

Indagine conoscitiva sulla determinazione quantitativa della albumina nelle urine nei laboratori italiani

Maria Stella Graziani¹, Claudia Lo Cascio¹, Anna Lucia Caldini², Franco Ghiara³, Benedetta Salvadori², Sandra Secchiero⁴, Roberto Testa⁵, Andrea Mosca⁶ per il Gruppo di Studio Intersocietario Diabete Mellito

¹Laboratorio di Analisi Chimico Cliniche ed Ematologiche, Ospedale Civile Maggiore, Azienda Ospedaliera di Verona

²Laboratorio Generale DAI Diagnostica di Laboratorio, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

³Laboratorio Analisi AUSL 3, Genova

⁴Centro di Ricerca Biomedica, Castelfranco Veneto (TV)

⁵Unità Operativa di Diabetologia, Dipartimento Ricerche INRCA-IRCCS, Ancona

⁶Centro Interdipartimentale per la Riferibilità Metrologica in Medicina di Laboratorio (CIRME), Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biomediche, Università degli Studi, Milano

ABSTRACT

National survey on quantitative measurement of albumin in urine. The quantitative measurement of urinary albumin is a key-point in the management of diabetic patients. However, standardization of this assay is still lacking. In order to investigate this aspect, a survey has been performed among Italian laboratories. A questionnaire with 21 questions has been distributed to the members of two Italian Societies (SIBioC and SIMeL) and to the participants to an EQAS. Questions concerned the main preanalytical, analytical and postanalytical aspects. We collected 153 questionnaires. The mostly used specimen to measure albumin in urine was the 24 h sample (56%), followed by the spot sample (18%), and the timely-collected sample (8%). The turbidimetric methods were used by the majority of laboratories (55%) followed by the nephelometric ones (39%). IQC procedures are adopted by 85% of laboratories, while EQAS are performed only by a minority (28%). A great variety of units were used. 37% of the participants reported 24 h excretion mass, 32% concentration in terms of mass per volume of urine, 22% ratio to urinary creatinine and 11% excretion mass per min. Different units such as μg , mg, dL, L, mol were reported within the same category of report. Only for 36% of the participants the decision limits for urinary albumin were found in agreement with the recommendations of the American Diabetes Association. From the data we have collected it is evident that only a minority of laboratories follow the current recommendations on the measurement of urinary albumin. An information and education campaign is strongly needed.

RAZIONALE DELLO STUDIO

L'escrezione urinaria di albumina è un parametro cardine nel monitoraggio del paziente diabetico e la sua determinazione periodica viene consigliata nelle linee guida internazionali e nazionali al fine di evidenziare l'insorgere della nefropatia diabetica nei suoi stadi precoci, stadi nei quali l'insufficienza renale è ancora reversibile e suscettibile di trattamento farmacologico (1-3). In particolare, il passaggio da "microalbuminuria" a "macroalbuminuria" aumenta la probabilità di progressione verso l'insufficienza renale cronica (1). Anche dopo l'istituzione della terapia, la misura della escrezione renale di albumina può essere utile per valutare l'efficacia della terapia o l'eventuale progressione del danno renale (1). La "microalbuminuria" è inoltre considerata un fattore di rischio cardiovascolare sia per i pazienti diabetici che per quelli non diabetici (4).

Le raccomandazioni e le linee guida dell'American Diabetes Association (ADA) (1,2) che sono anche tradotte in italiano a cura della Associazione Medici Diabetologici (3), possono essere così riassunte:

- è necessario eseguire la determinazione della albumina nelle urine almeno annualmente nei pazienti

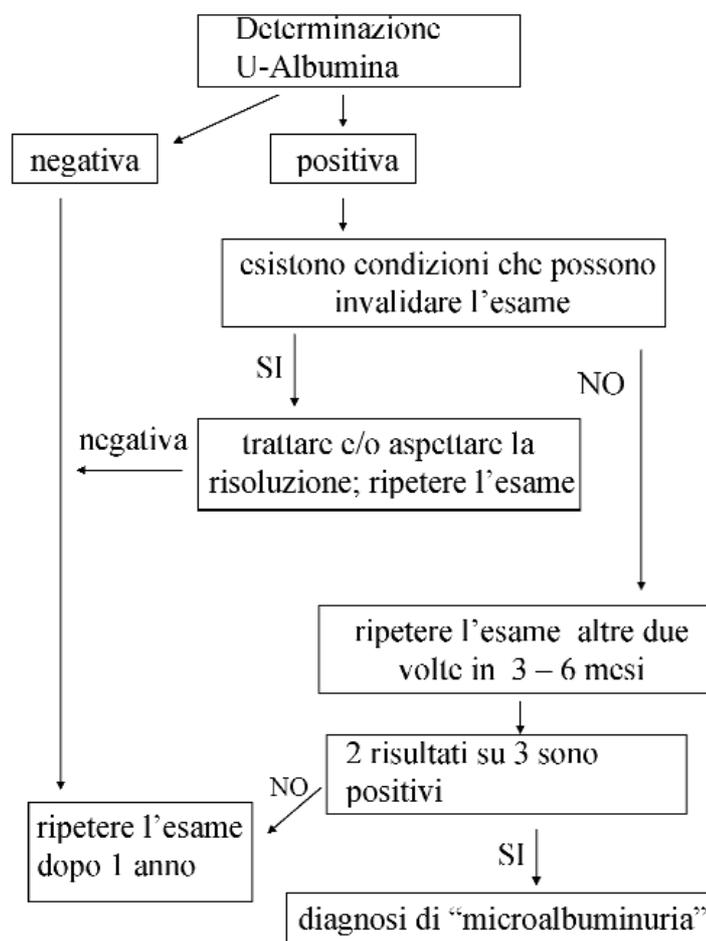
- con diabete di tipo 1 con diagnosi da più di 5 anni, in tutti i pazienti con diabete di tipo 2 e in gravidanza;
- il campione da preferire è il campione "spot" (meglio se il primo del mattino) nel quale vengano simultaneamente misurate albumina e creatinina. Altri campioni utilizzabili sono la raccolta delle 24 ore ed il campione temporizzato del riposo notturno;
- il valore decisionale del rapporto albumina/creatinina è $30 \mu\text{g}/\text{mg}$ creatinina ($3,4 \text{ mg}/\text{mmol}$ creatinina). Nella Tabella 1 sono riportati i livelli decisionali dell'escrezione di albumina, espressi anche per gli altri tipi di campione/raccolta;
- almeno due determinazioni di albuminuria su tre (eseguite in un periodo di 3-6 mesi) devono superare i valori soglia perché il paziente sia considerato albuminurico;
- alcune condizioni inducono un aumento della escrezione di albumina: recente intenso esercizio fisico, infezioni, febbre, scompenso cardiaco, iperglicemia marcata, ipertensione marcata, batteriuria, ematuria. L'ADA riporta anche un algoritmo decisionale da applicare nello screening dei pazienti (Figura 1).

La concentrazione della albumina urinaria nei pazienti diabetici è quindi una misura sulla quale si basano

Tabella 1

Livelli decisionali per albumina urinaria (mod. da rif. 1)

	Campione "spot"	Campione 24 ore	Campione temporizzato
Unità di misura	$\mu\text{g}/\text{mg}$ creatinina (mg/mmol creatinina)	$\text{mg}/24$ h	$\mu\text{g}/\text{min}$
Fisiologica	<30 (<3,4)	<30	<20
"Microalbuminuria"	30 - 299 (3,4 - 33,9)	30 - 299	20 - 199
"Macroalbuminuria"	>300 (>34,0)	>300	>200

**Figura 1**

Algoritmo di screening per albuminuria (mod. da rif. 1).

importanti decisioni cliniche; ne consegue che in laboratorio il controllo delle fasi preanalitica, analitica e postanalitica deve essere il più attento possibile, pena la produzione di dati non solo inutili ma probabilmente anche fuorvianti. A queste considerazioni è necessario aggiungere che in laboratorio perviene un numero solitamente elevato di queste richieste, poiché la determinazione deve essere eseguita periodicamente su tutta la popolazione diabetica. A fronte della rilevanza clinica, la standardizzazione della determinazione è carente ed esistono scarse raccomandazioni in merito. Le raccomanda-

zioni ADA non considerano questo aspetto e suggeriscono come possibile l'utilizzo di strisce reattive come test di screening qualora la misura in laboratorio non fosse facilmente disponibile (1). Anche il Working Group della IFCC non ha al momento ancora emanato alcuna precisa indicazione in merito, ma solo segnalato che questo è un tema da affrontare (5). L'ADA ha avallato alcuni anni fa una linea guida sulle caratteristiche analitiche che gli esami di laboratorio per la diagnosi e il trattamento del paziente diabetico dovrebbero avere (6). Relativamente alla determinazione della "microalbumina" veniva racco-

mandato un CV analitico <15%, derivato da una variabilità biologica intraindividuale del rapporto albumina/creatinina pari al 39%; tale raccomandazione è peraltro fornita con un livello di evidenza basso (6).

Per approfondire il problema ed ottenere informazioni aggiornate sullo stato dell'arte, il Gruppo di Studio Intersocietario Diabete Mellito ha avviato una indagine conoscitiva nei laboratori italiani. Scopo di questo documento è la presentazione e la discussione dei dati pervenuti. Le risposte sono valutate in rapporto alle raccomandazioni ADA ed ai risultati del Programma di VEQ condotto dal Centro di Ricerca Biomedica di Castelfranco Veneto.

MATERIALI E METODI

E' stato preparato un questionario contenente 21 domande (Figura 2). Esse riguardavano aspetti preanalitici (tipo di campione), analitici (metodo e reagenti utilizzati, strumentazione, controllo di qualità) e postanalitici (unità di misura, valori di riferimento, protocolli diagnostici applicati). Il questionario è stato pubblicato sui siti delle due Società Scientifiche coinvolte (SIBioC e SIMeL) ed è pervenuto ai singoli laboratori tramite le organizzazioni di VEQ. Le risposte, pervenute via fax, sono state raccolte in un database Access e quindi elaborate.

RISULTATI

Sono pervenuti 153 questionari il cui numero corrisponde a quello di circa il 10% dei laboratori ospedalieri italiani. Considerate le modalità di diffusione del questionario non abbiamo dati precisi sul numero di questionari recapitati, né sul numero di laboratori raggiunto, ed è quindi impossibile fornire la percentuale di laboratori che hanno risposto. La distribuzione sul territorio nazionale delle risposte ricevute è stata la seguente: 47% Nord Italia, 38% Centro e 14% Sud.

Per quanto riguarda le tipologie di campione utilizzate, quella prevalente è il campione 24 ore, utilizzato da circa la metà dei partecipanti (43%), mentre il 30% utilizza il campione estemporaneo. Una percentuale non piccola (16%) utilizza più tipologie. La modalità di conservazione è suddivisa ugualmente fra temperatura ambiente e 4 °C.

Relativamente ai metodi utilizzati, abbiamo rilevato che più della metà dei laboratori (55%) utilizza il metodo turbidimetrico, mentre il metodo nefelometrico è utilizzato dal 39%. Il metodo turbidimetrico è prevalentemente utilizzato su piattaforme di chimica clinica multicanale. Solo l'85% dei laboratori dichiara di seguire procedure di CQI ed una percentuale ancora minore (60%) esegue il controllo ad ogni seduta analitica. Il rimanente esegue il controllo a cadenze diverse, ad esempio in corrispondenza della calibrazione; quest'ultima modalità è seguita dal 19% dei laboratori. Sempre relativamente alle procedure di CQI, è interessante segnalare che solo una piccola percentuale (21%) utilizza un controllo diverso da quello fornito dalla ditta produttrice dei reagenti. Una percentuale importante di questi (63%) utilizza il prodot-

to di uno stesso fornitore. Solo il 28% dei laboratori coinvolti nell'indagine partecipa a programmi VEQ; di questi la maggioranza (61%) aderisce al programma del Centro di Ricerca Biomedica della Regione Veneto.

Esiste una importante variabilità nelle modalità di espressione del risultato. La maggioranza utilizza l'espressione della concentrazione della albumina nelle 24 ore (33%); un numero molto simile di laboratori dichiara di esprimere la concentrazione di albumina per volume (29%). Seguono poi l'espressione in rapporto alla escrezione di creatinina (15%) ed infine la concentrazione per minuto (9%). Esiste poi un certo numero di laboratori (14%) che è in grado di esprimere il risultato in più modalità. Altrettanta variabilità si osserva nelle unità di misura adottate (mg, µg, dL, L, mmol) e nei valori di riferimento. E' infine da segnalare che in un preoccupante 34% dei laboratori si nota incongruenza tra tipologia di campione richiesto, modalità di espressione dei risultati, unità di misura e valori di riferimento adottati.

Per quanto riguarda la condivisione di protocolli fra clinici, diabetologi e laboratorio per la diagnosi di "microalbuminuria", poco meno di un terzo dei laboratori (27%) ne dichiara l'esistenza; peraltro solo in una piccola percentuale di casi (solo il 7%) queste raccomandazioni seguono le indicazioni ADA.

Nella Tabella 2 e nella Figura 2 sono riportati i dati della VEQ del Centro di Ricerca Biomedica di Castelfranco Veneto relativamente alla precisione e al bias dei metodi di determinazione dell'albumina urinaria. Mentre i diversi metodi nefelometrici hanno CV abbastanza simili tra loro, quelli turbidimetrici variano da 4,2% a 7,9%. Per quanto riguarda il bias (Figura 2) i metodi nefelometrici nel loro complesso presentano un bias più contenuto, mentre tra i metodi turbidimetrici troviamo sistemi analitici con bias ridotti e sistemi con bias più elevati (oltre il 10%).

DISCUSSIONE

La valutazione delle risposte pervenute è stata effettuata sulla base della loro aderenza alle raccomandazioni ADA. Il "position statement" dell'ADA sulla nefropatia diabetica è stato pubblicato nel 2004 (1); le raccomandazioni degli anni seguenti, inclusa quella del 2007 (2), hanno ribadito le indicazioni là espresse (Tabella 1 e Figura 1). Complessivamente si può affermare che i comportamenti nella determinazione della albumina urinaria nel campione di laboratori italiani esaminato sono solo in piccola parte in linea con queste raccomandazioni, pur essendo queste ultime abbastanza consolidate. Il mancato adeguamento alle raccomandazioni include: l'utilizzo prevalente (43%) della raccolta delle 24 ore (pur se la percentuale dei laboratori che utilizza campione "spot" non è trascurabile, attestandosi sul 30%), la difformità delle unità di misura impiegate e soprattutto i livelli decisionali. La preferenza accordata all'impiego del campione di 24 ore risulta difficile da comprendere ed è forse spiegabile solo con la resistenza ad abbandonare abitudini inveterate. Infatti, è noto come tale raccolta risulti fastidiosa per il paziente e sia nel contempo anche

Gruppo di Studio Intersocietario sul Diabete Mellito SIBIOC-SIMEL
(indagine microalbuminuria)

Richiesta ed utilizzo del test

1. Esiste nel Laboratorio di appartenenza un protocollo diagnostico per l'effettuazione della determinazione della microalbuminuria concordato con il Servizio di Diabetologia e/o altre Strutture cliniche di riferimento territoriale e/o ospedaliero?

- SI
 NO

2. In assenza di un protocollo concordato coi clinici eseguite comunque la determinazione della microalbuminuria?

- SI
 NO

3. Viene fornito ai pazienti esterni un modulo con la spiegazione sulle modalità di raccolta e conservazione del campione?

- SI
 NO

Metodica e reagenti

4. Principio del metodo:

- Immunoelometrico
 Immunoturbidimetrico
 Colorimetrico
 RIA
 Chimica secca
 Altro (specificare):.....

5. Ditta produttrice del reagente:.....

6. Strumento:.....

7. Ditta produttrice dello strumento:.....

Refertazione

8. Come viene espresso il risultato?

- mg/mmol creatinina
 mg/g creatinina
 µg/µmol
 mg/24h
 µg/ml

9. Con quale/i intervallo/i di riferimento?.....

10. Se il campione di urina non risponde ai criteri di raccolta richiesti viene analizzato ugualmente?

- SI, sempre
 SI in questi casi:.....
 NO, mai
 NO in questi casi:.....

11. Se SI come viene refertato?.....

Tipo di campione analizzato

12. Quanti campioni di urina vengono richiesti alla diagnosi?.....

13. A quale intervallo di tempo l'uno dall'altro?.....

14. Che tipo di campione di urina viene richiesto?

- Raccolta delle 24 h
 Raccolta di 9 ore notturne
 Campione spot 2ª minzione del mattino
 Estemporaneo non specificato

15. Che tipo di conservazione del campione viene richiesta?

- + 4°C
 - 20°C
 temperatura ambiente

Controlli di Qualità

16. Viene eseguito un Controllo Interno di Qualità?

- SI NO

17. Se SI: Ditta Produttrice.....

18. Su quanti livelli?

- 1 2 3

19. Con che cadenza?

Ad ogni seduta analitica Alla calibrazione Altro specificare.....

20. Partecipate ad un programma di Controllo Esterno di Qualità?

- SI NO

21. Se SI, a quale?.....

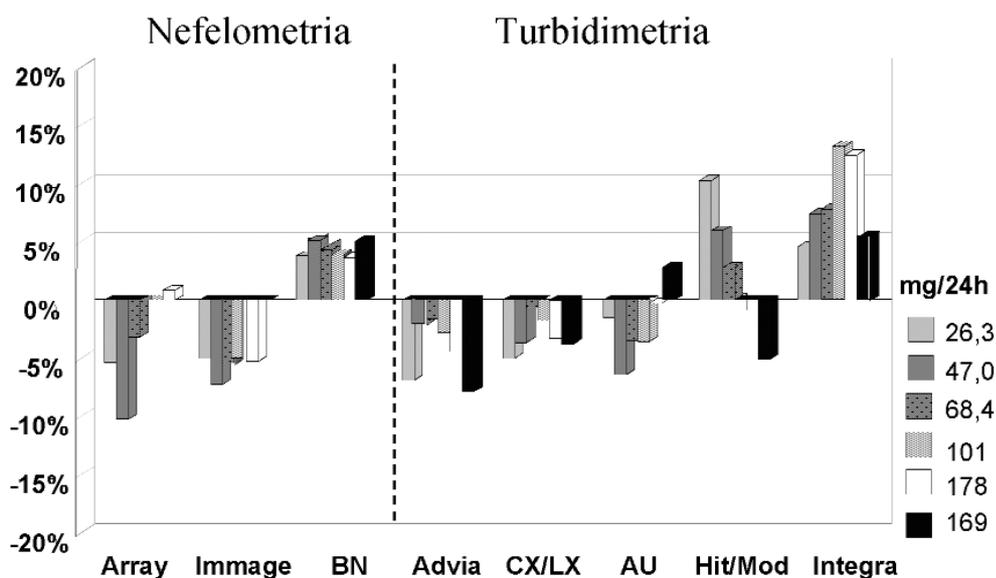
Figura 2

Domande inserite nel questionario inviato.

Tabella 2

Variabilità interlaboratorio per gruppi di metodiche ottenuta nel programma VEQ del Centro di Ricerca Biomedica. I CV rappresentano le medie di 4 esercizi con 8 campioni analizzati nell'anno 2006. L'escrezione di albumina urinaria nei campioni inviati variava da 26 e 178 mg/24 ore. Non sono riportati tutti i risultati ottenuti, ma solo quelli relativi ai sistemi analitici maggiormente utilizzati

Metodo/Sistema	n	CV%
<i>Nefelometria (tutti)</i>	57	8,2
Beckman Array	8	7,0
Beckman Immage	13	8,3
Dade Behring BN	33	6,7
<i>Turbidimetria (tutti)</i>	183	9,5
Bayer Advia	14	7,9
Beckman Synchron CX/LX	13	7,9
Olympus AU	33	4,2
Roche Hitachi/Modular	56	7,5
Roche Integra	20	5,8

**Figura 2**

Scostamento dei valori ottenuti con i sistemi analitici maggiormente utilizzati, relativo a 6 campioni a concentrazione crescente di albumina urinaria distribuiti nel ciclo di VEQ 2006, rispetto alla mediana di consenso per gruppo di metodo.

fonte di notevole inaccuratezza. Pur se l'abbandono di tale campione in favore del campione estemporaneo per tutti gli esami su urina non è universalmente condiviso ed un vivace dibattito è tutt'ora in corso (7,8), per la misura della escrezione di albumina nei pazienti diabetici è chiaramente stabilito che il campione preferibile è quello estemporaneo, purché i risultati vengano espressi in riferimento alla concentrazione della creatinina (1,2). Questi risultati sono peraltro simili a quelli ottenuti su un diverso gruppo di laboratori italiani recentemente sottoposti ad indagine, dove il campione delle 24 ore veniva impiegato nel 37% dei casi (9). Più preoccupante è la difformità riscontrata nell'espressione del risultato, nelle unità di misura e nei livelli decisionali, specialmente quando questo si accompagna ad incongruenza con il

tipo di campione utilizzato. Risulta, ad esempio, difficile da spiegare come a fronte del 30% di laboratori che dichiarano di utilizzare il campione estemporaneo, solo il 15% esprima il risultato in rapporto alla creatinina. In effetti i laboratori che esprimono il risultato come albumina/volume (ben il 29%) utilizzano sia campioni delle 24 ore, che campioni estemporanei. E' evidente che tutto questo segnala modalità di refertazione incongrue suscettibili di fornire risultati poco utilizzabili clinicamente. E' infatti difficilmente ipotizzabile l'utilizzo clinico di un valore di albumina urinaria espresso in concentrazione per volume. Alcune di queste incongruenze possono essere attribuite ad errori nella compilazione del questionario. Pur essendo il questionario stato preparato avendo come criterio guida la semplicità della sua compilazio-

ne, è indubbio che alcuni termini impiegati o alcune domande possono avere originato interpretazioni scorrette. Comunque, quando la difformità riguarda il referto (unità di misura, valori di riferimento), la segnalazione è doverosa perché il rischio è quello di generare comportamenti clinici non adeguati.

Gli aspetti analitici della misura della albumina urinaria non sono contemplati dalle raccomandazioni ADA e sono stati quindi valutati indipendentemente da queste. Tali specifiche non sono peraltro state emanate nemmeno dal Working Group della IFCC. Alcune considerazioni tuttavia possono essere fatte in relazione alle specifiche di qualità già pubblicate. La precisione sembra essere soddisfacente, risultando il CV inferiore al 15% suggerito, pur essendo calcolata tra laboratori. Relativamente al bias non vengono indicate precise specifiche; il fatto che i bias registrati siano chiaramente sistema-dipendenti indica peraltro che la standardizzazione di reagenti e calibratori è particolarmente necessaria e che una sua implementazione porterebbe ad una importante omogeneizzazione nei risultati forniti. Il fatto che il principio analitico più impiegato sia quello turbidimetrico, spesso utilizzato su piattaforme di chimica clinica, significa che in molti laboratori si è deciso di consolidare questa misura, anziché riserVARLA ai nefelometri, sovente posizionati in settori analitici specialistici. È necessario rilevare che la qualità dell'intero sistema analitico deve essere assicurata (e quindi verificata periodicamente) sia in termini di accuratezza che di sensibilità. La sensibilità del metodo sta assumendo particolare importanza in conseguenza di recenti considerazioni sulla impossibilità di definire un valore soglia per l'albuminuria e sulla esistenza invece di una relazione continua tra escrezione di albumina e rischio (10,11). In questo contesto diventa indispensabile per il laboratorio disporre di metodi con un intervallo di misura e sensibilità analitica adeguate.

Dalle risposte ottenute appare che solo il 28% dei laboratori partecipa a VEQ. Questo dato può essere lievemente falsato dal fatto che alcuni CQI commerciali permettono di effettuare anche confronti con altri utilizzatori, configurandosi quindi come VEQ, ma indubbiamente la partecipazione a programmi VEQ ha necessità di essere promossa.

In conclusione, le risposte ricevute ci forniscono una situazione che non è possibile definire ottimale. È pertanto indispensabile che le Società Scientifiche, attraverso i propri Gruppi di Studio, compiano una importante opera di informazione e di educazione. Siamo infatti convinti che solo la qualità e la uniformità dei risultati forniti consentirà l'adozione di comportamenti clinici adeguati alla corretta gestione del paziente diabetico.

RINGRAZIAMENTI

Desideriamo ringraziare i seguenti colleghi che, rispondendo al questionario, hanno reso possibile questo lavoro:

Margherita Abrate, Laboratorio di Savigliano ASL 17,

Savigliano (CN); Giorgio Albalustri, Ospedale di Lavagna, Lavagna (GE); Eloisa Aloisi, Biolabor s.n.c., Pomigliano D'Arco (NA); Ida Ambrosini, ASS 6 Friuli Occidentale, Pordenone; Piera Arioli, Ospedale G. B. Grassi, Ostia - Lido (RM); Marisa Avanzati, Data Medica Montecatini, Montecatini T. (PT); Tiziano Baratto, Az. Ospedale Pavia, Vigevano (PV); Laura Bassi, Istituti Ospedalieri, Cremona; Aurelia Berlusconi, ASP Immes, Milano; Grazia Bertino, Centro Servizi Medici, Catania; Giovanni Bertuccelli, Centro di Analisi Mediche CAM, Viareggio (LU); Marco Besozzi, Istituto Auxologico Italiano, Milano; Vilma Bianchi, Analyst, Ponte Decimo (GE); Tiziana Binelli, Data Medica SPA, Padova; Luigi Biondo, USL1 Massa Carrara, Pontremoli (MS); Maurizia Bonezzi, Casa di Cura Villa Verde, Reggio Emilia; Luca Brigato, Analisi Mediche Pavanello, Ponte di Brenta (PD); Pietro Brunati, Ospedale Valduce, Como; Andrea Buoncuore, Ospedale S. Lorenzo Carmagnola, Carmagnola (TO); Patrizio Buttazzi, O.C. Vittorio Veneto, Conegliano (TV); Enrico Cabrini, Ospedale S. Giuseppe, Milano; Anna Caldini, Az. Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze; Renato Carrozza, P.O. Viterbo; Grazia Carusillo, P.O. Iseo (BS); Domenico Cavaliere, Ospedale di Villa D'Agri, Villa D'Agri (PZ); Maria Grazia Ceccarelli, Ospedale di Todi (PG); Renata Cepparulo, Clinica Castelli, Bergamo; Giorgio Cocchi, Ospedale Desenzano, Desenzano (BS); Giovanni Cocco, OCR Venezia (VE); Pier Francesco Costagli, AUSL11, Empoli (FI); Valmer Costoli, Ospedale S Anna, Castelnovo ne' Monti (RE); Antonio Croce, Ospedale di Sondrio, Sondrio; Maria Luisa D'Acunti, Centro Biomedico Termale, Abano Terme (PD); Alberto D'Angelo, ASL Avezzano Sulmona, Avezzano (AQ); Alberto De Arcangelis, Laboratorio A. De Arcangelis, Roma; Renato De Carraro, S. Camillo di Treviso, Treviso; Vincenzina De Franchis, Az. Ospedale S Martino, Genova; Ernesto Del Prete, Z.T.3, Fano (PU); Roberto Diodati, Ospedale Versilia, Lido di Camaiore (LU); Adriano Donati, Ospedale di Lucca; Rosanna Falbo, A.O.Vimercate, Desio (MI); Gianfranco Fantini, Istituto Sicurezza Sociale San Martino, Borgo Maggiore (RSM); Giovanni Faraone, Laboratorio Analisi Privato Del Piano, Ancona; Stefania Fasano, Istituto Diagnostico Varelli, Napoli; Grazia Ferrai, Az. Ospedale S. Maria degli Angeli, Pordenone; Maria Paola Ferrero, Casa di Cura Koelliker dei Miss. SS Consolata, Torino; Alessandro Fioroni, Laboratorio Analisi Dr Fioroni, San Benedetto del Tronto (AN); Carlo Fonesu, Casa di Cura Poggio del Sole, Arezzo; Concetta Forestieri, USLL 13 Veneto, Dolo (VE); Anna Fornarotto, ASL 3, Tremestieri (CT); Orietta Fratesacci, ASL RME, Roma; Luigi Fusco, Analisi Flovilla srl, Rionero in Vulture (PZ); Massimo Gallina, Ospedale E. Moretti, Sondalo (SO); Giovanna Garis, CDC spa, Torino; Francesca Gasbarro, Istituto L. da Vinci, Firenze; Piermario Gerthoux, Ospedale Sesto S. Giovanni (MI); Arturo Gheller, Casa di Cura Eretenia, Vicenza; Gianna Ghezzi, USL 7, Poggibonsi (SI); Maria Elisa Giani, USL 9, Massa Marittima (GR); Elvino Giordani, Ospedale S. M. del Carmine, Rovereto (TN); Alfredo Gironi, AUSL 3, Pistoia; Maria Stella Graziani,

Ospedale Civile Maggiore, Verona; Silvana Gritti, Casa di Cura S. Francesco, Bergamo; Loredana Guidi, USL 4 Prato, Prato; Vincenzo Guzzo, C.E.A.M. snc, Scorzè (VE); Romeo Igea, ULSS5, Valdagno (VI); Claudia Ilardi, Istituto Prosperius, Firenze; Gianfranco Lai, Ospedale Madonna del Soccorso, S. Benedetto del Tronto (AP); Celio Lazzarini, AULSS 10 Veneto, Portogruaro (VE); Giovanni Lenci, Az. Ospedale S. Camillo Forlanini, Roma; Francesco Lepore, Centro analisi cliniche, Genzano di Lucania (PZ); Mario Lisi, Ospedale Del Valdarno S. Maria alla Gruccia, Montevarchi (AR); Luigia Loidice, Policlinico Consorziale Bari; Ermanno Longhi, Multilab, Milano; Vinicio Lucidi, Emodata s.r.l., Cerea (VR); Paola Luraschi, Az. Ospedaliera Luigi Sacco, Milano; Italiano Maccaroni, Laboratorio Analisi, Recanati (MC); Angela Maino, Ospedale Saronno (VA); Massimo Maiola, LAM Voghera (PV); Rosalba Manganaro, Centro diagnostico Bocchetta, Messina; Giuliano Mantovani, Ospedale Civile, Adria (RO); Anna Elisa Marchese, Az. Ospedale Università V.E. Ferrarotto, Catania; Elena Martelli, Ospedale Nigrisoli, Bologna; Claudio Martinelli, ASL 1 Massa Carrara, Carrara (MS); Paolo Antonio Martini, ASUR Camerino, Camerino (MC); Franco Marzetti, Aci Smom, Roma; Agnes Mayr, Ospedale Brunico (BZ); Italo Menizzi, ARNAS Civico di Cristina Ascoli, Palermo; Mariella Mercadanti, Az. Ospedale Università Parma; Rita Merola, Casa di Cura Villa Fiorita, Prato; Attilio Milazzo, Laboratorio Prof. Attilio Milazzo, Palermo; Vincenzo Miluccio, ASL Napoli 1, Napoli; Andrea Monachesi, ASUR 1, Macerata; Clementina Monese, CDC Novara, Novara; Augusto Montani, A.O. Provincia di Lodi, Codogno (LO); Graziano Montedori, Ospedale ASL 1 Alto Tevere Umbro, Città di Castello (PG); Giovanni Moretti, Az. Ospedale Spedali Civili, Gardone V.T. (BS); Claudio Moretto, ASL 18, Rovigo; Raffaellina Moro, ASL Napoli 1, Napoli; Alberico Nappi, Laboratorio G. Nappi, Scafati (SA); Paolo Novo, Ospedale Molinette, Torino; Martin Ogriseg, Ospedale di Bressanone (BZ); Francesco Ossola, Ospedale Fondazione Marchi, Cittiglio (VA); Cosimo Ottomano, Az. Ospedaliera Ospedale Riuniti Bergamo; Rossella Ottonelli, CDC Lab, Torino; Achille Palleschi, Casa di Cura Madonna della Salute, Porto Viro (RO); Maurizio Parisi, Analisi Mediche S Gregorio, Milano; Ezio Parodi, Ospedale San Paolo, Savona; Roberta Pasquali, Centro A. Fleming, Verona; Paola Pauri, Ospedale Jesi, Jesi (AN); Gabriele Pegoretti, APSS Trento, Trento; Giovanni Pellegrini, Az. Ospedale Università Pisana, Pisa; Cristina Pellegrini, APSS Trento, Arco (TN); Silvia Pelliccioni, Ordine Malta, Viterbo; Sergio Perugini, Studio Associato Perugini, Cosenza; Mario Petrucci, Ospedale di Melfi, Melfi (PZ); Stefano Pizzicotti, AOU S. Anna, Ferrara; Antonio Politi, Laboratorio Analisi, Loreto (AN); Maria Luisa Pozzo, Ospedale Vannini, Roma; Lorenzo Prencipe, Az. Ospedale Vimercate, Vimercate (MI); Luciano Quagliarini, ASUR Marche zona 4, Senigallia (AN); Giuseppina Ranalletta, ASL Avezzano Sulmona, Pescina (AQ); Luigi Romano, AORMAS V. Monaldi, Napoli; Tiziana Roncada, Ospedale del Cadore, Pieve di

Cadore (BL); Teresa Rosolen, Ospedale De Gironcoli, Conegliano (TV); Maurizio Ruscio, Ospedale S. Daniele, San Daniele (UD); Patrizia Russo, Villa del Lido srl, Roma; Maddalena Saitta, ASL 1, Torino; Pierguido Sala, Az. Ospedale S. Maria della Misericordia, Udine; Fausto Santemano, Az. Ospedale di Perugia, Perugia; Paolo Sarlo, Laboratorio Gamma, Fano (PU); Roberto Savoldi, Ist. Clinico Città di Brescia, Brescia; Daniela Signori, ULSS 2, Feltre (BL); Marco Songini, Az. Ospedale Brotzu, Cagliari; Maria Paola Spadolini, S. Maria Nuova, Firenze; Valentina Staderini, DARILAB, Roda (RA); Paolo Staffolani, Laboratorio Analisi, Ascoli Piceno; Simonetta Stoppa, Laboratorio Gamma srl, Grosseto; Maria Luisa Tauceri, Az. Ospedale Ospedali Riuniti, Trieste; Ivano Testa, INRCA, Ancona; Ettore Tresca, P.O. S Massimo, Penne (PE); Gianni Trinco, ASS 3 Alto Friuli, Tolmezzo (UD); Serenella Valaperta, Istituto Clinico Humanitas, Rozzano (MI); Mario Vasta, Privato, Acicatena (CT); Armando Vecchietti, Lab. Analisi Cori, Appignano (MC); Arnaldo Vernocchi, AUSL Forlì, Forlì; Roberto Vettori, ASS 6 Friuli Occidentale, S. Vito al Tagliamento (PN); Luciano Villani, Ospedale di Cecina (LI); Giulia Volpe, Laboratorio Aurelia, Roma; Patrizia Zuccherini, Az. USL, Imola (BO); Martina Zaninotto, Az. Ospedaliera, Padova.

BIBLIOGRAFIA

1. American Diabetes Association. Position Statement. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27 (Suppl1):S79-83.
2. American Diabetes Association. Clinical practice recommendation 2007. Nephropathy screening and treatment. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl1):S79-81.
3. www.aemmedi.it
4. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and each independently of renal function, hypertension and diabetes. *Circulation* 2004;110:32-5.
5. www.ifcc.org
6. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DR, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2002;48:436-72.
7. Gaspari F, Perico N, Remuzzi G. Controversies in nephrology. Pro: Timed urine collection are not needed to measure urine protein excretion in clinical practice. *Am J Kidney Dis* 2006;47:1-7.
8. Shidham G, Hebert LA. Controversies in nephrology. Con: Timed urine collection are not needed to measure urine protein excretion in clinical practice. *Am J Kidney Dis* 2006;47:8-14.
9. Gai M, Lanfranco G. Dalla mailing list Soci-SIN (ML-SIN): l'esame delle urine in nefrologia. *Stato dell'arte nel 2006*. *G Ital Nefrol* 2007;24:70-4.
10. Redon J. Measurement of microalbuminuria – what the nephrologist should know. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:573-6.
11. Ruggenenti P, Remuzzi G. Time to abandon microalbuminuria? *Kidney Int* 2006;70:1214-22.