

LA CREATININEMIA COME BIOMARKER DI DISFUNZIONE RENALE: PERCEZIONE NEGATIVA VS EVIDENZA

Giovanni Gambaro¹, Maria Stella Graziani², Flavio Ribichini³

¹Divisione di Nefrologia e Dialisi, Complesso Integrato Columbus-Policlinico Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

²Laboratorio Centrale, Ospedale Maggiore, Verona

³Divisione di Cardiologia, Ospedale Maggiore, Università di Verona, Verona

La diagnosi di una disfunzione renale acuta (o *acute kidney injury*, AKI) è oggetto di grande interesse per l'importanza clinica della condizione. Essa si basa ancora oggi essenzialmente sulle variazioni acute della creatininemia, poiché le variazioni della diuresi che pure, secondo la definizione di AKI, ne consentirebbero la diagnosi vengono utilizzate solo di rado. Vi sono infatti evidenti e oggettivi problemi a determinarle in numerosi *setting* clinici diversi da quelli delle terapie intensive.

Riguardo alla creatininemia come indicatore della funzione renale, essa soffre, in linea generale, di numerosi limiti: la variabilità inter-individuale e la variabilità legata a fattori extra-renali tra i quali l'età, l'alimentazione, lo stato di idratazione e la massa muscolare.

Per queste limitazioni numerosi studi e ricerche hanno individuato e proposto marcatori alternativi di danno renale e alcune multinazionali biotecnologiche hanno investito ingenti risorse in questo campo.

Uno dei primi a essere proposto tra questi biomarcatori è la cistatina C, il cui costante tasso di produzione endogena, unito all'indipendenza dalla massa muscolare, alla distribuzione extracellulare, all'esclusiva escrezione per filtrazione glomerulare e alla sua breve emivita, la renderebbe, in linea teorica, decisamente superiore come marcatore rispetto alla creatininemia.

Di fatto, nonostante che di cistatina C come *marker* di funzione renale si parli da quasi 20 anni, sono mancati fino a tempi recentissimi studi di confronto testa a testa tra creatinina e cistatina C. Pochi studi hanno contemporaneamente indagato nell'AKI la cinetica delle variazioni di cistatina C e di creatininemia e quei pochi lo hanno fatto solo su piccole casistiche o senza che l'efficienza diagnostica fosse analizzata oppure con un primo punto di determinazione relativamente tardivo (24 ore) rispetto all'insorgenza dell'AKI (1, 2). Altri studi in questo stesso *setting* clinico hanno valutato la *performance* diagnostica di cistatina C e di creatininemia utilizzando diverse soglie diagnostiche, senza però che ne venisse analizzata la capacità di una diagnosi precoce (3).

Solo recentemente alcune ricerche, tra le quali una del nostro gruppo di cui parleremo un po' più estesamente, hanno confrontato la *performance* diagnostica dei due parametri (4-6). Due di questi studi (4, 5) hanno concluso che la cistatina C è migliore della creatininemia nella diagnosi di AKI. Vi sono però alcuni problemi metodologici che, nella valutazione dell'accuratezza diagnostica di questi *marker* così come di qualsiasi indagine di laboratorio, devono essere considerati pena conclusioni improprie.

Nello studio di Briguori et al. condotto su pazienti con CKD, la conclusione fu che la cistatina C mostrava un'efficienza diagnostica migliore della creatininemia ai fini della diagnosi

precoce della nefropatia da contrasto (CIN) (4). Si osservava infatti che variazioni di cistatina C sierica $\geq 10\%$ alla 24a ora predicavano più efficacemente la CIN rispetto a variazioni assolute di creatininemia ≥ 0.3 mg/dL. Tuttavia, confrontare una variazione assoluta, "fissa", di creatininemia (0.3 mg/dL) con una variazione percentuale di cistatina C è un confronto improprio. Infatti, la differenza tra la predittività dei due marcatori è la probabile conseguenza dei due diversi criteri adottati per la valutazione delle loro variazioni piuttosto che una reale differenza di efficienza (7), visto che entrambi sono marcatori di filtrazione glomerulare e che non è prevedibile che, per pari variazioni percentuali di filtrazione glomerulare, essi subiscano variazioni diverse di concentrazione sierica.

Il secondo studio, condotto su una casistica cardiocirurgica pediatrica da Zappitelli et al. (5), dimostrava che il quintile superiore di cistatina C 6 ore post-intervento predicava AKI stadio 1 e 2 (OR aggiustate rispettivamente di 6 e 17.2) e che il terzile superiore di variazioni percentuali di cistatina C era un predittore indipendente di AKI, al contrario di quello di creatininemia, in grado di predire solo lo stadio 1 ma non lo stadio 2 di AKI.

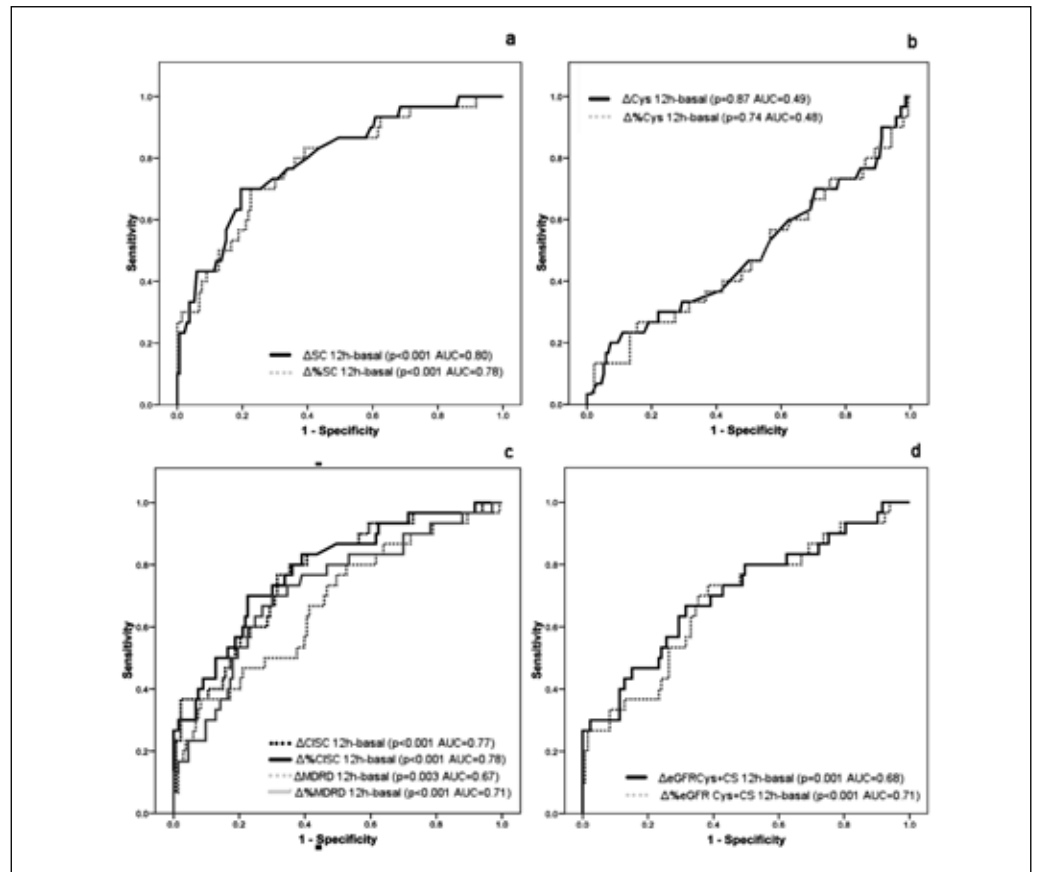
Tuttavia, la reale rilevanza diagnostica di questi dati non può essere apprezzata, in quanto gli Autori né fornivano informazioni sulla variabilità analitica della cistatina C nel loro laboratorio, né analizzavano i loro risultati secondo la possibilità che le variazioni di cistatina C da loro ritenute diagnostiche di AKI fossero realmente in grado di cogliere variazioni dovute alla riduzione del GFR piuttosto che alla variabilità totale (analitica e biologica) del dosaggio della cistatina C (8).

Purtroppo, in molti studi sui biomarcatori della funzione renale, non vengono resi noti 3 tipi di informazioni fondamentali per la valutazione dell'efficacia del marcatore: 1) la variabilità biologica del *test*; 2) la variabilità analitica, *intra* e *inter-assay*; 3) l'interpretazione dei risultati rispetto all'intervallo di riferimento.

Dai dati di letteratura di variabilità biologica (9, 10) e considerando un coefficiente analitico medio di variazione (CVa) del 4.5%, si può stimare che il cosiddetto *Reference Change Value* (11) della cistatina C sia del 25%. In altre parole, in un singolo paziente solo cambiamenti percentuali di cistatina C plasmatica superiori al 25% sono in grado di individuare variazioni significative della funzione renale, essendo valori inferiori possibili solo per gli effetti combinati della variabilità analitica e biologica nella misura di tale parametro.

Sotto questo punto di vista, le differenze tra creatinina e cistatina C sono notevoli. Infatti, gli studi che hanno confrontato la variabilità biologica dei due marcatori (9, 10) descrivono una variabilità *intra*-individuale della creatininemia intorno al 4.5%, assai minore rispetto a quella della cistatina C (~10%) e di con-

Fig. 1 - Receiver Operating Curves (ROC) e area sotto la curva (AUC) che dimostrano le diverse sensibilità e specificità nella diagnosi di CIN di variazioni assolute (Δ) e percentuali ($\Delta\%$) di creatininemia (SC) (a), cistatina C (Cys) (b), clearance della creatinina stimata con formula di Cockcroft e Gault (CISC) (c) o eGFR stimata con formula MDRD (c) ed eGFR stimata con formula di Stevens et al. (19) che utilizza sia i livelli di cistatina C che di creatinina (d).



sequenza un *Index of Individuality* (Iol) della prima inferiore (~0.3 vs ~0.9). Queste caratteristiche fanno della creatininemia un parametro piuttosto adatto all'individuazione delle variazioni nel tempo della funzione renale nello stesso soggetto, specie nelle fasi più precoci della compromissione renale (12), ma allo stesso tempo poco utile a scopo di screening delle nefropatie. L'opposto vale per la cistatina C, data la sua assai più alta variabilità *intra-individuale* (~10%) e il maggiore Iol (13).

Utilizzando i dati della letteratura sulla variabilità biologica e il CVa (9, 10), il *Reference Change Value* della creatininemia è 14.8, quindi ben inferiore rispetto al 25.6 della cistatina C.

Questo sta a indicare che basta un incremento della creatininemia del 15% tra due successive misurazioni per individuare un cambiamento significativo della funzione renale, mentre, utilizzando i livelli di cistatina C, l'incremento dovrebbe essere circa del doppio.

La creatininemia dovrebbe perciò essere considerata un parametro alquanto utile per la diagnosi di piccole, sebbene significative, variazioni della funzione renale e di conseguenza adatta a guidare le decisioni terapeutiche (si pensi, per esempio, al rigetto acuto di trapianto).

Nonostante questo *background* teorico, la creatininemia viene considerata un parametro non sufficientemente preciso per questi fini e vengono effettuati studi di confronto anche con marcatori quali la cistatina C che a priori risultano inferiori in termini di validità diagnostica. In realtà, come si è visto, non sono poi molti gli studi in cui sia stato fatto un vero confronto testa a testa tra i due parametri. Ne abbiamo individuati due (4, 5) ed entrambi criticabili, come si è visto, nell'analisi e quindi nelle conclusioni.

Il terzo studio di confronto testa a testa è stato condotto dal nostro gruppo su una casistica precedentemente descritta (14) di pazienti ad alto rischio di sviluppare CIN perché sottoposti ad angiografia coronarica. In 166 pazienti studiati sono state analizzate le variazioni di creatininemia e di cistatina C sierica in tempi diversi. Incrementi di creatininemia del 15% rispetto al valore basale già dopo sole 12 ore dalla somministrazione del mezzo di contrasto predicavano la CIN con un'elevata *performance* diagnostica (AUC=0.80; $p<0.001$; sensibilità 43%, specificità 93%) nettamente superiore alla cistatina C (AUC=0.48, $p=0.74$) in linea con quanto teoricamente atteso (12) (Fig. 1). L'elevato valore predittivo negativo di una variazione del 15% della creatininemia a 12 ore (93%) in questo specifico *setting* clinico ha ricadute gestionali assai rilevanti, consentendo di dimettere in tempi rapidi i pazienti con ragionevole certezza che non sviluppino CIN.

Anche nelle nefropatie croniche la creatininemia si comporta almeno come la cistatina C nel predire la progressione della malattia, come dimostrato da Spanaus et al. (15). Il disegno sperimentale di questo studio era assai diverso dal nostro; infatti, questi Autori hanno valutato la predittività diagnostica di livelli basali di vari parametri tra i quali la creatininemia, la cistatina C e una misurazione effettiva del GFR con ioexolo. Analogamente al nostro approccio, però, anche questi Autori non hanno considerato gli intervalli di riferimento dei diversi marcatori di GFR per definire la progressione, ma li hanno analizzati come variabili continue (12); questa modalità di analizzare i dati giustifica ancora una volta la buona *performance* della creatininemia. In

questo modo infatti la creatininemia viene utilizzata con il criterio più corretto, traendo vantaggio dalla sua capacità di individuare piccole variazioni di GFR anche all'interno del *range* di normalità, vista la sua contenuta variabilità *intra-individuale* (12) e tenendo ben presente uno dei suoi limiti e cioè che ciascun individuo ha il suo proprio *range* di riferimento che può differire significativamente da quello di altri (9).

Questa modalità d'impiego della creatininemia è una prassi consolidata dei nefrologi nel *follow-up* dei pazienti. Essi infatti registrano la creatininemia nel suo valore assoluto piuttosto che in normale/patologica (dentro il *range* o fuori) e danno un significato clinico anche a sue minime variazioni nel tempo, se indicative di un trend. È sorprendente che in molti lavori di ricerca ciò sia stato trascurato.

È evidente che una sensibilità del 43% della creatininemia non sia ottimale e che quindi la ricerca di altri *biomarker* di disfunzione renale sia un imperativo. Riteniamo altresì che la cistatina C non sia la strada giusta. La strada che si sta seguendo dei *biomarker* di danno tubulare rispetto a quelli di filtrazione glomerulare sembra avere, in termini fisiopatologici, le carte giuste per condurre al risultato che ci si attende, cioè l'individuazione di un *marker* di disfunzione renale precoce, sensibile e specifico. A tale riguardo ci sono, però, due osservazioni da fare. La prima è che al momento la *performance* delle variazioni della creatininemia sembra essere uguale se non migliore rispetto alle variazioni di un altro *marker* di danno renale attualmente in fase di studio, il *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) urinario 18 ore dopo un intervento cardiocirurgico (AUC 0.80) (16) o il *kidney injury molecule-1* (KIM-1) urinario 12 ore dopo la cardiocirurgia (AUC 0.83) (17) o il NGAL urinario 24 ore dopo angiografia coronarica (AUC 0.73) (18). Purtroppo, la variabilità biologica di questi nuovi biomarcatori di AKI non è nota, per cui non è ancora possibile paragonarli compiutamente alla creatininemia. La seconda è che la migliore *performance* della creatinina sierica

rispetto alla cistatina C potrebbe dipendere proprio dal fatto che i livelli ematici di creatininemia, a differenza di quelli di cistatina C, dipendono non solo dalla sua filtrazione glomerulare ma anche dalla secrezione tubulare della creatinina, un fatto che, se provato, renderebbe la creatininemia molto più attraente da un punto di vista fisiopatologico come *marker* di disfunzione renale.

In conclusione, noi riteniamo che i risultati del nostro studio, oltre a dimostrare la superiorità della creatininemia rispetto alla cistatina C nella diagnosi di CIN e AKI, possano contribuire a modificare la diffusa percezione negativa sull'utilità della creatininemia nel monitoraggio della funzione renale in numerose condizioni cliniche. D'altra parte, il dosaggio della creatininemia è assai poco costoso, ben standardizzato e disponibile 24 ore al giorno in qualsiasi laboratorio di chimica clinica, al contrario dei nuovi biomarcatori. Forse la vecchia cara creatininemia ha ancora qualche freccia al suo arco e varrebbe la pena di investire nella ricerca su di essa come *biomarker* di AKI.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI: Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

Indirizzo degli Autori:

Prof. Giovanni Gambaro
Divisione di Nefrologia e Dialisi
Istituto di Medicina Interna e Scienze Mediche Specialistiche
Università Cattolica del Sacro Cuore
Complesso Integrato Columbus-Policlinico Gemelli
Via Moscati 34-38
00176 Roma
e-mail giovanni.gambaro@rm.unicatt.it

BIBLIOGRAFIA

1. Kimmel M, Butscheid M, Brenner S, Kuhlmann U, Klotz U, Alschler DM. Improved estimation of glomerular filtration rate by serum cystatin C in preventing contrast induced nephropathy by N-acetylcysteine or zinc--preliminary results. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1241-5.
2. Rickli H, Benou K, Ammann P, et al. Time course of serial cystatin C levels in comparison with serum creatinine after application of radio-contrast media. *Clin Nephrol* 2004; 61: 98-102.
3. Kato K, Sato N, Yamamoto T, Iwasaki YK, Tanaka K, Mizuno K. Valuable markers for contrast-induced nephropathy in patients undergoing cardiac catheterization. *Circ J* 2008; 72: 1499-505.
4. Briguori C, Visconti G, Rivera NV, et al. Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury. *Circulation* 2010; 121: 2117-22.
5. Zappitelli M, Krawczeski CD, Devarajan P, et al. Early postoperative serum cystatin C predicts severe acute kidney injury following pediatric cardiac surgery. *Kidney Int* 2011; 80: 655-62.
6. Ribichini F, Gambaro G, Graziani MS, et al. Comparison of serum creatinine and cystatin-C for early diagnosis of contrast-induced nephropathy after coronary angiography and interventions. *Clin Chem* 2011. Published December 13, 2011 as doi:10.1373/clinchem.2011.170464.
7. Ribichini F, Pesarini G, Gambaro G. Cystatin C and Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Circulation* 2011; 123 (5): e225.
8. Gambaro G, Graziani MS, Ribichini F. Letter to the Article by Zappitelli et al. *Kidney Int* (in press).
9. Keevil BG, Kilpatrick ES, Nichols SP, Maylor PW. Biological variation of cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1998; 44: 1535-9.
10. Reinhard M, Erlandsen EJ, Randers E. Biological variation of cystatin C and creatinine. *Scand J Clin Lab Invest* 2009; 69: 831-6.
11. Ricòs C, Cava F, Garcia-Lario JV, et al. The reference change value: a proposal to interpret laboratory reports in serial testing based on biological variation. *Scand J Clin Lab Invest* 2004; 64: 175-84.
12. Dalton RN. Serum creatinine and glomerular filtration rate: perception and reality. *Clin Chem* 2010; 56: 687-9.
13. Fraser CG. Data on biological variation; essential prerequisite for introducing new procedures. *Clin Chem* 1994; 40: 1671-3.
14. Ribichini F, Graziani MS, Gambaro G, et al. Early creatinine shifts predict contrast-induced nephropathy and persistent renal damage after angiography. *Am J Med* 2010; 123: 755-63.
15. Spanaus K-S, Kollerits B, Ritz E, Hersberger M, Kronenberg F, von Eckardstein A. Serum creatinine, cystatin C, and β -trace protein in diagnostic staging and predicting progression of primary nondiabetic chronic kidney disease. *Clin Chem* 2010; 56: 740-9.
16. Wagener G, Jan M, Kim M, et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006; 105: 485-91.
17. Han WK, Waikar SS, Johnson A, et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int* 2008; 73: 863-9.
18. Ling W, Zhaohui N, Ben H, et al. Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Nephron Clin Pract* 2008; 108: 176-81.
19. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function. Measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354: 2473-83.