteri	5	/mCL	[0 - 200]
Cellule Epiteliali	13	/mCL	[0 - 20]
Conducibilità	8,8	mS/cm	[5,0 - 29,5]

Conclusioni



- Un **esame delle urine** ben fatto può costituire un **formidabile strumento di screening, diagnosi e prevenzione** delle malattie infettive e non infettive del rene e dell'apparato urinario
- È opportuno affidare ad esami più consoni ed utili la valutazione di aspetti metabolici non strettamente pertinenti
- **Conoscenza dei limiti e delle potenzialità tecnologiche**

L'esame chimico, morfologico e colturale delle urine: proposta di linea guida per una procedura standardizzata della fase preanalitica

Fabio Manoni¹, Alberta Caleffi², Gianluca Gessori³, Maria Grazia Alessio⁴, Giuseppe Lippi², Sara Valverde³, Cosimo Ottomano⁴, Maria Grazia Silvestri⁵, Piero Cappelletti⁶, Mauro Ercolin¹, Michele Schinella⁷, Graziella Sacconi⁸
per il Gruppo di Studio Intersocietario SIBioC-SIMeL Esame Urine

¹Servizio di Medicina di Laboratorio Interospedaliero Este-Monselice, PD

²Servizio di Medicina di Laboratorio, Ospedale Policlinico, Parma

³Servizio di Medicina di Laboratorio, Ospedale Civile, Chioggia, VE

⁴Servizio di Medicina di Laboratorio, Ospedali Riuniti, Bergamo

⁵Servizio di Medicina di Laboratorio, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

⁶Servizio di Medicina di Laboratorio, Ospedale S. Maria degli Angeli, Pordenone

⁷Servizio di Medicina di Laboratorio, Ospedale Civile, Rovereto, TN

⁸Servizio di Medicina di Laboratorio, Ospedale Civile, Bussolengo, VR

Regole da seguire per garantire un campione

- **Raccolta da mitto idoneo** (il mancato rispetto di questa norma basilare può comportare una falsa leucocituria e batteriuria, con un quadro simile a quello da infezione e conseguente rischio di approfondimenti o terapie inutili)
- **Rispetto dei tempi di esecuzione** (il tempo massimo accettabile tra la raccolta e l'analisi è di **4 ore**; 2 ore come target ottimale)
- **Rispetto del volume** (quantitativo di urina non inferiore a 5 ml per l'adulto e 3 ml per il bambino; unica eccezione sono i campioni provenienti dalla patologia neonatale)

**Grazie
alla Task force della
Linea analitica diagnostica urinaria**

