

Stima della velocità di filtrazione glomerulare: confronto tra le equazioni più diffuse basate sulla creatinina

Davide Giavarina

Medicina di Laboratorio, AULSS 8 Berica, Ospedale san Bortolo, Vicenza

ABSTRACT

Estimating Glomerular Filtration Rate: comparison among the most popular serum creatinine-based equations

Introduction: new equations for the estimation of the glomerular filtration rate (eGFR) have been recently proposed. Equation changes may result in differences regarding the Chronic Kidney Disease (CKD) classification of the studied populations.

Methods: the serum creatinine-based equations elaborated by Modified Diet for Renal Disease Study (MDRD), Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) 2009 and 2021, European Kidney Function Consortium (EKFC) were compared for correlation, concordance and effect on CKD staging. Serum creatinine concentration from 38118 consecutive subjects (18 to 75 years, 51% female) were measured by an IDMS traceable method.

Results: compared to the 2009 CKD-EPI, the mean difference (limits of agreement) of the MDRD, 2021 CKD-EPI and EKFC equations were -5.8 (-19.3 to 7.8), 3.4 (1.0 to 5.9), -4.9 (-12.6 to 2.7) mL/min x 1.73m² respectively. The concordance, in the same comparisons, was evaluated as excellent (K-Cohen >0.80). The prevalence of CKD [Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) classes G3a to G5] was 7.6% by MDRD, 5.9% by CKD-EPI 2009, 7.6% by EKFC and 4.8% according to CKD-EPI 2021. The recognized MDRD equation limits regarding age ranges and normal/high eGFR values were confirmed.

Discussion: these data confirm that MDRD equation has less accuracy and limited age-related applicability. The other three studied equations demonstrate high level of correlation and very small quantitative differences. However, these differences significantly affect the staging and prevalence of CKD, especially for mild to moderate classes. Awareness of the problem and appropriate communication are required to be addressed before any change to the eGFR equations can be proposed and used. Greater worldwide harmonization of the eGFR would also be desirable.

Parole chiave: GFR, eGFR, creatinina

INTRODUZIONE

L'insufficienza renale cronica (CKD) è una malattia cronica e un crescente problema sanitario. Lo studio Cardiovascular Risk in Renal patients of the Health Examination Survey (CARHES) (1) condotto dalla Società Italiana di Nefrologia (SIN), in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e l'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) ha stimato in Italia una prevalenza del 7,5% negli uomini e del 6,5% nelle donne, in una popolazione con una età compresa tra i 35 e 79 anni; tali elevate percentuali sono destinate ad aumentare, in relazione all'invecchiamento della popolazione.

La questione riveste interesse non solo in sé, ma anche

come problema di economia sanitaria. Per questo, negli ultimi decenni si sono moltiplicati gli sforzi per identificare i pazienti nelle fasi iniziali della malattia, dove appropriati interventi possono essere maggiormente efficaci nel rallentare o anche fermare la progressione della malattia (2). Uno degli strumenti per riconoscere e classificare al meglio la CKD è stata la definizione da parte della Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K-DOQI) degli stadi di CKD, sulla base della velocità di filtrazione glomerulare (GFR) associata a evidenze cliniche di danno renale (3) e, più recentemente, associata anche alla valutazione della perdita urinaria di proteine (4). Se la misura della GFR con marcatori esogeni risulta precisa, è tuttavia indagativa e non praticabile in procedure di screening e monitoraggio (5). La misura con marcatori endogeni,

Corrispondenza a: Davide Giavarina, Medicina di Laboratorio, AULSS 8 Berica, Ospedale san Bortolo, Vicenza.
Email: davide.giavarina@aulss8.veneto.it

Ricevuto: 01.03.2023

Rivisionato: 19.03.2023

Accettato: 24.03.2023

Publicato on-line: 04.04.2023

DOI: 10.19186/BC_2023.017

in particolare la creatinina, è stata ed è ancora molto utilizzata ma, oltre ad essere meno accurata per la variabile preanalitica della raccolta delle urine 24 ore e per l'aumento della sua secrezione tubulare quando la GFR diminuisce (6), risulta anch'essa scomoda per un uso ripetuto e in larga scala. Equazioni per la stima della GFR (eGFR), senza la raccolta delle urine 24 ore sono state quindi da decenni proposte, con alterne fortune. Le prime equazioni proposte necessitavano di alcune misure antropometriche, in particolare del peso, come nel caso della molto nota e diffusa formula di Cockcroft-Gault (7). Quando sono apparse le prime equazioni che potevano stimare una GFR sulla base di soli parametri biochimici, si è offerta la possibilità di questa stima per ogni misura del marcatore di filtrazione. In particolare, dal 1999 la National Kidney Disease Education Program (NKDEP) ha raccomandato di riportare la eGFR utilizzando l'equazione elaborata dallo studio Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD) a quattro parametri, per ogni misura di creatinina (8). L'equazione MDRD, specie nella sua versione rivista sulla calibrazione della creatinina con metodi di riferimento (9), ha aperto la strada alla refertazione universalistica della eGFR ed è stata l'equazione ampiamente utilizzata fino alla pubblicazione nel 2009 della equazione elaborata dalla Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) (10), che mostrava minori scostamenti, una migliore precisione e maggiore accuratezza della MDRD rispetto alla GFR misurata. L'equazione MDRD presentava infatti molte limitazioni, in gran parte derivate dall'esigua coorte di pazienti con malattia renale cronica (circa 160), senza alcuna rappresentatività di soggetti adulti sani con funzione renale intatta utilizzata per la sua definizione. Per tale ragione non poteva essere accurata per valori di filtrazione glomerulare ≥ 90 mL/min/1,73m². La equazione CKD-EPI_{cr}2009, basata sulla creatinina, ha quindi progressivamente, seppur non completamente rimpiazzato l'uso della MDRD. Tuttavia, numerosi sono stati i tentativi successivi per la ricerca di formule migliori, sia rispetto all'accuratezza della stima, sia rispetto all'intervallo di età e alla variabilità dovute a presunte differenze biologiche tra etnie. Formule che sfruttano le migliori prestazioni della cistatina C sono state utilizzate sia per gli adulti, sia nelle equazioni riservate bambini e adolescenti, come marcatore singolo o in associazione con la creatinina (11,12). Recentemente sono state infine proposte equazioni che avevano l'obiettivo di superare i limiti dell'età, come l'equazione dell'European Kidney Function Consortium, EKFC_{cr} (13), oppure delle variabili etniche, come la CKD-EPI_{cr}2021 (14,15).

Poiché negli ultimi mesi si è aperto un grande dibattito sulla equazione più corretta da usare, tra CKD-EPI_{cr}2009 o 2021, con la opzione EKFC_{cr} (16-18) e in considerazione del fatto che l'equazione ora utilizzata in molti laboratori clinici è la CKD-EPI_{cr}2009, ma al contempo che la MDRD non è del tutto abbandonata, scopo di questo lavoro è stato il confronto tra queste equazioni nella classificazione della CKD in una larga popolazione di soggetti non selezionati, con una misura di creatinina sierica determinata con metodo enzimatico riferito allo standard primario internazionale.

METODI

Lo studio è stato condotto presso la Medicina di Laboratorio dell'ospedale San Bortolo di Vicenza, ospedale generale di 938 posti letto per una popolazione di circa 312 000 cittadini, mediante la revisione dei dati di 38 118 soggetti consecutivi di età dai 18 ai 75 anni, sia esterni che ricoverati, che avevano una misura di creatinina sierica effettuata nel periodo 1 maggio – 31 ottobre 2009. La popolazione studiata era composta da 19 448 donne di età media 50 (15) anni [media (DS)], intervallo 18-75, e 18 670 uomini di età 51 media (15) anni, intervallo 19-74). Sono stati esclusi pazienti provenienti da servizi di dialisi (in terapia renale sostitutiva). Lo studio è stato condotto raccogliendo in forma anonima i dati di età e sesso e concentrazione sierica di creatinina, senza alcuna selezione clinica o di altro tipo. La creatinina sierica è stata misurata utilizzando un metodo enzimatico standardizzato contro la spettrometria di massa a diluizione isotopica (IDMS), (Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, IL, USA) utilizzando un autoanalizzatore automatico (ADVIA 2400), dello stesso produttore (19).

La eGFR è stata calcolata sulla base della concentrazione di creatinina sierica con le equazioni MDRD a 4 parametri (8), CKP-EPI_{cr}2009 (10), EKFC_{cr} (13) e 2021-CKP-EPI_{cr} (14), senza considerare l'eventuale fattore di correzione per etnia africana, come comunemente in uso nel continente europeo (16).

Sulla base della eGFR calcolata con ciascuna delle quattro formule, i soggetti sono quindi stati classificati nelle classi da G1 a G5 di CKD, secondo quanto definito dalla Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) (4) (Tabella 1). La misura dell'albumina urinaria non è stata utilizzata per la stadiazione della CKD.

Per l'analisi statistica, i dati sono stati espressi come mediana e intervallo interquartile per variabili continue e come numeri e percentuali per variabili categoriche o binarie. Le eGFR ottenute con le diverse equazioni sono state confrontate tra loro usando la regressione Passing-Bablok e l'analisi di Bland-Altman. Il confronto secondo Bland-Altman è espresso come differenza media e limiti di concordanza al 95% (IC95%).

La concordanza tra le stime è stata misurata con il coefficiente kappa di Cohen pesato, e valutata come scarsa se <0,4; discreta 0,4-0,6; buona 0,6-0,8; ottima >0,8. Le analisi statistiche sono state condotte utilizzando il software statistico MedCalc (versione 20.018, MedCalc Software Ltd., Ostend, Belgio); un valore di P a due code <0,05 è stato considerato statisticamente significativo.

RISULTATI

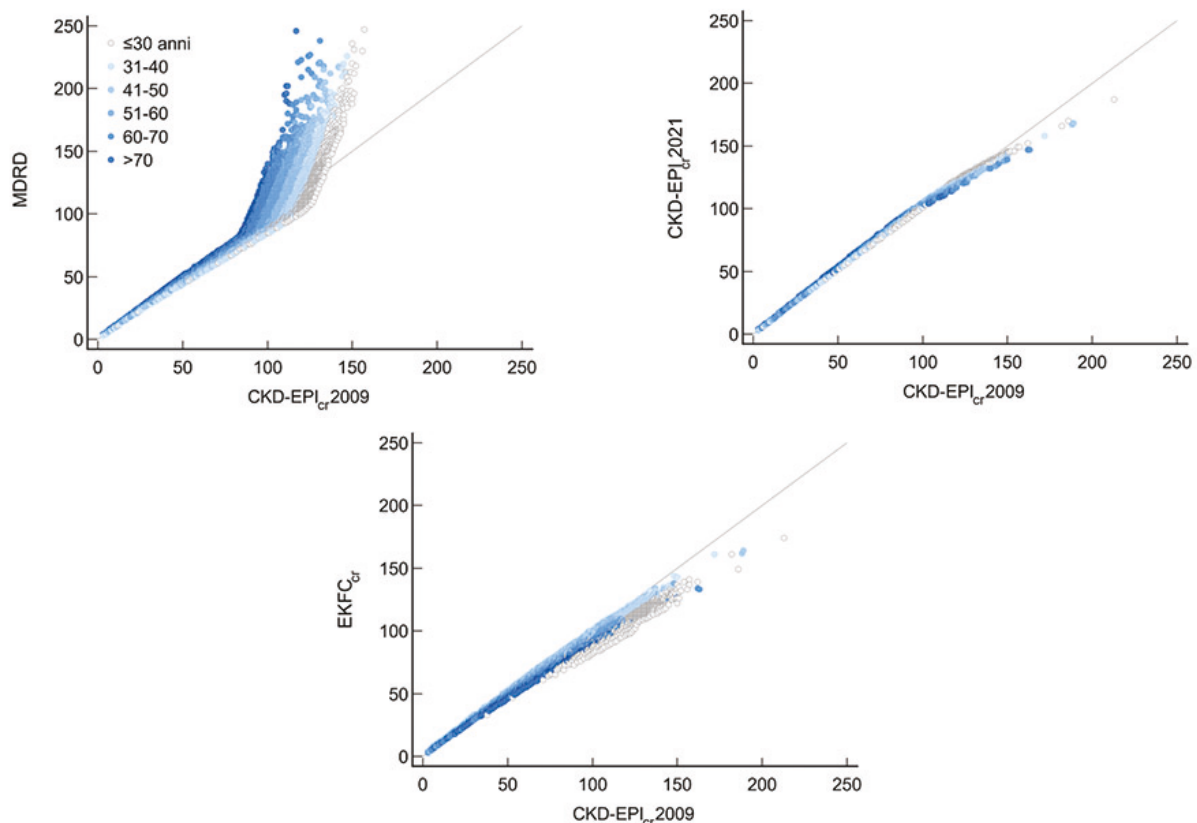
La correlazione tra le eGFR calcolate con le quattro diverse formule è rappresentata nella Figura 1 e i relativi coefficienti di correlazione tra le equazioni nella Tabella 2. La Figura 2 mostra le differenze tra le equazioni, secondo il metodo di Bland e Altman (20). I dati sono stati limitati a MDRD <120 mL/min/1,73m², in ragione dell'inaccuratezza dell'equazione MDRD per valori elevati.

Tabella 1

Malattia renale cronica (CKD): stadiazione della popolazione studiata secondo le classi definite per la velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) dalle raccomandazioni *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*, rispetto a ciascuna equazione presa in esame

Stadiazione della CKD secondo KDIGO		MDRD	CKD-EPI _{cr} , 2009	EKFC _{cr}	CKD-EPI _{cr} , 2021
G1	eGFR ≥ 90 mL/min/1,73m ²	16 533 43,4%	22 990 60,3%	18 530 48,6%	26 299 69,0%
G2	eGFR 60-89 mL/min/1,73m ²	18 713 49,1%	12 871 33,8%	16 723 43,9%	10 006 26,3%
G3a	eGFR 45-59 mL/min/1,73m ²	1 856 4,9%	1 321 3,5%	1 832 4,8%	995 2,6%
G3b	eGFR 30-44 mL/min/1,73m ²	570 1,5%	501 1,3%	598 1,6%	408 1,1%
G4	eGFR 15-29 mL/min/1,73m ²	217 0,6%	204 0,5%	210 0,6%	191 0,5%
G5	eGFR < 15 mL/min/1,73m ²	229 0,6%	231 0,6%	225 0,6%	219 0,6%
CKD	G3a-G5	2 872 7,5%	2 257 5,9%	2 865 7,5%	1 813 4,8%

MDRD, Modified Diet for Renal Disease Study; CKD-EPI_{cr}, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; EKFC_{cr}, European Kidney Function Consortium.

**Figura 1**

Correlazione tra la stima della velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) calcolata con l'equazione CKD-EPI_{cr}, 2009 e le equazioni MDRD, CKD-EPI_{cr}, 2021 e EKFC_{cr}. I dati per la correlazione tra l'equazione CKD-EPI_{cr}, 2009 e MDRD sono stati limitati a MDRD ≤ 250 mL/min/1,73m² (con esclusione dal computo di 22 casi), in ragione della imprecisione dell'equazione MDRD per valori elevati. MDRD, Modified Diet for Renal Disease Study; CKD-EPI_{cr}, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; EKFC_{cr}, European Kidney Function Consortium.

Tabella 2

Correlazione per ranghi di Spearman - Coefficiente Rho (IC95%) e significatività statistica, tra le velocità di filtrazione glomerulare stimate (eGFR) calcolate con le equazioni MDRD, CKD-EPI_{cr} 2009, CKD-EPI_{cr} 2021 e EKFC_{cr}. I dati per la correlazione tra l'equazione CKD-EPI e MDRD sono stati limitati a MDRD ≤ 250 mL/min/1,73m² (esclusi dal computo 22 casi), in ragione dell'inaccuratezza dell'equazione MDRD per valori elevati

	CKD-EPI _{cr} 2009	CKD-EPI _{cr} 2021	EKFC _{cr}
MDRD	0,933 (0,932 to 0,934) p<0,0001	0,934 (0,933 to 0,935) p<0,0001	0,891 (0,889 to 0,893) p<0,0001
CKD-EPI 2009		0,999 (0,999 to 0,999) p<0,0001	0,980 (0,980 to 0,981) p<0,0001
CKD-EPI 2021			0,980 (0,979 to 0,980) p<0,0001

MDRD, Modified Diet for Renal Disease Study; CKD-EPI_{cr}, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; EKFC_{cr}, European Kidney Function Consortium.

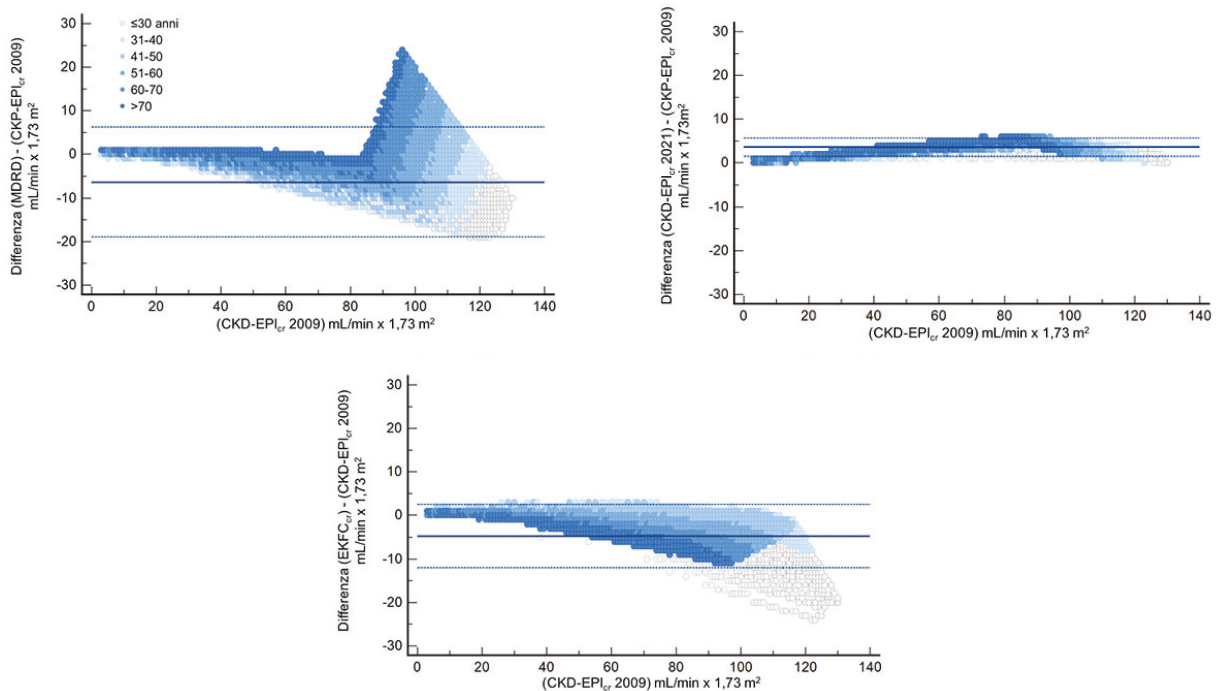


Figura 2

Confronto di Bland-Altman tra l'equazione CKD-EPI_{cr} 2009 e le equazioni MDRD, CKD-EPI_{cr} 2021 e EKFC_{cr}. I dati per il confronto tra l'equazione CKD-EPI_{cr} 2009 e MDRD sono stati limitati ai casi con MDRD ≤120 mL/min/1,73m² (con esclusione dal computo di 2 594 casi), in ragione della imprecisione dell'equazione MDRD per valori elevati. Per il diverso limite dei dati computati, i grafici riguardanti MDRD delle figure 1 e 2 non sono esattamente confrontabili, ma hanno lo scopo di rappresentare le differenze con la CKD-EPI_{cr} 2009 per gli stadi G1-G5. MDRD, Modified Diet for Renal Disease Study; CKD-EPI_{cr}, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; EKFC_{cr}, European Kidney Function Consortium.

L'equazione $CKD-EPI_{cr,2009}$ è stata arbitrariamente utilizzata come equazione di riferimento. Rispetto a questa equazione, l'equazione MDRD sottostima la $eGFR$ di $-6,3$ (95%IC da $-6,4$ a $-6,3$) $mL/min/1,73m^2$, con limiti di concordanza da $-18,9$ a $6,3$ $mL/min/1,73m^2$. L'equazione $CKD-EPI_{cr,2021}$ sovrastima mediamente di $3,6$ (da $3,6$ a $3,6$) $mL/min/1,73m^2$, concordanza da $1,5$ a $5,7$. L'equazione $EKFC$ sottostima di $-4,7$ ($-4,8$ a $-4,7$) $mL/min/1,73m^2$, concordanza $-11,9$ a $2,5$.

La prevalenza di CKD (classi da G3a a G5) è risultata per MDRD del 7,5%, per $CKD-EPI_{cr,2009}$ del 5,9%, per $EKFC_{cr}$ del 7,5% e secondo $CKD-EPI_{cr,2021}$ del 4,8%. La Tabella 1 riassume la stadiazione della popolazione studiata secondo le classi definite per $eGFR$ dalle raccomandazioni KDIGO, rispetto a ciascuna equazione valutata.

La concordanza tra le equazioni è valutabile ottima per tutte le equazioni (Tabella 3). Sempre in riferimento all'equazione $CKD-EPI_{cr,2009}$ la kappa di Cohen è risultata 0,83 (IC95% 0,83-0,84) per la MDRD, 0,91 (IC95% 0,90-0,91) per la $CKD-EPI_{cr,2021}$, 0,88 (IC95% 0,88-0,89) per $EKFC_{cr}$. Le concordanze sono risultate molto strette per le classi G5, G4 e G3b, mentre maggiori sono le differenze di classificazione per G3a e non CKD (Tabella 3).

La valutazione dell'influenza dell'età nella stadiazione della CKD mostra una tendenza alla perdita di funzione filtrante con l'aumentare dell'età, di circa 6-8 $mL/min/1,73m^2$ per decade, proporzionale tra le diverse equazioni (Figura 3).

DISCUSSIONE

La GFR è a tutt'oggi considerata il miglior indice per la valutazione della funzionalità renale, sia nei soggetti sani sia negli affetti da CKD (21).

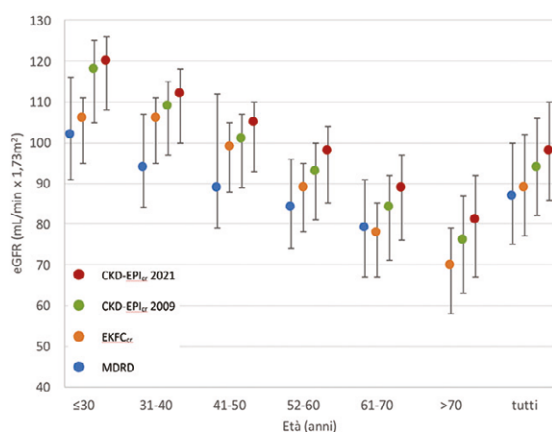


Figura 3

Mediane e interquartili della stima della velocità di filtrazione glomerulare ($eGFR$) per classi di età e per singola equazione. Per MDRD non sono rappresentate mediana e interquartile relativa alla classe di età >70 anni.

MDRD, Modified Diet for Renal Disease Study; $CKD-EPI_{cr}$, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; $EKFC_{cr}$, European Kidney Function Consortium.

La sua misura è tuttavia non semplice e molti marcatori endogeni, oltre alla creatinina, sono stati proposti allo scopo di misurarne o stimarne l'entità. Ad esempio, le recenti equazioni basate sulla cistatina C sono indubbiamente più accurate (22), e supererebbero anche molte delle criticità legate all'età e all'etnia; tuttavia la diffusione della cistatina C nella pratica clinica è molto lontana dalla universalità di utilizzo della creatinina e di fatto non vi sono realtà in cui tali equazioni siano applicate in modo estensivo, in programmi di screening e/o monitoraggio di popolazioni. La creatinina infatti è un esame molto poco costoso e facilmente disponibile, praticamente in tutti i contesti clinici e diagnostici. Le comunità scientifiche hanno cercato nel tempo di semplificare, ma al contempo di migliorare le equazioni basate su questo parametro. Le attuali raccomandazioni della National Kidney Foundation (NKF) e dalla American Society of Nephrology (ASN) (15) indicano di utilizzare l'equazione $CKD-EPI_{cr,2021}$ (14), recentemente elaborata a partire dalla $CKD-EPI_{cr,2009}$ per superare il problema del fattore "etnia" nella valutazione della malattia renale. Questa posizione è stata fatta propria anche dalla American Association of Clinical Chemistry (AACC) (23). Di contro, l'ELFM ha rapidamente pubblicato una presa di posizione contro l'abbandono della $CKD-EPI_{cr,2009}$ (16), poiché, se applicata alla popolazione europea a maggioranza caucasica, avrebbe portato ad una sottostima della CKD del 20-25%. Eventualmente la EFLM suggerisce, come operazione di miglioramento, di applicare la formula elaborata della $EKFC$, in quanto sviluppata utilizzando una popolazione europea, e valida dai 2 agli 80 anni (13). La situazione della determinazione della $eGFR$ nei laboratori clinici del mondo occidentale è alquanto variegata, come risulta da un'indagine del 2019 del College of American Pathologists negli Stati Uniti su 6200 laboratori, nei quali il 23% utilizzava una creatinina non solo non enzimatica, ma nemmeno standardizzata, il 43% stima la $eGFR$ ancora con l'equazione MDRD e solo 34% usava la $CKD-EPI_{cr,2009}$ (23).

Valutare comparativamente queste quattro equazioni può quindi essere di aiuto nelle prossime scelte dei laboratori comparandone le possibili conseguenze nella classificazione clinica dei pazienti. Questo studio si è basato su una popolazione non selezionata e consecutiva, al fine di ridurre al minimo ogni possibile bias di selezione. Tuttavia, per l'elevato numero di soggetti arruolabili, lo studio è stato condotto in solo cinque mesi estivi. È possibile che le temperature elevate abbiano introdotto qualche elemento di variazione, sebbene limitato e uguale per ogni equazione. Non abbiamo misurato l'albuminuria, per classificare meglio gli stati G1 e G2. Questo tuttavia non impatta nel semplice confronto tra equazioni. Infine, lo studio ha considerato tutte le equazioni come se riferite alla etnia caucasica, come anche suggerito dalla EFLM, anche se nella popolazione del nostro territorio circa il 15% dei soggetti residenti è di origine extracomunitaria. Questo elemento riflette però la reale situazione operativa di queste equazioni nel contesto italiano e in genere europeo. Abbiamo utilizzato l'equazione $CKD-EPI_{cr,2009}$ come equazione di paragone considerando che potesse essere quella maggiormente

Tabella 3

Concordanza nella stratificazione tra le equazioni di stima della velocità di filtrazione glomerulare (eGFR): numero di casi per concordanza di classificazione Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)

	CKI-EPI _{cr} 2009							Concordanza		
	G1	G2	G3a	G3b	G4	G5	G1 - G5	%	kappa di Cohen pesato (95% CI)	
MDRD	G1	16 245	288	0	0	0	0	16 533 (43,4%)	79,65%	0,83 (0,83-0,84)
	G2	6 745	11 968	0	0	0	0	18 713 (49,1%)		
	G3a	0	615	1 240	1	0	0	1 856 (4,9%)		
	G3b	0	0	81	485	4	0	570 (1,5%)		
	G4	0	0	0	15	197	5	217 (0,6%)		
	G5	0	0	0	0	3	226	229 (0,6%)		
CKI-EPI _{cr} 2021	G1	22 990	3 309	0	0	0	0	26 299 (69,0%)	89,75%	0,91 (0,90-0,91)
	G2	0	9 562	444	0	0	0	10 006 (26,3%)		
	G3a	0	0	877	118	0	0	995 (2,6%)		
	G3b	0	0	0	383	25	0	408 (1,1%)		
	G4	0	0	0	0	179	12	191 (0,5%)		
	G5	0	0	0	0	0	219	219 (0,6%)		
EKFC _{cr}	G1	18 482	48	0	0	0	0	18 530 (48,6%)	86,05%	0,88 (0,88-0,89)
	G2	4 508	12 203	12	0	0	0	16 723 (43,9%)		
	G3a	0	620	1 206	6	0	0	1 832 (4,8%)		
	G3b	0	0	103	487	8	0	598 (1,6%)		
	G4	0	0	0	8	196	6	210 (0,6%)		
	G5	0	0	0	0	0	225	225 (0,6%)		
Totale	22 990	12 871	1 321	501	204	231	38 118			
CKD-EPI _{cr} 2009	60,30%	33,80%	3,50%	1,30%	0,50%	0,60%	100%			

MDRD, Modified Diet for Renal Disease Study; CKD-EPI_{cr}, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; EKFC_{cr}, European Kidney Function Consortium.

coinvolta in possibili operazioni di cambiamento della formula utilizzata, sia provenendo dalla MDRD sia andando verso la EKFC o la CKD-EPI 2021_{cr}.

È noto che la equazione MDRD sottostima fortemente la GFR, in particolare nei soggetti con funzionalità normale o solo lievemente ridotta (24). Anche in questo studio, mentre per le classi G3b-G5 la classificazione è comparabile con le equazioni comparse successivamente, per gli stadi G1-G3a la sottostima è molto marcata e fortemente condizionata anche dall'età del paziente. Come rappresentato nella Figura 2, la perdita di "capacità di stima" dell'equazione MDRD per valori normali/alti di eGFR, è dimostrato da un improvviso impennamento della distribuzione delle differenze tra MDRD e CKD-EPI_{cr} 2009. Tale effetto è anticipato per le classi di età più anziane e questo ne determina uno dei limiti maggiori. In particolare, valori molto bassi di creatinina sierica restituiscono, con l'equazione MDRD, valori elevatissimi di eGFR, che possono superare i 400-500 mL/min/1,73m². Nelle Figure 1 e 2, per rendere maggiormente leggibili i dati, altrimenti compresi dalla rappresentazione dei dati estremi, i valori rappresentati sono stati limitati ai casi con MDRD ≤250 e ≤120 mL/min/1,73m², rispettivamente.

L'introduzione della CKD-EPI 2009_{cr} ha infatti permesso di refertare la eGFR sia per ogni valore e non solo se inferiore a 60 mL/min/1,73m², sia per tutta l'età adulta, fino almeno ai 70-75 anni.

Strettamente correlate tra loro risultano invece essere le due equazioni CKD-EPI_{cr} 2009 e la recente CKD-EPI_{cr} 2021, con limiti di concordanza molto stretti e una differenza costante di 3,4 mL/min/1,73m². Tuttavia, se si considera la stadiazione da G3a a G5, nella nostra casistica l'equazione CKD-EPI_{cr} 2009 classifica in CKD 2 257 soggetti, mentre la 2021 solo 1 813, il 19,7% in meno. Seppur di entità lievemente inferiore, il dato conferma altre recenti osservazioni (25,26). Il dato è di fatto atteso, poiché la equazione CKD-EPI_{cr} 2021 è stata sviluppata per superare le differenze di calcolo previste per i soggetti caucasici e afroamericani. La minore capacità di riconoscimento di CKD nei caucasici deriva proprio da una operazione di compromesso, che vede nel contempo una maggiore rilevazione di CKD nella popolazione di etnia nera-africana. Tuttavia, proprio sulla base di questa "sottostima" della prevalenza di CKD operata dalla CKD-EPI 2021, la EFLM ha assunto una ferma posizione contraria alla sua adozione (16). Il problema affligge soprattutto gli stadi G2 e G3, dal danno renale minimo a lieve moderato. Questi stadi sono particolarmente rilevanti, poiché è proprio nelle fasi iniziali di deterioramento renale che interventi preventivi e protettivi possono far rallentare la progressione della malattia. Il problema inverso sembra palesarsi con l'equazione della EKFC. Nella nostra casistica questa equazione classifica come CKD 2 865 soggetti, il 26,9% in più rispetto alla CKD-EPI_{cr} 2009 (27). Invero, nel lavoro originale di Pottel et al. (13), l'equazione EKFC dimostrava un'ottima accuratezza rispetto alla misura con marcatori esogeni di GFR. Nella nostra casistica inoltre la equazione EKFC mostra differenze decisamente minori per i soggetti più giovani (Figura

2), e quindi essa potrebbe essere effettivamente una valida opzione per seguire nel tempo adolescenti e giovani adulti, nel monitoraggio della progressione di una malattia renale, senza le discontinuità determinate dai cambi di formule tra l'età pediatrica e adulta. Maggiore è invece la differenza della stima rispetto alla CKD-EPI_{cr} 2009 per i soggetti adulti e anziani, dove l'adozione della "universalistica" della EKFC determinerebbe rilevanti cambiamenti nella stadiazione dei gradi lievi e moderati di CKD, non inferiori a quelli determinati dal cambio da CKD-EPI_{cr} 2009 a CKD-EPI_{cr} 2021 (27).

In sintesi, mentre la equazione MDRD presenta molti limiti circa l'intervallo di età in cui può essere utilizzata e la scarsa accuratezza per valori di eGFR maggiori di 60 mL/min x1,73m², ossia nelle condizioni di funzionalità renale normale o solo lievemente ridotta, le altre tre equazioni studiate dimostrano, statisticamente parlando, un elevato livello di correlazione e differenze quantitative molto ridotte. Tuttavia, queste differenze influenzano significativamente la stadiazione e prevalenza della CKD, soprattutto negli stadi iniziali di malattia, e possono mostrare anche livelli di inaccuratezza significativi negli stadi G1 e G2, come nel caso della EKFC, non molto diversa in questo dalla MDRD. Questo limite rende discutibile la proposta del suo uso al posto della CKD-EPI priva del fattore correttivo per l'etnia afro-americana, solamente sulla base della considerazione di essere stata stimata su popolazione europea (28).

Comunque la si approcci, qualsiasi modifica delle equazioni per la eGFR introduce un periodo di "spostamento" dei valori di eGFR nei pazienti, elemento rilevante visto che per un esame ad elevato indice di individualità il riferimento sui propri dati precedenti è particolarmente utile e significativo. Anche l'uso di equazioni diverse nei diversi continenti, come si sta profilando in questi mesi, comporta una sostanziale differenza di classificazione dei pazienti e possibili problemi nella gestione della CKD nel mondo. Risulta importante che i laboratori abbiano ben evidente l'effetto di una eventuale modifica della propria equazione per la determinazione della eGFR, e che tali variazioni siano comunicate tempestivamente e diffusamente agli utilizzatori. Si deve anche sperare che si arrivi presto ad una armonizzazione maggiore dell'uso delle formule e a una maggiore stabilità nel tempo, per evitare questi sostanziali rischi, determinati dalla ricerca di equazioni migliori ma che comportano rischiose ri-classificazioni dei soggetti in CKD.

CONFLITTO DI INTERESSE

Nessuno

BIBLIOGRAFIA

1. De Nicola L, Donfrancesco C, Minutolo R, Lo Noce C, De Curtis A, Palmieri L, et al. Epidemiologia della malattia renale cronica in Italia: stato dell'arte e contributo dello studio CARHES. *G Ital Nefrol* 2011;28:401-7.
2. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS*

- One 2016;11:e0158765.
3. 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.
 4. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney int* 2013;3 Suppl: 1-150.
 5. Lamb E. Assessment of kidney function in adults. *Medicine* 2007;35:359-64.
 6. Bazari H. Approach to the patient with renal disease; in: Goldman L, Ausiello D (eds). *Cecil Medicine*. 23rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007.
 7. Drinka PJ, Langer E. The Cockcroft-Gault formula. *J Am Geriatr Soc* 1989;37:820.
 8. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. 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.
 9. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-47.
 10. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration): a new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-32.
 11. Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health. *Am J Kidney Dis* 2014;63:820-34.
 12. Poventud-Fuentes I, Garnett E, Akcan-Arikan A, Devaraj S. Comparison of Cystatin C and Creatinine-Based Equations with Measured Glomerular Filtration Rate in a Diverse Pediatric Population. *J Appl Lab Med* 2022;7:1016-24.
 13. 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.
 14. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, et al. Chronic kidney disease epidemiology collaboration. New creatinine and cystatin C-based equations to estimate GFR without Race. *N Engl J Med* 2021;385:1737-1749.
 15. Delgado C, Baweja M, Crews DC, Eneanya ND, Gadegebeku CA, Inker LA, 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.
 16. Delanaye P, Schaeffner E, Cozzolino M, Langlois M, Plebani M, Ozben T 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.
 17. Mussap M, Graziani MS. Equazioni per la stima della velocità di filtrazione glomerulare: siamo a un punto di arrivo? *Biochimica Clinica* 2023;47:5-7.
 18. Giavarina D. Equazioni per la stima della velocità di filtrazione glomerulare: lontani da un punto di arrivo. *biochimica clinica*, 2023;47:181-4.
 19. Peake M, Whiting M. Measurement of serum creatinine - current status and future goals. *Clin Biochem Rel* 2006;27:173-184.
 20. Giavarina D. Understanding Bland Altman analysis. *Biochem Med (Zagreb)* 2015 Jun 5;25:141-51.
 21. Ronco C. Nice to meet you, Mr. GFR! *Int J Artif Organs* 2006 Jun;29:557-8.
 22. Pottel H, Björk J, Rule AD, Ebert N, Eriksen BO, Dubourg L, et al. Cystatin C-Based Equation to Estimate GFR without the Inclusion of Race and Sex. *N Engl J Med* 2023 26;388:333-43.
 23. Miller WG, Kaufman HW, Levey AS, Straseski JA, Wilhelms KW, Yu HE, et al. National Kidney Foundation laboratory engagement working group recommendations for implementing the CKD-EPI 2021 race-free equations for estimated glomerular filtration rate: practical guidance for clinical laboratories. *Clin Chem* 2022;68:511-20.
 24. Giavarina D, Cruz DN, Soffiati G, Ronco C. 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.
 25. Vestergaard SV, Heide-Jørgensen U, Birn H, Christiansen CF. Effect of the Refitted Race-Free eGFR Formula on the CKD Prevalence and Mortality in the Danish Population. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022;17:426-8.
 26. Kim H, Hur M, Lee S, Lee GH, Moon HW, Yun YM. European Kidney Function Consortium Equation vs. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Refit Equations for Estimating Glomerular Filtration Rate: Comparison with CKD-EPI Equations in the Korean Population. *J Clin Med* 2022;11:4323.
 27. D. Giavarina, F. Husain-Syed, C. Ronco. Una nuova equazione dell'European Kidney Function Consortium per la stima della filtrazione glomerulare: implicazioni cliniche delle scelte del laboratorio. *Biochim Clin* 2021;45 Supp s100-3.