

Equazioni per la stima della velocità di filtrazione glomerulare: siamo a un punto di arrivo?

Michele Mussap¹, Maria Stella Graziani²

¹Unità Molecolare, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università degli Studi, Cagliari

²Sezione di Biochimica Clinica, Università degli Studi di Verona, Verona

La velocità di filtrazione glomerulare, o filtrato glomerulare (Glomerular Filtration Rate, GFR), è il marcatore più usato in tutto il mondo per valutare la funzione renale sia nel soggetto sano che in quello affetto da patologie renali o extra-renali che abbiano implicazioni sulla funzione renale. Per ovviare all'oggettiva difficoltà di determinare il GFR (measured GFR, mGFR) nella pratica clinica quotidiana mediante biomarcatori esogeni, come ioexolo, iotalamato, ⁹⁹Tc-DTPA ed altri, sono state sviluppate moltissime formule (o equazioni) per la stima del GFR (estimated GFR, eGFR) da affiancare alla determinazione di biomarcatori plasmatici specifici di funzione renale come la creatinina o la cistatina C. Queste equazioni consistono nella combinazione algebrica tra la concentrazione di biomarcatori (prevalentemente creatinina), età, genere, alcune misure antropometriche come peso e altezza (quest'ultima in età pediatrica), e fattori costanti, tra cui uno riferito all'etnia. Il motivo che sta alla base della ricerca, talvolta frenetica, di equazioni sempre più accurate per l'eGFR risiede nell'esigenza di ridurre al minimo lo scostamento dal valore vero (rappresentato dal mGFR) in tutto l'intervallo di variazione della grandezza e di diagnosticare il prima possibile l'insorgenza della malattia renale cronica (CKD, Chronic Kidney Disease); ciò consente un trattamento terapeutico tempestivo che a sua volta ritarda l'evoluzione della malattia verso l'insufficienza renale terminale, riducendo il rischio cardiovascolare e di altre gravi complicanze, migliorando la sopravvivenza e, infine, riducendo i costi assistenziali e sociali correlati alla malattia.

L'aggiunta del eGFR alla determinazione della creatinina plasmatica nel referto di laboratorio è stata raccomandata oltre 20 anni fa dalla prima linea-guida strutturata sulla CKD (1) e a tutt'oggi è fortemente raccomandata da documenti ufficiali del National Kidney Foundation - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI) e da altri organismi internazionali come il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2,3). Tuttavia, l'elevato numero di equazioni proposte dalla letteratura, il loro frequente aggiornamento e le recenti considerazioni sull'opportunità di mantenere o meno una costante per l'etnia stanno generando incertezza e perplessità nei laboratori clinici. In particolare, c'è il dubbio su quale equazione riportare nel referto di laboratorio e se sia corretto o meno usare equazioni che includano anche la cistatina C oltre alla creatinina.

Per questi motivi, risulta di fondamentale interesse la presa di posizione ufficiale della European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) recentemente pubblicata su *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (CCLM), rivista ufficiale della EFLM (4). In breve, questo documento sconsiglia di seguire le recenti raccomandazioni americane sull'implementazione della nuova versione dell'equazione Chronic Kidney Disease-Epidemiology Consortium (CKD-EPI_{Cr}-R 2021) nei laboratori clinici (5), perché, se applicata in Europa dove la maggioranza della popolazione è caucasica, porterebbe ad una sottostima della prevalenza di CKD pari al 25%. Il documento conclude con la raccomandazione di usare l'equazione originale CKD-EPI del 2009 senza la costante per l'etnia¹ e, eventualmente, di applicare l'equazione dell'European Kidney Function Consortium (EKFC), sviluppata usando la popolazione europea e valida dai 2 anni fino agli ultra-ottantenni (6). Biochimica Clinica ha deciso di tradurre e pubblicare nel corrente numero della rivista (pag. 93-96) questa indicazione, al fine di aumentarne la diffusione e ritenendola importante per fare chiarezza su quanto è emerso dalla letteratura negli ultimi 3-4 anni in merito al corretto uso delle equazioni per l'eGFR.

La maggior parte di equazioni per l'eGFR sono state sviluppate e convalidate in studi clinici negli Stati Uniti; esattamente 20 anni fa, l'equazione raccomandata dalla linea guida NKF-KDOQI era la Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) (7). Da allora, si sono moltiplicati gli sforzi per proporre nuove equazioni, tra cui le più diffuse sono le CKD-EPI basata sulla creatinina (CKD-EPI_{Cr}), sviluppata nel 2009 (8) e la CKD-EPI basata sulla cistatina C (CKD-EPI_{Cys}), sviluppata nel 2012 (9). In questi 20 anni, nuove equazioni e aggiornamenti di quelle già in uso si sono

¹Equazione CKD-EPI 2009: $eGFR = 141 \times \min(SCr/k, 1)^\alpha \times \max(SCr/k, 1)^{-1.209} \times 0,993^{et\grave{a}} \times 1,018$ [se femmina]
 $k=0,9$ nei maschi e $0,7$ nelle femmine
 $\alpha = -0,302$ nei maschi e $-0,241$ nelle femmine

Corrispondenza a: Michele Mussap, Unità Molecolare, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università degli Studi, Cittadella Universitaria S.S. 554 09042 Monserrato, Cagliari. E-mail: michele.mussap@unica.it

Ricevuto: 31.12.2022

Accettato: 03.12.2022

Publicato on-line: 12.01.2023

DOI: 10.19186/BC_2023.001

succeduti rapidamente, incluse quelle per l'età pediatrica; ad esempio, l'equazione originale di Schwartz del 1976 (10) è stata rivista e aggiornata più volte (11,12). In Europa, sono state proposte equazioni alternative, tra cui una sviluppata in Svezia, basata sulla creatinina e cistatina C plasmatiche (13), e un'altra, la EKFC, basata sulla creatinina e uniformata per tutte le fasce d'età sopra i 2 anni (14).

L'introduzione di fattori costanti riferiti all'etnia nelle equazioni per eGFR deriva dall'osservazione di uno scostamento tra mGFR e eGFR nella popolazione di colore degli Stati Uniti, che corrisponde all'etnia afro-americana; in particolare, si è notato che la CKD-EPI_{Cr} del 2009 e la CKD-EPI_{Cys} del 2012 sovrastimano l'mGFR rispettivamente del 16% e dell'8%. Ciò ha causato disparità di cure tra le popolazioni, perché la sovrastima del GFR può corrispondere alla mancata identificazione precoce della CKD, con conseguente ritardo della diagnosi e ritardo nell'iscrizione delle liste di attesa per una eventuale terapia sostitutiva (dialisi o trapianto) (15).

Inoltre, queste conseguenze negative sono ricadute proprio sugli afro-americani, nei quali la prevalenza di CKD è molto più elevata rispetto ad altre etnie (16), soprattutto a causa dell'ipertensione, presente circa il doppio di volte rispetto alle altre popolazioni (17). Ne è nato un dibattito sull'opportunità di eliminare o meno il fattore costante riferito all'etnia afro-americana: da un lato, si afferma che la rimozione del fattore favorisce cure più eque riducendo le disparità etniche, mentre d'altro canto, c'è chi sostiene che la rimozione di questo fattore possa creare altre disparità interrazziali, per esempio valutando un risultato nello stesso modo in etnie diverse o, per essere più espliciti, penalizzando i caucasici. Tuttavia, la questione è di gran lunga più sociale e politica piuttosto che biologica: non esistono differenze genetiche tra popolazioni che giustifichino differenze nel GFR, né tantomeno la genetica influisce sulla concentrazione di creatinina più elevata negli afro-americani rispetto agli ispanici caucasici; semmai, altri fattori possono causare elevati valori di creatinina negli afro-americani, come la ridotta secrezione tubulare, la ridotta eliminazione extrarenale e un metabolismo che produce maggiori quantità di creatinina (18). Le differenze tra etnie sono di natura sociale ed economica e corrispondono ad un minor numero di individui afro-americani coperti dalle assicurazioni, condizioni sociali più precarie, inclusi alimentazione, stili di vita, cronicizzazione di patologie sistemiche per mancato o inadeguato supporto terapeutico, accesso più difficile a liste di attesa per visite specialistiche, trapianti d'organo, e così via. (19). Occorre sottolineare che la discriminazione degli afro-americani nell'accesso alla diagnosi e cura della CKD è un problema "locale", del nord-America, che interessa solo marginalmente l'Europa, e in particolare l'Italia; inoltre, l'eventuale uso di fattori costanti per l'etnia dovrebbe essere applicato anche per altre popolazioni, come gli asiatici, gli indios, i latino-americani e così via. Infine, risulterebbe difficile applicare una costante per l'etnia in persone di etnia mista, nate dall'unione di genitori appartenenti a popolazioni diverse.

Per risolvere il problema relativo all'uso del fattore costante per l'etnia afro-americana nelle equazioni per la stima del GFR e valutare se esso rappresenta o meno un elemento di discriminazione, nel luglio del 2020 si è costituita una Joint Task Force mista di circa 50 professionisti nominati dal NKF e della American Society of Nephrology (ASN) con l'incarico di definire quale è l'equazione più accurata per la stima del GFR in base alle attuali evidenze cliniche, che garantisca l'equità assistenziale interrazziale, emanando infine le raccomandazioni relative ai risultati del lavoro svolto (20,21). Sono state valutate ben 26 equazioni per la stima del filtrato, di cui 13 che includono come biomarcatore la sola creatinina, 9 creatinina e cistatina C e 4 la sola cistatina C o altri biomarcatori di filtrazione, come la β_2 -microglobulina. Le conclusioni di questa Task Force (22,23) possono essere riassunte in poche, ma essenziali raccomandazioni:

- il fattore costante per l'etnia va eliminato dalle equazioni per eGFR;
- l'equazione CKD-EPI ridefinita nel 2021 con alcune modifiche (CKD-EPI_{Cr-R}) e priva del fattore costante per l'etnia è l'equazione di scelta (5) e dovrebbe essere usata da tutti i laboratori clinici americani;
- l'aggiunta della cistatina C alla creatinina migliora sensibilmente l'accuratezza dell'equazione CKD-EPI_{Cr-R} e minimizza le differenze tra etnie.

Il KDOKI supporta fortemente le conclusioni della Joint Task Force che raccomandano l'impiego immediato della nuova equazione CKD-EPI_{Cr-R} 2021 per la stima del filtrato senza alcuna costante riferita all'etnia e raccomanda l'aggiunta della cistatina C (24). Inoltre, supporta la promozione di ulteriori ricerche per identificare nuovi approcci equi tra diverse etnie per la stima della funzione renale, sottolineando che l'eliminazione del fattore di correzione per gli afro-americani nella nuova equazione CKD-EPI_{Cr-R} 2021 rappresenta solo il primo, piccolo passo verso una maggiore equità nella diagnosi e trattamento della malattia renale cronica.

Sebbene la prima e terza raccomandazione della Joint Task Force siano rilevanti e sebbene lo siano anche l'indicazione di aggiungere la cistatina C e incentivare la ricerca di nuovi biomarcatori di filtrazione glomerulare, le diversità sociali ed etniche tra nord-America ed Europa non consentono di applicare alla nostra realtà la nuova equazione CKD-EPI_{Cr-R} 2021. Alla luce di quanto emerso, non si può quindi che concordare con quanto riportato nel documento EFLM, evidenziando inoltre la necessità di uniformare l'impiego di una equazione comune nei laboratori clinici, al fine di armonizzare i risultati e di fornire la migliore affidabilità diagnostica. Se non a un punto di arrivo, possiamo almeno dire di essere a buon punto.

BIBLIOGRAFIA

1. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39 S1-S266.

2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150.
3. Chronic kidney disease in adults: assessment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2015.
4. Delanaye P, Schaeffner E, Cozzolino M, et al. The new, race-free, Chronic Kidney Disease Epidemiology Consortium (CKD-EPI) equation to estimate glomerular filtration rate: is it applicable in Europe? A position statement by the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM). *Clin Chem Lab Med* 2022;61:44-7.
5. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, et al. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med* 2021;385:1737-49.
6. Pottel H, Delanaye P. Development and Validation of a Modified Full Age Spectrum Creatinine-Based Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 2021;174:1038.
7. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
8. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Me*. 2009;150:604-12.
9. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. CKD-EPI Investigators. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012;367:20-9.
10. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, et al. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976;58:259-63.
11. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:629-37.
12. Mian AN, Schwartz GJ. Measurement and Estimation of Glomerular Filtration Rate in Children. *Adv Chronic Kidney Dis* 2017;24:348-56.
13. Björk J, Grubb A, Larsson A, et al. Accuracy of GFR estimating equations combining standardized cystatin C and creatinine assays: a cross-sectional study in Sweden. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:403-14.
14. Pottel H, Delanaye P, Schaeffner E, et al. Estimating glomerular filtration rate for the full age spectrum from serum creatinine and cystatin C. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:497-507.
15. Tsai JW, Cerdeña JP, Goedel WC, et al. Evaluating the impact and rationale of race-specific estimations of kidney function: estimations from U.S. NHANES, 2015-2018. *EClinicalMedicine* 2021;42:101197.
16. Johansen KL, Chertow GM, Gilbertson DT, et al. US renal data system 2021 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2022;79 Suppl 1:A8-A12.
17. Fryar CD, Ostchega Y, Hales CM, et al. Hypertension prevalence and control among adults: United States, 2015-2016. *NCHS Data Brief* 2017;289:1-8.
18. Hsu J, Johansen KL, Hsu CY, et al. Higher serum creatinine concentrations in black patients with chronic kidney disease: beyond nutritional status and body composition. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:992-7.
19. Williams WW, Delmonico FL. The end of racial disparities in kidney transplantation? Not so fast! *J Am Soc Nephrol* 2016;27:2224-6.
20. Delgado C, Baweja M, Burrows NR, et al. Reassessing the inclusion of race in diagnosing kidney diseases: an interim report from the NKF-ASN Task Force. *Am J Kidney Dis* 2021;78:103-15.
21. Feldman HI, Briggs JP. Race and the estimation of GFR: getting it right. *Am J Kidney Dis* 2021;78:3-4.
22. Delgado C, Baweja M, Crews DC, et al. A unifying approach for gfr estimation: recommendations of the nkf-asn task force on reassessing the inclusion of race in diagnosing kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2021;32:2994-3015.
23. Delgado C, Baweja M, Crews DC, et al. A Unifying Approach for GFR estimation: recommendations of the NKF-ASN task force on reassessing the inclusion of race in diagnosing kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2022;79:268-88.e1.
24. Kramer HJ, Jaar BG, Choi MJ, et al. An endorsement of the removal of race from gfr estimation equations: a position statement from the National Kidney Foundation kidney disease outcomes quality initiative. *Am J Kidney Dis*. 2022;80:691-6.