Una nuova equazione dell'European Kidney Function Consortium per la stima della filtrazione glomerulare: implicazioni cliniche delle scelte del laboratorio

Davide Giavarina[1], **Faeq Husain-Syed**[2], **Claudio Ronco**[3,4]
[1]Medicina di Laboratorio, Ospedale San Bortolo, AULSS 8 Berica, Vicenza, Italia
[2]Dipartimento di Medicina Interna II, Università ospedale di Giessen, Justus Liebig University Giessen, Germania
[3]Istituto Internazionale di Ricerca Renale (IRRIV) di Vicenza, Dipartimento di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Ospedale San Bortolo, AULSS 8 Berica, Vicenza, Italia
[4]Università di Padova, Dipartimento di Medicina (DIMED), Padova, Italia

Parole chiave: *velocità di filtrazione glomerulare, funzione renale, formule per la stima della GFR*

Caro Editore,

La velocità di filtrazione glomerulare (Glomerular Filtration Rate - GFR) è a tutt'oggi considerata il miglior indice di funzionalità renale ed è anche un indicatore prognostico indipendente di insufficienza renale e cardiaca, nonché di morte per ogni causa (1,2). La GFR può essere misurata attraverso la clearance urinaria di marcatori esogeni di filtrazione, come l'inulina, l'iotalamato, l'acido dietilentriamminopentacetico (DTPA) o l'acido etilendiamminotetraacetico (EDTA) (3). Purtroppo, tali procedure sono costose e complicate da eseguire. La GFR può anche essere stimata dalla clearance urinaria di marcatori endogeni, come la creatinina o la cistatina C. La determinazione della creatinina è un esame veramente poco costoso, disponibile ovunque in pochi minuti. Tuttavia, ci sono due errori principali che possono limitare l'esattezza della misura della creatinina: un'accurata raccolta di urina e l'aumento della sua secrezione tubulare quando la GFR diminuisce (4). Questi due fattori, associati alla scomodità e perdita di tempo per una raccolta urine di 24 ore, hanno spinto la comunità scientifica a ricercare formule semplici ed accurate, che permettessero di stimare la GFR dalla sola concentrazione sierica/plasmatica di creatinina, assieme a parametri facilmente reperibili come l'età, il genere, le etnie.

Le prime equazioni proposte necessitavano anche di qualche misura antropometrica, in particolare del peso, come nel caso della molto nota e diffusa formula di Cockroft-Gault (5). Questa formula in particolare non stimava la GRF, come le successive, ma solo la clearance della creatinina, quindi era una stima di una stima della GFR.

Per evitare la complicazione della misura del peso e diffondere l'uso della stima della GFR (eGFR), nel 1999 il National Kidney Disease Education Program (NKDEP) raccomandò per la prima volta di fornire la eGFR utilizzando l'equazione dello studio Modified Diet for Renal Diesase (MDRD) in ogni referto di laboratorio e per ogni misura di creatinina sierica/plasmatica (6). Nel 2002 le linee guida della Kidney Disease Outcomes Quality initiative (K-DOQI) proposero l'uso di una forma semplificata della formula MDRD per la classificazione dell'insufficienza renale cronica (Cronic Kidney Disease - CKD) (7).

La formula MDRD si è quindi rapidamente diffusa e la refertazione della eGFR è divenuta negli anni sempre più comune. Tuttavia, la formula MDRD presentava alcune limitazioni. Ad esempio, essa sottostima la reale GFR per valori tra 60 e 120 mL/min/1,73m^2, per cui veniva da più parti raccomandato di refertare solamente ≥60 mL/min/1,73m^2, per ogni valore maggiore di 60. Ciò rappresenta una importante limitazione per i programmi di screening, perché non consente di valutare i primi livelli di insufficienza renale, quelli con eGFR in diminuzione, da 90 a 60 mL/min/1,73m^2.

Nel 2009, la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) propose e convalidò una nuova equazione, che mostrava uno scostamento minore, un'aumentata precisione e una maggiore accuratezza rispetto alla formula MDRD (8). La formula era sviluppata su un numero molto elevato di studi con GFR misurata attraverso marcatori di filtrazione esogeni ed in un ampio spettro di età e di condizioni fisio-patologiche. Inoltre, i valori di creatinina di tali studi furono ricalcolati verso una misura standardizzata della creatinina (9).

Le stime ottenute con l'equazione CKD-EPI hanno da subito dimostrato di essere più esatte di quelle ottenute con MDRD, anche per valori di GFR >60 mL/min/1,73m^2, e per età anche avanzate.

Corrispondenza a: Davide Giavarina, Ospedale San Bortolo, AULSS 8 Berica, Via Rodolfi, 37 - 36100 Vicenza, Italia, Tel 0444 753254 - 333 3929539, E-mail davide.giavarina@aulss8.veneto.it

Ricevuto: 15.05.2021 Revisionato: 07.06.2021 Accettato: 08.06.2021

Pubblicato on-line: 08.07.2021 DOI:10.19186/BC_2021.052

Tabella 1
Percentili (p) di GFR stimata (eGFR) calcolati su una popolazione ambulatoriale di 38 188 soggetti consecutivi non ricoverati, afferenti con una richiesta di determinazione di creatinina plasmatica per qualsiasi motivo. I dati sono rappresentati per gruppi di età, calcolati con le equazioni MDRD, CKD-EPI, EKFC. La eGFR è espressa in mL/min/1,73m²

Età (anni)	18-30			31-40			41-50		
Formula	MDRD	CKD-EPI	EKFC	MDRD	CKD-EPI	EKFC	MDRD	CKD-EPI	EKFC
	N 4 606			N 6 345			N 7 635		
Minimo	3	3	4	3	3	3	3	3	3
2,5p	70	81	75	62	71	71	57	64	64
5p	76	88	80	68	78	78	64	72	72
10p	81	94	86	75	86	85	70	79	79
25p	91	105	95	84	97	95	79	89	88
Mediana	102	118	106	94	109	106	89	101	99
75p	116	125	111	107	115	111	100	107	105
90p	133	131	115	122	121	115	112	111	109
95p	147	134	119	133	124	118	121	114	111
97,5p	162	139	122	146	128	121	131	117	114
Massimo	566	213	174	409	172	161	515	189	164
Età (anni)	51-60			61-70			71-75		
Formula	MDRD	CKD-EPI	EKFC	MDRD	CKD-EPI	EKFC	MDRD	CKD-EPI	EKFC
	N 7 422			N 8 683			N 3 427		
Minimo	3	3	3	3	3	3	4	3	4
2,5p	47	51	50	35	36	35	27	27	26
5p	57	62	61	47	49	47	39	39	37
10p	65	70	68	56	59	55	48	49	46
25p	74	81	78	67	71	67	61	63	58
Mediana	84	93	89	79	84	78	74	76	70
75p	96	100	95	91	92	85	87	87	79
90p	108	104	98	103	96	89	99	91	82
95p	117	107	101	112	99	91	107	93	83
97,5p	130	110	103	122	102	93	115	95	85
Massimo	369	148	138	477	163	134	246	117	104

MDRD, Modified Diet for Renal Disease; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; EKFC, European Kidney Function Consortium.

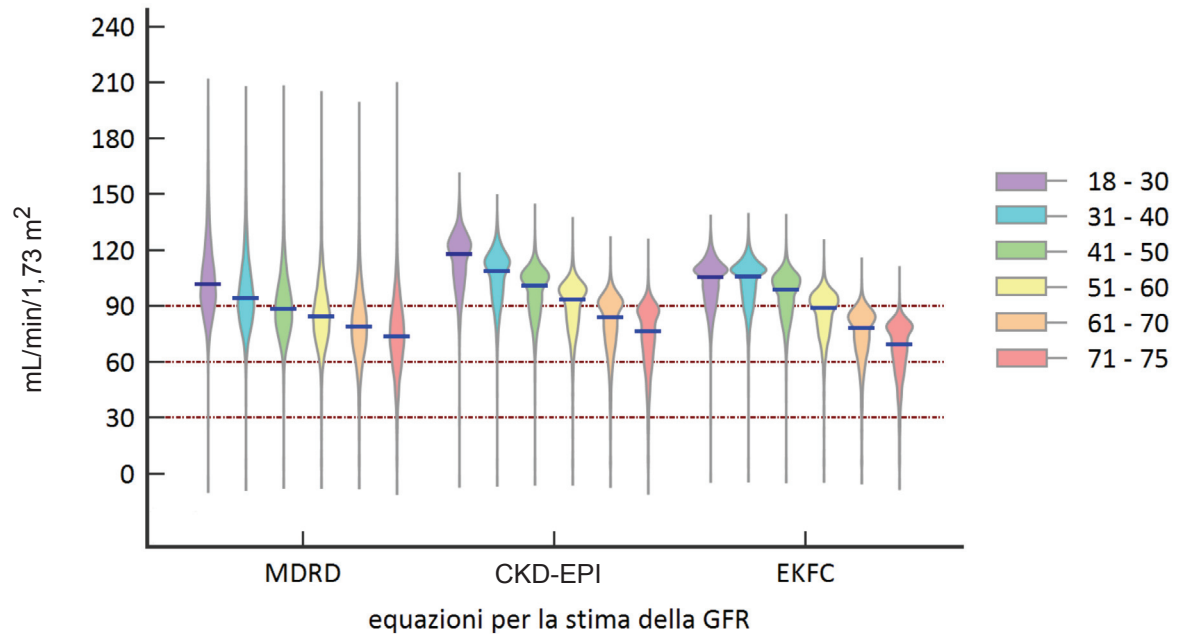

Figura 1
Grafico a violino delle distribuzioni di eGFR per classi di età, calcolate su una popolazione complessiva di 38 188 pazienti esterni consecutivi, con le equazioni MDRD, CKD-EPI, EKFC.
MDRD, Modified Diet for Renal Disease; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; EKFC, European Kidney Function Consortium.

Il processo di sostituzione della equazione MDRD con l'equazione CKD-EPI è stato tuttavia lento e non ancora del tutto compiuto. A distanza di anni, la formula MDRD trova ancora oggi qualche applicazione, anche se la migliore esattezza della CKD-EPI è oramai fuori discussione.

L'equazione CKD-EPI non può però stimare la GFR nelle età giovanili e nell'infanzia si raccomanda l'utilizzo di equazioni specifiche, come ad esempio la formula del Chronic Kidney Disease in Children Study (CKiD), calcolata però solo su soggetti da 1 a 16 anni con CKD e che necessita della variabile peso corporeo (10). Altre formule hanno tentato di "coprire" queste fasce di età per dare continuità alle stime (11,12).

Molto recentemente, l'European Kidney Function Consortium (EKFC) ha sviluppato una nuova formula con l'obiettivo di mettere assieme le potenzialità di stima della CKiD e della CKD-EPI (13).

Questa nuova equazione parrebbe migliorare ulteriormente l'esattezza della stima della GFR e soprattutto consentire continuità di valutazione durante la transizione tra l'età adolescenziale e l'età adulta. L'introduzione di una nuova formula potrebbe tuttavia determinare un altro lungo periodo di transizione e il proliferare di eGFR stimate con più equazioni diverse.

Abbiamo avuto in passato la possibilità di confrontare su oltre 38 000 soggetti consecutivi le differenze tra l'equazione MDRD e CKD-EPI (14), in soggetti adulti, e recentemente di ripetere lo stesso confronto sulla stessa popolazione anche tra CKD-EPI e EKFC (15). La Tabella 1 riassume le differenze, confrontando i diversi percentili in riferimento a gruppi di età crescenti.

La nostra valutazione "nel mondo reale" conferma una marcata differenza tra MDRD e le due formule successive, che invece sono abbastanza ravvicinate tra loro nelle stime (Figura 1). Tuttavia, con quest'ultima formula EKFC si osserva uno scostamento significativo nella classificazione dei pazienti, in particolare per gli stadi di CKD 1–2 e 2–3. Nella popolazione studiata il 19,6% dei partecipanti con una eGFR ≥90 mL/min/1,73 m^2 (corrispondente alla CKD allo stadio 1) utilizzando l'equazione CKD-EPI, aveva valori eGFR di 60-90 mL/min/1,73 m^2 utilizzando l'equazione EKFC (corrispondente allo stadio 2 CKD). Inoltre, il 4,8% dei partecipanti con valori di eGFR di 60-89 mL/min/1,73 m^2 utilizzando l'equazione CKD-EPI, aveva valori eGFR di 30-59 mL/min/1,73 m^2 (corrispondenti alla CKD allo stadio 3) utilizzando l'equazione EKFC.

Questi dati indicano che una percentuale significativa di pazienti potrebbe essere riclassificata al ribasso dall'EKFC rispetto all'equazione CKD-EPI, a parità di valori di creatinina sierica/plasmatica, età e sesso. Di conseguenza, occorre essere consapevoli che qualsiasi sostituzione dell'equazione EKFC può comportare un periodo di cambiamenti non plausibili nell'eGFR durante il passaggio dalla precedente alla nuova equazione.

I nostri dati si riferiscono a una popolazione italiana non selezionata senza alcuna informazione relativa all'etnia.

Tuttavia, considerando che circa il 15% della popolazione del Nord Italia proviene dall'Africa e dall'Asia, è probabile che i nostri risultati riflettano l'applicazione nel mondo reale dell'equazione EKFC in Italia e in Europa. In particolare, la popolazione di sviluppo EKFC includeva solo partecipanti europei bianchi, il che limita la sua generalizzazione a popolazioni etniche diverse (16).

In sintesi, la nuova equazione EKFC è associata a vari aspetti di novità e miglioramento. Il vantaggio concettuale dell'utilizzo di un'unica equazione per tutte le età è ovvio e potrebbe eliminare la discontinuità nell'eGFR stimata durante il passaggio dall'adolescenza all'età adulta e la sovrastima del GFR nei giovani adulti. Tuttavia, può essere importante promuovere una comprensione dei suoi punti di forza e dei suoi limiti tra i clinici poiché una percentuale significativa di pazienti potrebbe essere riclassificata verso il basso dall'EKFC rispetto all'equazione CKD-EPI. Inoltre, potrebbe essere necessaria una forte operazione di divulgazione per facilitare un rapido cambiamento e armonizzazione tra i laboratori al fine di evitare il peggioramento delle attuali stime del GFR. Infine, sono necessari dati sulle prestazioni dell'equazione EKFC in diverse popolazioni etniche per consentirne un'applicazione diffusa.

CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet 2010;375(9731):2073-81.
2. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. Kidney Int 2011;80:93-104.
3. Lamb E. Assessment of kidney function in adults. Medicine 2007;35:359-64.
4. Bazari H. Approach to the patient with renal disease; in: Goldman L, Ausiello D (eds). Cecil Medicine. 23rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007, chap 115.
5. Drinka PJ, Langer E. The Cockroft-Gault formula. J Am Geriatr Soc 1989;37:820.
6. 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 In tern Med 1999;130:461-70.
7. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis 2002;39:1-246.
8. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration): A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009;150:604-32.
9. Myers GL, Miller WG, Coresh J, et al. National Kidney Disease Education Program Laboratory Working Group. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. Clin Chem 2006;52:5-18.
10. 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.
11. Hoste L, Dubourg L, Selistre L, et al. A new equation to estimate the glomerular filtration rate in children, adolescents and young adults. Nephrol Dial Transplant 2014;29:1082-91.
12. Pottel H, Hoste L, Dubourg L, et al. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. Nephrol Dial Transplant 2016;31:798-806.
13. Pottel H, Bjork J, Courbebaisse M, et al. Development and validation of a modified full age spectrum creatinine-based equation to estimate glomerular filtration rate: a cross-sectional analysis of pooled data. Ann Intern Med 2021;174:183-91.
14. Giavarina D, Cruz DN, Soffiati G, et al. Comparison of estimated glomerular filtration rate (eGFR) using the MDRD and CKD-EPI equations for CKD screening in a large population. Clin Nephrol 2010;74:358-63.
15. Giavarina D, Husain-Syed F, Ronco C. Clinical implications of the new equation to estimate glomerular filtration rate. Nephron 2021, in press.
16. Levey AS, Tighiouart H, Inker LA. Improving glomerular filtration rate estimation-across the age and diversity spectrum. Ann Intern Med 2021;174:265-7.