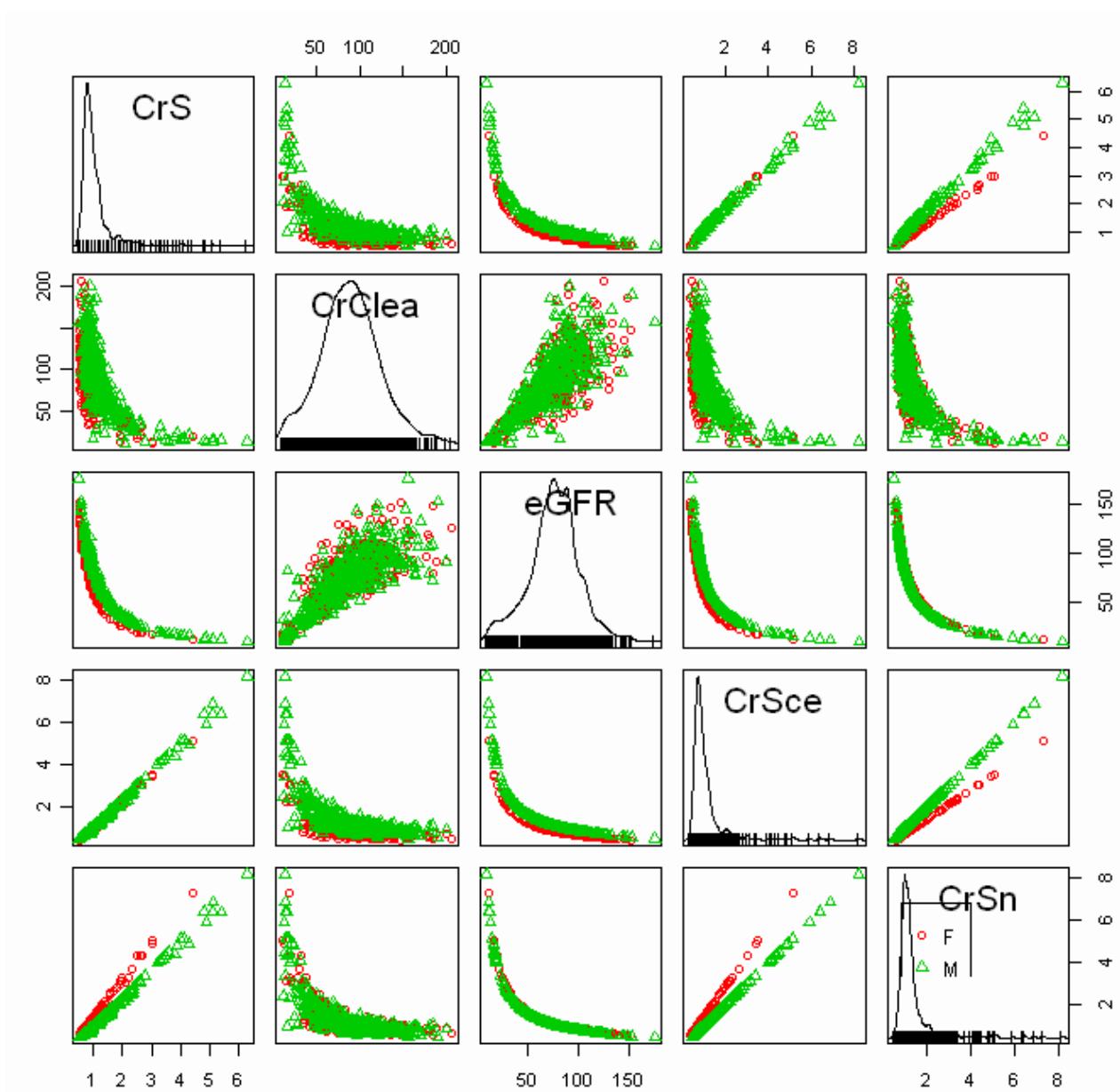


eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate)

Dalla creatinina nel siero all'eGFR e ritorno

I perché di un no alla presenza dell'eGFR nel referto di laboratorio.



Premessa

Questo scritto si riferisce alla proposta che la velocità di filtrazione glomerulare (GFR, Glomerular Filtration Rate) possa essere stimata facendo ricorso alla sola determinazione della concentrazione della creatinina, mediante l'equazione MDRD [1,2]:

$$eGFR = 186 \cdot CreaS^{-1.154} \cdot Eta^{-0.203}$$

dove $eGFR$ (estimated Glomerular Filtration Rate) è la velocità di filtrazione glomerulare stimata in mL/min rapportati alla superficie corporea standard di $1.73 m^2$, $CreaS$ è la concentrazione della creatinina nel siero espressa in mg/dL , Eta è l'eta del soggetto espressa in anni¹.

Per l'eGFR calcolato mediante l'equazione MDRD valgono le precisazioni che seguono:

- moltiplicare il risultato per 0.742 se donna;
- moltiplicare il risultato per 1.212 se afro-americano;
- utilizzare solamente in pazienti con età superiore a 18 anni ;
- utilizzare solamente con i metodi di determinazione della creatinina che non sono stati ricalibrati rispetto alla diluizione isotopica-spettrometria di massa;
- riportare i valori superiori a $60 mL/min$ (rapportati alla superficie corporea standard di $1.73 m^2$) semplicemente come “*superiore a 60 mL/min (rapportati alla superficie corporea standard di 1.73 m²)*” e non come valore esatto.

Se la determinazione delle creatinina utilizzata dal laboratorio è stata standardizzata rispetto al metodo di diluizione isotopica-spettrometria di massa deve essere impiegata l'equazione MDRD modificata [3]

$$eGFR = 175 \cdot CreaS^{-1.154} \cdot Eta^{-0.203}$$

con le stesse precisazioni riportate sopra.

In un documento a parte (<http://www.bayes.it/pdf/eGFR.pdf>) dal titolo “*eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate) - Anatomia di una equazione*” ho cercato di effettuare una analisi dettagliata della equazione MDRD per il calcolo dell'eGFR.

In questo documento cerco di illustrare meglio i perché di un no alla presenza dell'eGFR nel referto di laboratorio, utilizzando una analisi semplificata anche dal punto di vista numerico. Lo farò cercando, per quanto possibile, di mantenere separati due livelli:

- il livello epistemologico, del metodo e dei principi della scienza (anche se scienza applicata, il laboratorio clinico è fatto di metodo e principi scientifici);
- il livello della salute pubblica, con i ragionamenti e le valutazioni di merito che alla fine convergono tutti verso il concetto centrale di “efficacia” degli interventi sanitari (per gli anglossassoni “outcome”).

Anche se non sempre questo schematismo sarà perfetto, sarà comunque utile per inquadrare gli argomenti.

Al livello epistemologico, del metodo e dei principi della scienza, i problemi sollevati dall'eGFR sono:

- 1) le critiche all'eGFR sono state ignorate;
- 2) le debolezza dell'equazione dal punto di vista delle grandezze fisiche coinvolte non è stata adeguatamente valutata;

¹ Perché riporto le unità di misura dell'eGFR con l'espressione verbosa “ mL/min rapportati alla superficie corporea standard di $1.73 m^2$ ” viene chiarito al successivo punto 2.

- 3) salvando i fattori introdotti dallo studio MDRD (che si assumono accurati nei soggetti con insufficienza renale), l'eGFR è semplicemente il reciproco della concentrazione della creatinina;
- 4) la debolezza dell'equazione dal punto di vista del contenuto informativo non è stata percepita;
- 5) nella valutazione dell'equazione è stato letteralmente ignorato un problema cruciale come quello della propagazione dell'errore;
- 6) è in corso un tentativo di imposizione "ex-lege" della presenza dell'eGFR nel referto, che viola un principio base del metodo scientifico, ed è ancor più grave alla luce delle debolezze indicate qui sopra e qui sotto.

- Al livello della salute pubblica, in termini di "efficacia", i problemi sollevati dall'eGFR sono:
- 6) i fattori razziali sono importanti e in grado di alterare in modo significativo le conclusioni;
 - 7) le altre eccezioni nell'applicazione delle conclusioni al risultato dell'eGFR sono tali da diventare un fattore confondente;
 - 8) le dimensioni del problema "malattia renale cronica" sono state impropriamente enfatizzate;
 - 9) l'obiettivo di ottenere una informazione precoce sulla riduzione della funzione renale non può essere assicurato dall'eGFR.

I perché di un no: il livello epistemologico (metodo e principi della scienza)

1. Le critiche all'eGFR

Coloro che sostengono la necessità della "generazione automatica" del risultato dell'eGFR e della sua presenza nel referto di laboratorio ogniqualvolta viene richiesta dal medico curante la determinazione della concentrazione della creatinina nel siero, non tengono conto di critiche costruttive e sensate quali:

- "...le equazioni MDRD e di Cockcroft-Gault sono essenzialmente concentrazioni della creatinina nel siero riscalate [cambiate di scala, NdA]..." [4];
- "... l'introduzione acritica della determinazione dell'eGFR ... negli adulti con creatinina nel siero normale e senza altre indicazioni di malattia renale manca di una adeguata base scientifica...", Giles e Fitzmaurice [5];
- "...E' in atto un movimento a livello mondiale per obbligare i laboratori a fornire una stima della velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) ogni volta che la concentrazione della creatinina viene determinata sulla base di una richiesta del medico. Noi guardiamo questi sviluppi con preoccupazione...", Glasscock e Winearls [6];
- "... la capacità diagnostica della MDRD-eGFR ... non possiede valore aggiunto rispetto alla determinazione della S-Creatinina...", Kellner e collaboratori [7].

Queste critiche, e tutti le altre espressioni prudenziali a base di condizionali, se, forse, e distinguo di vario genere ampiamente contenute nella letteratura sull'argomento, avrebbero dovuto da tempo essere alla base di una profonda riconsiderazione dell'eGFR.

2. La debolezza dell'equazione dal punto di vista fisico

Tra i principi base che regolano l'espressione di relazioni tra grandezze fisiche sotto forma di equazioni [8] ve ne sono due basilari:

- le grandezze non omogenee possono essere moltiplicate o divise (così ad esempio posso dividere i *grammi* per i *dL*, ovvero ha senso scrivere *g/dL*);
- soltamente le grandezze omogenee possono essere sommate, sottratte, confrontate e uguagliate quindi non posso sottrarre i *grammi* dai *litri* (quindi l'espressione "32 *litri* - 12 *grammi*" non ha

senso), non posso scrivere “8 metri > 3 litri”, e non posso scrivere un’equazione nella quale i due membri abbiano dimensioni fisiche diverse (quindi l’espressione 8 litri = 8 grammi non ha senso). Consideriamo ad esempio il calcolo della clearance della creatinina (*CrClea*) a partire dalla concentrazione della creatinina nel siero (*CrS*), dalla concentrazione della creatinina nelle urine (*CrU*), e dal volume delle urine raccolte nell’arco delle 24 ore:

$$\text{CrClea (in mL/min)} = \frac{\text{CrU (in mg/dL)} \cdot (\text{volume delle urine delle 24 ore in mL / 1440 minuti})}{\text{CrS (in mg/dL)}}$$

Essendo i milligrammi *mg* unità di misura che hanno per dimensione una massa [M], i decilitri *dL* unità di misura che hanno per dimensione una lunghezza elevata al cubi [L^3] e i minuti unità di misura che hanno per dimensione un tempo [t] abbiamo che

$$L^3 \cdot t^{-1} = \frac{[M \cdot L^{-3}] \cdot [L^3 \cdot t^{-1}]}{[M \cdot L^{-3}]}$$

e dato che ovviamente:

$$\frac{[M \cdot L^{-3}]}{[M \cdot L^{-3}]} = 1$$

l’equazione dimensionale diventa:

$$L^3 \cdot t^{-1} = L^3 \cdot t^{-1}$$

Questo ci conferma che l’equazione per esprimere la clearance della creatinina è dimensionalmente corretta: e che la clearance della creatinina è espressa in *mL/min* (per un indispensabile approfondimento vedere il mio documento “*Quali sono le unità di misura nelle quali è espressa la clearance della creatinina?*” su <http://www.bayes.it/pdf/CreaClea.pdf>).

Fatta questa premessa, risulta immediato ricavare che l’equazione MDRD per il calcolo dell’eGFR così come viene presentata e cioè

$$eGFR \text{ (in } mL/min \text{ per } 1.73 \text{ } m^2) = 186 \cdot CrS^{-1.154} \cdot Eta^{-0.203}$$

non è dimensionalmente corretta, e che, poiché la concentrazione della creatinina nel siero *CrS* (in *mg/dL*) elevata ad un esponente negativo è uguale a $1 / CrS$ (in *dL/mg*), il solo modo per renderla dimensionalmente corretta è di assumere che:

$$eGFR \text{ (in } dL/mg) = 186 \cdot CreaS^{-1.154} \cdot Eta^{-0.203}$$

con le conseguenze che sono riportate al punto successivo (volendo essere pignoli: l’eta in anni non viene considerata in quanto è un numero puro, risultante dal rapporto tra i secondi trascorsi a partire dalla nascita, al numeratore, e i secondi impiegati dalla terra a compiere una rivoluzione attorno al sole, al denominatore. Questo fatto dà un senso all’espressione largamente utilizzata nella lingua italiana di “numero degli anni”. Come dire che, da punto di vista metrologico, la nostra età non ha una dimensione fisica: direi un ottimo stimolo alla riflessione).

3. L'eGFR è semplicemente il reciproco della concentrazione della creatinina nel siero

Se assumiamo che lo studio MDRD abbia determinato i fattori dell'equazione in modo accurato, e pertanto li adottiamo tal quali, e trasformiamo l'eGFR nel suo reciproco, otteniamo l'equazione:

$$1 / eGFR = k \cdot CrS^{1.154} \cdot Eta^{0.203} \quad [i]$$

nella quale risulta evidente come il reciproco dell'eGFR sia uguale ad una concentrazione della creatinina nel siero, e viceversa: l'eGFR è semplicemente il reciproco della concentrazione della creatinina nel siero.

La costante k è allora semplicemente il fattore numerico necessario per adattare nel modo voluto la scala dei valori, che ho ricavato dai dati relativi a 833 soggetti (425 di sesso femminile e 408 di sesso maschile), di età compresa tra 18 e 75 anni, e per i quali erano disponibili:

→ sesso (variabile "Sex", femmine indicate con "F" e maschi indicati con "M")

→ età in anni (variabile "Eta")

→ concentrazione della creatinina nel siero (in mg/dL , variabile "CrS")

→ clearance della creatinina (in $mL/min per 1.73 m^2$, variabile "CrClea")

Volendo riportare i valori calcolati mediante la [i] alla stessa scala dei valori misurati di concentrazione della creatinina nel siero, k è risultato uguale a 0.438. Inoltre per rinormalizzare la concentrazione della creatinina nel siero tra soggetti di sesso maschile e soggetti di sesso femminile, risulta necessario moltiplicare la concentrazione della creatinina nel siero di questi ultimi per un fattore di 1.426.

Per ciascuno degli 833 soggetti sono stati quindi calcolati:

→ $eGFR = 186 \cdot CreaS^{1.154} \cdot Eta^{-0.203}$;

→ $CrSce = 0.438 \cdot CreaS^{1.154} \cdot Eta^{0.203}$ (correzione base identica per tutti i soggetti);

→ $CrSn = 0.438 \cdot CreaS^{1.154} \cdot Eta^{0.203}$ (moltiplicando il risultato per 1.426 nei soggetti di sesso femminile).

La variabile **CrSce** è la concentrazione della creatinina nel siero calcolata come reciproco dell'eGFR, con un nuovo fattore di scala, e senza la correzione per il sesso femminile (quindi corretta solamente con i fattori per creatinina ed età previsti dall'equazione MDRD).

La variabile **CrSn** è ancora la concentrazione della creatinina nel siero calcolata come reciproco dell'eGFR, corretta questa volta anche con il fattore legato al sesso femminile (quindi normalizzata per tutti i fattori previsti dall'equazione MDRD).

Il set di dati completo può essere scaricato all'indirizzo <http://www.bayes.it/R/eGFR.xls>.

Ecco alla pagina seguente una analisi elementare dei dati che riporta per tutti i casi, per i soli soggetti di sesso femminile (Solo F) e per i soli soggetti di sesso maschile (Solo M) il valore minimo osservato, il primo quartile (25° percentile), il secondo quartile (mediana o 50° percentile), il terzo quartile (75° percentile), e il valore massimo osservato.

Le differenze tra le mediane *Delta (F-M)* osservate nei soggetti di sesso femminile e nei soggetti di sesso maschile sono state confrontate con il test (non parametrico) di Wilcoxon.

Tutti i casi	Eta	CrS	CrClea	eGFR	CrSce	CrSn
Minimo	18	0.5	11	10	0.398	0.462
1° quartile	55	0.8	67	64	0.726	0.923
Mediana	63	0.9	88	77	0.901	1.108
3° quartile	70	1.1	109	91	1.171	1.306
Massimo	75	6.3	206	176	8.202	8.202

Solo F	Eta	CrS	CrClea	eGFR	CrSce	CrSn
Minimo	22	0.5	11	12	0.398	0.567
1° quartile	54	0.7	69	67	0.669	0.953
Mediana	63	0.8	88	78	0.777	1.108
3° quartile	70	0.9	108	90	0.908	1.295
Massimo	75	4.4	206	152	5.120	7.301

Solo M	Eta	CrS	CrClea	eGFR	CrSce	CrSn
Minimo	18	0.5	12	10	0.462	0.462
1° quartile	55	0.9	63	59	0.899	0.899
Mediana	64	1.1	89	73	1.108	1.108
3° quartile	71	1.3	111	91	1.388	1.388
Massimo	75	6.3	200	176	8.202	8.202

F vs M	Eta	CrS	CrClea	eGFR	CrSce	CrSn
Delta (F - M)		-0.3	-1.0	4.3	-0.3	0.0
Wilcoxon		33 657	89 010	96 088	34 797	86 585
p		<0.000001	0.5059	0.0068	<0.000001	0.9737
significativo		si	no	si	si	no

Dai dati è possibile trarre alcune fondamentali conclusioni:

- **CrSce** e **CrSn**, entrambi reciproco dell'eGFR calcolato con l'equazione MDRD, sono concentrazioni della creatinina nel siero;
- l'eGFR calcolato con l'equazione MDRD è semplicemente il reciproco della concentrazione della creatinina nel siero.

→ la differente distribuzione della concentrazione della creatinina nei due sessi è confermata dalle statistiche (mediana 0.8 mg/dL per **F** e mediana 1.1 mg/dL per **M**, differenza -0.3, test di Wilcoxon $p<0.00001$);

→ la normalizzazione della concentrazione delle creatinina nel siero con i fattori dell'equazione MDRD escludendo il sesso (variabile **CrSce**) lascia immodificata la differenza tra i sessi, cosa confermata dal test di Wilcoxon (differenza -0.3, $p = 0.9737$);

→ la normalizzazione della concentrazione della creatinina nel siero con tutti i fattori dell'equazione MDRD (variabile **CrSn**) corregge perfettamente per la differenza tra i sessi (differenza 0, test di Wilcoxon ($p = 0.9737$));

→ la clearance della creatinina (**CrClea**), che include la correzione per la superficie corporea, corregge per la differenza tra i sessi (differenza -1, test di Wilcoxon, $p = 0.5059$);

→ l'eGFR calcolato mediante l'equazione MDRD non corregge completamente per la differenza tra i sessi, in quanto residua una differenza significativa tra i sessi (differenza 4.3, test di Wilcoxon, $p = 0.0068$).

Il grafico riassuntivo delle relazioni tra tutte queste le variabili è riportato nella pagina di copertina.

4. La debolezza dell'equazione dal punto di vista del contenuto informativo

Poter ricavare in modo formale che, a meno di due banali operazioni aritmetiche, cioè il calcolo dell'inverso di un numero e la sua moltiplicazione per un fattore, l'eGFR calcolato con l'equazione

MDRD è semplicemente la concentrazione della creatinina nel siero corretta per il sesso e per l'età, è sintomatico del fatto che non sia stata effettuata una adeguata riflessione sul significato fisico dell'informazione ricavata dall'equazione MDRD.

Ricavare una informazione relativa ad un fatto dinamico (la velocità di filtrazione glomerulare) a partire da un fatto statico (la concentrazione delle creatinina nel siero) si scontra con una “carenza di informazione” sulla dinamica degli eventi. L'elemento statico, il solo ad essere misurato, non contiene alcuna informazione relativa al fatto dinamico. Anche gli altri elementi dell'equazione MDRD non contengono alcuna informazione relativa al fatto dinamico perché anche la più accurata correlazione non consente di avere questa informazione. Nel caso del GFR l'informazione relativa alla componente dinamica dell'evento deve essere ottenuta nel singolo individuo, nel momento in cui serve, a partire dall'unica misura facilmente disponibile e in grado di fornire la componente dinamica dell'informazione, e cioè il volume delle urine emesso nell'unità di tempo. Ma questo non compare nell'eGFR, che fornisce semplicemente l'informazione connessa con la concentrazione della creatinina nel siero (e con età e sesso del paziente).

Si sente dire che “*...la forza dell'eGFR calcolato con l'equazione MDRD sta nel fatto che le informazioni da catturare sono tutte nel sistema informativo del laboratorio e che non vi è lavoro addizionale...*”.

E io rispondo: “*...il limite dell'eGFR calcolato con l'equazione MDRD consiste nel fatto che per definizione non può fornire più informazione di quella [presente nel sistema informativo del laboratorio e] contenuta nelle grandezze a partire dalle quali è stato calcolato, cioè concentrazione della creatinina nel siero, sesso ed età...*”.

5. Il problema della propagazione dell'errore

Se la CrS viene misurata con l'errore ε , in seguito all'elevamento a potenza l'errore relativo del risultato calcolato diventa $1.154 \cdot \varepsilon$.

Ebbene, questa e le altre regole di propagazione dell'errore [9] non sono state considerate ai fini della valutazione delle conseguenze sul risultato calcolato dell'applicazione dell'equazione MDRD.

6. Il tentativo di imposizione “ex-lege” della presenza dell'eGFR nel referto

Nel settembre del 2005 il New Jersey è diventato il secondo Stato degli USA (dopo il Tennessee) a imporre con una legge che i laboratorio clinici riportino l'eGFR ogni volta che viene richiesta la determinazione della creatinina. Le prime considerazioni sull'esperienza fatta compaiono nel 2007 [10]. La conclusione è molto diplomatica: “*...sono necessari ulteriori studi per stabilire se ... è stato raggiunto... l'intento del legislatore di “aiutare i professionisti della sanità nella diagnosi precoce della malattia renale”, con un conseguente miglioramento dell'efficacia [outcome, NdA] del trattamento.*” Come dire, in linguaggio diplomatico, che forse sarebbe stato meglio essere meno precipitosi. E che manca la prova definitiva, quella dell'efficacia.

Un evidenza scientifica non può essere imposta: caso mai si impone da sola. Gli orologi atomici dei 24 satelliti artificiali del GPS (Global Positioning System) risentono delle conseguenze della teoria della relatività. A causa degli effetti combinati della velocità relativa, che rallenta il tempo sul satellite di circa 7 μ s al giorno, e della minore curvatura dello spazio-tempo a livello dell'orbita del satellite, che lo accelera di 45 μ s, il tempo sul satellite scorre ad un ritmo leggermente più veloce

che a terra, causando un anticipo di circa 38 μ s al giorno, che viene corretto. Senza questa correzione gli errori del GPS sarebbero tali da renderlo inutilizzabile. La teoria della relatività di Einstein non è stata imposta per legge: si è imposta in base alla evidenza scientifica di un modello e di misure molto accurate. Sarei il primo a congratularmi se per l'eGFR avvenisse altrettanto. Ma non potrà accadere a causa degli errori concettuali che ho indicato. E comunque "ex-lege" sarebbe veramente inaudito.

I perché di un no: il livello della salute pubblica (efficacia)

7. Influenza dei fattori razziali

Un gruppo islandese conclude che "... *le equazioni impiegate per stimare la GFR ... sono state derivate da una popolazione che malattia renale nota, e possono non essere utilizzabili nella popolazione generale...*" aggiungendo che "... *forniscono risultati diversi in sottopopolazioni differenti, e quindi sono di utilità dubbia negli studi epidemiologici...*" [11].

Conferma i problemi di applicazione alle varie sottopopolazioni uno studio giapponese [12]. E non poteva essere diversamente: chi potrebbe essere così ingenuo da ritenere che il fattore da applicare ai soggetti afro-americani con l'equazione MDRD fosse limitato solo a questo gruppo? Lo studio giapponese conclude che "... *l'equazione MDRD non funziona bene per la stima del GFR nella popolazione giapponese e non è utile per identificare i pazienti con malattia renale cronica nella popolazione generale...*" e pertanto "... *è urgentemente sollecitato lo sviluppo di una nuova equazione ... per migliorare l'accuratezza della stima della GFR nella popolazione giapponese e nelle popolazioni asiatiche...*".

Io dirigo un laboratorio a Milano, e ogni giorno accedono al nostro laboratorio decine di pazienti di tutte, dicasì tutte le razze del mondo. Alla luce dello studio giapponese, il fattore di correzione per gli afro-americani è evidentemente insufficiente. Comunque cosa dovrei fare? Selezionare l'equazione in base (mi aspetto, quando e se gli studi relativi saranno completati) a tutte le possibili razze? Ma non è che poi dovrò passare alle etnie? E per i discendenti di genitori, padre e madre, di razze ed etnie differenti, dovremo sviluppare nuove equazioni? Cosa faranno in Brasile, dove il gradiente etnico va dall'europeo all'afro-americano senza soluzioni di continuo? Effettueranno l'analisi del genoma e calcoleranno un fattore di correzione interpolandolo su una retta di regressione del gradiente etnico?

Tra il serio e il faceto cerco di fare riflettere su quello che accade se si incomincia ad affrontare in modo logico e razionale una verifica del significato e delle implicazioni dell'equazione MDRD.

8. Le eccezioni nell'applicazione delle conclusioni al risultato dell'eGFR

Le eccezioni sono tali da diventare un fattore confondente. Stando alle indicazioni desunte dalla letteratura e dai documenti predisposti da alcune società scientifiche e dal alcune Regioni [ad esempio 13], al risultato vorrei (ma forse addirittura dovrei) aggiungere questa nota:

"*Nota: in presenza di soggetto appartenente a gruppo etnico afro-americano moltiplicare il risultato per il coefficiente 1.21. La eGFR non è applicabile in gravidanza, a soggetto defedato e/o affetto da patologie multiple, negli estremi di massa corporea, di massa muscolare, di stato nutrizionale, nei gruppi etnici orientali. In questi casi è indicata la clearance renale.*".

Mi metto dalla parte del medico che legge il risultato. E mi sento veramente a disagio.

9. Le dimensioni del problema “malattia renale cronica”

Si sente parlare talora di “dimensione epidemica” della malattia renale cronica. Vediamo un riferimento bibliografico importante, la review di L. A. Stevens e collaboratori [14]. Nella tabella a pagina 2474 compare:

Stadio CKD	Descrizione	GFR /ml/min/1.73m ²	Prevalenza (USA)
1	Danno renale con GFR normale o aumentato	>90		5.6 milioni
2	Danno renale con lieve diminuzione del GFR	60÷89		5.7 milioni
3	Moderata diminuzione del GFR	30÷59		7.4 milioni
4	Severa diminuzione del GFR	15÷29		0.3
5	Insufficienza renale	<15		0.3

A pagina 2477 leggo “...una riduzione persistente del GFR a meno di 60 mL per minuto per 1.73 m² è definita malattia renale cronica...”. Ma allora o (i) dalla tabella sottraiamo i $5.6 + 5.7 = 11.3$ milioni di casi con $\text{GFR} \geq 60$ o (ii) nella tabella specifichiamo che i milioni di malati corrispondenti agli stadi 1 e 2 sono “potenzialmente” tali fino al momento in cui arriveranno ad avere “...una riduzione persistente del GFR a meno di 60 mL per minuto per 1.73 m²...”. E in questo secondo caso con un problema aggiuntivo: non è corretto classificare i soggetti con $\text{GFR} > 60$ come “potenzialmente” malati senza tenere conto delle aspettative di vita. Infatti non si può sapere quanti di loro ammaleranno veramente se non sottraendo tutti coloro che, prima di arrivare ad avere un $\text{GFR} < 60$, moriranno nel frattempo per altre cause. E potrebbe anche essere la maggior parte.

Purtroppo (ma è solamente un mio punto di vista) la propaganda urlata dei mezzi di comunicazione sta cercando di contagiare anche la medicina. Le “epidemie mediatiche” si vanno diffondendo a macchia d’olio. Facendo dimenticare che l’epidemia è riferita a una malattia infettiva contagiosa “...che colpisce quasi simultaneamente una collettività di individui con una ben delimitata diffusione nello spazio e nel tempo....” Per valutare gli effetti sulla salute pubblica del fenomeno “malattia renale cronica” sarebbe tutto sommato sufficiente utilizzare i concetti di prevalenza, di incidenza, e in generale i concetti e le definizioni accuratamente descritti dall’epidemiologia (vedi <http://www.quadernodiepidemiologia.it/epi/HomePage.html>.)

10. L’informazione precoce sulla riduzione della funzione renale

Se l’obiettivo fosse quello della diagnosi precoce di malattia renale cronica, la strategia basata su eGFR e “dimensione epidemica della malattia renale cronica” sarebbe comunque sbagliata. Il rene come noto possiede riserve funzionali importanti, per cui è possibile che la malattia renale cronica evolva subdolamente in assenza di segni clinici e di laboratorio significativi. In questo senso l’eGFR risente degli stessi limiti della concentrazione della creatinina nel siero, e quindi non rappresenta una alternativa a questa: sono entrambi indici relativamente tardivi di riduzione della funzione renale.

Una diagnosi precoce, o forse meglio il “sospetto precoce” di danno renale probabilmente si dovrà basare sulla ricerca nelle urine di pattern di sostanze specifiche, molecole intere o frammenti, proteine o altro, che riflettono le prime fasi del danno. Aggiungendo poi le indagini di secondo livello opportune in ciascuno specifico caso.

Conclusioni

In seguito alle mie argomentazioni contrarie all'eGFR sono stato (amichevolemente) accusato di essere un “eretico”.

Invece delle 95 tesi di Martin Lutero, ne ho sviluppate (per fortuna) solamente 10, a complemento della mia precedente analisi dal titolo “*eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate) - Anatomia di una equazione*” (<http://www.bayes.it/pdf/eGFR.pdf>).

Queste argomentazioni stanno a favore della sostituzione dell'approccio alla diagnosi di malattia renale cronica basato sull'eGFR con un approccio basato in alternativa:

- sul mantenimento dei fattori per creatinina, età e sesso determinati dallo studio MDRD, e la sostituzione dell'eGFR con la “creatinina normalizzata”;
- sul calcolo dei percentili della distribuzione della creatinina nel siero per sesso e per età.

La seconda soluzione è associata in linea di principio (a causa della propagazione dell'errore) con una incertezza minore della prima, con aree grigie decisionali più ristrette, e quindi una informazione che mi aspetto lievemente ma significativamente maggiore, anche se purtroppo permarranno (inevitabili) i limiti legati alla selezione della popolazione (differenze etniche e altro).

Partiti dalla creatinina per arrivare all'eGFR, abbiamo scoperto di essere di nuovo ritornati alla creatinina. L'obiettivo di una diagnosi precoce di malattia renale cronica richiede il superamento delle attuali strategie diagnostiche, e dovrà probabilmente essere basato su un approccio individuale e bayesiano.

Bibliografia

1. 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. *Ann Intern Med* 1999;130:461-470.
2. Levey AS, Greene T, Kusek J, Beck GJ, Group MS. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 11: A0828, 2000.
3. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, Van Lente F. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease study equation for estimating Glomerular Filtration Rate with standardized serum values. *Clin Chem* 2007;53:766-772.
4. Toussaint ND, Agar JW, D'Intini V. Calculating glomerular filtration rate in a young man with a large muscle mass. *The Medical Journal of Australia* 2006;185:221-222.
5. Giles PD, Fitzmaurice DA. Formula estimation of glomerular filtration rate: have we gone wrong? *BMJ* 2007;334:1198-1200.
6. Glasscock RJ, Winearls CG. Routine reporting of estimated glomerular filtration rate: not ready for prime time. *Nature Clinical Practice – Nephrology* 2008;4:422-423.
7. Kallner A, Ayling PA, Khatami Z. Does eGFR improve the diagnostic capability of S-Creatinine concentration results? A retrospective population based study. *Int J Med Sci* 2008;9:17.

8. Sonin AA. The Physical Basis of Dimensional Analysis. Second Edition. Cambridge (MA):2001; MIT, Department of Mechanical Engineering.
9. Taylor JR. Introduzione all'analisi degli errori. Lo studio delle incertezze nelle misure fisiche. Bologna:1990;Zanichelli Editore.
10. McDonough DP. New Jersey's experience: mandatory estimated glomerular filtration rate reporting. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:1355-1359.
11. Viktorsdottir O, Palsson R, Andresdottir MB, Aspelund T, Gudnason V, Indridason OS. Prevalence of chronic kidney disease based on estimated glomerular filtration rate and proteinuria in Icelandic adults. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1799-1807.
12. Imai E, Horio M, Nitta K, Yamagata K, Iseki K, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Hirakata H, Watanabe T, Moriyama T, Ando Y, Inaguma D, Narita I, Iso H, Wakai K, Yasuda Y, Tsukamoto Y, Ito S, Makino H, Hishida A, Matsuo S. Estimation of glomerular filtration rate by MDRD study equation modified for Japanese patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2007;11:41-50.
13. DGR Piemonte n. 21-9688 del 30/09/2008 e documento SIN-SIBIlioC-SIMeL del 3/12/2008.
14. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function – Measured and estimated Glomerular Filtration Rate. *N Engl J Med* 2006;354:2473-2483.