

## Analiti comunemente misurati nelle urine delle 24 ore: considerazioni e stato dell'arte

Alessandro Terreni , Gianfranco Avveduto, Paola Pezzati  
SOD Sicurezza e Qualità, Ospedale Universitario di Careggi, Firenze

### ABSTRACT

#### Biochemical parameters commonly measured in 24-hour urine: considerations and state of the art

Urine is a complex matrix; the analyte excretion might vary during the day requiring timed urine collection, possibly a 24-h collection, which can be troublesome, but can be improved by adequate patient education. Aim of this document is to review appropriateness of clinical request of biochemical parameters commonly measured. Analytical quality needs to be adequate to the clinical purpose and EQA programs are fundamental to evaluate the state of art of measurements. The results of the last three years of the EQA scheme "Urine Biochemistry" organized by the Regione Toscana provider are presented. Analytical Performance Specification (APS) were defined according to First EFLM Strategic Conference (model 3: state -of-the-art) and applied to evaluation of measurands included in the EQA scheme: sodium, potassium, chloride, calcium, magnesium, phosphate, creatinine, urate, glucose, total protein and albumin. Along the three years considered, the number of analytical methods used by participants did not decrease and the provider was forced to allocate participants in several peer groups, to allow impartial evaluation. For each measurand a minimum of 7 peer groups to a maximum of 16 was set, although, some relatively rare method, did not reach the minimum participant number required to form a peer group and the evaluation couldn't be performed. The majority of EQA results (at least 90%), met the APS. The multiple analytical methods and instrumentations employed did not affect, apparently, the equivalence of results. The measurands included in the EQA program "Urine Biochemistry" appear to be fit for purpose in terms of analytical quality.

**Parole chiave:** VEQ, analiti urinari, sistema qualità

### INTRODUZIONE

L'esame delle urine è da considerarsi il primo esame diagnostico sviluppato nella storia della medicina (1-4) e, lungo i secoli necessari per lo sviluppo di una scienza medica degna di questo nome, ha accompagnato lo sviluppo del *corpus* di conoscenze scientifiche. Il concetto che l'analisi delle urine prodotte nell'arco di un giorno siano una buona fotografia dello stato di salute di un individuo è ampiamente accettato nella pratica clinica (5). Tuttavia, deve essere ricordato che l'urina è una matrice che presenta una serie di peculiari problematiche analitiche dovute alla presenza di composti inorganici e organici, di molecole a bassa massa molare ma anche di polimeri, oltre alla possibile presenza di cellule, batteri o funghi che modificano rapidamente la sua composizione

nel tempo. Si tratta quindi, a tutti gli effetti, di una matrice complessa (6), che richiede metodi che siano in grado di coprire un ampio intervallo di concentrazioni con adeguata accuratezza. Sebbene l'esame della matrice urinaria (7,8) su campione estemporaneo (spot), tramite l'uso di strisce reattive (dipstick) offra indubbi vantaggi in termini di costi, velocità di esecuzione e facilità di accesso per i pazienti, esso resta un esame semi-quantitativo e l'interpretazione e l'utilizzo dei risultati sono soggetti a notevoli limitazioni, cui è possibile, almeno in parte, ovviare eseguendo le misurazioni su raccolta temporizzata (5).

Scopo del presente lavoro è esaminare in breve gli ambiti di appropriatezza della richiesta degli analiti comunemente misurati nella raccolta temporizzata delle urine e verificare, in base ai risultati del programma

Corrispondenza a: Alessandro Terreni SOD Sicurezza e Qualità AOU Careggi Firenze Largo G.Brambilla 3 50134 Firenze, E-Mail: terrenia@aou-careggi.toscana.it

Ricevuto: 30.05.2023

Revisionato: 10.06.2023

Accettato: 20.06.2023

Publicato on-line: 14.07.2023

DOI: 10.19186/BC\_2023.053

di Verifica esterna di Qualità (VEQ) implementato dal Centro regionale di riferimento per la verifica esterna di qualità della Regione Toscana, se l'attuale qualità delle misure risponde alle necessità cliniche.

### ANALITI COMUNEMENTE MISURATI NELLE URINE 24 ORE

La raccolta delle urine in un arco di 24 ore è da considerarsi lo standard di riferimento per la misura quantitativa degli analiti di comune interesse (Tabella 1); l'arco temporale delle 24 ore, coprendo le ore diurne e notturne, compensa l'impatto sia dell'attività fisica che del ritmo circadiano sulla escrezione di alcune molecole. Riguardo a specifici quesiti clinici, nelle situazioni di urgenza clinica o nel caso di scarsa compliance del paziente, può essere utilizzata anche una raccolta a 2 ore oppure ad 8 ore, sebbene, in questi casi l'interpretazione dei dati necessita di cautela (9).

La raccolta delle 24 ore offre vantaggi per la standardizzazione delle misure e l'interpretazione dei risultati, tuttavia, la letteratura concorda nell'indicare tale procedura come importante fonte di errore preanalitico (10); la comunicazione al paziente circa le corrette modalità di raccolta e conservazione è quindi la prima condizione necessaria per ottenere dati affidabili.

Oltre ai parametri non specialistici presentati in Tabella 1, su urine temporizzate possono essere misurate molte altre molecole, in risposta a specifici quesiti clinici e all'interno di settori ad elevata specialità (11-15).

Di seguito sono riportate informazioni che possono essere utili per definire la appropriatezza della richiesta dei singoli misurandi.

**Tabella 1**

*Profilo biochimico urinario di base (urine 24 ore)*

Analiti	Unità di misura
Sodio	mmol/L
Potassio	mmol/L
Cloro	mmol/L
Calcio	mg/L
Fosfato	mg/L
Magnesio	mg/L
Glucosio	mg/L
Urea	g/L
Creatinina	g/L
Urato	mg/L
Proteine totali	mg/L
Amilasi totale	U/L
Albumina	mg/L

### Elettroliti

Il sodio viene filtrato dal glomerulo renale e riassorbito dal tubulo distale e dal dotto collettore. La determinazione del sodio nelle 24 ore, spesso accompagnata da quella del potassio, è condotta nell'ambito di studi epidemiologici sul consumo alimentare di sale e per la valutazione di scelte di politica sanitaria quali l'introduzione di livelli soglia per il contenuto di sale nei cibi (16). Recentemente, studi condotti sull'escrezione renale di sodio e potassio, misurata su campioni temporizzati di più giorni, hanno consentito di definire l'esistenza di un'associazione dose-risposta tra assunzione di sale e rischio cardiovascolare (17).

Più comunemente, la natriuria viene studiata nella determinazione di bilanci comparativi con gli elettroliti plasmatici, condotti nei medesimi intervalli temporali, allo scopo di individuare le alterazioni dell'equilibrio idrosalino e monitorare le insufficienze renali croniche. In entrambe le situazioni il *focus* clinico è centrato sui parametri sierici, tuttavia, i dati urinari partecipano alla valutazione complessiva del paziente ed in casi specifici, concorrono all'individuazione della eziologia di gravi squilibri idroelettrolitici (18).

Ad esempio, nell'algoritmo diagnostico dell'iponatriemia (sodio sierico <135 mmol/L), la misura del sodio nelle urine (insieme alla osmolalità o al peso specifico urinario ed all'iniziale misurazione del sodio plasmatico) consente di classificare le iponatriemie in euvolemiche, ipovolemiche, ipovolemiche. In queste ultime, permette anche di ipotizzare la possibile fonte di perdita di sodio: renale, se le urine presentano valori >30 mEq/L o extrarenale se <30mEq/L. Anche nelle situazioni di ipernatremia (sodio sierico >145 mmol/L) la determinazione del contenuto di sodio urinario entra negli algoritmi diagnostici ed orienta verso la causa primaria (19). In condizioni fisiologiche, gli scambi del sodio sono sotto il controllo di ormoni che agiscono a vario livello: aldosterone, ormone antidiuretico (ADH) e peptide natriuretico atriale (ANP), tuttavia, nelle patologie endocrine e tumorali che coinvolgono tali molecole, il ruolo della misurazione del sodio urinario è ancillare rispetto ad altri strumenti diagnostici ed utilizzato solo nell'ambito generale del monitoraggio del paziente.

L'omeostasi del potassio, il principale elettrolita del liquido intracellulare, è mantenuta da un complesso sistema che prevede sia l'eliminazione a livello renale tramite filtrazione e riassorbimento a livello del tubulo prossimale, che meccanismi di secrezione dal tubulo contorto distale e dal tubulo collettore. La misurazione del potassio nelle urine ha minor significato rispetto a quella sierica, tuttavia, è stata proposta nell'ambito delle valutazioni del rischio di insufficienza renale acuta nei pazienti in terapia intensiva, come modalità rapida ed economica per la stratificazione del rischio, poiché appare correlare in modo lineare con i valori della clearance della creatinina (20). Importanti aumenti della concentrazione di potassio urinario possono essere secondari a terapie di supplementazione con citrato di potassio, negli atleti oppure nei soggetti con rischio di calcolosi da acido urico, cistina e xantina.

Le misure del cloruro accompagnano i percorsi di diagnosi e trattamento di disturbi elettrolitici, senza tuttavia avere un ruolo patognomonico; negli ultimi anni, tuttavia, questo elettrolita, che riveste un ruolo importante nelle omeostasi dei fluidi extracellulari, è stato oggetto di studi nell'ambito dello scompenso cardiaco (21) ed è ipotizzabile che anche le misurazioni urinarie possano avere una utilità nel monitoraggio di tale patologia.

### Calcio

In condizioni fisiologiche, l'escrezione urinaria di calcio è modesta e la quantità presente nelle urine dipende fondamentalmente dall'apporto dietetico ed è sotto il controllo del paratormone (PTH). Si definisce ipercalcemia un'escrezione di calcio superiore a 300 mg/24h nell'uomo e 250 mg/24h nelle donne, oppure un rapporto calcio/creatinina superiore a 0,20 mg/mg.

L'aumentata escrezione urinaria è di comune riscontro in patologie quali: iperparatiroidismo, osteoporosi, mieloma, ipercalcemia idiopatica, sindrome di Fanconi, neoplasie metastatiche (mammella e vescica) e nelle intossicazioni da vitamina D ed infine in situazioni parafisiologiche, come la gravidanza. Gli ambiti di appropriatezza della richiesta comprendono, oltre al monitoraggio delle patologie precedentemente citate, la valutazione del rischio di litiasi renale, come raccomandato dalle società scientifiche American Urological Association (AUA) e l'European Association of Urology (EAU) nelle rispettive linee guida (22).

Bassi livelli di calcio nelle urine sono invece di riscontro in patologie quali: ipoparatiroidismo, rachitismo, osteomalacia e sindrome nefrosica (23,24).

### Fosforo

Il quantitativo di fosforo escreto con le urine è dipendente dall'apporto dietetico, dalla funzionalità renale e dal PTH.

La sua misurazione è utile nello studio dell'apporto di nutrienti con le diete o di supplementi contenenti fosforo. La fosfatemia è un fattore di rischio litogeno; valori superiori a 1 000 mg/24h dovrebbero essere trattati. L'aumento dell'escrezione urinaria in concomitanza con ipofosfatemia può essere dovuto alla presenza di iperparatiroidismo oppure a difetti tubulari renali primari; in questi casi la misura del calcio sierico può essere discriminante tra iperparatiroidismo primario o secondario. Nel sospetto di iperparatiroidismo primario, dovrebbe essere calcolata anche la clearance del fosforo (valore riferimento 18 mL/min) e il rapporto clearance del fosforo/clearance della creatinina (valore riferimento  $\geq 85\%$ ). La presenza di iperfosfatemia in concomitanza con livelli di calcio e di PTH nei limiti di riferimento, indica un difetto della funzione tubulare renale e, in tale ambito, la presenza contemporanea di glicosuria accompagnata da valori elevati di bicarbonati permette di porre diagnosi di sindrome di Fanconi (25).

Per tornare a patologie di più ampia prevalenza, quale l'insufficienza renale cronica, la misura dei fosfati urinari è stata integrata, in tempi relativamente

recenti, con l'uso del biomarcatore sierico Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) i cui valori alterati precedono l'aumento del fosfato a livello sierico e costituiscono un indicatore precoce di progressione di danno. La misura del fosfato urinario viene anche utilizzata come rapporto con il FGF23 sierico, per stimare il numero di nefroni funzionanti (nephron index) (26).

### Magnesio

Il magnesio è il catione intracellulare più abbondante nell'organismo, dopo il potassio, e si trova ripartito in quantità pressoché equivalenti tra il tessuto osseo e quello muscolare; entra nella composizione del liquido extracellulare e si trova in equilibrio tra la sua forma libera e quella legata a proteine. Alterazioni dei livelli ematici di magnesio sono comuni nel paziente critico e sono soggetti a monitoraggio (27); poiché i livelli di magnesio sierico totale sono fondamentalmente controllati dalla escrezione urinaria, la misura del magnesio urinario può essere richiesta in alternativa a quella sierica, o per evidenziare situazioni di aumentata perdita, secondarie a diabete oppure a terapia con diuretici o con tacrolimus (28). Il magnesio ha un ritmo circadiano di escrezione, di conseguenza la raccolta delle 24 ore è fortemente raccomandata, ma presenta gli svantaggi precedentemente discussi. È stato proposto l'uso di urine spot con normalizzazione rispetto alla misura della creatinina (refertazione del rapporto magnesio/creatinina); tale rapporto correla con l'escrezione delle 24 ore e può essere inserito nelle formule per il calcolo della frazione di escrezione del magnesio (29) che è impiegata come predittore di nefropatia interstiziale.

Il magnesio nelle urine svolge un ruolo anche nella formazione dei calcoli, in modo particolare di ossalato di calcio, contrastando l'ipersaturazione che porta alla formazione dei cristalli. Per queste proprietà i sali di magnesio sono stati studiati come possibile terapia: grazie alla competizione del magnesio con il calcio si formano calcoli di ossalato di magnesio, più solubili e più facilmente eliminabili (30). Bassi livelli di eliminazione di magnesio sono di più raro riscontro e riferibili a malassorbimento oppure ad inadeguata assunzione.

### Glucosio

L'individuazione di zuccheri (glucosio, galattosio, fruttosio) nelle urine costituisce, storicamente, come precedentemente accennato, la prima osservazione empirica effettuata sulla matrice.

Il glucosio, ultrafiltrato a livello del glomerulo renale, viene assorbito nel tubulo prossimale da due co-trasportatori di glucosio: SGLT2 e SGLT1 (31). Il co-trasporto è un processo saturabile. La capacità massima di trasporto renale per il glucosio è intorno a 300-350 mg/min ovvero 430-500 g/die, rispettivamente in donne e uomini in apparente stato di buona salute, che equivale a circa tre volte il carico di glucosio a livello del tubulo. Il meccanismo di riassorbimento renale del glucosio non è quindi saturo in condizioni fisiologiche e l'iniziale presenza di glucosio nelle urine

si può verificare, in assenza di danno renale, per livelli di glucosio plasmatico a partire da 10-11 mmol/L (180-200 mg/dL). Quando la glicemia supera i 15-16 mmol/L (270-290 mg/dL) si osserva un aumento costante e lineare della glucosuria. In caso di presenza di danno renale, con filtrazione glomerulare diminuita, la glucosuria si manifesta per valori di glicemia più elevati, mentre in caso di aumento della filtrazione glomerulare, quali quelli che si realizzano in gravidanza oppure nel diabete, si riscontra per valori glicemici inferiori a quelli precedentemente indicati (31).

Grazie allo studio della fisiologia del trasporto del glucosio operata dai SGLT2, SGLT1 sono stati stabiliti nuovi regimi terapeutici basati sugli inibitori SGLT2, classe di farmaci attualmente raccomandata nel diabete di tipo 2 e che sono in grado di modulare la proteina di trasporto, inibendo così il riassorbimento e di conseguenza abbassare la glicemia e la emoglobina glicata (32). La misurazione della glucosuria risulta appropriata, sebbene con un ruolo residuale, nel monitoraggio dei pazienti diabetici adulti ed è un utile complemento nel monitoraggio della sindrome nefrosica e in una rara patologia tubulare congenita (glicosuria normoglicemica). In pediatria, la misurazione del glucosio urinario, insieme a quella dei chetoni, costituisce uno strumento non invasivo per un primo accertamento nel sospetto di diabete, senza comunque rivestire un ruolo a livello diagnostico.

## Urea

L'urea è il principale composto azotato derivante dal catabolismo proteico. Il gruppo amminico degli aminoacidi, una volta scisso dallo scheletro carbonioso, viene trasferito all'alfa-chetoglutarato per formare glutammato. All'interno degli epatociti, il glutammato convoglia i gruppi amminici verso il ciclo dell'urea. La produzione di urea consente la trasformazione dell'ammoniaca tossica, in un composto, l'urea, non tossico e solubile che diffonde liberamente nei liquidi intra ed extracellulari e che può essere eliminato a livello renale. Più del 90% dell'urea viene escreta attraverso il rene: dopo essere liberamente filtrata nel glomerulo, non viene sottoposta ad alcun meccanismo attivo di riassorbimento o di secrezione nel tubulo; tuttavia, può muoversi passivamente fuori dal tubulo, verso l'interstizio e da qui nel torrente circolatorio. Poiché la concentrazione dell'urea nell'organismo dipende dalla produzione a livello del fegato e dall'eliminazione da parte dei reni, è intuitivo che l'urea possa diventare un biomarcatore di varie patologie (33). In particolare, l'aumento dell'urea nel plasma (azotemia) si può verificare per cause renali (insufficienza renale), pre-renali (insufficienza cardiaca congestizia, perdita di acqua e sali, shock), post-renali (ostruzione del tratto delle vie urinarie), aumento del catabolismo proteico (emorragia del tratto gastro-intestinale, infarto del miocardio, stress). Una diminuzione si può riscontrare in casi di iperidratazione, insufficienza epatica grave, aumento della sintesi proteica, carente apporto proteico nella dieta. Il rapporto con la creatinina serve a distinguere

le azotemie renali e post-renali, nelle quali la creatinina risulta elevata, rispetto a quelle pre-renali, nelle quali la funzionalità renale appare preservata ed i livelli di creatinina risultano all'interno dei valori di riferimento. Sebbene quindi la misura dell'azotemia sia prioritaria nei percorsi diagnostici, l'urea determinata nelle urine delle 24 ore, come per altri misurandi esaminati, rappresenta un'informazione clinica utile per definire il progresso delle patologie citate (34), ma anche per stabilire l'efficacia delle restrizioni dietetiche raccomandate ai pazienti con insufficienza renale.

## Creatinina

La creatinina deriva dal metabolismo della creatina, proteina coinvolta nei meccanismi di contrazione muscolare. La quantità di creatinina prodotta dipende dalla massa muscolare dell'individuo, a sua volta influenzata da sesso ed età, ed ha velocità di formazione relativamente costante. La misura della creatinina nelle urine delle 24 ore è appropriata per il calcolo della clearance, che si ottiene moltiplicando la concentrazione di creatinina nell'urina per il volume di urina prodotta nell'arco della giornata (diuresi delle 24 ore) e dividendo per la concentrazione di creatinina nel sangue. Il valore finale viene espresso in millilitri di sangue al minuto (mL/min) e fornisce una stima della funzionalità renale e della velocità di filtrazione glomerulare (35). La compromissione della funzionalità renale, dipendente da danno del parenchima o da danno vascolare, determina una ridotta escrezione della creatinina, con conseguente aumento dei suoi livelli nel sangue. La valutazione della clearance è ad oggi richiesta solo in casi particolari, quali: estremi di età e peso corporeo, malnutrizione o obesità, patologie muscolo-scheletriche, paraplegia o tetraplegia, dieta vegetariana/vegana, rapidi cambiamenti nella funzionalità renale, trattamento con farmaci nefrotossici (36). In tutte le altre situazioni cliniche, si è affermato, ormai da anni, l'utilizzo di equazioni per il calcolo della velocità del filtrato glomerulare (eGFR), anche grazie alla specifica raccomandazione delle linee guida (37). Tali formule, basate sulla concentrazione ematica della creatinina in combinazione con età, sesso ed etnia, consentono anche di eliminare l'inaccuratezza derivante da errata raccolta temporizzata delle urine. Ulteriori richieste appropriate per la misura della creatinina urinaria, sebbene di nicchia, si possono avere in ambito tossicologico e forense per la normalizzazione di specifici parametri.

## Proteine

In circostanze fisiologiche, l'urina è quasi priva di proteine [ovvero la proteinuria è  $<4$  mg/m<sup>2</sup>/h oppure il rapporto proteina-creatinina è  $<20$  mg/mmol (180 mg/g)]. Esistono solo tre situazioni in cui la proteinuria superiore a tali valori non ha carattere patologico e riflette una condizione temporanea e reversibile:

- la proteinuria ortostatica,
- la proteinuria da sforzo fisico intenso e prolungato;
- la proteinuria in corso di iperipiressia.



L'insieme delle molecole che vengono identificate come "proteinuria" può avere origine plasmatica oppure renale. Fra quelle più rappresentate, l'albumina, in situazioni fisiologiche, si ritrova in quantità inferiori a 15-30 mg/24 ore. Si possono inoltre ricordare: la proteina Tamm Horsfall (uromodulina) (38), proteina 1, urochinasi, IgA secretorie e proteine a basso peso molecolare (beta-2-microglobulina, lisozima, catene leggere libere da immunoglobuline) come ulteriori costituenti del pool di proteine urinarie.

La proteinuria patologica può derivare da due meccanismi principali (o da una combinazione dei due): eccessiva permeabilità della barriera glomerulare o alterato riassorbimento nel tubulo prossimale. Di conseguenza una comune classificazione è in glomerulare, tubulare, mista e da sovraccarico. La prima vede la presenza di proteine con peso molecolare >60 kDa e viene ulteriormente distinta in nefrosica e non nefrosica in base alla entità della escrezione giornaliera (nel primo caso <3,5 g/die e nel secondo caso da 5-10 g/die ed oltre). La forma tubulare prevede molecole di basso peso molecolare ( $\leq 50$  kDa). La forma mista riconosce la presenza di molecole a basso e alto peso molecolare insieme ad enzimi tubulari; nelle manifestazioni indicate come da sovraccarico (dette extrarenali), nelle urine si hanno proteine di basso peso molecolare a causa della saturazione del meccanismo di riassorbimento tubulare, per l'alta concentrazione di sostanze liberate da citolisi, o neoproliferazione: esempio tipico è la proteinuria di Bence Jones. In sintesi, si tratta di fenomeni patologici extrarenali con secondario coinvolgimento del rene.

La richiesta di misurazione della proteinuria è appropriata per l'inquadramento e per la stadiazione di queste patologie (39).

I metodi quantitativi determinano la concentrazione totale tramite reazioni colorimetriche poco selettive; solo l'elettroforesi delle proteine urinarie mediante SDS-PAGE (PolyAcrylamide Gel Electrophoresis) consente il riconoscimento in base al peso molecolare delle specifiche molecole e fornisce i dati che consentono la classificazione precedentemente citata (40).

### Albumina

Gli aspetti relativi alla misurazione ed all'interpretazione della albuminuria e della proteinuria sono trattati in dettaglio in questo volume monografico, cui si rimanda. Ai fini dell'appropriatezza della richiesta, può essere sufficiente ricordare sinteticamente (41) che l'albuminuria ha conquistato un ruolo fondamentale nella definizione della malattia renale cronica (CKD), entrando nella definizione stessa di patologia. La CKD, infatti, è definita come la presenza di un'anomalia nella struttura o nella funzione renale che persiste per più di 3 mesi e che include 1 o più dei seguenti elementi:

- GFR inferiore di 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>;
- albuminuria [cioè, albumina urinaria <30 mg/24 ore o rapporto albumina-creatinina nelle urine (ACR) <30 mg/g (<3 mg/mmol)];
- anomalie nei sedimenti urinari, istologia, o imaging suggestivo di danno renale;

- disturbi tubulari renali;
- storia di trapianto di rene.

Se l'intervallo temporale di malattia non è chiaro, devono essere eseguite valutazioni ripetute per distinguere la CKD dal danno renale acuto (cambiamento della funzionalità renale che si verifica entro 2-7 giorni) e dalla malattia renale acuta (danno renale o diminuzione della funzionalità renale presente per 3 mesi). La valutazione dell'eziologia della CKD deve essere guidata da storia clinica, esame fisico e risultati urinari. Una volta stabilita la presenza e la causa di patologia, viene eseguita la stratificazione prognostica (staging), basata su GFR, albuminuria, ed agente causale della CKD. La stadiazione del GFR è definita come G1 (GFR 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), G2 (GFR 60-89 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), G3a (45-59 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), G3b (30-44 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), G4 (15-29 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) e G5 (<15 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). La stadiazione di patologia in base ai livelli di albuminuria idealmente deve essere stabilita con il rapporto albumina-creatinina (su campione estemporaneo) e risulta essere classificata come A1 (<30 mg/g), A2 (30-300 mg/g) e A3 (>300 mg/g). Le linee guida raccomandano l'uso dell'ACR urinario per la classificazione di CKD, da preferire al rapporto proteine-creatinina urinaria perché i metodi per la misura dell'albuminuria hanno maggiore standardizzazione e maggiore precisione per valori bassi di proteina.

La misurazione di ACR è appropriata anche nello screening della CKD per soggetti di età superiore ai 60 anni, con storia di diabete o di ipertensione. La statunitense National Kidney Foundation ha condotto campagne di sensibilizzazione dirette alle società di medicina di laboratorio per l'introduzione, tra i misurandi richiedibili routinariamente, del così detto "profilo renale" che combina la stima di eGFR, per la valutazione della funzionalità renale, e di ACR, per la valutazione del danno renale. Questa combinazione di esami, applicata sistematicamente alla popolazione, ha dimostrato di essere un forte predittore sia della mortalità cardiovascolare che del rischio di insufficienza renale (42).

Data l'importanza della misura dell'albumina urinaria, da più parti e da molti anni si è auspicata la definizione di un materiale primario di riferimento (SMR) internazionale. In tal senso sono da segnalare i primi risultati raggiunti con la produzione, da parte del National Institute of Standards and Technology (NIST Maryland USA), del materiale "2925" (43). In un prossimo futuro tale materiale sarà verificato in matrice urinaria.

### Amilasi

Le amilasi sono idrolasi in grado di catalizzare l'idrolisi dei legami glucosidici nei polisaccaridi. Le sedi di produzione sono le ghiandole salivari ed il pancreas. Le situazioni di infiammazione di tali ghiandole, come pure l'ostruzione dei dotti secretori, porta una sorta di stravasamento di amilasi nel torrente circolatorio. Anche a concentrazioni fisiologiche, le amilasi sono filtrate liberamente a livello renale ed eliminate con le urine; nelle patologie citate, la presenza nelle urine, può essere

quantitativamente importante, si manifesta dopo 6-10 ore dall'aumento ematico e costituisce semplicemente un epifenomeno (44).

L'appropriatezza della richiesta è riconosciuta nello studio della presenza di macroamilasemia (presenza di un complesso dato da amilasi sierica con globuline): ad attività aumentata nel sangue corrispondono bassi livelli misurati nelle urine (45). Non viene invece considerata appropriata la misurazione di amilasi nelle urine in corso di pancreatite acuta, poiché l'amilasemia alterata è un segno precoce rispetto all'insorgenza dei dolori e quindi con alto valore nella diagnosi differenziale. I livelli massimi di amilasuria in corso di pancreatite acuta si verificano invece dopo 2-3 giorni dall'insorgenza e sono contemporanei al picco di lipasemia (44).

### Acido urico

L'acido urico è il prodotto finale del metabolismo delle purine (46). Nel plasma si trova sotto forma di urato monosodico e viene escreto nelle urine con un complesso meccanismo di filtrazione, riassorbimento e secrezione. L'iperuricemia può essere dovuta ad una dieta ricca di purine, ad aumentato turnover degli acidi nucleici (tumori, chemioterapie), a difetto enzimatico nella via metabolica delle purine oppure a diminuita clearance renale dell'acido urico (47).

Nei casi gravi di iperuricemia i sali di urato precipitano nei liquidi biologici sovrassaturi e si depositano come cristalli nei tessuti delle articolazioni o nel rene provocando un'intensa reazione infiammatoria ed accumulo localizzato (gota, nefropatia, litiasi). La richiesta di misurazione dell'urato nelle urine è appropriata nel monitoraggio delle calcolosi (48,49) e delle patologie che provocano iperuricemia. Per l'interpretazione dei risultati deve essere ricordato che la sua escrezione è influenzata da numerosi farmaci (50), alcuni di uso comune, come diuretici ed acido acetilsalicilico, ed altri di uso specialistico, come androgeni, cisplatino, ciclosporina, propranololo.

### LA VALUTAZIONE ESTERNA DI QUALITÀ

L'interpretazione dei risultati delle misure degli analiti presentati richiede l'integrazione di molte informazioni cliniche relative alla funzionalità renale, allo stato di idratazione del paziente, all'assunzione di farmaci quali diuretici, lassativi, corticosteroidi, alla somministrazione di soluzioni per via parenterale, al potus ed all'eventuale presenza di perdite extrarenali (diarrea, vomito, sudorazione). Ciò premesso, come in tutti gli ambiti della medicina di laboratorio, l'accuratezza della misura è il parametro che consente di avere delle informazioni clinicamente utili e, insieme alla standardizzazione dei metodi e delle procedure, è il presupposto per ottenere risultati equivalenti e confrontabili. Lo stato dell'arte delle misurazioni, tuttavia, ha visto attualmente progressi limitati a pochi analiti del pannello standard sulle urine delle 24 ore. Da sottolineare l'attuale impegno da parte della comunità scientifica (43,51), come ricordato nei precedenti paragrafi, per la definizione di materiale di

riferimento primario per l'albumina.

La misurazione dei parametri urinari si avvale, generalmente, di metodi sviluppati su matrice siero e validati su matrice urina; ad esempio, la misura della creatinina urinaria ha tratto vantaggio dagli sforzi effettuati per il miglioramento della qualità delle misurazioni sieriche, grazie all'introduzione del metodo enzimatico ed all'adozione dei metodi colorimetrici modificati. Per gli altri parametri urinari la strada verso la standardizzazione non è stata intrapresa; uno degli strumenti utilizzabili per valutare lo stato dell'arte delle misurazioni è dato dalla valutazione degli esiti dei programmi di Verifica Esterna di Qualità (VEQ) che si inseriscono in un contesto di monitoraggio e miglioramento delle prestazioni (52).

### Centro Regionale di Riferimento per la Verifica Esterna di Qualità-Regione Toscana

Il Centro Regionale di Riferimento per la VEQ della Regione Toscana (CRRVEQ) svolge dal 1989, su mandato regionale, la funzione di provider VEQ con finalità di supporto alla qualità in medicina di laboratorio per le strutture sanitarie locali pubbliche e private ed esercita la propria attività anche a livello extra regionale. Il centro (53) fa parte dell'organismo consultivo e tecnico scientifico della Giunta regionale Toscana (Organismo Toscano per il Governo Clinico, OTGC). A partire dal 2016 il CRRVEQ lavora in accordo con la norma ISO/IEC 17043:2010 che enuncia i requisiti e le competenze necessarie per gli enti fornitori di programmi VEQ. Al momento della stesura del presente contributo il centro propone 21 schemi accreditati (54) tra i quali il programma, di tipo quantitativo, denominato "VEQ Biochimica urine", che comprende i comuni misurandi disponibili sugli strumenti ad alta automazione e richiesti generalmente su campioni di raccolta di urina nelle 24 ore: potassio, sodio, cloruro, calcio, fosforo, magnesio, glucosio, urea, creatinina, amilasi, proteine totali, albumina e acido urico (Tabella 1).

L'accREDITAMENTO di uno schema secondo la norma ISO 17043 garantisce che la valutazione delle prestazioni sia condotta in modo trasparente ed in ottemperanza a metodi statistici condivisi a livello internazionale, quali quelli previsti nella ISO 13528:2022. Il CRRVEQ adotta, per la presentazione e valutazione dei risultati degli schemi quantitativi, come lo schema qui trattato, indicatori di posizione, quali media e mediana calcolati su gruppi di partecipanti omogenei per metodo o sistema di misura, ed indicatori di dispersione dei dati, quali deviazione standard (DS) e coefficiente di variazione (CV). Per ogni misurando è inoltre definito un Limite di Accettabilità per errore totale (LA) (55) che definisce lo scostamento accettabile del risultato del partecipante rispetto alla media di consenso (valore atteso). Il calcolo dell'incertezza estesa ( $U_x$ ), eseguita per ogni gruppo omogeneo, introduce un ulteriore elemento a tutela dell'equità di giudizio, portando all'ampliamento del LA qualora la  $U_x$  sia non trascurabile, come indicato nella norma ISO 13528 (56).

## Programma VEQ Biochimica Urine

Il programma è stato implementato nel 2019, dopo aver proposto ai laboratori già partecipanti ad altri schemi un questionario di verifica dell'interesse.

Il programma è costituito, per ogni ciclo annuale, da otto campioni di urina di origine umana, liofilizzati, che devono essere ricostituiti con acqua distillata. L'omogeneità dei materiali distribuiti è verificata dal provider in conformità alla norma ISO 13528:2022; la stabilità è garantita per tutta la durata del ciclo. La commutabilità dei materiali non è validata a priori con specifico protocollo, ma è presunta sulla base della metodologia di preparazione, che prevede la minima manipolazione necessaria per assicurare la stabilità del prodotto. In base alla classificazione degli schemi VEQ proposta da Miller et al. (57) lo schema VEQ Biochimica urine può essere classificato come categoria 4, che consente una valutazione del bias riferito al gruppo omogeneo e la riproducibilità interlaboratorio.

Ai partecipanti viene richiesto di inserire i risultati delle misurazioni tramite accesso online con password dedicata sul sito del provider.

I dati di ritorno sono categorizzati a cura del provider in gruppi omogenei (peer group) all'interno dei quali i risultati sono ottenuti con tecnologie simili. I valori target sono calcolati per ogni singolo gruppo omogeneo (media del gruppo) e sono definiti "valori di consenso". I membri del medesimo gruppo omogeneo presentano il medesimo bias correlato alla matrice del campione VEQ.

La costituzione dei gruppi presenta dei margini di discrezionalità poiché è un compromesso tra la volontà di avere alta numerosità, per ottenere dati statisticamente solidi, e la necessità di comporre gruppi il più omogenei possibile, per ottenere dati veritieri. Altri fattori determinanti sono il livello di armonizzazione delle misure dell'analita e la commutabilità del materiale di controllo. I gruppi con numerosità  $\leq 7$  partecipanti non vengono elaborati e non generano quindi alcun indicatore statistico. E'infine da notare che l'eventuale presenza, all'interno di un gruppo omogeneo di un sottogruppo con strumentazioni ampiamente diffuse, dotate di bassa imprecisione, avrebbe un peso statistico importante nel determinare il valore di consenso del gruppo, poiché indurrebbe una deriva del valore target verso la mediana dei suoi risultati e, di fatto, determinerebbe e condizionerebbe la valutazione dello stesso.

La stratificazione in base al criterio "piattaforma analitica con metodo" è quindi adottata per ovviare a tale fenomeno; tuttavia, il rischio di frammentare i partecipanti fino a non riuscire ad avere indicatori statistici per la valutazione, è lo svantaggio implicito in questo tipo di strategia, insieme al mancato o ridotto stimolo nella ricerca di un miglioramento delle prestazioni (Tabella 2).

Poiché la popolazione dei partecipanti agli esercizi e le relative metodiche impiegate sono soggette a variazioni, le scelte fatte dal provider in termini di composizione dei gruppi sono oggetto di verifica su base almeno annuale.

**Tabella 2**

Numero dei gruppi omogenei per ogni analita presente nel programma VEQ Biochimica urine del CRRVEQ

Analiti	Gruppi omogenei di elaborazione			
	2019	2020	2021	2022
Albumina	\	3	7	7
Amilasi totale	17	16	15	15
Calcio	12	11	12	12
Cloro	10	9	10	10
Creatinina	18	16	16	16
Fosfato	10	9	10	10
Glucosio	10	9	10	10
Magnesio	13	13	14	14
Potassio	9	7	8	8
Proteine totali	12	11	12	11
Sodio	9	8	8	8
Urato	8	7	9	9
Urea	10	9	10	10

### Tipologia di elaborati

I risultati elaborati statisticamente e valutati sono restituiti come "elaborato per singolo campione", con cadenza mensile. Il report per singolo campione riporta gli indicatori di posizione e di dispersione cui si è precedentemente accennato (rispettivamente media, mediana, DS e CV), nonché la valutazione per Errore totale (ET), in base ai Limiti di Accettabilità (LA) stabiliti (per una più approfondita presentazione dei limiti di accettabilità del provider si può consultare: <https://crveq.aou-careggi.toscana.it/>).

I risultati complessivi di ogni partecipante sono inoltre presentati in un ulteriore elaborato riassuntivo, emesso a fine ciclo (denominato "elaborato 2") che presenta per ogni analita:

- inesattezza (Bias %), come media degli scostamenti dei valori percentualizzati rispetto alla media di consenso del proprio metodo;
- imprecisione (espressa come CV), stimata sui valori percentualizzati rispetto alla media di consenso del proprio metodo (calcolati quando il laboratorio ha inviato almeno 5 risultati utili);
- errore totale, calcolato secondo la formula

$$ET = 1,65 \times \text{Errore casuale (ovvero DS)} + \text{Errore sistematico (ovvero differenza \% media)}$$

### Partecipanti e metodi

I laboratori partecipanti sono distribuiti sul territorio nazionale, con la numerosità riportata, per regione e per anno di interesse, nella Tabella 3. Il numero di laboratori

**Tabella 3**

*Distribuzione dei partecipanti al programma VEQ Biochimica urine, suddivisi per regione geografica*

Regione geografica	Ciclo 2020	Ciclo 2021	Ciclo 2022
Regione Abruzzo	8	10	10
Regione Emilia Romagna	1	1	3
Regione Friuli Venezia Giulia	1	1	2
Regione Liguria	3	3	3
Regione Lombardia	132	129	133
Regione Marche	15	14	18
Regione Piemonte	2	3	4
Regione Puglia	1	2	1
Regione Toscana	37	40	42
Regione Trentino	1	1	3
Regione Val D'aosta	1	1	1
Regione Veneto	3	3	3

iscritti allo schema, è passato da 182 nel 2019, anno della implementazione, a 223 nel 2022.

In Appendice, una Tabella riporta i metodi utilizzati nei tre anni di interesse, secondo quanto dichiarato dai partecipanti. In base ad essi sono costituiti i gruppi omogenei di valutazione. Una disamina dei principi analitici utilizzati va oltre gli scopi del presente contributo e si rimanda il lettore ai testi in materia (58). Possono, tuttavia, essere di interesse le seguenti osservazioni relative ai metodi di misura utilizzati dai partecipanti.

La misura della albumina urinaria è un esempio emblematico delle problematiche precedentemente descritte: tra i partecipanti esiste una discreta differenziazione di metodologie, cui corrisponde una importante stratificazione in gruppi omogenei di valutazione. Il metodo nefelometrico appare residuale, a vantaggio dei metodi immunoturbidimetrici applicati su vari strumenti di grande automazione. Da notare, che le diversità riscontrate tra le singole applicazioni, in termini di bias, non consentono la creazione di un unico gruppo la cui valutazione risulti equa.

La mancata armonizzazione dei metodi è presente anche in ambiti in cui esistono indicazioni specifiche. Ad esempio, per la misurazione della concentrazione dell'amilasi come attività catalitica, sono applicabili le raccomandazioni emesse da IFCC (59) con reazione basata sul substrato cromogenico 4,6-Etiliden(G1)-4-Nitrofenil(G7)-alfa-(1->4)-D-Maltoeptoside (EPS) ed alfa-glucosidasi come enzima ausiliario. Alcune ditte produttrici del diagnostico, con buona diffusione tra i partecipanti allo schema, dichiarano l'applicazione di

tali indicazioni; tuttavia, esistono ancora in commercio molti altri reagenti basati su tipi diversi di reazioni biochimiche, con conseguente difficoltà a creare gruppi con numerosità statistica adeguata. Negli anni presi in esame, solo il 33% dei metodi ha la possibilità di essere valutato (n >7 partecipanti). I partecipanti non valutati dal provider devono comunque dotarsi di proprie specifiche di qualità.

Per la misura del calcio urinario i metodi più diffusi sono colorimetrici, come le reazioni basate su arsenazo III oppure su orto-cresolftaleina complessone (OCPC); molto rappresentato anche il metodo basato sulla reazione con il 5-nitro-5'-metil-BAPTA (NM-BAPTA) in ambiente alcalino. Le variazioni dell'assorbanza sono direttamente proporzionali alla concentrazione di calcio e vengono misurate fotometricamente. Sebbene sia ipotizzabile che i metodi colorimetrici possano essere facilmente standardizzati e possano quindi dare risultati equivalenti, l'implementazione dello stesso principio di reazione su piattaforme diverse, può produrre, in ambito VEQ, risultati non equivalenti e la necessità di mettere a punto valutazioni stratificate: il caso dei gruppi basati su arsenazo III è indicativo di tale fenomeno.

Gli elettroliti urinari sono misurati con potenziometria diretta (ISE diretto), o, dal maggior numero dei partecipanti, potenziometria indiretta (ISE indiretto); malgrado i metodi potenziometrici siano caratterizzati da bassa imprecisione, anche nel caso di sodio e potassio, è necessario stratificare i risultati dei partecipanti in base alla strumentazione; nel caso del cloro i risultati, inoltre, appaiono particolarmente soggetti a questo fenomeno, rispetto agli altri elettroliti presi in esame.

Per la misura delle proteine totali, la maggioranza dei partecipanti adotta metodi colorimetrici, basti sull'impiego di biureto o pirogallolo; tuttavia, sono presenti anche metodi di tipo turbidimetrico. Tali scelte appaiono costanti negli anni presi in considerazione, con conseguente stabilità della composizione dei gruppi.

Tra i metodi di misura del glucosio urinario la reazione basata sulla esochinasi è quella più diffusa, arrivando a coprire circa il 90%. Per evitare valori di consenso orientati da sottogruppi ad alta numerosità e bassa imprecisione, anche tale metodo è stato stratificato per "metodo e piattaforma analitica". Lo stesso principio ha guidato le scelte fatte per i metodi di misura del fosfato (basati sul medesimo principio rispettivamente riduzione o formazione di fosfomolibdato) e del magnesio (rispettivamente reazione al blu di xilidin, al solfato di Magon oppure il metodo residuale al blu metiltimolo BMT) e dell'acido urico (metodo enzimatico colorimetrico uricasi-POD sulla totalità delle piattaforme analitiche adottate dai partecipanti).

Per quanto riguarda la misurazione della creatinina urinaria, solo il 37% dei partecipanti adotta il metodo enzimatico, la restante percentuale è suddivisa fra metodi al picrato alcalino con o senza calibrazione tracciabile Isotope Dilution Mass Spectrometry (IDMS). I primi rappresentano circa il 13% del totale. Questo quadro sembra suggerire che i partecipanti tendano a seguire una logica economica che a tutt'oggi vede nell'adozione dei metodi colorimetrici una soluzione



meno dispendiosa. La misurazione dell'urea vede la quasi totalità dei partecipanti utilizzare reazioni basate su ureasi e GLDH (glutammato deidrogenasi) ed una grande varietà di applicazioni su piattaforme ad alta automazione.

### *Presentazione dei risultati del programma VEQ*

Al momento dell'implementazione, il programma prevedeva 12 analiti; nel 2020 il numero di analiti è passato a 13, con inserimento di albumina, non valutata nel ciclo 2020 in base ai LA per errore totale, come da prassi. Nel 2021 lo schema ha acquisito la struttura definitiva ed attuale; la numerosità e classificazione in gruppi omogenei e la relativa numerosità nel corso di questi quattro anni ha subito variazioni minori (Tabella 2).

La definizione della composizione dei raggruppamenti per metodo e per piattaforma analitica, come sopra accennato, costituisce una tappa organizzativa fondamentale per l'equità della valutazione dei partecipanti e, più in generale, condiziona la qualità delle informazioni che possono essere ricavate dal programma. Il mercato del diagnostico, malgrado le fusioni fra grandi aziende, è molto ricco di offerte differenziate per tipologia di strumenti, per piattaforme disponibili e per kit diagnostici applicabili: questo porta una moltiplicazione delle modalità di misurazione di singoli analiti. Sebbene i laboratori che fanno parte del Sistema Sanitario Regionale tendano sempre più a aderire a gare di appalto per materiali diagnostici condotte a livello regionale, portando ad una uniformità per zona geografica, i partecipanti privati hanno autonomia nell'implementare piattaforme e metodi. Tutti questi fattori creano un panorama ricco di possibilità, ma limitano la capacità di valutazione da parte del provider, tenuto conto dell'attuale stato dell'arte della commutabilità dei diversi materiali di controllo ad oggi disponibili.

Scopo dei programmi VEQ è anche la descrizione dello stato dell'arte delle misure e, in particolare, la verifica della adeguatezza rispetto allo scopo di uso. È concetto condiviso dalla comunità scientifica (61) che i limiti di accettabilità per ET, in questo specifico ambito, possano basarsi esclusivamente sul modello tre (stato dell'arte) secondo la prima conferenza strategica EFLM tenutasi a Milano nel 2014 (60). Si tratta del livello gerarchico più basso rispetto ad outcome clinico e variabilità biologica e proposto come l'unico attualmente possibile per gli analiti urinari (60). Il CRRVEQ definisce tali LA utilizzando la seguente modalità: per ogni analita viene considerato l'ET, ovvero la differenza percentuale tra il valore misurato dal partecipante ed il valore atteso, (come valore medio degli utilizzatori del medesimo metodo) ed ordinando, per ciascun analita, i valori di ET per ognuno dei campioni di controllo. Su queste serie viene individuato il valore corrispondente almeno all'80° percentile e tale valore viene adottato come LA per ET (56).

In sintesi, la media dei valori accettati per LA, per ogni singolo misurando, è rimasto costante nel corso degli

anni, rappresentando più del 90% dei risultati valutabili per gruppo omogeneo. Da segnalare che nel ciclo 2022 si è verificata, limitatamente ad un unico campione, una non conformità di materiale che ha impedito la valutazione dell'amilasi totale urinaria. Problematiche di questa natura possono verificarsi malgrado le prove preliminari sul materiale condotte dalle ditte produttrici e gli ulteriori controlli eseguiti dal provider; sono attribuibili a mancata verifica di metodi poco diffusi, non inclusi tra quelli testati prima della distribuzione ai partecipanti (61) e che risultano soggetti a interferenze la cui natura non è di semplice individuazione.

Un'analisi dettagliata degli analiti albumina e creatinina è presentata nelle Tabelle 4 e 5, in cui è riportata la valutazione dei risultati in base ad ET e LA. Il ciclo 2020 non prevede la valutazione di albumina in mancanza di dati del ciclo precedente utilizzabili per la definizione di LA. La percentuale di accettati, nei cicli successivi è attestata a valori sopra il 90%, per tutte le concentrazioni proposte negli esercizi (da un valore minimo di 26,9 mg/L fino a 177,3 mg/L). Tali dati consentono di affermare che lo stato dell'arte è adeguato all'inquadramento della situazione di normoalbuminuria (<30 mg/24h) e di albuminuria (30-299 mg/24h). Nel ciclo 2021 circa 10 partecipanti non sono stati valutati per mancato raggiungimento del numero minimo per gruppo omogeneo, riducendosi a 5 nel ciclo successivo, grazie a variazioni della strumentazione in uso. Anche per la creatinina urinaria la percentuale di risultati accettati supera il 90% fin dal ciclo 2020. Le concentrazioni proposte sono rappresentative di situazioni fisiologiche (da 0,73 g/L a 1,95 g/L). Il numero dei partecipanti non soggetti a valutazione oscilla, negli anni, in base ai singoli esercizi, da circa 30 (ciclo 2020) a circa 16 (ciclo 2022). Per tutti gli altri misurandi proposti dagli esercizi VEQ la percentuale di risultati non valutati è diminuita dal 4,9% del 2020 al 3,4 % del 2022.

### **CONSIDERAZIONI FINALI**

Gli esami biochimici sulle urine delle 24 h hanno una discreta utilità clinico-diagnostica e sono routinariamente utilizzati in alcuni percorsi di diagnosi e monitoraggio; questi aspetti, insieme alla raccolta del campione non invasiva, anche se indagativa, ne giustificano l'elevato utilizzo. Anche questi parametri, come tutte le misurazioni effettuate in un laboratorio clinico devono essere gestite all'interno di un sistema di monitoraggio della qualità, che vede, fra gli strumenti utilizzati, anche la VEQ (52). Il CRRVEQ propone dall'anno 2019 uno schema dedicato, VEQ Biochimica urine, classificabile come programma di tipo 4 secondo Miller et al. (54). Il programma propone campioni commutabili e possibilità di valutare, per il singolo laboratorio, l'accuratezza relativa al gruppo omogeneo e all'insieme dei partecipanti, la riproducibilità, intesa come CV inter laboratorio ed, infine, l'uniformità tra risultati, ovvero l'armonizzazione. Quest'ultima si configura come aspetto particolarmente rilevante, dato l'ampio utilizzo di tali misurazioni e la possibilità che i pazienti, nel tempo, si rivolgano non al medesimo laboratorio.

**Tabella 4**

Valutazione in base al Limite di accettabilità (LA) per Errore Totale (ET) dei risultati per albumina urinaria, rispetto ai cicli 2021 2022

Campione VEQ	Valore di consenso medio (mg/L)	N risultati inviati	N risultati non valutabili per numerosità partecipanti al gruppo	N risultati valutati per LA per ET	% risultati accettati per LA per ET
Ciclo 2021					
1	34,4	123	9	114	94,1
2	177,3	120	9	111	95,0
3	32,2	122	10	112	97,0
4	166,7	123	11	112	93,3
5	165,8	126	11	115	98,2
6	30,4	123	11	112	98,3
7	176	126	11	115	93,0
8	28,2	127	11	116	99,6
Ciclo 2022					
1	175,8	134	5	129	93,4
2	27	133	5	128	92,0
3	175,2	133	5	128	96,5
4	26,9	135	5	130	92,0
5	30,3	137	5	132	93,1
6	177,1	132	5	127	96,9
7	176,9	137	5	132	95,4
8	30,6	137	5	132	97,6

**Tabella 5**

Valutazione per Limite di Accettabilità (LA) per Errore Totale (ET) dei risultati per creatinina urinaria, rispetto ai cicli 2020 2021 2022

Campione VEQ	Valore di consenso medio (g/L)	N risultati inviati	N risultati non valutabili per numerosità partecipanti al gruppo	N risultati valutati per LA per ET	% risultati accettati per LA per ET
Ciclo 2020					
1	0,77	196	30	166	92,5
2	1,83	196	30	166	93,3
3	0,73	193	31	162	92,6
4	1,74	196	31	165	92,5
5	1,92	198	31	167	93,8
6	0,8	195	30	165	94,0
7	0,84	193	31	162	94,7
8	1,95	197	31	166	95,3
Ciclo 2021					
1	0,77	199	32	167	92,9
2	1,78	199	30	169	94,2
3	0,73	200	24	176	95,3
4	1,68	202	31	171	95,8
5	1,71	200	23	177	96,2
6	0,79	195	21	174	96,0
7	1,79	200	23	177	89,1
8	0,74	201	22	179	91,9

**Tabella 5**  
Continua

Campione VEQ	Valore di consenso medio (g/L)	N risultati inviati	N risultati non valutabili per numerosità partecipanti al gruppo	N risultati valutati per LA per ET	% risultati accettati per LA per ET
Ciclo 2022					
1	1,8	211	23	188	96,9
2	0,79	208	23	185	93,4
3	1,8	210	23	187	90,7
4	0,79	212	22	190	93,0
5	0,79	212	22	190	92,5
6	1,78	204	21	183	94,6
7	1,83	210	18	192	92,4
8	0,78	210	16	194	94,2

I dati presentati, ricavati dal programma VEQ del CRRVEQ, consentono di affermare che, sebbene attualmente non sia stato raggiunto un consenso sull'impiego di materiali e metodi di riferimento ai quali tracciare la calibrazione dei metodi commerciali, i risultati ottenuti negli esercizi VEQ appaiono sostanzialmente equivalenti e i metodi di misura appaiono adatti all'uso. Da segnalare differenze nella misura delle proteine totali dei campioni VEQ, riconducibili, in via di ipotesi, alla diversa specificità dei metodi in commercio. Lo stato dell'arte delle misure non mostra quindi criticità rilevanti, tuttavia, la letteratura segnala che la fase preanalitica condiziona pesantemente i risultati ottenibili (10). L'adozione di campioni "urine estemporanee" e l'espressione della quantità dei vari analiti rispetto alla creatinina urinaria, è spesso proposta come alternativa alla raccolta delle 24 ore (32); la normalizzazione di parametri, quali albumina e proteine, rispetto alla creatinuria permette di minimizzare le variabili che contribuiscono a rendere poco riproducibili i risultati. E' ipotizzabile che questa modalità di espressione dei risultati analitici sia estesa, nel prossimo futuro, anche ad altri misurandi tra quelli di particolare interesse clinico.

### CONFLITTO DI INTERESSE

Nessuno

### BIBLIOGRAFIA

- Amstrong J.A. Urinalysis in Western culture: a brief history. *Kidney Int* 2007;71:384-7.
- Bynum B, Bynum H. Object lessons: the matula. *Lancet* 2016;387:638.
- Magiorkinis E, Diamantis A. The fascinating story of the urine examination: from uroscopy to the era of microscopy and beyond. *Diagn Cytopathol* 2015;43:1020-36.
- Echeverry G, Hortin GI, Rai AJ. Introduction to urinalysis: historical perspective and clinical application. *Methods Mol Biol* 2010;641:1-12.
- Aitekenov S, Gaipov A, Bukasov R. Review: detection and quantification of proteins in human urine. *Talanta* 2021;223:1-20.
- Barasch J, Bavendam T, Birder, Urinology Think Tank Writing Group. Urine: Waste product or biologically active tissue? *Neurol Urodyn* 2018;37:1162-8.
- Manoni F, Gessoni G, Fogazzi GB, Alessio MG, Caleffi A, Gambaro G et al. Physical, chemical and morphological urine examination: proposed guidelines for the analytical phase by the Intersociety Urinalysis Group. *Biochim Clin* 2016;40: 353-82.
- Becker GJ, Garigali G, Fogazzi GB. Advances in urine microscopy. *Am J Kidney Dis* 2016;67:954-64.
- Mejia JR, Fernandez-Chinguel JE, Dolores-Maldonado G, Becerra-Chauca N, Goicochea-Lugo S, Herrera-Anazco P et al. Diagnostic accuracy of urine dipstick testing for albumin-to-creatinine ratio and albuminuria: A systematic review and meta-analysis. *Helyon* 2021;7:e08253.
- Miler M, Šimundić A M. Low level of adherence to instructions for 24-hour urine collection among hospital outpatients. *Biochem Med (Zagreb)* 2013;23:316-20.
- Sallsten G, Ellingsen GS, Berlinger B, Weinbruch S, Barregard L. Environ Res. Variability of lead in urine and blood in healthy individuals. *Environ Res* 2022;212:113412.
- Sanders AP, Mazzella MJ, Malin AJ, Hair GM, Busgang SA, Saland JM et al. Combined exposure to lead, cadmium, mercury, and arsenic and kidney health in adolescents age 12-19 in NHANES 2009-2014. *Environ Int* 2019;131:104993.
- Haap M, Blaschka F, Lehmann R, Hoyer A, Müssig K. Association Between Urinary Catecholamine Excretion and Urine Volume. *Horm Metab Res* 2019;51:531-8.
- Peaston RT, Weinkove C. Ann Clin Biochem. Measurement of catecholamines and their metabolites. *Ann Clin Biochem* 2004;41:17-38.
- Pearle MS, Goldfarb DS, Assimos DG, Curhan G, Denunzio CJ, Matlaga BR et al. Medical management of kidney stones: AUA guideline. American Urological Association. *J Urol* 2014;192:316-24.
- National Diet and Nutrition Survey: Assessment of salt intake from urinary sodium in adults (aged 19 to 64 years) in England, 2018/19 [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/876252/Report\\_England\\_Sodium\\_Survey\\_2018-to-2019\\_\\_3\\_.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/876252/Report_England_Sodium_Survey_2018-to-2019__3_.pdf) (ultimo accesso: maggio 2023)
- Ma Y, He FJ, Sun Q, Yuan C, Kieneker LM, Curhan GC et al. 24-Hour urinary sodium and potassium excretion and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2022;386:252-63.
- Adrogué HJ, Tucker BM, Madias NE. Diagnosis and mana-

- gement of hyponatremia: a review. *JAMA* 2022;328:280-91.
19. Kim SW. Hypermnatremia: successful treatment. *Electrolyte Blood Press* 2006;4:66-71.
  20. Kumar NS, Kumar GN, Misra KC, Rao M, Chitithoti S, Prakash SY. Association between urinary potassium excretion and acute kidney injury in critically ill patients. *Indian J Crit Care Med* 2021;25:768-72.
  21. Zandijk AJL, van Norel MR, Julius FEC, Sepehrvand N, Pannu N, McAlister FA et al. Chloride in heart failure: the neglected electrolyte. *JACC Heart Fail* 2021;9:904-15.
  22. Quhal F, Seitz C. Guideline of the guidelines: urolithiasis. *Curr Opin Urol* 2021;31:125-29.
  23. Gökçe C, Gökçe O, Baydınç C, İlhan N, Alaşehirli E, Ozkükük F et al. Use of random urine samples to estimate total urinary calcium and phosphate excretion. *Arch Intern Med* 1991;151:1587-8.
  24. Cirillo M, Mellone M, De Santo N G. Can overnight urine replace 24-hour urine collection to measure urinary calcium in epidemiologic studies? *Miner Electrolyte Metab* 1993;19:385.
  25. Ziyadeh FN, Goldfarb S. Disturbi dell'omeostasi del fosfato In: Stein JH. *Internal Medicine St. Louis Mosby* 1994:1123-9.
  26. Yamada H, Kuro-O M, Hara K, Ueda Y, Kusaka I, Kakei M, et al. The urinary phosphate to serum fibroblast growth factor 23 ratio is a useful marker of atherosclerosis in early-stage chronic kidney disease *PLoS ONE* 2016;11:e0160782.
  27. Dent A, Selvaratnan R. Measuring magnesium - physiological, clinical and analytical perspectives. *Clin Bio-chem* 2022;105-116:1-15.
  28. Navaneethan SD, Sankarasubbaiyan S, Gross MD, Jeevanantham V, Monk RD. Tacrolimus-associated hypomagnesemia in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2006;38:1320-22.
  29. Ilich JZ, Blanus A, Orlic ZC, Orct T, Kostial K. Comparison of calcium, magnesium, sodium, potassium, zinc, and creatinine concentration in 24-h and spot urine samples in women. *2009 Clin Chem Lab Med* 2009;47:216-21.
  30. Lindberg J, Harvey J, Pak CY Effect of magnesium citrate and magnesium oxide on the crystallization of calcium salts in urine: changes produced by food-magnesium interaction. *J Urol* 1990;43:248-51.
  31. Vallon V. Glucose transporters in the kidney in health and disease. *Pflugers Arch* 2020;472:1345-70.
  32. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. Kidney Int* 2022;102:S1-S127.
  33. Lima C, Macedo E. Urinary biochemistry in the diagnosis of acute kidney injury. *Dis Markers* 2018;2018:4907024
  34. Heida JE, Gansevoort RT, Messchendorp AL, Meijer E, Castelijns NF, Boertien WE et al. DIPAK Consortium. Use of the urine-to-plasma urea ratio to predict ADPKD progression. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021;16:204-12.
  35. Shahbaz H, Gupta M. Creatinine Clearance. 2022 In: *StatPearls Treasure Island (FL) StatPearls Publishing*, 2023.
  36. Levey AS, Coresh J, Tighiouart H, Greene T, Inker LA. Strengths and limitations of estimated and measured GFR. *Nat Rev Nephrol* 2019;15:784.
  37. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease *Kidney Int. Suppl.*, 3 (2013), pp. 1-150
  38. Micanovic R, LaFavers K, Garimella PS, Wu XR, El-Achkar TM Uromodulin (Tamm-Horsfall protein): guardian of urinary and systemic homeostasis. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:33-43.
  39. Miller WG, Bachmann LM, Fleming JK, Delanghe JR, Parva A, Narva AS: Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program and the IFCC Working Group for Standardization of Albumin in Urine. Recommendations for reporting low and high values for urine albumin and total protein. *Clin Chem* 2019;65:349-50.
  40. Smith BJ SDS Polyacrylamide Gel Electrophoresis of Proteins in: Walker, J.M. (eds) *Basic Protein and Peptide Protocols. Methods in Molecular Biology™*, vol 32. Humana Press.
  41. Cartabellotta A, Quintiliani G. Linee guida per la diagnosi precoce e il trattamento della malattia renale cronica negli adulti. *Evidence* 2014;6:e1000090.
  42. <https://www.ascp.org/content/docs/default-source/get-involved-pdfs/istp-ckd/ckd-infographics.pdf> (ultimo accesso: maggio 2023).
  43. Ender AB, Bunk DM, Alejo W, Zhang NF. Certification of Standard Reference Material® 2925 Recombinant Human Serum Albumin Solution (Primary Reference Calibrator for Urine Albumin) (Frozen) *Natl. Inst. Stand. Technol. Spec. Publ.* 2020; <https://doi.org/10.6028/NIST.SP.260-199> (ultimo accesso: giugno 2023).
  44. Rompianesi G, Hann A, Komolafe O, Pereira SP, Davidson BR, Gurusamy KS. Serum amylase and lipase and urinary trypsinogen and amylase for diagnosis of acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;21:4.CD012010.
  45. Hu J, Chen J, Xu G. Hyperamylasemia of abnormally elevated serum amylase: macroamylasemia in a healthy individual. *Clin Lab* 2021;67:4.
  46. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol* 2016; 213:8-14.
  47. Li Q, Li X, Wang J, Liu H, Kwong JS, Chen H et al. Diagnosis and treatment for hyperuricemia and gout: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. *BMJ Open* 2019;9:e026677.
  48. Adomako E, Moe OW. Uric Acid and urate in urolithiasis: the innocent bystander, instigator, and perpetrator. *Semin Nephrol* 2020 40:564-73.
  49. Wen W, Li Y, Chen Q, Li J. Serum and urine uric acid level may have different predictive value for urinary stone composition: a retrospective cohort study of 718 patients in Chinese population *Int Urol Nephrol* 2022;54:2247-54.
  50. Ramos GK, Goldfarb DS Update on Uric Acid and the Kidney. *Curr Rheumatol Rep* 2022;24:132-8.
  51. Chen Y, Liu H, Loh TP, Liu Q, Teo TL, Lee TK, Sethi SK. Measurement of urine albumin by liquid chromatography-isotope dilution tandem mass spectrometry and its application to value assignment of external quality assessment samples and certification of reference materials. *Clin Chem Lab Med* 2020;59:711-20.
  52. ISO 15189:2022 Medical laboratories – particular requirements for quality and competence. International Organization for Standardization: Geneva 2022.
  53. <http://www301.regione.toscana.it/bancadati/atti/Dettaglio-AttiG.xml?codprat=2018DGG0000001290> (ultimo accesso: maggio 2023).
  54. [https://services.accredia.it/accredia\\_labsearch.jsp?ID\\_LINK=1736&area=310&numeroaccr=0013&classificazione=A&isRestricted=false&dipartimento=P](https://services.accredia.it/accredia_labsearch.jsp?ID_LINK=1736&area=310&numeroaccr=0013&classificazione=A&isRestricted=false&dipartimento=P) (ultimo accesso: maggio 2023).
  55. Borsotti M, Quercioli M, Franzini C. Criteri per la selezione dei limiti di accettabilità dei risultati nei programmi di Valutazione Esterna della Qualità. *Biochim Clin* 2008;32:260-8.
  56. ISO 13528. 2022 Statistical methods for use in proficiency testing by interlaboratory comparison. International Organization for Standardization: Geneva 2022.
  57. Miller WG, Jones GRD, Horowitz GL, Weykamp C. Pro-



- iciency testing/external quality assessment: current challenges and future directions. *Clin Chem* 2011;57:1670-80.
58. Rafai N, Horvath AR, Witter CT. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics* 8th ed. London. Elsevier Publisher Edition 2019.
  59. Lorentz K. Approved recommendation on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 9. IFCC method for alpha-amylase (1,4-alpha-D-glucan 4-glucohydrolase, EC 3.2.1.1). International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC). Committee on Enzymes. *Clin Chem Lab Med* 1998;36:185-203.
  60. Ceriotti F, Fernandez-Calle P, Klee GG, Nordin G, Sandberg S, Streichert T, et al. Criteria for assigning laboratory measurands to models for analytical performance specifications defined in the 1st EFLM Strategic Conference. *Clin Chem Lab Med* 2017;55:189-94.
  61. Clinical Laboratory Standards (CLSI). *Evaluation of Commutability of Processed Samples; approved guideline*, 14th ed. CLSI document EP14-ED4. CLSI Wayne PA, 2022.

## APPENDICE

## Tabella

Metodi analitici dichiarati dai partecipanti VEQ Biochimica urine negli anni 2020 2021 2022

		2020		2021		2022	
Analita	Metodo	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Albumina	Colorimetrico Dry Chemistry	4	(3)	5	(4)	5	(4)
	Nefelometrico	13	(11)	11	(9)	10	(7)
	Turbidimetrico	103	(86)	6	(5)	9	(7)
	Turbidimetrico Abbott		(0)	17	(13)	16	(12)
	Turbidimetrico Beckman		(0)	23	(18)	26	(19)
	Turbidimetrico Roche		(0)	51	(40)	56	(41)
	Turbidimetrico Siemens		(0)	14	(11)	16	(12)
	Acido Urico	Uricasi POD	72	(39)	18	(10)	19
	Uricasi POD Architect	20	(11)	26	(14)	27	(14)
	Uricasi POD Beckman (Lx/Cx/Dx)	7	(4)	4	(2)	3	(2)
	Uricasi POD Beckman Au		(0)	41	(22)	45	(23)
	Uricasi POD Dimension/Vista	10	(5)	4	(2)	4	(2)
	Uricasi POD Dry Chemistry	4	(2)	4	(2)	3	(2)
	Uricasi POD Mindray	2	(1)	2	(1)	2	(1)
	Uricasi POD Siemens		(0)	16	(8)	17	(9)
	Uricasi POD/Roche Cobas 6000-8000	70	(38)	74	(39)	75	(38)
	Ureasi+GLDH/ Architect	18	(10)	27	(14)	28	(14)
Amilasi Totale	2-Cl-Pnp/Malt.Dimension/Vista	9	(6)	4	(3)	2	(1)
	2-Cl-Pnp/Malto Trioside	6	(4)	5	(3)	7	(5)
	2-Cl-Pnp-Malto Trios/Architect	12	(8)	18	(12)	16	(11)
	4-Nitrof. -Maltohep -Etilidene	4	(3)	4	(3)	4	(3)
	Amylopectina Dry Chemistry	2	(1)	2	(1)	3	(2)
	G7 Eps / Beckman (Lx/Cx/Dx)	4	(3)	3	(2)	3	(2)
	G7pnp	12	(8)	13	(8)	13	(9)
	G7pnp Bloc /F Beckman (Lx/Cx/Dx)	3	(2)	4	(3)	5	(3)
	G7pnp Bloccato	18	(12)	18	(12)	19	(13)
	G7pnp Dry Chemistry	1	(1)	1	(1)	1	(1)
	G7pnp/Eps Bloc/Architect	4	(3)	6	(4)	6	(4)
	G7pnp/Eps Bloccato	3	(2)	2	(1)	3	(2)
	G7pnp/Eps-Ifcc	15	(10)	15	(10)	14	(9)
	G7pnp/Eps-Ifcc/Roche Cobas 6-8000	53	36	57	(37)	56	(37)
	Maltotetr.S Pgm Beckman (Lx/Cx/Dx)	1	(1)	1	(1)		(0)

		2020		2021		2022		
Analita	Metodo	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Calcio	Arsenazo Dry Chemistry	3	(2)	3	(2)	3	(1)	
	Arsenazo Iii	62	(32)	20	(10)	24	(12)	
	Arsenazo Iii/Architect	18	(9)	31	(16)	30	(15)	
	Arsenazo Iii/Beckman (Lx/Cx/Dx)	7	(4)	7	(4)	6	(3)	
	Arsenazo Iii/Beckman Au		(0)	37	(19)	44	(22)	
	Arsenazo Iii/Mindray	2	(1)	3	(2)	3	(1)	
	Comp.Ort.Cres.Dimension/Vista	12	(6)	5	(3)	4	(2)	
	Compl.O.Cresoft/Roche Cobas 6-8000	24	(13)	26	(13)	27	(13)	
	Complezione Orto Cresoftaleina	12	(6)	14	(7)	11	(5)	
	Elettrodo Specifico	3	(2)	1	(1)		(0)	
	Enzimatico	1	(1)	1	(1)	1	(0)	
	Nm-Bapta Roche	48	(25)	50	(25)	50	(25)	
	Cloro	Col.Tioc.Di Mercurio/Nit.Ferri	1	(1)	1	(1)	2	(1)
		ISE Ind/ II 600-650 Taurus	5	(3)	6	(3)	6	(3)
ISE Indiretta Beckman (Lx/Cx/Dx)		2	(1)	4	(2)	2	(1)	
ISE Indiretta Beckman Au			(0)	39	(21)	45	(23)	
ISE Diretta		7	(4)	3	(2)	3	(2)	
ISE Ind Roche Cobas 6000-8000		67	(36)	76	(40)	77	(39)	
ISE Ind. Dimension/Vista		11	(6)	5	(3)	5	(3)	
ISE Indiretta		71	(39)	28	(15)	28	(14)	
ISE Indiretta/Architect		17	(9)	23	(12)	24	(12)	
Potenziometria diretta Dry Chemistry		3	(2)	4	(2)	3	(2)	
Creatinina	Dimension/Vista Enzimat.	2	(1)	2	(1)	1	(0)	
	Dimension/Vista Picrato Alc Idms	6	(3)	1	(0)		(0)	
	Enzimatico	22	(11)	26	(13)	31	(15)	
	Enzimatico Advia Siemens	5	(3)	4	(2)	4	(2)	
	Enzimatico Beckman Au	10	(5)	8	(4)	13	(6)	
	Enzimatico Dry Chemistry	4	(2)	4	(2)	4	(2)	
	Enzimatico/Roche Cobas 6000-8000	30	(15)	36	(18)	38	(18)	
	Picrat Alcalino Idms/ Beckman (Lx/Cx/Dx)	4	(2)	3	(1)	2	(1)	
	Picrato Alcalino Beckman Au	15	(8)	16	(8)	16	(8)	
	Picrato Alcalino Idms Beckman Au	22	(11)	18	(9)	19	(9)	
	Picrato Alcalino/Architect	15	(8)	24	(12)	26	(12)	
	Picrato Alcalino/Roche Cobas 6000-8000	41	(21)	42	(21)	41	(20)	
	Picrato Alcalino	11	(6)	10	(5)	10	(5)	
	Picrato Alcalino Advia Siemens	4	(2)	3	(1)	2	(1)	
	Picrato Alcalino Dimension	4	(2)	2	(1)	2	(1)	
Picrato Alcalino/Beckman (Lx/Cx/Dx)	2	(1)	3	(1)	1	(0)		

Analita	Metodo	2020		2021		2022	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)
Fosfato	Fosfomolibdato (Formazano) /Beckman (Lx/Cx/Dx)	11	(6)	5	(3)	4	(2)
	Fosfomolibdato (Formazano) /Beckman		(0)	40	(21)	46	(24)
	Fosfomolibdato (Formazano)/Mindra	2	(1)	3	(2)	3	(2)
	Fosfomolibdato (Formazano) /Roche (Cobas 6000-8000)	52	(28)	55	(29)	55	(28)
	Fosfomolibdato (Riduzione) Roche (Cobas 6000-8000)	18	(10)	18	(10)	20	(10)
	Fosfomolibdato (Riduzione)/Siemens Dimen-Vista	12	(7)	8	(4)	7	(4)
	Fosfomolibdato (Formazano) A 340 360 Nm.	44	(24)	17	(9)	16	(8)
	Fosfomolibdato (Formazano)/Architect	23	(13)	26	(14)	29	(15)
	Fosfomolibdato (Riduzione) Dry Chemistry	3	(2)	3	(2)	3	(2)
	Fosfomolibdato (Riduzione)	19	(10)	14	(7)	12	(6)
	Glucosio	Elettrodo di O <sub>2</sub>	2	(1)	2	(1)	1
Esochinasi		63	(34)	20	(11)	24	(12)
Esochinasi Beckman (Lx/Cx/Dx)		4	(2)	3	(2)	2	(1)
Esochinasi Beckman Au			(0)	40	(21)	45	(23)
Esochinasi Dimension/Vista		11	(6)	5	(3)	3	(2)
Esochinasi Roche Cobas 6000/8000		69	(37)	73	(39)	74	(38)
Esochinasi/Architect		21	(11)	30	(16)	30	(16)
GOD-POD		9	(5)	8	(4)	8	(4)
GOD-POD Mindray		2	(1)	2	(1)	2	(1)
GOD-POD Dry Chemistry		4	(2)	4	(2)	4	(2)
Magnesio	BLU XILIDINE (II° Gen.) ROCHE	26	(16)	26	(15)	25	(14)
	Bmt Dimension/Vista	10	(6)	5	(3)	5	(3)
	Colorimetrico Magon/Xi Blu Advia Siemens	10	(6)	9	(5)	9	(5)
	Colorimetrico Magon/Xi Blu Beckman Au		(0)	32	(18)	39	(22)
	Colorimetrico Magon/Xi Blu Mindray	1	(1)	3	(2)	3	(2)
	Colorimetrico Magon/Xi Blu Roche Cobas 6-8000	33	(20)	40	(23)	42	(23)
	Colorimetrico Calmagite Beckman (Lx/Cx/Dx)	3	(2)	2	(1)	1	(1)
	Colorimetrico con Magon/Xylidyl Blue	42	(25)	11	(6)	10	(6)
	Colorimetrico con Calmagite	4	(2)	4	(2)	4	(2)
	Colorimetrico Dry Chemistry	4	(2)	4	(2)	3	(2)
	Cpz Iii/Roche Cobas 6000-8000	7	(4)	7	(4)	8	(4)
	Dye-Arsenazo/Architect	3	(2)	6	(3)	5	(3)
	Enzimatico	9	(5)	6	(3)	7	(4)
	Enzimatico Architect	13	(8)	18	(10)	18	(10)



		2020		2021		2022	
Analita	Metodo	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Potassio	ISE Ind / II 600-650 Taurus	6	(3)	6	(3)	6	(3)
	ISE Diretta	8	(4)	4	(2)	4	(2)
	ISE Indiretta Beckman Au		(0)	41	(21)	47	(24)
	ISE Indiretta Roche Cobas 6000-8000	68	(37)	77	(40)	77	(40)
	ISE Indiretta Dimension/Vista	11	(6)	5	(3)	5	(3)
	ISE Indiretta	72	(39)	31	(16)	28	(14)
	ISE Indiretta/Architect	17	(9)	23	(12)	24	(12)
	Potenzimetria diretta Dry Chemistry	3	(2)	4	(2)	3	(2)
Proteine Totali	Biureto Dimension/Vista	4	(3)	2	(1)		(0)
	Biureto Dry Chemistry	2	(1)	3	(2)	2	(1)
	Colorimetrico Pirogallolo Atellica		(0)	11	(7)	16	(10)
	Colorimetrico Pirogallolo	39	(25)	29	(18)	32	(19)
	Reaz. Biureto Beckman (Lx/Cx/Dx)	3	(2)	3	(2)	1	(1)
	Reaz. Biureto Roche Cobas 6-8000	28	(18)	29	(18)	31	(19)
	Reazione Biureto	6	(4)	2	(1)	2	(1)
	Reazione Biureto/Architect	9	(6)	11	(7)	11	(7)
	Reazione Biureto/Beckman Au	20	(13)	19	(12)	20	(12)
	Reazione Biureto/Mindray	1	(1)	1	(1)	1	(1)
	Turbidimetrico Abbott	10	(6)	15	(9)	14	(8)
	Turbidimetrico Roche	37	(23)	37	(23)	37	(22)
Sodio	ISE Ind/ II 600-650- Taurus	6	(3)	6	(3)	6	(3)
	ISE Diretta	9	(5)	5	(3)	5	(3)
	ISE Indiretta Beckman Au		(0)	38	(20)	45	(23)
	ISE Indiretta Roche Cobas 6000-8000	68	(37)	78	(41)	78	(40)
	ISE Indiretta Dimension/Vista	11	(6)	5	(3)	5	(3)
	ISE Indiretta	70	(38)	27	(14)	26	(13)
	ISE Indiretta/Architect	17	(9)	28	(15)	27	(14)
	Potenzimetria diretta Dry Chemistry	3	(2)	4	(2)	3	(2)
Urea	Elettrodo Specifico	1	(1)	1	(1)	1	(1)
	Ureasi + GLDH	67	(36)	21	(11)	27	(14)
	Ureasi + GLDH/Beckman (Lx/Cx/Dx)	6	(3)	6	(3)	3	(2)
	Ureasi + GLDH/Beckman Au		(0)	39	(21)	45	(23)
	Ureasi Dry Chemistry	4	(2)	4	(2)	4	(2)
	Ureasi GLDH Dimension/Vista	11	(6)	5	(3)	3	(2)
	Ureasi GLDH I.L. 300/6-650/Aries/Taur	4	(2)	6	(3)	4	(2)
	Ureasi + GLDH Roche Cobas 6000-8000	71	(39)	76	(41)	79	(40)
	Ureasi + GLDH Mindray	2	(1)	2	(1)	2	(1)
	Ureasi GLDH/Architect	18	(10)	27	(14)	28	(14)