

Ancora sulla determinazione della creatinina

Maria Stella Graziani¹, Lucilla Mantovani¹, Claudio Cocco¹, Tewoldemedhn Yabarek², Nicola Marchionna², Giovanni Gambaro²

¹Laboratorio di Analisi Chimico Cliniche ed Ematologiche, ²Divisione di Nefrologia, Ospedale Civile Maggiore, Azienda Ospedaliera, Università di Verona, Verona

Caro Editore,

I due interessanti articoli apparsi recentemente su questa rivista (1,2), relativi ai problemi della determinazione della creatinina e al loro impatto sulla stima della velocità di filtrazione glomerulare (GFR), ci inducono a riportare la nostra esperienza in proposito. La Divisione Clinicizzata di Nefrologia dell'Università di Verona ha iniziato nel 2006 uno studio epidemiologico per studiare la prevalenza della disfunzione renale ("Chronic Kidney Disease", CKD) nella Regione Veneto. Lo studio, denominato INCIPE ("Initiative on Nephropathy, of relevance to public health, which is Chronic, possibly in its Initial stages, and carries a Potential risk of major clinical End-points") prevede di arruolare, nella fase trasversale, oltre 4000 soggetti di età >40 anni. Dei soggetti, reclutati attraverso la collaborazione di più di 50 medici di Medicina Generale, si registrano dati anamnestici, clinici e antropometrici. Gli esami biochimici sono centralizzati presso il Laboratorio di Analisi Chimico Cliniche ed Ematologiche dell'Ospedale Civile Maggiore di Verona e comprendono: P-Glucosio, P-Creatinina, P-Urea, P-Acido Urico, P-Colesterolo totale e sue frazioni LDL e HDL, P-Trigliceridi, P-Albumina e U-Albumina/Creatinina. La GFR è calcolata con la formula MDRD a 4 variabili (3). La creatinina è misurata con metodo colorimetrico al picrato alcalino sullo strumento Dimension RxL (Dade Behring) (4). L'imprecisione analitica, rilevata nel 2006 dalle procedure di CQI utilizzando due materiali con concentrazioni medie di 102 µmol/L (1,15 mg/dL) e 631 µmol/L (7,13 mg/dL), ha presentato CV medi pari rispettivamente a 5,7% e 4,9%. Sempre nel corso del 2006, la VEQ ha mostrato uno scostamento dal valore medio di consenso del gruppo relativo al sistema analitico Dimension <5% nei 12 campioni esaminati.

Nella popolazione esaminata nella prima fase dello studio (n = 1200, arruolati entro luglio 2006) i soggetti con GFR <60 mL/min erano il 4,7%. Consapevoli che misure di creatinina ottenute con metodi calibrati in maniera differente dal metodo utilizzato per la validazione della formula possono comportare un errore significativo nel calcolo della GFR, abbiamo verificato lo scostamento del nostro metodo rispetto a quello utilizzato presso la Cleveland Clinic Foundation (CCF) (Cleveland, USA), dove la formula MDRD è stata validata. A tal fine, sono stati raccolti i residui di 200 campioni di plasma eparinato in un intervallo di creatinina da 50 a 200 µmol/L (0,56-2,26 mg/dL) ordinati in 10 classi di ampiezza pari a 25 µmol/L (0,28 mg/dL) costituite da 20 campioni ciascuna. Il plasma è stato conservato congelato a -80 °C fino al momento della spedizione negli Stati Uniti che è avvenuta in ghiaccio secco. I campioni sono stati ivi misurati su strumentazione Hitachi (Roche Diagnostics) utilizzando il metodo enzimatico Creatinina Plus, dichiarato riferibile al metodo di riferimento (spettrometria di massa in diluizione isotopica) (5).

Nella Figura 1 sono riportate le differenze assolute tra i due metodi (retta di regressione ottenuta: $y = 1,03x - 1,35$ µmol). La mediana delle differenze tra il metodo CCF ed il nostro metodo era -2,3 µmol/L (0,02 mg/dL) (differenza in percentuale, -1,5%), con una dispersione delle differenze per classe di concentrazione, pur non risultando una evidente dipendenza dalla concentrazione dell'analita. Più precisamente, una differenza positiva (+2,4 µmol/L; 0,03 mg/dL; 4,3%) si osserva nella classe di concentrazioni comprese tra 50 e 75 µmol/L (0,56-0,84 mg/dL), mentre per le restanti classi la differenza oscilla tra -0,3% e -5,0%. Le due classi clinicamente più importanti per il calcolo della GFR nella popolazione generale, 75-100 µmol/L e 100-125 µmol/L (0,84-1,13 mg/dL e 1,13-1,41 mg/dL), presentavano un ridotto scostamento, -0,3% e -1,8 %, rispettivamente.

Nei 199 campioni inviati a Cleveland (un outlier era escluso) abbiamo calcolato la GFR con la formula MDRD originale (3) ipotizzando un soggetto maschio di 50 anni di età ed utilizzando i risultati delle determinazioni di creatinina eseguite a Verona e Cleveland. I risultati sono riportati nella Tabella 1. Come si vede, la GFR calcolata con i due risultati di creatinina classificava nelle stesse classi di GFR un numero molto simile di individui. Questo confortante risultato ci rassicura sulla corretta classificazione della popolazione del nostro studio epidemiologico, nella quale si possono ipotizzare spostamenti di un numero minimo di soggetti da una classe di GFR all'altra.

Il lavoro di Ceriotti et al. evidenzia in un gruppo di Laboratori nazionali un importante problema di sovrastima dei metodi per la determinazione della creatinina rispetto al metodo di riferimento, specialmente per concentrazioni fisiologiche e a carico dei metodi basati sulla reazione al picrato alcalino (2). Questa nostra esperienza sembra dimostrare che anche un sistema analitico che impiega la reazione al picrato alcalino, se sottoposto ad adeguati controlli e ad una attenta manutenzione, può consentire una qualità analitica nella determinazione della creatinina tale da potere impiegare la formula MDRD per il calcolo del GFR senza rischi di significativi errori di classificazione, pur in una situazione di carenza di standardizzazione (1). In effetti, i dati prodotti dal nostro Laboratorio durante la partecipazione al

"Progetto Creatinina" descritto nel lavoro di Ceriotti et al. (2) sono molto vicini al valore certificato con il metodo di riferimento per i tre livelli di concentrazione e sostanzialmente simili ai valori ottenuti con i metodi enzimatici che appaiono complessivamente dotati di maggiore accuratezza.

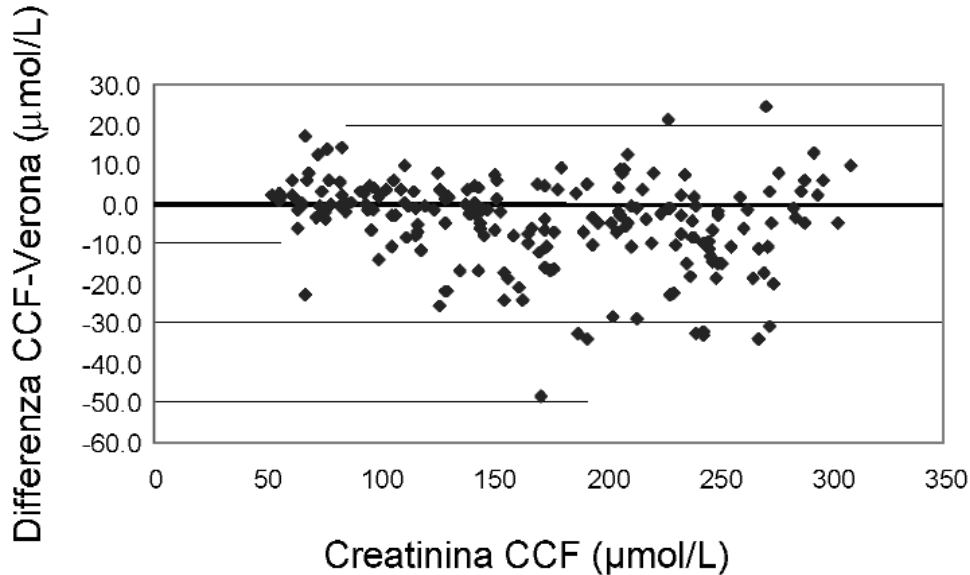


Figura 1

Confronto fra i risultati di creatininemia ottenuti con metodo enzimatico (Cleveland Clinic Foundation, CCF) e con reazione al picrato alcalino (Verona). Dati espressi come differenze assolute di concentrazione.

Tabella 1

Calcolo della velocità di filtrazione glomerulare (GFR) in 199 campioni selezionati, utilizzando i risultati di creatininemia ottenuti a Verona e a Cleveland

GFR, mL/min*	No. soggetti classificati	
	Verona	Cleveland
>90	27 (14%)	24 (12%)
60 - 90	26 (13%)	26 (13%)
<60	146 (73%)	149 (75%)

*stimata con la formula MDRD originale $[186,3 \times (P\text{-Creatinina}/L/88,4)^{-1.154} \times \text{età}^{-0.203}]$ ipotizzando un soggetto maschio di 50 anni ed esprimendo la creatinina in $\mu\text{mol/L}$.

BIBLIOGRAFIA

1. Infusino I, Panteghini M. Riferibilità metrologica e validità della determinazione della creatinina come indice di funzionalità renale. *Biochim Clin* 2007;31:13-8.
2. Ceriotti F, Infusino I, Luraschi P, et al. Valutazione della esattezza della determinazione della creatinina nel siero: risultati su un campione di laboratori nazionali. *Biochim Clin* 2007;31:19-23.
3. 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 Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
4. Larsen K. Creatinine assay by a reaction-kinetic approach. *Clin Chim Acta* 1972;41:209-17.
5. Levey AS, Coresh J, Green T, et al. Using standardised serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145:247-54.