

Valutazione della proteinuria e della velocità di filtrazione glomerulare

Rosario Falanga

Medico di medicina generale
Polcenigo (PN)

Maria Linda Casagrande

Medico tirocinante, Caneva (PN)

Nella popolazione anziana la proteinuria e la ridotta velocità di filtrazione glomerulare sono utili indicatori di rischio di mortalità totale e cardiovascolare. Nella pratica clinica, e in modo particolare nel setting della medicina generale, possono essere prese in considerazione, in progetti di medicina di iniziativa, come semplici strumenti di screening per il loro valore prognostico

La proteinuria è definita come un'escrezione urinaria di proteine superiore a 150 mg al giorno ed è un classico segno di patologia renale; la sua presenza porta con sé importanti informazioni prognostiche.

Il test di screening per la ricerca di proteinuria è lo stick urinario, mentre per valutare l'entità dell'escrezione si utilizza una raccolta urinaria delle 24 ore. La lettura dello stick dà informazioni di tipo qualitativo, che possono essere così suddivise:

- "negativo";
- "tracce" (corrispondente approssimativamente a 10-20 mg/dL);
- "proteine 1+" (circa 30 mg/dL);
- "proteine 2+" (circa 100 mg/dL);
- "proteine 3+" (circa 300 mg/dL);
- "proteine 4+" (circa 1000 mg/dL).

La classificazione della proteinuria si basa sulle condizioni in grado di innescare la perdita proteica e sulla durata di tale fenomeno. In base a questi criteri possono essere definite tre categorie: proteinuria transitoria o intermittente, ortostatica e persistente.

■ **Proteinuria transitoria:** è la forma più comune, si riscontra nel 4% degli uomini e nel 7% delle donne a un singolo esame e scompare pressoché in tutti i soggetti alle successive valutazioni. La febbre o l'esercizio fisico possono essere responsabili di un incremento transitorio dell'escrezione di proteine.

■ **Proteinuria ortostatica:** si riscontra principalmente negli adolescenti; l'escrezione proteica di un individuo

aumenta in posizione eretta, ma è normale quando è disteso (inferiore a 50 mg per 8 ore).

■ **Proteinuria persistente:** indica in genere la presenza di malattia renale o sistemica, per esempio l'insufficienza cardiaca è spesso associata a moderata proteinuria. Altri pazienti con proteinuria possono avere una patologia glomerulare che può interessare primitivamente i glomeruli (glomerulopatia a lesioni minime, glomerulosclerosi segmentaria e focale o glomerulonefrite membranosa), oppure la causa può essere una malattia secondaria dei glomeruli conseguente a una patologia sistemica, per esempio il diabete (nefropatia diabetica).

In condizioni fisiologiche, ogni giorno vengono escreti meno di 20 mg di albumina; nel caso sia presente un'escrezione persistente con valori compresi tra 20 e 200 µg/min (equivalenti a circa 300 mg/die) si parla di microalbuminuria. L'albuminuria invece è l'escrezione persistente di albumina in quantità superiori a 300 mg/die. La microalbuminuria, oltre ad essere il reperto clinico più precoce di nefropatia diabetica, è anche un marker di insufficienza renale cronica non diabetica e un fattore di rischio cardiovascolare.

La proteinuria è un importante e indipendente predittore del rischio di mortalità totale e cardiovascolare sia in pazienti diabetici sia in non diabetici ed è segno di disfunzione del glomerulo e spesso il suo riscontro precede qualsiasi rilevabile declino

della filtrazione renale. La misura della proteinuria è importante per la stratificazione del rischio cardiovascolare e di quello di progressione dell'insufficienza renale cronica.

Oltre a essere un marker prognostico, la proteinuria in medicina cardiovascolare è considerata un target terapeutico: il miglioramento dei suoi livelli dipende dall'ottimale controllo di ipertensione arteriosa, diabete e iperlipidemia e dalla riduzione dell'introito di sodio e proteine.

■ Velocità di filtrazione glomerulare stimata

La velocità di filtrazione glomerulare (GFR) fornisce una misura del numero di nefroni funzionanti nel rene. Il normale valore di GFR dipende da età, sesso e indice di massa corporea (IMC) ed è circa 130 mL/min/1.73m² negli uomini e 120 mL/min/1.73m² nelle donne.

Una riduzione della velocità di filtrazione glomerulare può essere dovuta alla progressione di una patologia preesistente oppure allo sviluppo di un ulteriore problema, spesso reversibile, come una diminuzione della perfusione renale di tipo pre-renale, per esempio l'ipovolemia. Non c'è un'esatta correlazione tra la perdita di massa renale e la diminuzione della funzione renale, poiché il rene compensa mediante iperfiltrazione e/o aumento nel riassorbimento di soluti e acqua da parte dei nefroni ancora funzionanti.

Il metodo più comune per stimare la velocità di filtrazione glomerulare è l'utilizzo di equazioni basate sulla valutazione della concentrazione sierica di creatinina, come quella di Cockcroft-Gault (1976), oppure la forma abbreviata della Modification of Diet in Renal Disease Study Equation (MDRD, 1999).

Entrambe le formule consentono di evidenziare un filtrato glomerulare ridotto anche in pazienti con valori di creatinemia normali, ma con insufficienza renale cronica.

Nel primo caso è possibile calcolare la clearance della creatinina in pazienti con concentrazione di creatinina sierica stabile mediante la seguente formula:

$$CCr \text{ (mL/min)} = (140 - \text{età}) \times \text{peso corporeo (kg)} / Cr \text{ (mg/dL)} \times 72$$

L'equazione di Cockcroft-Gault prende in considerazione che la produzione di creatinina aumenta con l'aumentare del peso corporeo e diminuisce con l'aumentare dell'età. Se viene applicata alle donne è necessario moltiplicare per 0.85 - un fattore di correzione - poiché la massa muscolare è minore rispetto a quella degli uomini. Questa formula deve essere aggiustata per la superficie corporea, perché i risultati ottenuti siano confrontabili e perché in questo modo la sua accuratezza sia aumentata, soprattutto se applicata a soggetti con diminuita funzione renale.

La forma abbreviata dell'equazione MDRD Study è la seguente:

$$eGFR = 186,3 \times (\text{creatinina sierica}^{-1,154}) \times (\text{età}^{-0,203}) \times 1,212 \text{ (se afro-americano)} \times 0,742 \text{ (se donna)} \text{ ed è espressa in mL/min/1.73m}^2$$

Insufficienza renale cronica

L'insufficienza renale cronica è stata definita dalla National Kidney Foundation come "presenza di GFR <60 mL/min/1.73m² per tre o più mesi e classificata in 5 stadi, come riportato in *tabella 1*.

Gli stadi iniziali di insufficienza renale cronica sono definiti da una combinazione tra l'entità del danno renale (quantificato dosando l'albuminuria) e la diminuzione della funzione renale (mediante la misura della velocità di filtrazione glomerulare stimata, calcolata utilizzando la concentrazione sierica di creatinina).

Negli ultimi 20 anni l'incidenza e la prevalenza dell'insufficienza renale cronica sono aumentate drammaticamente. Negli Stati Uniti si è passati da circa 10.000 pazienti (stadio V) nel 1973 a circa 110.000 nel 2006.

In Italia la sua prevalenza in uno studio che ha preso in esame il database di Health Search (istituto di ricerca della Società Italiana di Medicina Generale) è stata stimata pari al 9.33% (11.93% delle donne, 6.49% degli uomini). Dai dati forniti da ISTAT, progetto CUORE e database Health Search-Thales, secondo il "Documento sulla gestione cronica del paziente ad alto rischio cardiovascolare in medicina generale", un medico di famiglia con una media di 1.000 assistiti, deve attendersi 150 pazienti con insufficienza renale cronica in III stadio.

È dimostrato che stadi iniziali di insufficienza renale cronica possono essere rilevati mediante esami di laboratorio e che interventi terapeutici messi in atto precocemente sono importanti nel rallentare o prevenire la progressione verso

l'insufficienza renale (stadio V) e le complicazioni ad essa associate. Sfortunatamente l'insufficienza renale cronica è di solito sottostimata e/o non adeguatamente trattata e ciò si traduce in una mancata opportunità nella prevenzione.

I pazienti con insufficienza renale cronica sono molto più spesso affetti da aterosclerosi e scompenso cardiaco e frequentemente muoiono per cause cardiovascolari piuttosto che in conseguenza della progressione del danno renale. Ciò è verosimilmente dovuto all'accelerazione del danno cardiovascolare presente tra gli individui affetti da insufficienza renale cronica.

L'evidenza che l'insufficienza renale lieve-moderata sia associata a una prognosi cardiovascolare avversa ha portato la National Kidney Foundation e l'American College of Cardiology/American Heart Association (AHA) a considerare questa patologia come rischio cardiovascolare equivalente.

Numerosi studi hanno dimostrato come l'insufficienza renale cronica sia di per sé un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di coronaropatia e più in generale di patologia cardiovascolare e sia associata a un elevato rischio di morte precoce per malattia cardiovascolare. Pertanto, pazienti con diminuita velocità di filtrazione glomerulare stimata dovrebbero essere considerati ad alto rischio di mortalità cardiovascolare e totale.

Tabella 1

Classificazione in stadi dell'insufficienza renale cronica

	Descrizione	GFR (ml/min/1.73 m ²)
Stadio I	Danno renale* con GFR normale o aumentata	>90
Stadio II	Danno renale* con lieve diminuzione della GFR	60-89
Stadio III	Moderato calo della GFR	30-59
Stadio IV	Severo calo della GFR	15-29
Stadio V	Insufficienza renale	<15

* Danno renale: albuminuria persistente, almeno per tre mesi

■ Studi italiani e discussione

È noto che la proteinuria e la ridotta funzione renale sono fattori predittivi indipendenti di mortalità totale e cardiovascolare. Sino ad ora però sono stati condotti pochi studi volti a rivelare il loro significato prognostico in una popolazione anziana italiana.

Presso la Clinica Medica I dell'Università di Padova è stato condotto uno studio con l'obiettivo di valutare il significato clinico della proteinuria e della velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR), calcolata con l'equazione MDRD, come fattori predittivi di mortalità totale e cardiovascolare nella popolazione anziana italiana.

Nel lavoro sono stati analizzati i dati che provenivano da soggetti anziani arruolati nello studio Pro.V.A. (Progetto Veneto Anziani), un progetto dell'Istituto di Medicina Interna dell'Università di Padova, con l'Asl n. 15 dell'Alta Padovana (Presidio Ospedaliero Camposampiero) e l'Asl n. 18 (Presidio Ospedaliero di Rovigo), con il patrocinio della Regione Veneto.

In 3.063 soggetti anziani di età ≥ 65 anni sono stati valutati la proteinuria, rilevata allo stick urinario, l'eGFR con la formula MDRD a quattro variabili e la loro associazione con la mortalità totale e cardiovascolare.

I soggetti dello studio sono stati osservati al basale e dopo per un periodo medio di 4,4 anni.

I risultati evidenziano che la proteinuria e la bassa eGFR sono predittori indipendenti di mortalità per tutte le cause e per cause cardiovascolari. I risultati ottenuti dimostrano chiaramente che la ridotta eGFR è un predittore indipendente di mortalità per tutte le cause e per cause cardiovascolari anche dopo avere aggiustato i numerosi fattori ad essa normalmente associati in una popolazione anziana, ovvero età, sesso, scolarità, condizione socio-economica, fumo, attività fisica, IMC, colesterolo LDL e HDL, albumina, acido urico, ipertensione arteriosa e diabete.

Anche dopo avere aggiustato i dati ottenuti per la proteinuria, la ridotta eGFR rimaneva un predittore significativo di mortalità per tutte le cause. Ciò è particolarmente interessante, sia perché la proteinuria è di per sé un fattore di rischio indipendente per la mortalità sia perché numerosi studi volti ad analizzare la relazione tra la presenza di alterata funzionalità renale e mortalità non avevano a disposizione il dato della proteinuria.

In un altro studio su una popolazione anziana italiana (studio InChianti) la proteinuria non era un predittore significativo di mortalità, probabilmente perché in questa popolazione è stata riscontrata una bassa prevalenza di soggetti con proteinuria rispetto ai soggetti dello studio di Padova (5,7% vs 27,4%). D'altro canto, il fatto che nello studio Pro.V.A. la proteinuria risultasse predittore indipendente di mortalità per tutte le cause è di particolare interesse, poiché si basa semplicemente su una rilevazione mediante stick urinario (per questo motivo il suo valore potrebbe anche essere sottostimato) e in secondo luogo perché in letteratura solo pochi studi hanno analizzato il problema in una popolazione di soggetti anziani.

Saranno ovviamente necessari ulteriori ricerche per approfondire questa tematica.

L'elevata mortalità cardiovascolare associata alla ridotta eGFR potrebbe essere la conseguenza dell'associazione di diversi fattori di rischio cardiovascolare presenti in questi soggetti.

L'alterata funzionalità renale è infatti di frequente associata a:

- condizioni pro-ossidanti, come il diabete, l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia e l'invecchiamento;
- situazioni di stress ossidativo, ovvero la presenza di alti livelli di LDL ossidate;
- presenza di un persistente stato infiammatorio di basso grado, il quale porta ad aumentati livelli di proteine di fase acuta, citochine e molecole di adesione. Questo stato infiammatorio, attraverso la di-

sfunzione endoteliale, l'aterosclerosi e il danno renale promuove sia il deterioramento della funzionalità renale sia la mortalità cardiovascolare.

Inoltre nello studio Pro.V.A., i soggetti con più bassa eGFR avevano più alti livelli sierici di acido urico, marcatore di diminuita funzionalità renale. Studi recenti suggeriscono però che l'acido urico potrebbe essere anche un fattore di rischio indipendente sia di patologia cardiovascolare sia renale, poiché esso stimola la proliferazione delle cellule muscolari lisce vasali e conduce a disfunzione endoteliale.

■ Conclusioni

Nella pratica clinica quindi, specie nel setting della medicina generale, la velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) con l'equazione dello studio MDRD e un semplice stick delle urine per verificare la presenza di proteinuria, possono essere presi in considerazione:

- per progetti di medicina d'iniziativa, come semplici strumenti di screening nella popolazione anziana, per il loro valore prognostico nella valutazione del rischio di mortalità per tutte le cause e per le cause cardiovascolari associate ad un'alterata funzionalità renale;
- per l'identificazione dei pazienti a rischio di insufficienza renale cronica (IRC) negli stadi precoci;
- per valutare e instaurare un precoce e aggressivo intervento terapeutico e/o l'eventuale intervento di una consulenza specialistica, importante a rallentare o prevenire la progressione verso una insufficienza renale grave e le complicanze ad essa associate;
- per misurare il controllo dei fattori di rischio delle malattie cardiovascolari, come indicatore di esito;
- per monitorare e ottimizzare la terapia, come target terapeutico, in quando il miglioramento di questi parametri dipende dall'ottimale controllo di ipertensione arteriosa, diabete e iperlipemia e dalla riduzione dell'introito di sodio e proteine.

BIBLIOGRAFIA

- Agrawal V et al. Cardiovascular implications of proteinuria: an indicator of chronic kidney disease. *Nat Rev Cardiol* 2009; 6: 301-11.
- Antman EM et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction, executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004; 110: 588.
- Cachofeiro V et al. Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Kidney Int* 2008; 74 (suppl 111): S4-S9.
- Campo S, Alecci U. Insufficienza renale cronica (dallo stadio I al III): cosa fare? *MeDia* 2009; 9: 172-82.
- Corti MC et al. The effect of cardiovascular and osteoarticular diseases on disability in older Italian men and women: rationale, design, and sample characteristics of the Progetto Veneto Anziani (PRO.VA.) Study. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1535-40.
- Cockcroft DW et al. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31.
- Danieli G, Pomponio G. Quesiti di background n. 1. Come viene valutata l'escrezione urinaria di proteine? In: Il metodo clinico rivisitato. Danieli G e Pomponio G eds Springer, Milano, 2006, p 127.
- Denker BM, Brenner BM. Iperazotemia e alterazioni urinarie. In: Principi di Medicina Interna. Harrison (16° edizione), eds McGraw-Hill, New York-Milano 2005; Vol I, p 291.
- Deo R et al. Kidney dysfunction and fatal cardiovascular disease - an association independent of atherosclerotic events: results from the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) study. *Am Heart J* 2008; 155: 62-68.
- Feig DI et al. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008; 359: 1811-21.
- Hsu CY et al. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up. *Arch Int Med* 2009; 169: 342-50.
- K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *An J Kidney Dis* 2002; 39: S1.
- Lamb E et al. How should proteinuria be detected and measured? *Annals of Clinical Biochemistry* 2009; 46: 205-17.
- Levey AS et al. Using standardized serum creatinine values in the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 145: 247.
- Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int* 1990; 38: 167.
- Maaravi Y et al. Glomerular filtration rate estimation and mortality in an elderly population. *QJM* 2007; 100: 441-9.
- Manjunath G et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney International* 2003; 63: 1121-9.
- Minutolo R et al. Detection and awareness of moderate to advanced CKD by primary care practitioners: a cross sectional study from Italy. *Am J Kidney Diseases* 2008; 52: 444-53.
- Moe S et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease; improving global outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089-2110.
- Obrador GT, Pereira BJ, Kausz AT. Chronic kidney disease in the United States: an underrecognized problem. *Semin Nephrol* 2002; 22: 441.
- Pizzarelli F et al. Predictivity of surviva according to different equations for estimating renal function in community-dwelling elderly subjects. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1197-1205.
- Stevens LA, Levey AS. Measurement of kidney function. In: Medical Clinics of North America, Singh, AK, (Ed), W.B. Saunders, Philadelphia 2005, p 457.
- Singh AK, Brenner BM. Dialisi nel trattamento dell'insufficienza renale. In: Principi di Medicina Interna. Harrison (16° edizione), eds McGraw-Hill, New York-Milano, 2005; Vol II, pp 1875-1905.
- Roderick PJ, Atkins RJ, Smeeth L et al. CKD and Mortality Risk in Older People: A Community-Based Population Study in the United Kingdom. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 950-60.
- Samak MJ, Levey AS, Schoolwert AC et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the AHA councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology and epidemiology and prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154.
- Simg. Gestione cronica del paziente ad alto rischio cardiovascolare in medicina generale. www.simg.it.
- Perkovic V et al. The relationship between proteinuria and coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2008; 5: e207.