



# RAZIONALE, PREGI E DIFETTI DELLA STIMA DELLA FILTRATO GLOMERULARE: EQUAZIONE COCKCROFT-GAULT ED EQUAZIONE MDRD

**M. Cirillo**

Nefrologia, Seconda Università degli Studi, Napoli

## Rationale, pros and cons of GFR estimation: the Cockcroft-Gault and MDRD equations

*Current guidelines suggest to evaluate kidney function by estimates of the glomerular filtration rate (GFR) calculated using the Cockcroft-Gault equation or the simplified equation of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study. Cockcroft and Gault developed a method to predict an individual's creatinine clearance without urinary data but on the basis of average creatinine clearance values corrected for age and body weight. The equation needs information about gender, age, weight, and serum creatinine. The precision of the equation is biased by overweight because the equation is based on the assumption that creatinine clearance linearly reflects body weight. The MDRD equation derives from a multiple regression used to analyze the relation of GFR measurements by a radioisotope technique over serum creatinine after data linearization by logarithm transformation and with control for gender, age, ethnicity and other variables. The equation has not been validated for GFR >60 mL/min x 1.73 m<sup>2</sup> because the study did not include healthy persons. The two equations often give conflicting estimates of GFR. Nephrologists have to understand the rationale of the two equations for the correct interpretation of these discrepancies. (G Ital Nefrol 2009; 26: 310-7)*

Conflict of interest: None

### KEY WORDS:

Cockcroft-Gault equation, MDRD equation, Estimated GFR

### PAROLE CHIAVE:

Equazione Cockcroft-Gault, Equazione MDRD, Filtrato glomerulare stimato

### ✉ Indirizzo degli Autori:

Prof. Massimo Cirillo  
Policlinico - Ed. 17 (Nefrologia)  
Via Sergio Pansini, 5  
80131 Napoli  
e-mail: massimo.cirillo@unina2.it

## INTRODUZIONE

La valutazione quantitativa della funzione renale è un elemento fondamentale della pratica medica, non solo in nefrologia. Basti pensare alla frequenza con cui il sospetto di ridotta funzione renale influenzi il percorso diagnostico (ad esempio esami radiologici con mezzo di contrasto) e la prescrizioni di farmaci (ad esempio antibiotici), spesso in assenza di parere del nefrologo. Nel 1999, *Annals of Internal Medicine* pubblicò un articolo basato sui dati raccolti dallo studio *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) e centrato su un nuovo metodo per stimare rapidamente la velocità di filtrazione glomerulare (GFR, dall'inglese *Glomerular Filtration Rate*) mediante equazioni basate su sesso, età, creatininemia ed altre variabili ottenibili con esami di laboratorio di routine, cioè non invasivi, di rapida esecuzione e di costo limitato (1). A partire

da quella data, si è assistito ad un proliferare di lavori sull'argomento che ha dato nuova linfa anche ad una pre-esistente equazione disegnata nel 1976 per lo stesso scopo da Cockcroft e Gault (2). La possibilità di applicare questo metodo su larga scala lo rende importante, in particolare se si considera che le procedure per misurare precisamente il GFR hanno scarsa o nulla applicazione nella pratica medica quotidiana per il difetto di essere invasive, costose, e di difficile esecuzione (3). Il presente articolo ha lo scopo di riassumere le conoscenze sui due metodi per stimare il GFR, noti generalmente come equazione Cockcroft-Gault ed equazione MDRD (4). Già oggi queste due equazioni hanno un ruolo importante nell'attività del nefrologo ed è facile prevedere che questa tendenza si rafforzerà in futuro. L'apprendimento mnemonico delle due equazioni non è sufficiente al loro corretto uso e non permette di comprendere le ragioni dei risul-

tati a volte discrepanti tra l'equazione Cockcroft-Gault e l'equazione MDRD, una situazione in cui spesso il nefrologo è chiamato a dare chiarimenti.

### PRINCIPI GENERALI

Entrambe le equazioni si basano sul principio che la creatinemia può essere usata per stimare qual è il valore approssimativo di GFR dal momento che esiste una relazione continua tra creatinemia e GFR. La relazione è spiegata dal fatto che il rene è in sostanza l'unico emuntorio per l'eliminazione della creatinina presente nel sangue. Vari sono i fattori che complicano l'interpretazione della relazione. Il più importante è la velocità di comparsa di creatinina nel sangue (processo definito come generazione della creatinina) che è a sua volta la risultante di due diversi processi: il rilascio di creatinina da parte del muscolo scheletrico (dove la creatinina rappresenta il catabolita finale del metabolismo energetico) e l'assorbimento intestinale di creatinina da carne e derivati della dieta (3). Sul piano quantitativo, il contributo del muscolo è di gran lunga maggiore rispetto a quello della dieta e dipende direttamente dalla quantità di massa muscolare. In media, massa muscolare e generazione di creatinina differiscono molto non solo in funzione del genere ma anche dell'età poiché di regola l'invecchiamento implica una riduzione di massa muscolare, e quindi di generazione di creatinina, in entrambi i sessi. Un secondo fattore che complica l'interpretazione della relazione tra creatinemia e GFR è il fatto che l'escrezione renale di creatinina avviene sì principalmente per filtrazione glomerulare ma, in misura minore e variabile, anche per secrezione tubulare (3).

#### TEST DI VERIFICA

**1) A parità di funzione renale, la generazione di creatinina da parte della massa muscolare è il principale determinante dei valori di creatinemia. Quali sono gli indici capaci di predire le differenze inter-individuali nella massa muscolare e, quindi, nella generazione di creatinina?**

- a. Sesso
- b. Sesso, età, e massa magra
- c. Peso
- d. Edema
- e. Sovrappeso

La complessità dei rapporti tra creatinemia e GFR è ben descritta dalla complessità della curva che lega queste due variabili (Fig. 1). In tale curva, la relazione tra

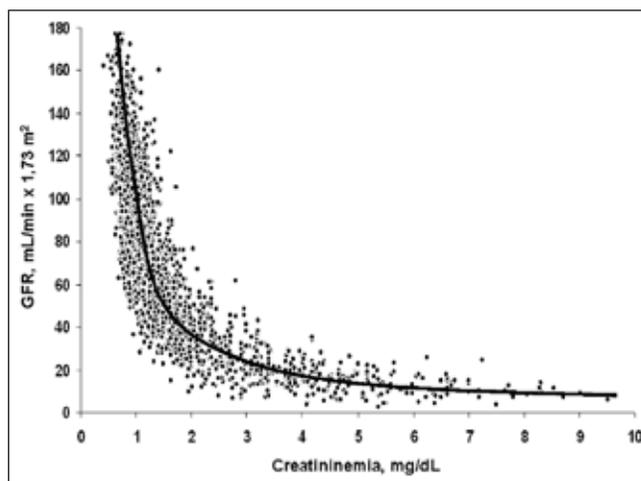


Fig. 1 - Grafico dei valori di GFR misurato sui valori di creatinemia. Casistica non selezionata: adulti sani e nefropatici insieme.

creatinemia e GFR ha una pendenza diversa a seconda del livello di funzione renale (Fig. 1). Tale andamento preclude un'adeguata valutazione quantitativa del GFR usando il semplice valore della creatinemia. La Figura 1 mostra che nel range normale di creatinemia possono cadere valori di GFR compresi all'incirca tra 50 e 180 mL/min. La Figura mostra inoltre come un'identica variazione nel valore di creatinemia corrisponda a variazioni diverse di GFR a seconda si stia analizzando un caso con creatinemia normale o elevata. Per esempio, un aumento della creatinemia di 0.5 mg/dL indica una riduzione di 40-60 mL/min nel valore di GFR se l'aumento di creatinemia si realizza nel range normale (per esempio da 0.7 a 1.2 mg/dL), una riduzione di 20-30 mL/min di GFR se l'aumento si realizza nel range di ipercreatinemia lieve (da 1.6 a 2.1 mg/dL) ed infine una riduzione trascurabile se l'aumento si realizza nel range di ipercreatinemia severa (da 4.0 a 4.5 mg/dL).

#### TEST DI VERIFICA

**2) Un nuovo antibiotico induce un aumento stabile della creatinemia che è 0.5 mg/dL in pazienti non-nefropatici (in media da 0.9 a 1.4 mg/dL) ed oltre 2 mg/dL in pazienti nefropatici (in media da 4.0 a 6.2 mg/dL). Questi dati indicano che il farmaco induce una perdita di GFR che è:**

- a. Uguale nei due gruppi di pazienti
- b. Del 30% nei non-nefropatici e superiore al 50% nei nefropatici
- c. Maggiore nei nefropatici che nei non-nefropatici
- d. Maggiore nei non-nefropatici che nei nefropatici
- e. Trascurabile in entrambi i gruppi di pazienti.

La *clearance* renale della creatinina - cioè la misura del rapporto tra escrezione urinaria temporizzata di creatinina e creatininemia - dà maggiori informazioni rispetto al semplice valore di creatininemia ma non risolve alcuni problemi metodologici. Primo, necessita di una raccolta urinaria temporizzata ed è quindi improponibile in tutti i casi in cui tale procedura sia impossibile per motivi di tempo o di altra natura. Secondo, solleva dubbi difficilmente risolvibili su completezza ed accuratezza della raccolta urinaria. Terzo, è un indice che tende a sovrastimare il vero GFR in quanto riflette la somma della creatinina escreta per filtrazione glomerulare più quella escreta per secrezione tubulare. L'entità di questa sovrastima - cioè l'entità della secrezione tubulare di creatinina - è variabile perché può aumentare nelle nefropatie (5) e ridursi per effetto di alcuni farmaci (6).

### TEST DI VERIFICA

**3) La clearance della creatinina di regola è maggiore del GFR reale e tale sovrastima tende ad aumentare nelle nefropatie. Perché?**

- Perché nelle nefropatie diminuisce la massa muscolare
- Perché nelle nefropatie diminuisce il grasso corporeo
- Perché la creatinina è riassorbita a livello tubulare
- Perché la creatinina è sia secreta che riassorbita a livello tubulare
- Perché nelle nefropatie aumenta la normale secrezione tubulare di creatinina

**4) 10 giorni dopo aver iniziato un nuovo farmaco, un paziente ha un lieve aumento di creatininemia ma stabilità di tutti gli altri indici renali, GFR compreso. Cosa può determinare questa condizione?**

- Il farmaco riduce la secrezione tubulare di creatinina
- Aumento del grasso corporeo
- Aumento dell'assorbimento intestinale di creatinina
- Aumento dell'attività fisica
- Il farmaco aumenta la secrezione tubulare di creatinina.

### L'EQUAZIONE COCKCROFT-GAULT

Come reso esplicito dal titolo dell'articolo originale, questa equazione fu disegnata per calcolare una stima della *clearance* della creatinina, non del GFR (2).

Quindi, i risultati di questa equazione generalmente sovrastimano il GFR reale poiché rappresentano una stima della *clearance* della creatinina, e cioè una stima del valore di GFR reale addizionato del valore di secrezione tubulare di creatinina. Rispetto alla misura della *clearance* della creatinina, ha il vantaggio di non necessitare della misura dell'escrezione urinaria temporizzata di creatinina, cioè non ha bisogno dei tempi e delle procedure necessari alla raccolta urinaria temporizzata. L'equazione, qui sotto riportata, si basa sui valori di creatininemia, età e peso, legati tra loro da operazioni matematiche semplici e risolvibili anche senza calcolatore.

$$\text{Clearance creatinina}_{\text{mL/min}} = \frac{(140 - \text{età}) \times (\text{peso}_{\text{kg}})}{72 \times \text{creatininemia}_{\text{mg/100 mL}}}$$

In aggiunta, l'equazione prevede una moltiplicazione del risultato ottenuto per 0,85 quando è usata nelle donne, cioè di una riduzione del 15% del valore ottenuto. L'equazione fornisce risultati in mL/min per cui necessita anche del dato dell'altezza e del calcolo della superficie corporea se si desidera la normalizzazione del valore in mL/min x 1,73 m<sup>2</sup>.

L'analisi dell'equazione e dei metodi che l'hanno generata chiarisce che l'equazione è composta di due parti distinte: la prima è destinata a dare una stima del valore di velocità di escrezione urinaria di creatinina in un soggetto di una data età e di un dato peso (creatininuria espressa in mg/min); la seconda, divide la stima della creatininuria per il valore misurato di creatininemia come previsto per il calcolo della *clearance* della creatinina. L'esistenza nella equazione di queste due parti è evidente quando si ri-scrive l'equazione come qui sotto

equazione complessiva	parte che genera il valore di creatininuria	parte che divide per il valore di creatininemia
$\frac{(140 - \text{età}) \times (\text{peso}_{\text{kg}})}{72 \times \text{creatininemia}_{\text{mg/100 mL}}}$	$\frac{(140 - \text{età}) \times (\text{peso}_{\text{kg}})}{72}$	$\frac{1}{\text{creatininemia}_{\text{mg/100 mL}}}$
	=	x

La centralità della stima della creatininuria in questa equazione è evidente anche quando si analizzano i metodi del lavoro di Cockcroft e Gault. Questi Autori in sostanza effettuarono solo un'analisi della relazione tra età e creatininuria per kg di peso corporeo in adulti di sesso maschile senza raccogliere alcun dato sul GFR reale. In questo contesto, quindi, il ruolo dell'età, del

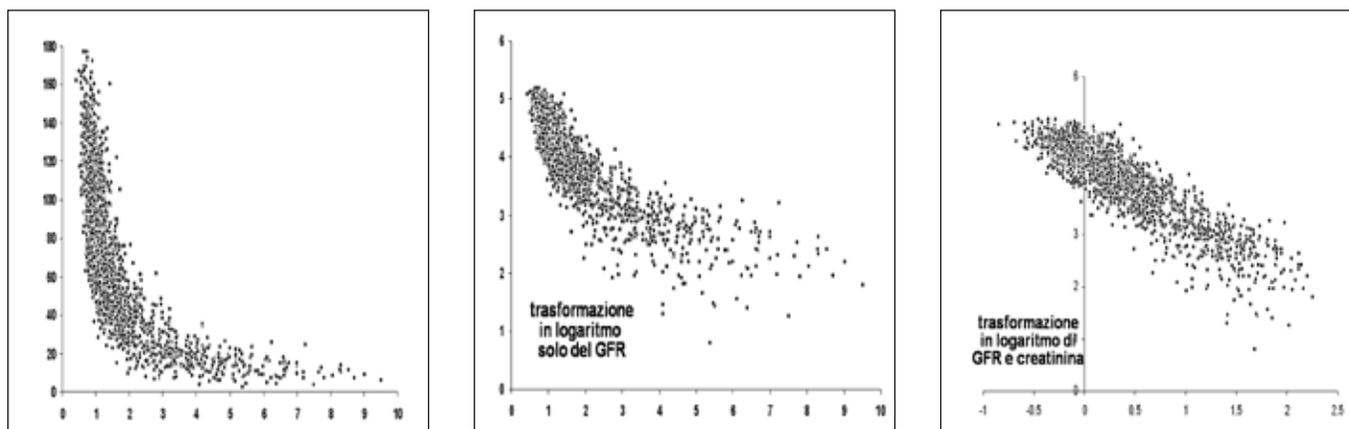


Fig. 2 - Rappresentazione grafica del metodo usato nello studio MDRD per linearizzare la distribuzione dei dati di GFR e creatininemia. Casistica non selezionata: adulti sani e nefropatici insieme.

nesso e del peso nell'equazione è quello di contribuire a fornire una stima della creatininuria tenendo presente le differenze attese nella massa muscolare (cioè nella generazione di creatinina) per effetto dell'età (progressivo calo con l'invecchiamento), del sesso (15% minore nelle donne) e del peso (usato come indice semplice di massa muscolare).

### L'EQUAZIONE MDRD

Lo studio MDRD ha generato un gruppo di varie equazioni, simili nello scopo di dare una stima del valore approssimativo del GFR reale sulla base di creatininemia, età, sesso ed etnia ma diverse per l'inclusione nell'equazione di eventuali variabili aggiuntive (1). L'articolo originale non descriveva l'equazione che ha poi avuto più successo - cioè quella semplice a 4 variabili basata solo su creatininemia, età, sesso ed etnia - che fu riportata in un abstract successivo (7). L'equazione a 4 variabili, qui sotto riportata, lega tra loro i valori di creatininemia ed età con operazioni matematiche complesse, difficilmente risolvibili senza un calcolatore, per la presenza di esponenti negativi con numeri decimali.

$$GFR_{\text{mL/min} \times 1.73 \text{ m}^2} = 186 \times \text{creatininemia}_{\text{mg/dL}}^{-1,154} \times \text{età}^{-0,203}$$

In aggiunta, l'equazione prevede una moltiplicazione del risultato ottenuto per 0,742 quando è usata nelle donne (moltiplicazione che di fatto riduce del 26% il valore ottenuto) ed altri fattori di correzione per diversi gruppi etnici (Afro-Americani, Asiatici, ecc.). L'equazione fornisce risultati direttamente in mL/min x 1,73 m<sup>2</sup> per cui non necessita di dati antropometrici o di ulteriori calcoli per la normalizzazione del valore per superficie corporea.

L'analisi dell'equazione e dei metodi che l'hanno

generata sottolinea le differenze con il procedimento dello studio di Cockcroft e Gault. In breve, nello studio MDRD si mirò a risolvere la relazione tra creatininemia e GFR reale usando dati di creatininemia e GFR misurato con tecnica radio-isotopica in 1628 adulti nefropatici. Analizzando gli effetti di diversi tipi di trasformazione matematica dei dati, gli Autori osservarono che la migliore rettificazione della curva era data da una trasformazione logaritmica sia dei valori di creatininemia che dei valori di GFR. La Figura 2 spiega graficamente il procedimento. Ottenuta una relazione lineare tra creatininemia e GFR, diventava poi semplice calcolare l'equazione lineare per descriverla. Il passo successivo nella costruzione dell'equazione, e cioè l'aggiunta di altre variabili, era realizzato con procedure statistiche multivariate per individuare i fattori responsabili della dispersione dei punti rispetto all'andamento medio ideale. Ad esempio, se per un dato valore di GFR la creatininemia era maggiore o minore di quella prevista dalla retta dell'andamento medio ideale, l'analisi multivariata permetteva di dimostrare quanto quello scostamento fosse spiegato da fattori come età, sesso ed etnia, cioè da fattori che predicono i valori medi di massa muscolare e quindi di generazione di creatinina. Con questo metodo è stata costruita un'equazione in cui la creatininemia log-trasformata ha il ruolo di essere il principale predittore del valore di GFR mentre le altre variabili (età, sesso, etnia, ecc.) correggono, per così dire, la predizione in funzione di quella che dovrebbe essere la generazione media di creatinina per ciascun individuo in funzione di età, sesso ed etnia. Va ricordato che il punto centrale dell'equazione - e cioè la doppia trasformazione logaritmica - era stata descritta da altri Autori nel 1976 (8).

**TABELLA I** – DIFFERENZE NELL'EFFETTO DEL SOVRAPPESO SULLA STIMA DEL GFR TRA EQUAZIONE COCKCROFT-GAULT ED EQUAZIONE MDRD: CASI DI GENERE MASCHILE, ETÀ 50 ANNI E VALORI CRESCENTI DI CREATININEMIA. SI NOTI LA SOMIGLIANZA DELLE STIME DELLE DUE EQUAZIONI NEGLI INDIVIDUI CON PESO 70 KG E LA SOSTANZIALE ELEVAZIONE DELLA STIMA DATA DALL'EQUAZIONE COCKCROFT-GAULT NEGLI INDIVIDUI CON PESO 120 KG

Creatininemia mg/dL	eGFR calcolato con equazione Cockcroft-Gault mL/min		eGFR calcolato con equazione MDRD mL/min x 1.73 m <sup>2</sup>	
	Paziente di 70 kg	Paziente di 120 kg	Paziente di 70 kg	Paziente di 120 kg
1	88	150	84	84
2	44	75	38	38
3	29	50	24	24

### PARAGONE TRA LE DUE EQUAZIONI

Differenze evidenti nel paragone tra le due equazioni sono la necessità di avere disponibile il dato del peso nella Cockcroft-Gault (ed eventualmente dell'altezza se si vuole normalizzare il dato per superficie corporea) e la necessità di un calcolatore per la risoluzione della MDRD. Il dato del peso, come anche quello dell'altezza, è mai o quasi mai in possesso del laboratorio che esegue la determinazione. Di fatto, la risoluzione della equazione Cockcroft-Gault (e degli eventuali calcoli correlati di superficie corporea) diventa quindi un lavoro aggiuntivo per il medico. La risoluzione "a mano" di tutti questi calcoli implica necessariamente una percentuale di errori. La necessità del calcolatore per la risoluzione dell'equazione MDRD sposta il problema in quella che sembra la direzione giusta, e cioè il computer del laboratorio dove si realizza la misura della creatininemia. Di regola il laboratorio è sempre in possesso degli altri dati necessari per questa equazione, cioè età e sesso del paziente. In altre parole, basterebbe aggiungere l'equazione MDRD ai programmi informatici del laboratorio per avere una stima del GFR secondo l'equazione MDRD affiancato ad ogni dato di creatininemia.

Una lunga serie di studi qui non citati indica che le due equazioni soffrono di differenti problemi metodologici, in larga parte spiegabili analizzando il metodo usato per generarle. Per la Cockcroft-Gault, gli errori sistematici sono due: la tendenza alla sottostima per l'età avanzata e la tendenza alla sovrastima nel sovrappeso/obesità. La tendenza alla sottostima per l'età avanzata deriva ragionevolmente dal fatto che i pochi individui con età >60 anni arruolati da Cockcroft e Gault negli anni '70 avevano una generazione di creatinina (cioè una massa muscolare) in media minore di quella che osserviamo oggi nella stessa fascia

d'età. Usando la Cockcroft-Gault, attribuiamo quindi alle età avanzate una creatininuria minore di quella che in media abbiamo oggi, con la conseguenza di una stima della *clearance* della creatinina necessariamente più bassa. Data la frequenza di individui in età avanzata nella popolazione Italiana e nelle casistiche nefrologiche, questo problema non è di importanza secondaria. Il secondo tipo di errore - la sovrastima nel sovrappeso/obesità - è facilmente comprensibile se ci si ricorda che nell'equazione Cockcroft-Gault il peso è usato come indicatore della massa muscolare, cioè come indice della generazione di creatinina. Il metabolismo del grasso, a differenza di quello del muscolo, non genera creatinina e quindi usare la Cockcroft-Gault in individui con sovrappeso/obesità attribuisce loro una generazione di creatinina più alta del reale e, di conseguenza, una stima della *clearance* della creatinina più alta. La Tabella I riporta l'esempio di stime date dalla Cockcroft-Gault e dalla MDRD in uomini identici per età ma diversi per peso: 70 e 120 kg. Per ogni dato valore di creatininemia, la stima è simile tra le due equazioni negli individui con peso 70 kg mentre diventa molto più alta negli individui con peso 120 kg se si usa la Cockcroft-Gault. Le conclusioni sono identiche se si analizzano esempi simili nelle donne. Cockcroft e Gault erano consapevoli di questa debolezza. A pagina 40 dell'articolo, sottolineavano l'esistenza del problema, la sua importanza anche nei pazienti edematosi e la possibile soluzione usando nell'equazione non il peso misurato ma il peso ideale del paziente (2). Questa soluzione carica il medico di ulteriore lavoro, cioè della necessità degli strumenti richiesti per il calcolo del peso ideale, e quindi del dato dell'altezza e di tabelle o formule per ottenere il valore del peso ideale. Tenendo presente che in Italia, come in tutti i paesi industrializzati, sovrappeso ed obesità sono molto frequenti, ne consegue che il

peso è nella pratica clinica un indicatore molto debole di massa muscolare e che l'affidabilità dell'equazione Cockcroft-Gault diminuisce molto al crescere del sovrappeso. Per la MDRD, la principale debolezza è l'assenza di validazione per stime del GFR nel range normale-alto. Questa limitazione è dovuta al fatto che lo studio MDRD non includeva individui sani con la conseguente scarsità di dati per valori di GFR >60 mL/min x 1,73 m<sup>2</sup>.

**TEST DI VERIFICA**

**5) In quali condizioni, le stime di funzione renale date dalla equazione Cockcroft-Gault sono poco affidabili?**

- a. Nel sesso femminile
- b. Nell'età giovane
- c. Nel normopeso
- d. In presenza di edema e/o sovrappeso/obesità
- e. Nell'insufficienza renale

**6) In quali condizioni, le stime di funzione renale date dalla equazione MDRD non sono state validate?**

- a. Nel sesso maschile
- b. Nell'età giovane
- c. In persone con GFR > 60 mL/min x 1,73 m<sup>2</sup>
- d. In presenza di edema
- e. Nel sovrappeso

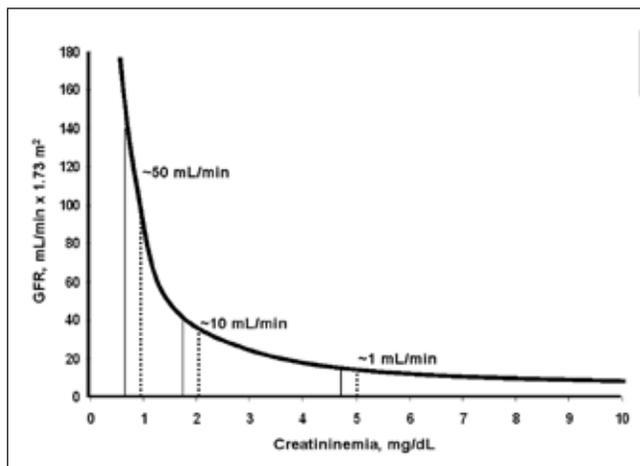
**7) Un paziente di 70 anni ha creatinemia di 1.0 mg/dL e peso di 70 kg. La stima della funzione renale è del 14% più bassa con l'equazione di Cockcroft-Gault che con l'equazione MDRD (rispettivamente 68 mL/min e 79 mL/min x 1,73 m<sup>2</sup>). Perché?**

- a. Perché l'equazione Cockcroft-Gault sottostima la creatininuria in età avanzata
- b. Perché l'equazione MDRD non è valida nell'anziano
- c. Perché l'equazione Cockcroft-Gault sovrastima la creatininuria nel sovrappeso
- d. Perché l'equazione MDRD non è validata per valori normali di creatininemia
- e. Perché l'equazione Cockcroft-Gault stima la clearance della creatinina mentre l'equazione MDRD stima il GFR

**8) Un paziente di 45 anni ha creatinemia di 1.5 mg/dL e peso di 100 kg. La stima della funzione renale è del 95% più alta con equazione Cockcroft-Gault che con equazione MDRD (88 mL/min e 54 mL/min x 1,73 m<sup>2</sup>). Perché?**

- a. Perché l'equazione Cockcroft-Gault sottostima la creatininuria in età avanzata

- b. Perché l'equazione MDRD non è valida nell'anziano
- c. Perché l'equazione Cockcroft-Gault sovrastima la creatininuria nel sovrappeso
- d. Perché l'equazione MDRD non è validata per valori normali di creatininemia
- e. Perché l'equazione Cockcroft-Gault stima la clearance della creatinina mentre l'equazione MDRD stima il GFR.



**Fig. 3 -** Rappresentazione grafica degli effetti di diversità nella calibrazione del dosaggio della creatinina sulla stima del valore di GFR. La curva rappresenta l'andamento ideale della relazione tra creatininemia e GFR. Le linee verticali sottili indicano i valori esatti di creatininemia, quelle verticali tratteggiate indicano i valori di creatininemia del dosaggio non calibrato (lettura più alta di 0.3 mg/dL). La differenza tra i valori di GFR intercettati dalle due diverse letture di creatinina diminuisce sostanzialmente con l'aumentare della creatininemia.

Il dosaggio della creatininemia influenza l'uso di entrambe le equazioni ed è intuitivo che una sovrastima della creatininemia reale determinerà necessariamente una sottostima della funzione renale. Nella curva tra creatininemia e GFR rappresentata in Figura 1, le differenze di calibrazione nel dosaggio della creatinina (e cioè le differenze nella lettura del valore di creatininemia) spostano la curva a destra o a sinistra. A causa della particolare forma della curva, tale spostamento laterale fa sì che differenze apparentemente trascurabili nel valore di creatininemia si traducano in differenze sostanziali nella stima del valore di GFR solo se la creatininemia è nel range normale. La Figura 3 illustra graficamente il problema e presenta la curva che lega creatininemia e GFR per un dosaggio di creatininemia preciso e per un altro che sovrastimi i valori di creatininemia di 0.3 mg/dL. La Figura mostra che in presenza della sovrastima della creatininemia, la differenza nei valori stimati di GFR è larga nei casi con creatininemia nel range normale (circa 50 mL/min per

una differenza tra 0.7 ed 1.0 mg/dL), moderata nei casi con ipercreatininemia lieve (circa 10 mL/min per una differenza tra 1.7 e 2.0 mg/dL) e trascurabile nei casi con ipercreatininemia severa (circa 1 mL/min per una differenza tra 4.7 e 5.0 mg/dL). L'effetto confondente di dosaggi diversi della creatininemia dovrebbe col tempo ridursi per la disponibilità oggi sul mercato di standards accuratamente calibrati che hanno comportato leggere modifiche all'equazione MDRD (9).

Un'altra serie di articoli - anche questi non citati - ha riportato l'esistenza di possibili errori delle due equazioni in specifici sottogruppi di pazienti quali trapiantati di rene, diabetici, ecc. In realtà, tutti questi articoli, per il fatto stesso di riportare piccole e selezionate casistiche, soffrono in misura pesante dell'influenza degli errori su descritti: sovrastima in soprappeso/obesità/edema per la Cockcroft-Gault, stima imprecisa nella funzione renale normale-alta per la MDRD, variabile calibrazione del dosaggio della creatinina.

## CONCLUSIONI

Vale la pena di ricordare che una stima è una stima, non una misura. Se la misura di per sé implica un errore (il cosiddetto errore tecnico), è ovvio che una stima implicherà un errore maggiore della misura con la rara eccezione di alcuni casi in cui, solo per mera coincidenza, la stima equivarrà alla misura. Al momento sembra ragionevole consigliare che la stima del filtrato glomerulare affianchi e non sostituisca il valore di creatininemia. Il nefrologo deve però contribuire a diffondere il concetto che una creatininemia normale può talvolta nascondere una bassa funzione renale come è evidente nei dati in Figura 1. Se si continua a privilegiare la creatininemia come indice per lo *screening* dell'insufficienza renale è inevitabile che, specialmente nelle fasce d'età avanzata, alcune persone con insufficienza renale siano etichettate come sane. Una tale scelta rappresenta di fatto un serio ostacolo alla possibilità di diagnosi precoce ed *early referral* al nefrologo. Al contrario, è ovvio che l'uso della stima del filtrato glomerulare necessariamente implicherà dei falsi positivi, cioè persone sane etichettate con insufficienza renale. Questo secondo tipo di errore appare preferibile in quanto, nella buona pratica medica, un valore ridotto di stima del filtrato glomerulare dovrebbe segnalare la necessità di approfondire le analisi, non la possibilità di fare diagnosi sulla base solo di questo test tanto più approssimativo quando non è corredato dalla necessaria integrazione con tutte le informazioni tipiche del normale processo diagnostico.

Lo stato attuale delle conoscenze indica che, quale che sia l'equazione scelta, la stima del filtrato glomerulare non può e non deve essere usata nei bambini, negli

adolescenti e negli adulti con funzione renale instabile. Importanti limiti teorici all'uso della Cockcroft-Gault o della MDRD sono rappresentati anche dai casi in cui la generazione di creatinina o la sua secrezione tubulare siano probabilmente molto diverse dalla media. Per fare qualche esempio pratico, persone con massa muscolare molto ridotta come quelle con magrezza patologica o con mutilazioni estese avranno stime del filtrato glomerulare superiori al vero GFR perché le equazioni non possono far altro che interpretare il più basso valore di creatininemia tipico di queste condizioni come migliore GFR piuttosto che come ridotta generazione di creatinina. All'estremo opposto c'è la condizione delle persone con massa muscolare molto elevata come alcuni atleti o i culturisti. In tali casi, le equazioni interpretano il più alto valore di creatininemia come peggiore GFR piuttosto che come elevata generazione di creatinina. Per la secrezione tubulare di creatinina, va ricordato che alcuni farmaci anche di uso comune (cimetidina, pirimetamina, trimetoprim, probenecid, flucitosina, cefalosporine, ecc.), possono inibire questa funzione e quindi dare aumenti della creatininemia che le equazioni non possono che interpretare come riduzioni del GFR. Entrambe le equazioni, infine, dipendono fortemente dal dosaggio della creatininemia in uso, specialmente per la precisione delle stime nell'ambito normale della creatininemia come spiegato in Figura 3.

### TEST DI VERIFICA

**9) Un paziente di 38 anni con diarrea incontrollabile presenta un progressivo aumento della creatininemia: giorno 1 = 1.3 mg/dL, giorno 2 = 1.6 mg/dL, giorno 2.2 mg/dL. Le corrispondenti stime dell'equazione MDRD sono: 66, 52, e 36 mL/min x 1.73 m<sup>2</sup>. Tali valori sono affidabili o no?**

- Sì
- Sì, se il paziente non è obeso
- No, perché l'equazione non è validata per pazienti con funzione renale instabile.
- Sì, se il paziente non ha magrezza patologica.
- No, perché l'equazione non è stata validata per pazienti senza nefropatia.

L'idea di due equazioni differenti per lo stesso scopo è potenzialmente molto confondente. Per il fatto di soffrire di diversi tipi di errore metodologico, le due equazioni spesso danno informazioni discordanti se non addirittura contrastanti. Una situazione di questo tipo, se non chiarita e ben spiegata, genererà inevitabilmente scetticismo sia nei pazienti che nei medici

non-nefrologi. In questa ottica, diventa evidente come sarebbe una scelta anche peggiore quella di usare equazioni differenti per condizioni o pazienti differenti. È prevedibile che il tempo porterà ad optare per una sola equazione. Dal punto di vista pratico, il vantaggio della MDRD è evidente per il fatto che non necessita del valore del peso (o peggio ancora del peso ideale e quindi dell'altezza) e sposta il lavoro sul computer del laboratorio piuttosto che sul medico. Rifrasando una battuta di Winston Churchill sulla democrazia (10), questo Autore crede ragionevole concludere che *la stima del GFR con l'equazione MDRD è un pessimo modo di valutare la funzione renale, però molto migliore degli altri usati in passato.*

## RIASSUNTO

*Le Linee Guida attuali suggeriscono di valutare la funzione renale usando stime del filtrato glomerulare (GFR, dall'inglese Glomerular Filtration Rate) calcolate con l'equazione Cockcroft-Gault o con l'equazione semplificata dello studio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). Sulla base di valori medi osservati per età e peso in un gruppo di riferimento, Cockcroft e Gault*

*svilupparono un'equazione per predire approssimativamente l'escrezione urinaria di creatinina di un individuo usando solo i dati di età e peso. Il rapporto tra la creatinuria, così predetta, e la creatinemia fornisce la stima della clearance della creatinina. Il sovrappeso riduce la precisione dell'equazione che erroneamente assume una relazione sempre lineare tra peso e creatinuria. L'equazione MDRD deriva da una regressione tra creatinemia e GFR misurato con tecnica radioisotopica dopo trasformazione logaritmica dei dati per ottenere una distribuzione lineare. La regressione che genera l'equazione include dati su sesso, età ed etnia, per ridurre l'effetto confondente delle differenze nella generazione di creatinina. L'equazione è meno accuratamente validata per GFR >60 mL/min x 1.73 m<sup>2</sup> perchè lo studio MDRD non includeva persone sane. Le due equazioni spesso danno stime di GFR contrastanti. Il nefrologo deve conoscere il razionale delle due equazioni per il corretto inquadramento di queste discrepanze.*

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

## 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. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-70.
2. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
3. Kasiske BL, Keane WF. Laboratory assessment of renal disease: clearance, urinalysis, and renal biopsy. In: Brenner BM, ed. *Brenner & Rector's The Kidney*. Philadelphia: WB Saunders, 1996; 1129-63.
4. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139: 137-47.
5. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985; 28: 830-8.
6. Kemperman FA, Silberbusch J, Slaats EH, et al. Glomerular filtration rate estimation from plasma creatinine after inhibition of tubular secretion: relevance of the creatinine assay. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1247-51.
7. Levey AS, Greene T, Kusek JW, et al. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. [abstract] *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: A0828.
8. Counahan R, Chantler C, Ghazali S, Kirkwood B, Rose F, Barrat TM. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. *Arch Dis Child* 1976; 51: 875-8.
9. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al.; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized 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.
10. ["...Democracy is the worst form of government, except for all those other forms that have been tried from time to time..."]. Churchill W. Discorso alla House of Commons, Nov. 11, 1947.