

## Come si valuta la funzione renale?



M. Postorino, E. Alessi, E. Dal Moro, D. Mannino  
postorino@ibim.cnr.it

U O Diabetologia ed Endocrinologia, Azienda Ospedaliera Bianchi Melacrino Morelli, Reggio Calabria

**Parole chiave:** Funzione renale, VFG, Insufficienza renale  
**Key words:** Renal Function, GFR, Kidney Failure

Il Giornale di AMD, 2013;16:55-61

### Riassunto

I reni hanno la funzione di mantenere l'omeostasi corporea regolando l'escrezione di liquidi e soluti del nostro organismo. La loro funzione si valuta determinando il volume del filtrato glomerulare (VFG) che misura il quantitativo di preurina che si forma nei glomeruli renali. Sebbene il rene possa compensare la riduzione della massa nefronica funzionante attivando meccanismi di iperfiltrazione, il VFG è un indice affidabile della funzionalità renale e tutte le stadiazioni della malattia renale cronica si basano su di esso. Questo può essere misurato in maniera diretta infondendo particolari sostanze e misurandone la escrezione urinaria in un determinato intervallo di tempo, ma il metodo più diffuso, per la sua semplicità di esecuzione, è la clearance della creatinina. Vista la difficoltà ad ottenere raccolte urinarie adeguate e considerato che in particolari condizioni la creatinina è parzialmente secreta anche a livello tubulare, essa è affiancata, o addirittura sostituita, nella pratica clinica da alcune formule come quella di Cockcroft e Gault, e le più recenti ed affidabili formule MDRD e CKD-EPI. Queste formule consentono una accurata stima del VFG e permettono di prendere adeguate decisioni terapeutiche con metodologie più semplici rispetto alla valutazione della clearance della creatinina. Esse presentano tuttavia dei limiti in particolari popolazioni (come ad esempio nelle gestanti) in cui è più corretta la misura diretta della clearance della creatinina.

### Summary

Kidneys maintain homeostasis regulating the excretion of liquids and solutes of our organism. Their function is quantified by the volume of glomerular filtration rate (GFR) which constitutes the quantity of preurin produced in renal glomeruli. Although kidneys can compensate the reduction of the functioning nephron mass activating the hyperfiltration mechanisms, still GFR is a reliable renal function index; furthermore all chronic renal diseases staging are based on it. The GFR can be measured directly infusing particular substances, but the most popular method is the Creatinine clearance measurement. Since it's always difficult in clinical practice obtaining adequate 24 hours urine collection, this is accompanied, or even replaced, by some formulas such as the Cockcroft and Gault and MDRD and recently from the most reliable CKD-EPI one. These formulas allow accurate estimates of GFR thus allowing physicians to take more appropriate, rapid and easier therapeutic decisions in evaluating renal function than Creatinine clearance. These formulas

are not reliable in particularly populations (pregnant women etc.), whereas Creatinine clearance must be directly measured.

La valutazione della funzione renale sta assumendo crescente importanza alla luce del fatto che è ormai certo che la malattia renale cronica sia molto più frequente di quanto si ritenesse in passato e che essa sia anche un predittore indipendente di rischio cardiovascolare. Essa inoltre espone il paziente al rischio di numerose complicanze (iperpotassiemia, acidosi ed altri squilibri idro-elettrolitici, dell'equilibrio acido-base, anemia, danni ossei ecc..) che, se il danno renale viene tempestivamente identificato, possono essere prevenute o trattate con successo. Infine la valutazione della funzionalità renale è necessaria per rimodulare il dosaggio di alcuni farmaci o evitarne l'uso al fine di proteggere il paziente da pericolosi effetti collaterali. Valutare la funzione renale è semplice, ma sono necessari alcuni accorgimenti che passano attraverso la conoscenza di alcuni presupposti. Scopo di questo lavoro è quello di analizzare questi presupposti e riportare i diversi metodi di valutazione della funzione renale confrontandoli fra loro per rilevare la loro applicabilità ed i loro limiti.

### I reni: cenni di morfologia e fisiologia

I reni hanno funzione di organo escretore ed endocrino; la prima di queste funzioni è finalizzata a eliminare i prodotti terminali del metabolismo e mantenere costante la composizione dei fluidi extracellulari mediante la modulazione della escrezione di acqua e soluti. L'unità fondamentale preposta a tale compito è il nefrone. Ognuno dei nostri reni contiene 1-1.3 milioni di nefroni (figura 1) ed ognuno di essi è costituito da un glomerulo (un flocculo di capillari interposto fra arteriola afferente ed efferente) ed una serie di tubuli la cui parete è costituita da uno strato lineare di cellule. I glomeruli hanno una collocazione più superficiale trovandosi nella corticale renale (e ciò giustifica il reperto ecografico di assottigliamento ed ipercogenicità corticale nelle malattie renali croniche in cui i glomeruli vanno incontro a sclerosi), mentre i tubuli si approfondano nella regione midollare.

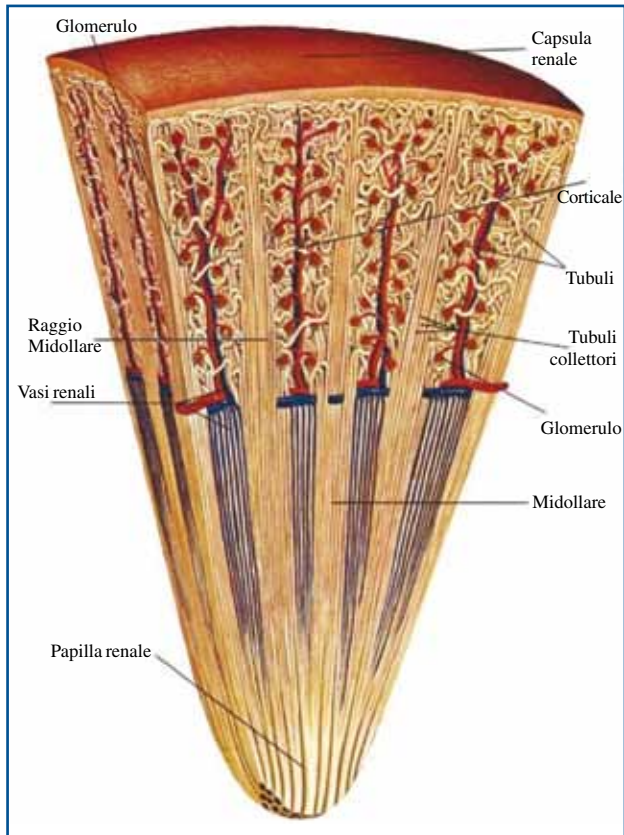


Figura 1. Struttura del rene normale.

Il passo iniziale del processo di escrezione è la formazione, nel glomerulo, del filtrato glomerulare la cui composizione e volume vengono poi modificati nel sistema tubulare. Il **volume del filtrato glomerulare (VFG)** dipende da numerosi fattori, fra i quali i più importanti sono età, sesso e massa corporea, ed è approssimativamente 130 - 120 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, rispettivamente nel maschio e nella femmina, con ampie variazioni individuali<sup>(1)</sup> ed esso si riduce progressivamente con l'avanzare dell'età<sup>(2)</sup>.

In condizioni fisiologiche solo una parte dei nefroni è attiva, mentre altri rimangono "di riserva" costituendo quella che si definisce "riserva renale". Considerato che uno degli elementi più importanti nel determinismo del VFG è la superficie filtrante, vale a dire la superficie dei capillari contenuti nei glomeruli attivi<sup>(3)</sup>, si comprende come il rene, grazie alla riserva renale possa adattarsi a situazioni patologiche attivando, in caso di riduzione della massa nefronica, un numero crescente dei nefroni "di riserva". Questo avviene, ad esempio, in caso di nefrectomia unilaterale e in tale condizione il rene superstito mantiene una funzione renale globalmente normale attivando i nefroni "di riserva". Questa capacità di "adattamento" giustifica anche il fatto che il VFG, pur quantificando la funzione dei reni, non sia un indice della massa nefronica.

In altri termini, se seguiamo nel tempo un paziente con un danno renale, e il suo VFG rimane stabile, ciò non significa che il danno non stia evolvendo (cioè che la massa nefronica si riduca), in quanto il rene in tali condizioni attiva la sua riserva e con questa sopprime ai glomeruli che perdono funzione per la malattia renale e in tal modo il VFG rimane (almeno nel breve termine) invariato.

La riserva renale è un meccanismo di compenso estremamente importante, pertanto un paziente con VFG ridotto, che di conseguenza ha una riserva renale ridotta, ha scarse possibilità di adattamento a condizioni avverse (ad esempio disidratazione, malattie infettive ecc..) e in tali condizioni la funzione renale può acutamente peggiorare. Per questo motivo in questi pazienti qualsiasi scelta terapeutica deve tenere conto non solo della situazione attuale, ma anche del fatto che in tali condizioni le probabilità di un peggioramento acuto della funzione renale sono maggiori rispetto a pazienti con normale funzione renale.

## Gli stadi della malattia renale

Il volume del filtrato glomerulare (VFG) è il più importante indice quantitativo della funzione renale e su di esso si basano tutte le classificazioni di danno renale.

Recentemente si è accertato che valori di VFG superiori alla norma sono indizio di una condizione di iperfiltrazione glomerulare. Questa condizione è frequente nei soggetti diabetici (anche in condizioni di prediabete), nei soggetti ipertesi ed in quelli obesi<sup>(4)</sup> e spesso si associa a microalbuminuria che è un indicatore di danno renale. L'iperfiltrazione nel lungo termine determina un danno renale causando glomerulo sclerosi; e a comprova di ciò nei soggetti diabetici di norma ad una fase di iperfiltrazione segue molto spesso una riduzione progressiva del VFG parallelamente ad un aumento della microalbuminuria<sup>(4)</sup> e pertanto essa va inquadrata e opportunamente trattata, ciò tuttavia esula dalle finalità di questo lavoro.

La National Kidney Foundation ha stabilito da molti anni un criterio di classificazione della malattia renale cronica (chronic kidney disease, CKD) che, con modifiche marginali, è stato poi adottato da quasi tutte le altre società scientifiche. Esso si basa sul VFG affiancato, solo per lo stadio più iniziale, da dati strumentali e laboratoristici di danno renale<sup>(5)</sup>. In base a questa classificazione la malattia renale cronica ha 5 stadi (tabella 1). I valori di VFG che definiscono ogni stadio non sono arbitrari, ma ad ogni range di VFG (quindi ad ogni stadio) si associa un diverso livello di rischio cardiovascolare e/o di probabilità di complicanze<sup>(5)</sup>.

Recentemente la conferenza del KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome)<sup>(6)</sup> ha emanato linee guida che prevedono lo sdoppiamento dello stadio 3 della CKD, insufficienza renale moderata, in 3a (VFG 45-59 lieve-moderata) e 3b (VFG 30-44 moderato-severa).

**Tabella 1.** Classificazione della malattia renale cronica secondo le linee guida KDOQI.

Stadio (classe)	Descrizione	VFG (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )
1	Danno renale con VFG normale *	≥90
2	Danno renale con modesta riduzione del VFG	89 -60
3**	Moderata riduzione del VFG	59 - 30
4	Severa riduzione del VFG	29 - 15
5	Danno renale terminale	<15 o dialisi

\*Il danno renale è definito dalla presenza di anomalie o indicatori di danno renale in esami ematici, urinari o di diagnostica per immagini.

\*\*Questo stadio è stato ulteriormente suddiviso in stadio 3a (VFG 59-45) e 3b (VFG 44-30) nelle linee guida NICE.

Questa modifica è giustificata dal fatto che nei pazienti in stadio 3a il rischio cardiovascolare globale è simile a quelli nello stadio 2, mentre nel 3b vi è un aumento del rischio tanto importante rispetto allo stadio precedente da meritare una classificazione separata. Questa nuova classificazione è particolarmente importante in quanto l'uso di alcuni farmaci (fra cui la Metformina), genericamente controindicati nella insufficienza renale moderata (stadio 3), è in corso di valutazione nello stadio 3a e non è escluso che in un prossimo futuro i pazienti con VFG 45-59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> potranno essere assimilati, riguardo la prescrizione di tali farmaci, a quelli con malattia renale stadio 2 (VFG 90-60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).

## Come si valuta il VFG?

Esistono diversi metodi per la valutazione, diretta o indiretta, del VFG. Riportiamo di seguito quelli più frequentemente usati, considerando tuttavia che alcuni di essi (ad esempio le misure dirette) hanno prevalentemente valenza scientifica e sperimentale e raramente vengono usati per motivi clinici.

### Misure dirette (le Clearance di sostanze esogene)

Il VFG si misura in maniera diretta infondendo una sostanza che filtri liberamente nel glomerulo, non venga né riassorbita né secreta a livello tubulare e non venga eliminata attraverso altre vie<sup>(7)</sup>. Diverse sostanze hanno queste caratteristiche (oltre ovviamente quelle di innocuità, assenza di legame proteico ecc) e fra queste le più utilizzate sono **l'Inulina, lo iotalamato e lo Ioexolo**. Le prime due sostanze danno valori di VFG più accurati, ma la terza è di più facile reperimento e utilizzo. Per tali motivi la clearance dello Ioexolo è entrata nella pratica clinica nei casi in cui sia richiesta una accurata valutazione del VFG, mentre inulina e iotalamato si utilizzano prevalentemente come "golden standard" in lavori che valutano la accuratezza di altri metodi di valutazione del VFG come le formule di calcolo (vedi sotto). Tutte queste sostanze vengono infuse per via endovenosa e successivamente dosate con metodiche specifiche (per

lo più HPLC) in prelievi ematici ed urinari effettuati a definiti intervalli di tempo.

È evidente che le difficoltà connesse alla necessità di somministrazione di sostanze esogene, quelle relative ai prelievi da effettuarsi più volte a distanza di tempo (il protocollo dell'inulina prevede anche la cateterizzazione vescicale per ottenere campioni urinari a precisi intervalli di tempo) e le difficoltà legate alle metodiche di dosaggio non alla portata di tutti i laboratori, fanno sì che la misura diretta del VFG abbia un uso limitato nella normale pratica clinica e si riservi agli studi clinici o ai rari casi in cui sia necessaria una misura molto accurata del VFG.

### La creatinina e la sua clearance come stima della funzione renale

Considerate le difficoltà pratiche che si incontrano nella misurazione diretta del VFG di norma esso si stima utilizzando sostanze endogene e, prima fra tutte, la creatinina. Questa sostanza, prodotta dai muscoli, ha livelli ematici stabili nel breve periodo e i suoi livelli cambiano, indipendentemente dalla funzione renale, solo se varia il volume della massa muscolare (cosa che di norma avviene lentamente) o in poche altre condizioni peraltro poco frequenti.

*La standardizzazione del dosaggio della creatinina.* I kit per il dosaggio della creatinina in commercio sono numerosi e, purtroppo, molti di essi sono calibrati in modo differente. Ciò comporta che in uno stesso campione la misurazione della creatinina in due diversi laboratori (che usano kit diversi) può dare valori largamente differenti. A conferma di ciò un recente studio<sup>(8)</sup> eseguito su 5000 campioni di siero ha rilevato che la creatinina dosata in trenta diversi laboratori, variava di oltre il 40% (da 0.85 a 1.21 mg/dl in media).

Questo significa che nella nostra pratica giornaliera un paziente può presentare valori variabili di creatinemia (ad esempio in aumento), per il solo motivo che ha cambiato laboratorio. Per evitare questa variabilità sono da tempo raccomandati sistemi di calibrazione del dosaggio della creatinemia che usano un unico standard: la creatinina misurata con la Isotope dilution mass spectrometry, IDMS. I metodi così standardizzati si chiamano **metodi tracciabili IDMS** e danno valori di creatinemia inferiori ai metodi non standardizzati. La corrispondenza dei valori di creatinina valutata con i due metodi può essere calcolata con la formula in appendice 1. Ad evitare errori di valutazione clinica sarebbe opportuno che ogni laboratorio riportasse lo standard di calibrazione della creatinina utilizzato e che, almeno nelle strutture ospedaliere, il metodo di dosaggio seguisse gli standard più largamente accettati (tracciabili IDMS).

*La creatinina come elemento di valutazione della funzione renale.* Tutti sanno che il rapporto fra creatinemia e funzione renale è inverso: al diminuire della funzione renale aumenta la creatinina. Tuttavia (e questo elemento induce spesso il clinico in errore) il rapporto fra

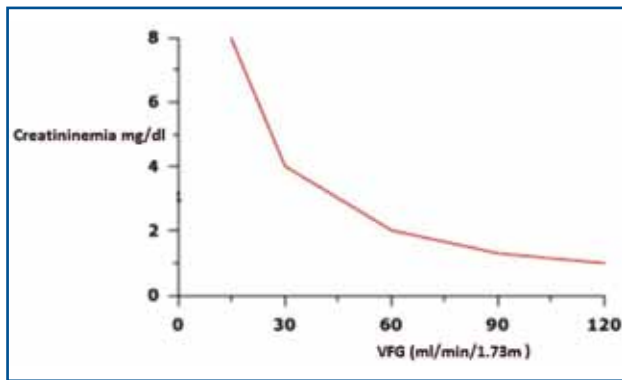


Figura 2. Rapporto fra Creatininemia e Volume del filtrato glomerulare (i valori sono da considerarsi indicativi).

creatinina e funzione renale (intesa come VFG) non è lineare, ma esponenziale (figura 2). In altri termini, quando la funzione renale è conservata o solo modestamente compromessa, ad un incremento modesto della creatininemia corrisponde una notevole riduzione della funzione renale, mentre negli stati più avanzati della malattia renale ad un incremento più consistente della creatininemia corrispondono piccole riduzioni del VFG. Ciò avviene perché la creatinina è liberamente filtrata a livello glomerulare, ma viene anche parzialmente secreta a livello tubulare. Tale secrezione è quantitativamente modesta con una funzione renale normale, ma aumenta man mano che la creatininemia aumenta (proprio per compensarne, l'aumento) e il processo si satura quando la creatininemia è intorno 2 mg %<sup>(7)</sup>.

Si comprende quindi perché, se la funzione renale è normale o poco compromessa, ad importanti riduzioni del VFG corrispondono piccoli incrementi della creatininemia (il rene contrasta, compensa, l'aumento della creatinina aumentando la secrezione tubulare), ma quando la creatininemia raggiunge valori di circa 2 mg/dl il processo compensativo di secrezione tubulare è saturato e quindi al diminuire della funzione renale la creatinina aumenta in maniera molto più diretta e consistente. Questo spiega anche perché l'impennata visibile nella curva in figura 2 inizia a valori di 2mg/dl di creatinina

*I limiti della creatininemia:* la creatininemia da sola non si può considerare un buon indice assoluto di funzione renale perché i suoi livelli sono differenti in ragione delle masse muscolari dell'individuo. In altri termini: nell'organismo fra creatinina prodotta ed eliminata si raggiunge

Tabella 2. Principali farmaci che possono aumentare i livelli di creatininemia.

Farmaco	Meccanismo
Trimetoprim	Inibizione competitiva della secrezione tubulare
Cimetidina, ranitidina, famotidina	Inibizione competitiva della secrezione tubulare
Tenofovir	Non chiaro (filtrazione glomerulare o secrezione tubulare)

un equilibrio che fa sì che i valori di creatininemia rimangano stabili. Essi tuttavia sono tanto più elevati quanto maggiore è la massa muscolare. Pertanto una creatinina di 1.2 mg% in un soggetto giovane e muscoloso può essere del tutto normale, mentre non lo è sicuramente in un anziano con scarse masse muscolari.

Per normalizzare il dato della creatininemia rendendolo indipendente dal volume delle masse muscolari si usa dosare la creatinina eliminata con le urine e calcolare il VFG con la clearance della creatinina.

La clearance della creatinina (ClCr) è il più antico e noto metodo di dosaggio del VFG. La formula di calcolo è riportata in appendice 1. Essa utilizza la creatininuria dosata sulla raccolta urinaria delle 24 ore per ridurre gli errori dovuti ad incompleto svuotamento vescicale ed a variazioni giorno/notte.

È importante osservare che i valori di clearance della creatinina che ci pervengono dal laboratorio sono riferiti alla superficie corporea dell'individuo e, in individui che si discostano molto dalla superficie corporea media (1.73 m<sup>2</sup>) essi dovrebbero essere normalizzati per la superficie corporea standard (per la formula vedi appendice 1)

*I limiti della ClCr:* La clearance della creatinina sovrastima il VFG a causa del fatto che essa è secreta a livello tubulare e, considerato che la secrezione aumenta nell'insufficienza renale, la sovrastima è tanto maggiore quanto più la creatinina è elevata. La percentuale di sovrastima è in media è del 10 - 20%. Le ricadute pratiche di questa sovrastima sono evidenti se si pensa ad esempio che un paziente con 80 ml/min di creatininemia, può avere in realtà meno di 65 di VFG.

Altri fattori possono interferire con la ClCr, ma, anche se può apparire strano, il limite più importante della ClCr come stima del VFG, è il fatto che essa richiede una raccolta delle urine delle 24 ore<sup>(7)</sup>. La raccolta delle urine delle 24 ore, sebbene apparentemente sia una procedura semplice, molto frequentemente è incompleta vuoi per difficoltà a svuotare completamente la vescica che per errori nella esecuzione (minzioni non raccolte). In tal caso la ClCr da valori falsamente bassi. Per rilevare questo errore esistono due metodi

Confrontare la creatininuria delle 24 ore in mg/die con quella teoricamente prevista per il paziente (20-25 mg per kg di peso corporeo, fino 50 anni, poi in progressiva riduzione con il passare degli anni, per la riduzione della massa muscolare, fino 10 mg/kg all'età di 90 anni). Se la creatininuria delle 24 ore è inferiore a 800-1000 mg/24 ore, la raccolta è verosimilmente incompleta

Confrontare la ClCr con il VFG calcolato con le formule sotto riportate. Se la ClCr è molto inferiore al VFG calcolato la raccolta è errata.

Gli errori nella raccolta urinaria, specie nelle persone anziane, sono così frequenti che, anche grazie all'affinamento delle formule di calcolo del VFG, queste hanno progressivamente sostituito la ClCr nella valutazione del VFG.

Le formule per il calcolo del filtrato glomerulare (per le formule in esteso vedi appendice 1)

Le formule per il calcolo del VFG consentono di calcolare il volume del filtrato glomerulare sulla base della creatinemia e di altre variabili antropometriche e demografiche, tenendo conto di fattori fisiologici non altrimenti valutabili, come la secrezione e/o il riassorbimento tubulare della creatinina e, non richiedendo raccolta urinaria, sono di facile applicazione.

Le formule più comunemente utilizzate nei pazienti adulti sono la formula di Cockcroft-Gault, la più recente Modification Diet in Renal Disease (MDRD) e l'ultima in ordine di tempo che è la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CKD-EPI.

**La formula di Cockcroft-Gault**<sup>(9)</sup> è, in ordine di tempo la prima pubblicata e data ormai di oltre 35 anni.

Essa è stata validata in ampi studi e correntemente usata per molti anni. Tuttavia essa presenta alcuni limiti ed il principale è che assume che il VFG aumenti all'aumentare del peso corporeo (nella formula, in appendice 1 il peso è al numeratore della frazione di calcolo). Questo assunto parte dal presupposto che all'aumentare del peso aumenti la massa muscolare e quindi la produzione di creatinina. Di fatto ciò non sempre è vero in quanto spesso all'aumentare del peso corrisponde un aumento della massa grassa, mentre la massa magra (i muscoli che producono creatinina) rimane invariata. Quindi per una valutazione corretta della ClCr con questa formula bisognerebbe preventivamente calcolare la massa magra<sup>(10)</sup> cosa che normalmente non si esegue e di conseguenza formula di Cockcroft-Gault che utilizza come elemento di calcolo il peso corporeo sovrastima ampiamente la clearance della creatinina in soggetti con BMI oltre 30 ed in tali casi può generare una misclassificazione anche grave facendo etichettare come funzione renale nella norma pazienti con funzione renale ridotta<sup>(11)</sup>.

**La formula MDRD.** Nel 1999, Levey e coll, basandosi sui dati di oltre 1600 pazienti inseriti nello studio MDRD hanno definito una formula che, tenendo conto, oltre che della creatinina, dell'età, sesso e razza del paziente, consente di calcolare il VFG<sup>(12)</sup>. Questa formula è stata confrontata con la formula di Cockcroft-Gault<sup>(11)</sup> risultando molto più accurata di questa nel predire il VFG misurato con la clearance dell'inulina.

Nella formula (appendice 1) vi è da notare che la costante 175 si usa quando la creatinemia è dosata con metodo standardizzato (IDMS tracciabile), per gli altri metodi (non standardizzati) tale fattore di moltiplicazione è 186. Le due formule vengono comunemente dette MDRD175 per creatinina IDMS ed MDRD186 per creatinina non IDMS.

Questa formula è stata applicata in numerosi studi, sia al fine di validarla confrontandola con le clearance direttamente misurate (inulina, iohexolo ecc), sia al fine di confrontarla con la Cockcroft-Gault in specifiche popolazioni (obesi ecc.). In particolare la formula MDRD è stata applicata in pazienti diabetici tipo 1<sup>(13)</sup> e

tipo 2<sup>(14)</sup>. In questi studi tale formula, confrontata con il VFG misurato con clearance dello Iotalamato, si è dimostrata particolarmente accurata e molto più precisa della Cockcroft-Gault. Gli studi concludono che la formula MDRD ha una predittività decisamente migliore della precedente che pertanto non andrebbe più usata.

Fra i limiti della formula MDRD vi è il fatto che essa, in ampie metanalisi ha dimostrato di sottostimare, fino al 15%<sup>(15)</sup>, il VFG in soggetti con funzione renale normale facendo classificare con funzione renale ridotta soggetti che al contrario avevano una funzione renale, misurata in maniera diretta, di tutto normale. Per superare questo problema è stata recentemente studiata una nuova formula che corregge parzialmente l'errore: la formula CKD-EPI

**La formula CKD-EPI** (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration),<sup>(15)</sup> è stata sviluppata utilizzando i dati provenienti da 10 studi e validata con i dati di ulteriori 16 studi effettuati in pazienti con un ampio range di valori di filtrato glomerulare. Essa (vedi appendice 1), è decisamente complessa, tuttavia esistono numerosi calcolatori sia on line che scaricabili su personal computer che rendono il suo calcolo immediato. È da notare che, nonostante una maggiore complessità, questa formula usa gli stessi parametri di calcolo della formula MDRD.

Questa formula è stata creata con l'obiettivo di fornire una valutazione del VFG più accurata rispetto alle precedenti nei soggetti con funzione renale normale o solo lievemente ridotta (cioè fra 90 e 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) ed ha dimostrato di aver raggiunto tale scopo fornendo in questi soggetti un valore più vicino a quello del VFG misurato con metodica diretta rispetto alla formula MDRD<sup>(19)</sup>. La formula CKD-EPI in soggetti con VFG>60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> fornisce valori di VFG significativamente superiori a quelli ottenuti con formula MDRD e per questo in ampi studi di popolazione, ad esempio nei 16.000 soggetti partecipanti allo studio NHANES<sup>(16)</sup>, utilizzando la CKD-EPI al posto della MDRD la percentuale di soggetti con insufficienza renale scende significativamente (dal 13 all'11.5%).

È noto che l'insufficienza renale è un predittore di rischio cardiovascolare (CV) ed esso aumenta in maniera lineare al ridursi della funzione renale. Quindi una formula che calcola in VFG è tanto più accurata quanto più è capace di predire il rischio CV ad esso associato.

Per un confronto testa a testa fra le formule CKD-EPI e MDRD riguardo alla loro capacità di predire il rischio CV associato all'insufficienza renale, esse sono state applicate retrospettivamente ai 14.000 partecipanti allo studio ARIC<sup>(17)</sup>. Il 44% dei soggetti classificati come pazienti con insufficienza renale con formula MDRD, ricalcolando il VFG con formula CKD-EPI, sono stati riclassificati come normofunzione. Questi soggetti avevano un rischio CV identico a quello della popolazione generale con funzione renale normale. Pertanto lo studio conclude che la formula CKD-EPI predicendo

il rischio CV associato all'insufficienza renale meglio della MDRD è più corretta di questa nel classificare i pazienti con malattia renale cronica. La migliore predittività del rischio cardiovascolare da parte della formula CKD-EPI rispetto alla MDRD è stata confermata anche in un ampio gruppo di soggetti diabetici inclusi in un recente studio e seguiti per oltre 6 anni<sup>(18)</sup>.

Altri studi che effettuano un confronto diretto fra le due formule più recenti confermano che la CKD-EPI da una migliore stima della funzione renale soprattutto nei pazienti con funzione renale fra 60 e 90 ml/min<sup>(19)</sup>.

Infine, anche se recentemente si sono accumulate evidenze che la formula CKD-EPI si dimostri più accurata nei soggetti non diabetici rispetto ai diabetici di tipo 2, sottostimando il reale VFG, essa da comunque valori più vicini al reale rispetto alla formula MDRD<sup>(20)</sup>.

**I limiti delle formule in particolari popolazioni.** La formula CKD-EPI mostra alcuni limiti, come anche la MDRD, in particolari popolazioni. Fra queste le donne in stato di gravidanza in cui le due formule sottostimano il VFG misurato con l'inulina<sup>(21)</sup> e la predittività di tali formule migliora nelle stesse donne dopo il parto. Analogamente le due formule non sono ritenute affidabili i pazienti con Cirrosi epatica o trapiantati di fegato<sup>(22)</sup>. Inoltre ad oggi non vi sono dati che verifichino la affidabilità di tali formule nei bambini (in cui spesso si usa la formula di Schwartz) e sono di scarsa affidabilità nei casi in cui la funzione renale peggiora rapidamente (insufficienza renale acuta)

È da notare tuttavia che, contrariamente alla formula di Cockcroft-Gault, sia la MDRD che la CKD-EPI si sono dimostrate affidabili, in soggetti anziani ed in soggetti sovrappeso<sup>(23)</sup>.

**Conclusioni: quale formula è preferibile usare?**

La letteratura concorda che la formula di Cockcroft Gault spesso sovrastima la funzione renale e può indurre in errore il clinico, pertanto essa non andrebbe più utilizzata. La formula MDRD è accettabile, essa tuttavia da valori più bassi del reale nei pazienti con 60-70 ml/min. La formula CKD-EPI corregge questo errore e per questo essa è quella più universalmente consigliata per l'uso comune e si può prevedere che sostituirà gradualmente la MDRD.

Queste formule possono sostituire nei controlli routinari la classica misurazione della clearance della creatinina ed essere usate correntemente sia per lo screening che per la stadiazione della malattia renale. Inoltre la loro affidabilità fa sì che esse possano essere usate per prendere decisioni cliniche e terapeutiche. Tali formule non sono affidabili in gravidanza e nei bambini

**Appendice**

**Formula di conversione dei valori di creatinemia** dosata con metodo standardizzato IDMS (Isotope Dilution Mass Spectrometry) in creatinemia do-

sata con metodi non standardizzati IDMS (calibrati su standard cromatografici)

$$\text{Creat. non IDMS} = \text{Creat IDMS} \times 1.065 + 0.067$$

**Formula di calcolo della clearance della creatinina**

$$\text{ClCR ml/min} = (U \times V) / P$$

dove U è la creatinunuria 24 ore in mg/dl, V la diuresi delle 24 ore in ml/1440, P la creatinemia in mg/dl

**Formula per normalizzare la clearance della creatinina per la superficie corporea**

$$\text{ClCr ml/min/1.73 m}^2 = (\text{ClCr ml/min} \times 1.73) / \text{BSA}$$

dove BSA è la superficie corporea dell'individuo (calcolabile con un nomogramma)

**Formula di Cockcroft-Gault**

$$\text{ClCr [ml/min/1.73m}^2] = (140 - \text{eta[anni]} \times \text{Peso corporeo [Kg]} / \text{Creatinina [mg/dl]} \times 72 \times 0.73 \text{ [se femmina]}$$

**Formula MDRD**

$$\text{VFG [ml/min/1.73m}^2] = 175 \times \text{Creatinina [mg/dl]}^{-1.154} \times \text{eta[anni]}^{-0.203} \times 0.742 \text{ [se femmina]} \times 1.21 \text{ [se di colore].}$$

N.B. La costante 175 si usa quando la creatinemia è dosata con metodo standardizzato (IDMS tracciabile), per gli altri metodi (non standardizzati) tale fattore di moltiplicazione è 186.

**Formula CKD-EPI**

$$\text{VFG [ml/min/1.73m}^2] = 141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1) - 1.209 \times 0.993 \text{ eta}^\beta \text{ [anni]} \times 1.018 \text{ [se femmina]} \times 1.159 \text{ [se di colore]}$$

Dove Scr è la creatinemia in mg/dL, κ è una costante pari a 0.7 per le femmine e 0.9 per i maschi, α è una costante pari a -0.329 per le femmine e -0.411 per i maschi, min indica il minimo fra Scr/κ ed 1, e max indica il massimo fra Scr/κ ed 1

**BIBLIOGRAFIA**

1. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* Jun 8;354(23):2473-83, 2006.
2. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third national health and nutrition examination survey *American Journal of Kidney Diseases* Volume 41, Issue 1, Pages 1-12, January 2003.
3. Guyton AC. *Textbook of Medical Physiology*, 8th ed., Saunders, chap. 16, Philadelphia, 1991.
4. Palatini P. Glomerular hyperfiltration: a marker of early

- renal damage in pre-diabetes and pre-hypertension *Nephrol Dial Transplant* 27: 1708–1714, 2012.
5. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification *Ann Intern Med.* 139:137-147, 2003.
  6. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC Matsushita K, Gansevoort RT, Kasiske BL, Eckardt KU. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report *KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification Kidney International* Jul;80(1):17-28, 2011.
  7. Assessment of Kidney function in UpToDate, UptoDate inc. Wolters and Kluwer. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
  8. Miller WG, Myers GL, Ashwood ER, Killeen AA, Wang E, Thienpont LM, Siekmann L. Creatinine measurement: state of the art in accuracy and interlaboratory harmonization. *Arch Pathol Lab Med.* Mar; 129(3):297-304, 2005.
  9. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine *Nephro*; 16:31–41, 1976.
  10. Lim WH, Lim EM, McDonalds S. Lean body mass-adjusted Cockcroft and Gault formula improves the estimation of glomerular filtration rate in subjects with normal-range serum creatinine. *Nephrology* 11,3 250–256, June 2006.
  11. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault Equations for Estimating Renal Function *J Am Soc Nephrol* 16: 763–773, 2005.
  12. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth DA. 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.* Mar 16;130(6):461-70, 1999.
  13. Ibrahim H, Mondress M, Tello A, Fan Y, Koopmeiners J, Thomas W. An alternative formula to the Cockcroft-Gault and the modification of diet in renal diseases formulas in predicting GFR in individuals with type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* Apr;16(4):1051-60. Epub 2005 Feb 16, 2005.
  14. Fontseré N, Salinas I, Bonal J, Bayés B, Riba J, Torres F, Rios J, Sanmartí A, Romero R. Are prediction equations for glomerular filtration rate useful for the long-term monitoring of type 2 diabetic patients? *Nephrol Dial Transplant.* Aug;21(8):2152-8. Epub 2006 May 15, 2006.
  15. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro AF, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate *Ann Intern Med.* May 5; 150(9): 604–612, 2009.
  16. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang Y, Beck GJ, Froissart M, Hamm LL, Lewis JB, Mauer M, Navis GJ, Steffes MW, Eggers PW, Coresh J, Levey AS. Comparative Performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Equations for Estimating GFR Levels Above 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> *Am J Kidney Dis.* September; 56(3): 486–495, 2010.
  17. Matsushita K, Selvin E, Bash LD, Astor BC, Coresh J. Risk implications of the new CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the MDRD Study equation for estimated GFR The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study *Am J Kidney Dis.* April; 55(4): 648–659, 2010.
  18. Targher G, Zoppini G, Mantovani W, Chonchol M, Negri C, Stoico V, Mantovani A, De Santi F, Bonora E. Comparison of Two Creatinine-Based Estimating Equations in Predicting All-Cause and Cardiovascular Mortality in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* Jul 26, 2012.
  19. Skali H, Uno H, Levey AS, Inker LA, Pfeffer MA, Solomon SD. Prognostic assessment of estimated glomerular filtration rate by the new Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation in comparison with the Modification of Diet in Renal Disease Study equation. *Am Heart J.* Sep;162(3):548-54. Epub 2011 Aug 9, 2011.
  20. Camargo EG, Soares AA, Detanico AB, Weinert LS, Veronese FV, Gomes EC, Silveiro SP. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation is less accurate in patients with Type 2 diabetes when compared with healthy individuals. *Diabet Med.* Jan;28(1):90-5, 2011.
  21. Smith MC, Moran P, Davison JM. EPI-CKD is a poor predictor of GFR in pregnancy *Arch Dis Child Fetal Neonatal*; 96, 2011.
  22. Gerhardt T, Pöge U, Stoffel-Wagner B, Palmedo H, Sauerbruch T, Woitas RP. Creatinine-based glomerular filtration rate estimation in patients with liver disease: the new Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation is not better *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*: November - Volume 23 - Issue 11 - p 969–973, 2011.
  23. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and New CKDEPI Formulas in Relation to GFR, Age, and Body Size *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 1003–1009, 2010.

## AIFA – Agenzia del farmaco, 7 gennaio 2013

### Nota Informativa Importante su Tredaptive, Trevaclyn, Pelzont

Raccomandazioni sulla necessità di non iniziare in nuovi pazienti il trattamento con i medicinali a base di acido nicotinico e laropiprant,

TREDAPTIVE / TREVACLIN / PELZONT, alla luce dei risultati dello studio di outcome cardiovascolare HPS2-THRIVE, che non ha raggiunto l'endpoint primario Lo studio HPS2-THRIVE (HeartProtectionStudy 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of VascularEvents: ClinicalTrials.gov Identifier:NCT00461630, <http://clinicaltrials.gov/ct2/home>) relativo a TREDAPTIVE / TREVACLIN / PELZONT (acido nicotinico e laropiprant), compresse a rilascio-modificato, non ha raggiunto l'endpoint primario di riduzione degli eventi vascolari maggiori che includeva la combinazione di mortalità per eventi coronarici, attacco cardiaco non fatale, ictus o rivascolarizzazioni.

Sulla base dei dati disponibili e finchè non saranno completate ulteriori analisi, i medici non dovrebbero iniziare il trattamento con TREDAPTIVE / TREVACLIN / PELZONT in nuovi pazienti.

Nota Informativa completa scaricabile da: [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/dhpc\\_tredaptive\\_portale\\_\\_aifa.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/dhpc_tredaptive_portale__aifa.pdf)