



PARAMETRI BIOCHIMICI ed EMATOLOGICI di INSUFFICIENZA RENALE CRONICA e ACUTA

Dott. Luca Germagnoli

CLN'S
LAB 2006:
SUPPORTING
CLINICAL
DECISIONS
SERIES

CLINICAL LABORATORY NEWS NOVEMBER 2006

Estimated Glomerular Filtration Rates

A Key Role in Addressing the Epidemic of Chronic Kidney Disease
BY GLEN L. HORTIN, MD, PhD

Table 1
Major Causes of End-Stage Kidney Disease in the U.S.

| Disease | Number of Affected Patients* | |
|---|------------------------------|-----------|
| | 1994-1998 | 1999-2003 |
| Diabetes | 165,000 | 216,000 |
| Hypertension | 106,000 | 131,000 |
| Glomerulonephritis | 41,000 | 41,000 |
| Interstitial nephritis/pyelonephritis | 16,000 | 17,000 |
| Cystic and hereditary disease | 14,000 | 15,000 |
| Secondary glomerulonephritis/vasculitis | 9,000 | 10,000 |
| All Causes | 389,000 | 485,000 |

*Numbers rounded to nearest thousand
Source: Based on primary diagnosis as recorded by the U.S. Renal Data System (1).

31/03/2010 2

| Malattie sistemiche che possono comportare disfunzionalità renali | |
|---|---------------------------------------|
| TIPO | PATOLOGIE |
| vascolare | Lupus eritematoso sistemico |
| | poliarterite |
| | endocardite batterica subacuta |
| metabolico | diabete mellito |
| | amiloidosi, gotta e ossalasi |
| ematologico | drepanocitosi |
| | ipertensione |
| | porpora trombotica trombocitopenica |
| infettivo | streptococchi, stafilococchi, malaria |
| | epatite B ed altre infezioni virali |
| | leptosirosi, tubercolosi |
| paraproteine | mieloma multiplo, crioglobulinemia |
| | macroglobulinemia di Waldenstrom |
| | catene leggere libere |

FUNZIONI PRINCIPALI DEL RENE



- ✓ Regolazione del volume dei liquidi corporei
- ✓ Regolazione della composizione in soluti e del pH del sangue
- ✓ Concentrazione dell'urina a livelli di osmolalità superiore a quelli del plasma
- ✓ Funzione ormonale:
 - a) produzione endocrina di ormoni con sito di azione extra renale: renina, eritropoietina, Vit.1,25(OH)₂D₃
 - b) ormoni ad azione locale: prostaglandine, kallikraina, angiotensina
 - c) sito di azione di ormoni prodotti altrove : PTH, ADH, aldosterone, calcitonina, insulina, catecolamine.
 - d) catabolismo di ormoni: insulina, glucagone, aldosterone, gastrina, PTH
- ✓ Regolazione della pressione sistolica
- ✓ Eliminazione di farmaci

31/03/2010

4

IL LABORATORIO.....



31/03/2010

5

PRINCIPALI FUNZIONI DEL RENE INDAGABILI CON GLI ESAMI DI LABORATORIO



FUNZIONE

- ✓ **Eliminazione dei rifiuti azotati (filtrazione)**
- ✓ **Ritenzione di macromolecole**
- ✓ **Recupero di soluti essenziali**
(sodio, potassio, bicarbonato fosfato, glucosio, amminoacidi)
- ✓ **Controllo concentrazione dell'urina**
 - diluizione/concentrazione
 - clearance dell'acqua libera
- ✓ **Acidificazione dell'urina**
 - recupero di bicarbonato
 - secrezione di idrogeno ioni

LOCALIZZAZIONE

- Glomerulo**
- Glomerulo (barriera)**
- Tubulo prossimale**

- Tratto ascendente dell'ansa di Henle**

- Tubulo prossimale**
- Tubulo distale**

31/03/2010

6

TEST DI LABORATORIO NELL'INDAGINE DELLE MALATTIE RENALI



- ✓ Esame urine completo (+ sedimento) (emazie/cilindri + leucociti)
- ✓ Urea
- ✓ **Creatinina + GFR stimata**
- ✓ **(Clearance della creatinina)**
- ✓ Acido urico
- ✓ Test per la valutazione della permeabilità glomerulare (**proteinuria, ACR**, misura delle proteine totali, misura delle singole proteine.....)
- ✓ Valutazione della capacità di concentrazione
- ✓ Test per la acidosi tubulare renale (escrezione dei bicarbonati, test da carico di ammonio cloruro, pH urinario)

31/03/2010

7

TEST DI LABORATORIO NELL'INDAGINE DELLE MALATTIE RENALI



✓ **Filtrazione glomerulare**

| | | |
|-------------------|---|-----------------|
| Clearance inulina | → | GFR |
| " p-amm. ipp. | → | RPF |
| " creatinina | → | C _{cr} |

✓ **Concentrazione**

Vurinario 24 h

Osmolalità urine: dopo 12 ore di restrizione > 850mOsm/kg (300-900)

Ratio osmolalità U/S: dopo 12 ore di restrizione 3.0-4.7 (1.0-3.0)

Gravità specifica

Poliuria e urine ipotoniche: diabete insipido e diabete insipido nefrogenico (↓ attività ADH), tossicità da litio, pielonefriti croniche, CKD end stage, amiloidosi

31/03/2010

8



Estimated Glomerular Filtration Rates

A Key Role in Addressing the Epidemic of Chronic Kidney Disease

BY GLEN L. HORTIN, MD, PHD

LABORATORY EVALUATION

Le linee-guida K/DOQI raccomandano in tutti gli individui a rischio per CKD 3 indagini:

- ✓ **creatinina ematica + eGFR**
- ✓ **rapporto albumina/creatinina (ACR)** in un campione urinario random
- ✓ analisi delle **urine** con esame microscopico

In caso di CKD nota:

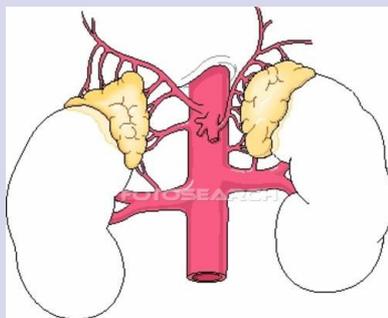
- ✓ **+ elettroliti ematici, PS e pH urinario**

31/03/2010

9

Fattori di rischio per le CKD

- ✓ età > 60anni
- ✓ ipertensione
- ✓ diabete
- ✓ malattie cardiovascolari
- ✓ anamnesi positiva per malattia renale



31/03/2010

10

sa401004 www.fotosearch.it

VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE RENALE: LA CLEARANCE



Si valuta la funzionalità renale per mezzo della misura della capacità di escrezione di diverse sostanze: questo esame è la clearance. La formula applicata è:

$$C_s = (U/P) \times V$$

C_s = clearance sostanza s (ml/min)
U = concentrazione di s nelle urine
V = volume urine
P = concentrazione ematica della sostanza s

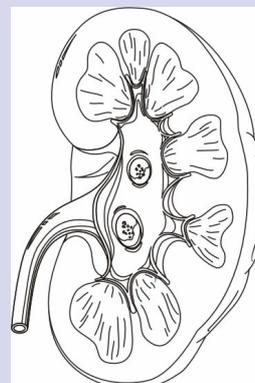
31/03/2010

11

CARATTERISTICHE DEI MARKERS UTILI PER LA MISURA DELLA GFR



- ✓ devono essere liberamente filtrati dal glomerulo
- ✓ non essere secreti, riassorbiti o metabolizzati nel tubulo renale
- ✓ non devono modificare la GFR di cui si intende effettuare la misura



31/03/2010

SOSTANZE UTILIZZATE COME MARKERS DI GFR



- ✓ inulina
- ✓ polifruuttosani
- ✓ destrani
- ✓ ^{51}Cr -EDTA
- ✓ ^{99}Tc -DTPA (acido dietilentriaminopentaacetico)
- ✓ iohexolo
- ✓ iotalamato

31/03/2010

13

LA CREATININA DEL SIERO COME MARKER DI FILTRAZIONE



Creatinina:

- ✓ non è legata alle proteine
- ✓ è filtrata liberamente
- ✓ non è metabolizzata dal rene
- ✓ è fisiologicamente inerte
- ✓ **ma:** la escrezione è dovuta alla filtrazione (90-95%) e a secrezione dal tubulo distale (5-10%) – se $\text{GFR} \downarrow$ la secrezione \uparrow

Risponde alla maggior parte, ma non a tutti i requisiti per essere un marker ottimale di filtrazione.

31/03/2010

14

CLEARANCE DELLA CREATININA



- ✓ oltre ad essere filtrata dal glomerulo, la creatinina è secreta attivamente dal tubulo
- ✓ sembra che possa retro-diffondere (dal tubulo all'epitelio)
- ✓ la presenza di carne nella dieta influenza i livelli di ematici della creatinina durante la giornata
- ✓ la riproducibilità della clearance è nella maggior parte dei casi insoddisfacente con Δ pari a circa il 27%
- ✓ la principale fonte di errore è dovuta all'inaccurata raccolta delle urine nelle 24 ore
- ✓ la determinazione della creatinina plasmatica può essere fonte di errore **NON** trascurabile a seconda del **metodo analitico** impiegato

31/03/2010

15

Sintomi associati alla riduzione della GFR



GFR(ml/min * 1.73m²)

Sintomi

125-150

asintomatico

< 45

astenia, ↑ PTH

<30

anemia, alterazione del metabolismo (acidosi metabolica)

<15

nausea, vomito

31/03/2010

16

VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE RENALE



La misura della velocità di filtrazione glomerulare (GFR) continua a essere il più utile indice quantitativo della funzione renale, nonostante i nefrologi continuino a discutere su come quantificare il danno renale

31/03/2010

17

CLN'S
LAB 2006:
SUPPORTING
CLINICAL
DECISIONS
SERIES

Estimated Glomerular Filtration Rates

A Key Role in Addressing the Epidemic of Chronic Kidney Disease

BY GLEN L. HORTIN, MD, PHD

CLINICAL LABORATORY NEWS NOVEMBER 2006

Box 1

Stages of Kidney Disease

- Stage 1:** Kidney damage with normal or increased GFR
- Stage 2:** Kidney damage with mild decreased GFR of 60–89
- Stage 3:** Kidney damage with moderately decreased GFR of 30–59
- Stage 4:** Kidney damage with severely decreased GFR of 15–29
- Stage 5:** Kidney failure with GFR <15 or ongoing dialysis

All values have units of mL/min per 1.73 m² body surface area.

Source: National Kidney Foundation Practice Guideline (4).

31/03/2010

18

Estimated Glomerular Filtration Rates

A Key Role in Addressing the Epidemic of Chronic Kidney Disease

BY GLEN L. HORTIN, MD, PhD



STAGING:

- ✓ Le linee-guida K/DOQI definiscono cronica una patologia renale di durata maggiore a **3 mesi**
- ✓ **5 stadi** di severità di patologia
- ✓ Il **3° stadio** è il piu' precocemente riscontrabile mediante un controllo "random" della creatinina ematica – caratterizzato dalla perdita della normale funzione glomerulare pari a circa il 50%
- ✓ **GFR:** "è il volume di sangue normalmente purificato dalle sostanze a basso peso molecolare e ultrafiltrabili in un dato periodo di tempo"
- ✓ **Valori "normali"**
 - M adulto 130 ml/min/1.73 m² body surface area
 - F adulta 120 ml/min/1.73 m²

GFR declina con l'età e piu' velocemente nel maschio

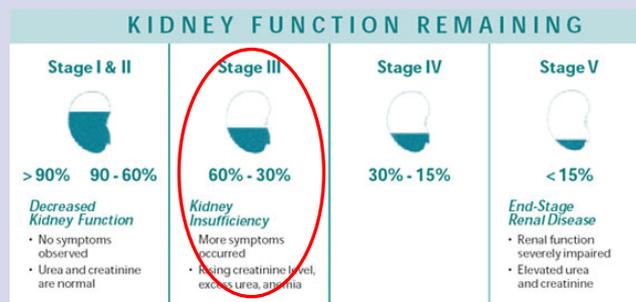
31/03/2010

19

Stages of kidney damage:

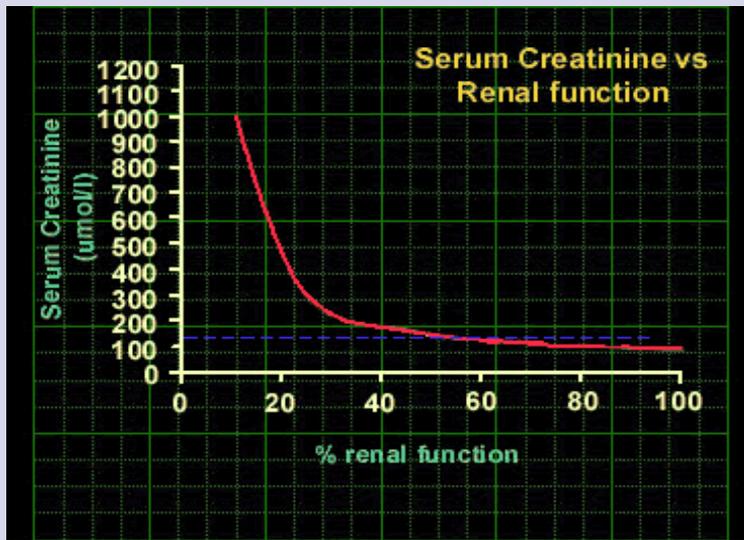
Ideal kidney filtration
Mild decrease in kidney filtration
Moderate decrease in kidney filtration
Severe decrease in kidney filtration
Kidney failure

100 GFR
60-89 GFR
30-59 GFR
15-29 GFR
Less than 15 GFR



31/03/2010

20



31/03/2010

21

Relazione tra GFR e creatinina sierica

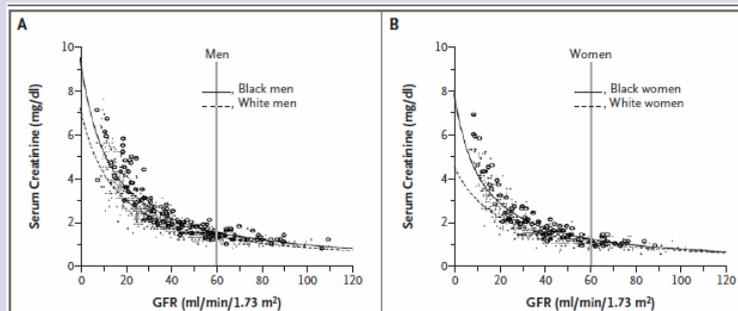


Figure 3. Relationship of Serum Creatinine Level to Measured GFR in the Modification of Diet in Renal Disease Study. GFR was measured as the urinary clearance of ^{125}I iothalamate. Serum creatinine was measured with a Beckman Astra CX3 analyzer and a kinetic alkaline picrate assay.^{32,33} Regression lines were computed from the relationship of the reciprocal of serum creatinine with GFR. When the GFR was 60 ml per minute per 1.73 m², the 95 percent confidence interval for the serum creatinine level was 1.3 to 1.5 mg per deciliter in white men (measured in 802) and in 1.4 to 1.8 in black men (measured in 113) (left panel) and 1.0 to 1.2 mg per deciliter in white women (measured in 502) and 1.1 to 1.4 mg per deciliter in black women (measured in 84) (right panel). These levels are close to the upper limit of the reference range. Confidence intervals for serum creatinine levels were wider at lower levels of GFR. To convert the values for serum creatinine to micromoles per liter, multiply by 88.4. Adapted from Levey et al.³²

N ENGL J MED 354:23 WWW.NEJM.ORG JUNE 8, 2006

31/03/2010

1.8mg/dL = 159 $\mu\text{mol/L}$

22

Concentrazione della creatinina a valori critici di GFR



| Soggetti | < 60ml/min | < 30mL/min |
|----------------|---------------------------|---------------|
| Femmina bianca | 1.00 mg/dL 88.4 µmol/L | 1.83 mg/dL |
| Femmina nera | 1.18 104.3 | 2.15 |
| Maschio bianco | 1.30 114.9 | 2.37 |
| Maschio nero | 1.53 135.2 | 2.79 |

31/03/2010

23

Clearance della creatinina



- ✓ La determinazione delle clearance della creatinina su larga scala/in routine non è praticabile → ***volume urine nelle 24 ore ?????***
- ✓ Inoltre presenta elevata variabilità complessiva pari a circa il 30%
- ✓ **L'orientamento attuale → metodi migliori per la misura della creatinina + stima della GFR**

31/03/2010

24

Filtrato glomerulare: misurare la velocità



Metodi

| Misurare la GFR | Vantaggi e svantaggi |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diretta <ul style="list-style-type: none"> ▪ studi di clearance di sostanze esogene (Inulina, iohexolo, iotamato, Cr51-EDTA) | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Accurata, ma ✗ costosa, lunga e non applicabile a screening |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ studi di clearance di sostanze Endogene (Es. Creatinina) | <ul style="list-style-type: none"> ✗ Richiede sia sangue che urine e una raccolta accurata e temporizzata delle urine |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Indiretta <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stima della GFR da parametri antropometrici, antropologici e biochimici | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Molto semplice e conveniente ! Esattezza? |

31/03/2010

25

La formula ideale di Starling

$$J_v = K_f([P_c - P_i] - \sigma [\pi_c - \pi_i])$$



| Variable | Significato della variabile | Relazione con la GFR | Descrizione |
|----------|-------------------------------------|----------------------|--|
| P_c | Pressione idrostatica capillare | Diretta | Aumentata per la dilatazione dell'arteriola afferente o per costrizione dell'arteriola efferente |
| P_i | Pressione idrostatica interstiziale | Inversa | |
| π_c | Pressione oncologica capillare | Inversa | Diminuita nella sindrome nefrosica |
| π_i | Pressione oncologica interstiziale | Diretta | |
| K_f | Coefficiente di filtrazione | Diretta | Aumentata dalla flogosi |
| σ | Coefficiente di riflessione | Inversa | |
| J_v | Filtrazione netta | n/a | |

31/03/2010

26

Breve storia delle formule

1. **Cockcroft-Gault (CG):** $\text{CrCl} \times \text{BSA}/1.73 \text{ m}^2$
 - a. For men: $\text{CrCl} = [(140 - \text{Age}) \times \text{Weight (kg)}] / \text{SCr} \times 72$
 - b. For women: $\text{CrCl} = [(140 - \text{Age}) \times \text{Weight (kg)}] / \text{SCr} \times 72 \times 0.85$
2. **CG-GFR estimate:** $\text{GFR} = 0.84 \times \text{CrCl}$ by equation 1
3. **MDRD 1:** $\text{GFR} = 170 \times [\text{SCr}]^{-0.999} \times [\text{Age}]^{-0.176} \times [0.762 \text{ if patient is female}] \times [1.18 \text{ if patient is black}] \times [\text{BUN}]^{-0.170} \times [\text{Alb}]^{0.318}$
4. **MDRD 2:** $\text{GFR} = 186 \times [\text{SCr}]^{-1.154} \times [\text{Age}]^{-0.203} \times [0.742 \text{ if patient is female}] \times [1.212 \text{ if patient is black}]$
5. **Jelliffe 1** (x BSA/1.73 m²)
 - a. For men: $(98 - [0.8 \times (\text{age} - 20)]) / \text{SCr}$
 - b. For women: $(98 - [0.8 \times (\text{age} - 20)]) / \text{SCr} \times 0.90$
6. **Jelliffe 2**
 - a. For men: $(100 / \text{SCr}) - 12$
 - b. For women: $(80 / \text{SCr}) - 7$
7. **Mawer**
 - a. For men: $\text{weight} \times [29.3 - (0.203 \times \text{age})] \times [1 - (0.03 \times \text{SCr})] \times (14.4 \times \text{SCr}) \times (70 / \text{weight})$
 - b. For women: $\text{weight} \times [25.3 - (0.175 \times \text{age})] \times [1 - (0.03 \times \text{SCr})] \times (14.4 \times \text{SCr}) \times (70 / \text{weight})$
8. **Bjornsson**
 - a. For men: $[27 - (0.173 \times \text{age})] \times \text{weight} \times 0 / \text{SCr}$
 - b. For women: $[25 - (0.175 \times \text{age})] \times \text{weight} \times 0.07 / \text{SCr}$
9. **Gates**
 - a. For men: $(89.4 \times \text{SCr}^{-1.2}) + (55 - \text{age}) \times (0.447 \times \text{SCr}^{-1.1})$
 - b. For women: $(89.4 \times \text{SCr}^{-1.2}) + (55 - \text{age}) \times (0.447 \times \text{SCr}^{-1.1})$
10. **Salazar-Corcoran**
 - a. For men: $[137 - \text{age}] \times [(0.285 \times \text{weight}) + (12.1 \times \text{height}^2)] / (51 \times \text{SCr})$
 - b. For women: $[146 - \text{age}] \times [(0.287 \times \text{weight}) + (9.74 \times \text{height}^2)] / (60 \times \text{SCr})$

31/03/2010

27

Cockcroft-Gault formula: *For men, multiply by 1.2*

$$\text{Creatinine clearance} = \frac{[140 - \text{age (years)}] \times \text{weight (kg)}}{\text{serum creatinine } (\mu\text{mol/L})}$$

31/03/2010

28

CALCOLO CLEARANCE CREATININA SENZA LA RACCOLTA DELL'URINA



✓ Formula di Cockroft

$$\text{Clearance creatinina} = \frac{(149 - \text{ETA}'_y) \times \text{PESO}_{\text{kg}}}{\text{s-creatinina}_{\text{mg/dL}} \times K}$$

! NO: - malattie muscolari
- fasi acute
- insufficienza renale

K = 72 M; 85 F

✓ Formula di Schwarz (neonati)

$$\text{Clearance creatinina} = \frac{K' \times \text{ALTEZZA}_{\text{cm}}}{\text{s-creatinina}_{\text{mg/dL}} \times K'}$$

$K' = 0.33$ (neonato pre-termine)

$K' = 0.45$ (neonato termine → 18 mesi)

31/03/2010

29

Il rischio di insufficienza renale non è uniforme



Rischio relativo comparato
alla razza bianca:

- ✓ *Americani di origine africana* **3.8 X**
- ✓ *Americani indigeni* **2.0 X**
- ✓ *Asiatici/isole del Pacifico* **1.3 X**

31/03/2010

30

Table 2. Factors Affecting Creatinine Generation.*

| Factor | Effect on Serum Creatinine |
|---|----------------------------|
| Aging | Decreased |
| Female sex | Decreased |
| Race or ethnic group† | |
| Black | Increased |
| Hispanic | Decreased |
| Asian | Decreased |
| Body habitus | |
| Muscular | Increased |
| Amputation | Decreased |
| Obesity | No change |
| Chronic illness | |
| Malnutrition, inflammation, deconditioning (e.g., cancer, severe cardiovascular disease, hospitalized patients) | Decreased |
| Neuromuscular diseases | Decreased |
| Diet | |
| Vegetarian diet | Decreased |
| Ingestion of cooked meat | Increased |

* Variation in muscle mass accounts for the predominant proportion of creatinine generation.

† White race served as the reference group.

31/03/2010

31

Modification of Diet in Renal Disease

Formula di calcolo della GFR

$$e\text{-GFR} = 186 \times (\text{creatinina})^{-1.154} \times \text{età}^{-0.203} \times 0.742 \text{ (se femmina)} \times 1.212 \text{ (se nero)}$$

[mL x min⁻¹.1.73m²]

Formula basata sui valori di GFR misurati con la clearance dell'iothalamato in 1628 soggetti.

31/03/2010

32

e-GFR: La semplificazione MDRD

- Stima della velocità di filtrazione glomerulare derivata dall'equazione semplificata derivata dallo studio (MDRD) Modification of Diet in Renal Disease Study.

$$e\text{-GFR} = 175 \times \text{Scr}^{-1.154} \times \text{age}^{-0.203} \times 1.212 \text{ (if black)} \times 0.742 \text{ (if female)}$$

Diagram illustrating the variables in the e-GFR equation:

- Creatinina (Scr)
- Età (age)
- Etnia Afro-Americana (1.212 multiplier)
- Sesso (0.742 multiplier)

31/03/2010

33

METODI TRACCIABILI con IDMS

Health Professionals GFR Calculators

Use these GFR calculators to estimate kidney function for adults and children.

GFR Calculator for Adults (for patients 18 and older)

In adults the best equation for estimating glomerular filtration rate (GFR) from serum creatinine is the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation. The original MDRD Study equation GFR Calculator is for use with routine creatinine methods. The IDMS-traceable MDRD Study equation GFR Calculator is for use with those methods that have been recalibrated to be traceable to IDMS.

Original MDRD Study Equation GFR Calculator

- Conventional units
- SI units

IDMS-traceable MDRD Study Equation GFR Calculator

- Conventional units
- SI units

GFR Calculators for Children

Currently the best equation for estimating glomerular filtration rate (GFR) from serum creatinine in children is the Schwartz equation.

Note that estimated GFR calculated using the original Schwartz equation will be influenced by the change to creatinine assays that are IDMS traceable. In general, such methods will produce lower creatinine results, which, when used in the original equation, will overestimate GFR. Thus, the eGFR may not accurately reflect the patient's kidney function.

Caution: It is very important to know the method used to measure creatinine in a blood, serum, or plasma sample, as it will affect the formula for estimating GFR in children. Read more to determine which calculator you should use.

GFR MDRD Calculator - NKDEP - Windows Internet Explorer

http://nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/orig_con.htm

File Modifica Visualizza Preferiti Strumenti ?

GFR MDRD Calculator - NKDEP

NKDEP
National Kidney Disease Education Program

Información en Español NKDEP Home

Home > Health Professionals > GFR Calculators > GFR MDRD Calculators for Adults (Conventional units)

Health Professionals
GFR MDRD Calculators for Adults (Conventional units)

In adults the best equation for estimating glomerular filtration rate (GFR) from serum creatinine is the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation.

Original MDRD Study Equation^{1,2}

NOTE: This equation should be used only with those creatinine methods that have not been recalibrated to be traceable to IDMS. For more information about recalibration, visit [NKDEP's Laboratory Professionals](#) section.

$GFR (mL/min/1.73 m^2) = 186 \times (S_{Cr})^{-1.154} \times (Age)^{-0.203} \times (0.742 \text{ if female}) \times (1.212 \text{ if African-American})$ (conventional units)

The equation does not require weight because the results are reported normalized to 1.73 m² body surface area, which is an accepted average adult surface area.

SEARCH NKDEP:

Plasma creatinine (mg/dL)

Age*

African American Yes No

Gender Male Female

GFR value: mL/min/1.73 m²**

*This equation should only be used for patients 18 and older.

**The NKDEP presently recommends reporting estimated GFR values greater than or equal to 60 mL/min/1.73

Internet 100%

GFR MDRD Calculator - IDMS-traceable MDRD equation GFR Calculator for Adults (Conventional unit - Windows Internet Explorer

http://nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/idms_con.htm

File Modifica Visualizza Preferiti Strumenti ?

GFR MDRD Calculator - IDMS-traceable MDRD equato...

NKDEP
National Kidney Disease Education Program

Información en Español NKDEP Home

Home > Health Professionals > GFR Calculators > GFR MDRD Calculators for Adults (Conventional units)

Health Professionals
GFR MDRD Calculators for Adults (Conventional units)

In adults the best equation for estimating glomerular filtration rate (GFR) from serum creatinine is the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation.

IDMS-Traceable MDRD Study Equation¹

NOTE: This equation should be used only with those creatinine methods that have been recalibrated to be traceable to IDMS. For more information about recalibration, visit [NKDEP's Laboratory Professionals](#) section.

$GFR (mL/min/1.73 m^2) = 175 \times (S_{Cr})^{-1.154} \times (Age)^{-0.203} \times (0.742 \text{ if female}) \times (1.212 \text{ if African American})$ (conventional units)

The equation does not require weight because the results are reported normalized to 1.73 m² body surface area, which is an accepted average adult surface area.

SEARCH NKDEP:

Plasma creatinine (mg/dL)

Age*

African American Yes No

Gender Male Female

GFR value: mL/min/1.73 m²**

*This equation should only be used for patients 18 and older.

**The NKDEP presently recommends reporting estimated GFR values greater than or equal to 60 mL/min/1.73

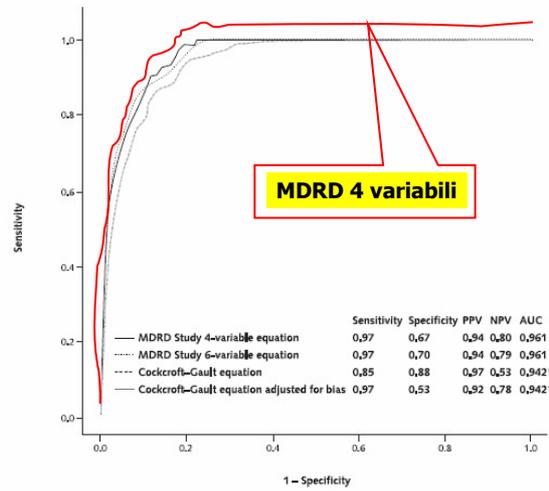
Internet 100%

MDRD MEGLIO DI TUTTE

Using Standardized Serum Creatinine Values in the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate

Andrew S. Levin, MD, Scott Couper, MD, PhD, MDC, Sam Cosentino, PhD, Lindsey A. Stevens, MD, MS, Tingting Liang, MD, Stephen Haidichew, BA, John W. Kuzak, PhD, and Frederick Van Lente, PhD, for the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

Figure 2. Receiver-operating characteristic curves for 4 estimating equations.



For each curve, the sensitivity and specificity were computed for varying cutoff values for estimated glomerular filtration rate (GFR) to detect a measured GFR of less than 60 mL/min per 1.73 m². AUC = area under the curve; MDRD = Modification of Diet in Renal Disease; NPV = negative predictive value; PPV = positive predictive value. * $P < 0.001$ for the comparison of the AUCs with the 4-variable MDRD Study equation. The AUCs for the Cockcroft-Gault equation with and without adjustment for bias are identical because these equations are equivalent except for a constant multiplier.

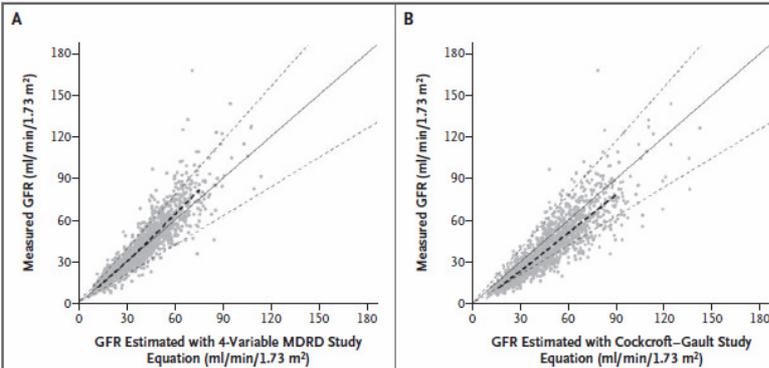
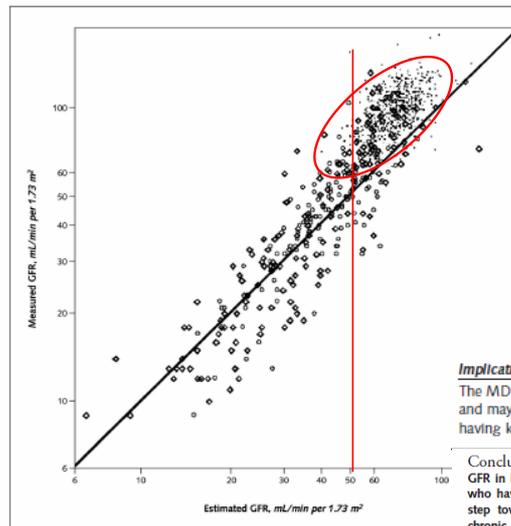


Figure 4. Relation of Estimated GFR to Measured GFR in the Participants in the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study.

The GFR was measured in 1628 patients as the urinary clearance of [¹²⁵I]iothalamate and adjusted for body-surface area. The estimated GFR is expressed with the use of the MDRD study equation ($R^2=0.88$) (left panel) and the Cockcroft-Gault equation ($R^2=0.83$) (right panel). Each point represents the baseline measurement. The solid diagonal line represents the line of identity. The bold dashed line represents the fitted line with smoothing-splines function plotted from the 2.5 to the 97.5 percentile of estimated GFR. Thin dashed lines represent the difference of ± 30 percent between estimated and measured GFR.^{33,47}



Figure 2. Relationship between estimated glomerular filtration rate (GFR) (abbreviated Modification of Diet in Renal Disease equation) and measured GFR (iothalamate clearance) in 900 patients on a logarithmic scale.



Implications

The MDRD equation systematically underestimates GFR and may erroneously categorize some healthy persons as having kidney disease.

Conclusion: The MDRD equation systematically underestimates GFR in healthy persons. A new equation developed with patients who have chronic kidney disease and healthy persons may be a step toward accurately estimating GFR when the diagnosis of chronic kidney disease is unknown.

Diamonds represent the patients with chronic kidney disease without transplants (n = 168). Circles represent patients with chronic kidney disease with transplants (n = 152). Dots represent the healthy series (n = 580). The solid line is identity. The healthy series has a higher measured GFR than estimated GFR.

La semplificazione MDRD: vantaggi



- 1** Elimina le misure antropometriche
- 2** Accettata e diffusa in tutto il mondo
- 3** Studiata e corretta per i problemi di calibrazione della creatinina
- 4** Buone performance nei soggetti con ridotta velocità di filtrazione
- 5** Performance superiori alle altre formule



Limitazioni della MDRD



Non tutto risolto con la MDRD



▪ Calcolata su pazienti nefropatici, **sottostima sistematicamente la GFR nelle persone sane** (ma la Cockcroft-Gault sovrastima)



▪ Calcolata su popolazione adulta, **non può essere utilizzata sotto i 18 anni e sopra i 75.**



Dubbi sulla sua **efficienza** in pazienti con **patologie concomitanti**

31/03/2010

41



Parametri considerati da diverse formule



| | Sup. corporea | Peso | Altezza | Creat. Sierica | Età | Sesso | Etnia | BUN | Albumina |
|----------------------|---------------|------|---------|----------------|-----|-------|-------|-----|----------|
| Cockcroft-Gault (CG) | x | x | | x | x | x | | | |
| CG-GFR estimate | x | x | | x | x | x | | | |
| MDRD 1 | | | | x | x | x | x | x | x |
| MDRD 2 | | | | x | x | x | x | | |
| Jellife 1 | x | | | x | | x | | | |
| Jellife 2 | | | | x | | x | | | |
| Mawer | | x | | x | x | x | | | |
| Bjornsson | | x | | x | x | x | | | |
| Gates | | | | x | x | x | | | |
| Salazar-Corcoran | | x | x | x | x | x | | | |

31/03/2010

42

Fonti di variabilità nella stima della GFR



La GFR può variare in risposta a:

- dieta
- esercizio
- postura
- variazioni della pressione sanguigna
- gravidanza
- diabete
- farmaci antiipertensivi

31/03/2010

43

Fonti di variabilità nella stima della GFR: aspetti analitici

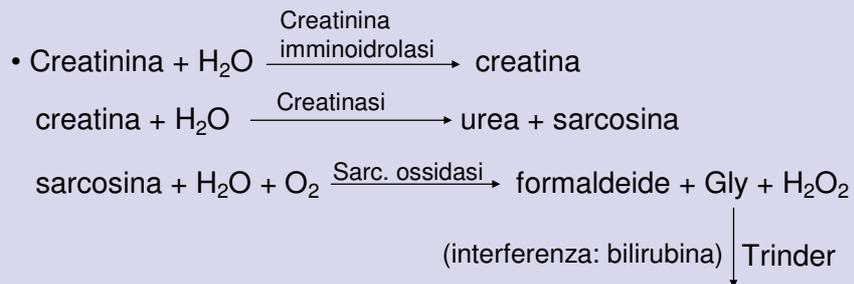
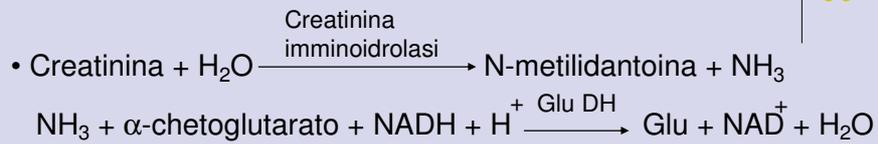


- ✓ **errori nella misura** dei marker di filtrazione (misura della creatinina)
- ✓ della raccolta delle urine
- ✓ la variabilità nella **calibrazione** della creatinina e l'imprecisione della misura contribuiscono in modo sostanziale alla incertezza della stima della GFR

31/03/2010

44

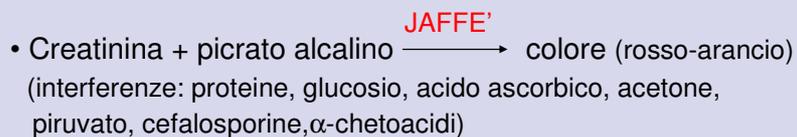
METODI DETERMINAZIONE CREATININA (1)



31/03/2010

45

METODI DETERMINAZIONE CREATININA (2)



31/03/2010

46

Clearance della creatinina problemi (1).....



- ✓ I metodi in commercio possono produrre risultati molto diversi e a concentrazioni fisiologiche la **sovrastima media** rispetto al metodo di riferimento (IDMS) può essere rilevante e pari al 10-20%
- ✓ Esiste **interferenza aspecifica** di reazione con cromogeni plasmatici ("pseudo-creatinine") che possono determinare **a basse** concentrazioni una **sovrastima fino al 15-25%**. Questa interferenza esiste per i metodi colorimetrici al picrato alcalino e **non** i metodi enzimatici

✓ **L'orientamento attuale → metodi migliori per la misura della creatinina + stima della GFR**

31/03/2010

47

Clearance della creatinina problemi (2).....



- ✓ Le differenze di calibrazione **devono** essere ridotte con la ricalibrazione dei metodi al fine di ottenere metodi IDMS tracciabili
- ✓ Per le interferenze aspecifiche, alcuni produttori hanno introdotto fattori di compensazione negativi → questa strategia su base sull'assunto che l'interferenza **sia costante tra campioni, cosa non sempre vera**

✓ **L'orientamento attuale → metodi migliori per la misura della creatinina + stima della GFR**

31/03/2010

48

MA.....?!

Table 2

Interference with Alkaline-picrate Measurements of Creatinine

Positive Interferences

- Protein
- Ketones
- Glucose
- Cephalosporins
- Uric acid
- Ascorbic acid

Negative Interferences

- Bilirubin
- Hemoglobin (specimen hemolysis)
- Lipemia



Enzymatic methods are also not completely free from interferences. Researchers have reported that a number of medications, such as **dopamine or dobutamine, interfere with the peroxidase-catalyzed color development step in enzymatic reactions.** Since the substances causing interference in the enzymatic method and alkaline-picrate method are different, however, the availability of both methods in a clinical laboratory may assist in identifying specimens with interference problems.

MA.....?!



Table 1

Major interferences with kinetic alkaline picrate and enzymatic assays for creatinine determination. Adapted from Peake M, Whiting M. Clin Biochem Rev 2006;27:173

| Interferent | Added concentration | Measured bias, mg/dL ^a (basal creatinine, 0.80) | |
|-----------------------|---------------------|---|-----------|
| | | Alkaline picrate | Enzymatic |
| Albumin | 40 g/L | +0.24 | No bias |
| Glucose | 900 mg/dL | +0.21 | No bias |
| Bilirubin | 29 mg/dL | -0.20 | -0.12 |
| Hemoglobin (neonates) | 1 g/dL | -0.75 | No bias |
| Pyruvate | 2 mmol/L | +0.35 | No bias |

^aTo express creatinine values in $\mu\text{mol/L}$, multiply the values by 88.4



Recommendations for Improving Serum Creatinine Measurement: A Report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program

GARY L. MYERS,^{1*} W. GREG MILLER,² JOSEF CORESH,³ JAMES FLEMING,⁴ NEIL GREENBERG,⁵
TOM GREENE,⁶ THOMAS HOSTETTER,⁷ ANDREW S. LEVEY,⁸ MAURO PANTEGHINI,⁹
MICHAEL WELCH,¹⁰ and JOHN H. ECKFELDT¹¹ for the
NATIONAL KIDNEY DISEASE EDUCATION PROGRAM LABORATORY WORKING GROUP

Background: Reliable serum creatinine measurements in glomerular filtration rate (GFR) estimation are critical to ongoing global public health efforts to increase the diagnosis and treatment of chronic kidney disease (CKD). We present an overview of the commonly used methods for the determination of serum creatinine, method limitations, and method performance in conjunction with the development of analytical performance criteria. Available resources for standardization of serum creatinine measurement are discussed, and recommendations for measurement improvement are given.

Methods: The National Kidney Disease Education Program (NKDEP) Laboratory Working Group reviewed problems related to serum creatinine measurement for estimating GFR and prepared recommendations to standardize and improve creatinine measurement.

Results: The NKDEP Laboratory Working Group, in collaboration with international professional organizations, has developed a plan that enables standardization and improved accuracy (trueness) of serum creatinine measurements in clinical laboratories worldwide that includes the use of the estimating equation for GFR based on serum creatinine concentration that was developed from the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study.

Conclusions: The current variability in serum creatinine measurements renders all estimating equations for GFR, including the MDRD Study equation, less accurate in the normal and slightly increased range of serum creatinine concentrations [$<133 \mu\text{mol/L}$ (1.5 mg/dL)], which is the relevant range for detecting CKD [$<60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$]. Many automated routine methods for serum creatinine measurement meet or exceed the required precision; therefore, reduction of analytical bias in creatinine assays is needed. Standardization of calibration does not correct for analytical interferences (nonspecificity bias). The bias and nonspecificity problems associated with some of the routine methods must be addressed.

31/03/2010

¹ Division of Laboratory Sciences, National Center for Environmental Health, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA.
² Department of Pathology, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA.
³ Department of Epidemiology, Johns Hopkins University, Baltimore, MD.
⁴ Department of Science and Technology, Laboratory Corporation of America, Inc., Denver, CO.

51

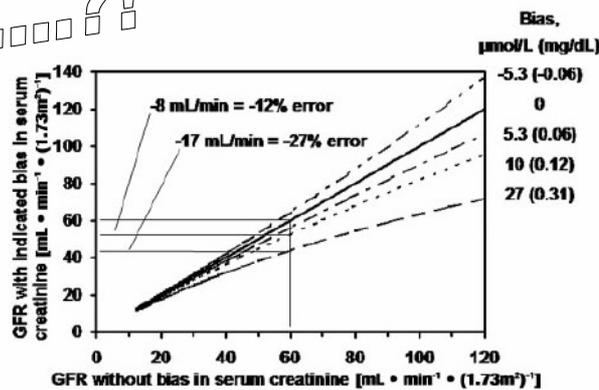


Fig. 1. Effect of creatinine calibration bias on estimated GFR.

Lines represent estimated GFR values with no bias and with the indicated amount of bias in serum creatinine measurements for a 60-year-old non-African-American female for whom the estimated GFR is $60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ at a creatinine of $88.4 \mu\text{mol/L}$ (1.00 mg/dL). The biases shown represent the minimum, maximum, and frequently observed values for 50 different method groups assaying a fresh-frozen serum specimen in the 2003 CAP survey (126).

For an estimated GFR of $60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$, a calibration difference of $11 \mu\text{mol/L}$ (0.12 mg/dL) is associated with an error in GFR estimate of -12% . The error in GFR estimates over the range of biases observed is from $+7.5\%$ to -27% . Fig. 1 was derived from Murthy et al. (21), but is updated here to the biases observed in the 2003 CAP survey.

31/03/2010

52

MA...?!

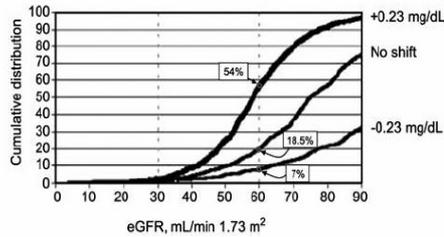


Figure 3
Effect of analytic shifts in serum creatinine results on the distribution of estimated glomerular filtration rate (eGFR) values on a typical outpatient group. Estimated percentages of individuals with eGFR value of 60 mL/min 1.73 m² are shown. To express creatinine values in $\mu\text{mol/L}$, multiply the values by 88.4. Reprinted with permission from Klee GG et al., *Clin Chem Lab Med* 2007;45:737.

31/03/2010

53

MA...?!

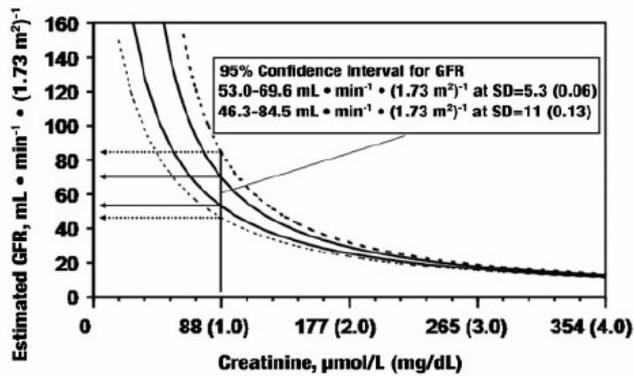


Fig. 2. Effect of creatinine measurement imprecision on estimated GFR.

Solid lines represent the upper and lower limits of the 95% confidence interval for estimated GFR for a 60-year-old non-African-American female for whom the estimated GFR is $60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ at a creatinine of $88.4 \mu\text{mol/L}$ (1.00 mg/dL), using a value of $5.3 \mu\text{mol/L}$ (0.06 mg/dL) as the measurement SD. This SD was the median SD observed for 50 different method groups assaying a fresh-frozen serum specimen with a creatinine value of $80 \mu\text{mol/L}$ (0.90 mg/dL) in the 2003 CAP survey (126). The dashed lines represent the upper and lower limits of the 95% confidence interval for estimated GFR based on the largest peer-group SD, $12 \mu\text{mol/L}$ (0.13 mg/dL), observed in the survey.

31/03/2010

54

Esattezza della misura della creatinina

SCIENTIFIC PAPERS

CONTRIBUTI SCIENTIFICI

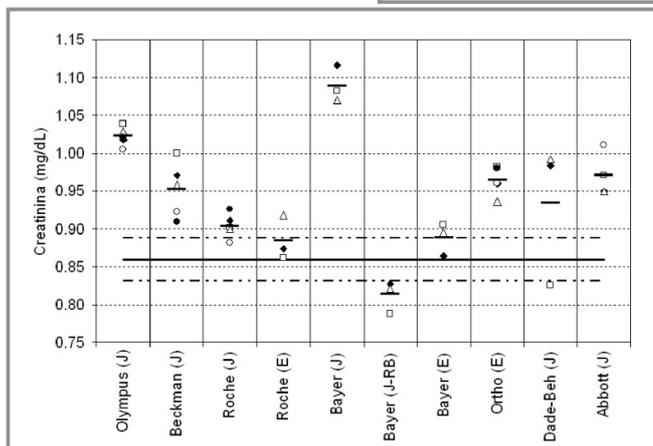
Valutazione dell'esattezza della determinazione della creatinina nel siero: risultati su un campione di laboratori nazionali*

Federico Cerotti¹, Tiziana Infusino², Paolo Luraschi³, Miriam Pantigliesi⁴

¹Diagnostica e Ricerca San Raffaele S.p.A., Milano;

²Centro Interospedaliero per la Nefrologia Metabolica in Medicina di Laboratorio (CRME), Università degli Studi di Milano;

³Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, Azienda Ospedaliera Luigi Sacconi, Milano



Page • 12

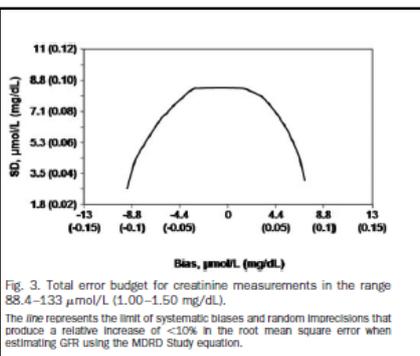


Fig. 3. Total error budget for creatinine measurements in the range 88.4–133 µmol/L (1.00–1.50 mg/dL).

The line represents the limit of systematic biases and random imprecisions that produce a relative increase of <3.5% in the root mean square error when estimating GFR using the MDRD Study equation.

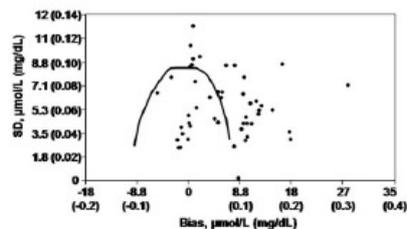


Fig. 4. Performance of routine methods compared with the total error limit for serum creatinine.

The data points represent the bias vs a GC-IDMS reference measurement procedure and the interlaboratory SD for 50 routine method peer groups for assay of a fresh-frozen serum pool with creatinine 80 µmol/L (0.90 mg/dL) in the 2003 CAP survey (126) superimposed on the total error budget for creatinine measurements from Fig. 3.

| Table 1. Analytical performance goals for creatinine measurements based on biological variability. | | | | | |
|--|------------------------------|-----------------------------------|---|---------------------------------------|--|
| CV ^P | CV ^G ^a | CV ^A goal ^b | Bias goal | TE goal ^c | |
| 4.3% | 12.9% | Minimum (0.75 CVI), 3.2% | Minimum [0.375 (CVI ² + CV _G ²) ^{1/2}], 5.1% | Minimum acceptable performance, 11.4% | |
| | | Desirable (0.50 CVI), 2.2% | Desirable [0.25 (CVI ² + CV _G ²) ^{1/2}], 3.4% | Desirable performance, 7.6% | |
| | | Optimum (0.25 CVI), 1.1% | Optimum [0.125 (CVI ² + CV _G ²) ^{1/2}], 1.7% | Optimum performance, 3.8% | |

^a CVI, mean intraindividual biological variation (136).

^b CV_G, mean interindividual biological variation (136).

^c CV_A, analytical imprecision. When the minimum acceptable imprecision goal is achieved, the contribution of analytical variability to total variability is at most 25%. When the desirable imprecision goal is achieved, the contribution of analytical variability to total variability is <12%. When the optimum imprecision goal is achieved, the contribution of analytical variability to total variability is a maximum of 3% (33).

^d TE, total error. Goal was calculated as: bias goal + (1.96 × CV_A goal).



MA...?!

QUINDI:

Limitations of the MDRD Study Equation

There are limitations to use of the MDRD Study equation:

- The performance of the MDRD Study equation in healthy individuals or in patients with CKD and a GFR $\geq 90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ is unclear.
- The MDRD Study equation has not been tested in children, the elderly >75 years, pregnant women, patients with serious comorbid conditions, or persons with extremes of body size, muscle mass, or nutritional status. Application to these patient groups may lead to errors in GFR estimation.
- Variability in serum creatinine measurement renders all estimating equations for GFR, including the MDRD Study equation, substantially less accurate in the reference (normal) and slightly increased range of serum creatinine concentrations [$<133 \mu\text{mol/L}$ (1.50 mg/dL)], which is the relevant range for detecting CKD [GFR $<60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$] in adults.
- The majority of routine methods meet the required precision performance; however, current bias performance of routine methods for serum creatinine is sub-optimal for meeting the total error goal for estimating GFR using the MDRD Study equation.
- Analytical nonspecificity biases found in individual patient samples can significantly affect the accuracy of GFR estimates computed from serum creatinine.
- Standardization of calibration does not correct for analytical interferences (nonspecificity bias). Nonspecificity issues must be addressed by IVD manufacturers.

31/03/2010

57

QUINDI:

- Implementing traceability of serum creatinine assays to GC- or LC-IDMS will lead to changes in the clinical decision-making criteria currently used for serum creatinine and creatinine clearance and will compromise any clinical decisions based on the estimated GFR unless the estimated GFR is calculated by use of the new MDRD equation based on creatinine values traceable to an IDMS reference method (to be presented in the fall of 2005).
- Adjustment of routine method calibration to be traceable to GC- or LC-IDMS will impact clinical interpretation of creatinine results and will require the following; communication of reference interval changes; communication to pharmacies of the change in creatinine values that will impact drug dose adjustment; communication of change in creatinine clearance values and the corresponding reference intervals; and adjustment of coefficients in the equation used to calculate estimated GFR.

31/03/2010

58

RACCOMANDAZIONI:

- **REFERTATE SEMPRE la e-GFR**

La e-GFR e' un'informazione clinica essenziale. Tuttavia deve essere refertato **solo** dai Laboratori che determinino la creatinina con metodi a sicura tracciabilita' IDMS. Refertate i valori di e-GFR superiori a 60 come "> 60" e non con il numero esatto

- **UTILIZZATE LA FORMULA MDRD**

E' la formula più semplice, non utilizza misure antropometriche e correla meglio di altre formule con la GRF sperimentale (misurata).

- **VERIFICATE LA CALIBRAZIONE DELLA CREATININA – USATE METODI IDMS TRACCIABILI**

La standardizzazione della misura della creatinina è fondamentale per evitare errate classificazioni dei pazienti. Obbligatoria è la ricalibrazione e la tracciabilità delle calibrazioni con il metodo di riferimento IDMS.

- **SE DOVETE CAMBIARE METODO, SCEGLIETE UN METODO ENZIMATICO**

Hanno migliore correlazione con IDMS e non hanno interferenze aspecifiche

- **LIMITAZIONI DELL'eGFR**

La stima della velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) non e' applicabile nelle donne in gravidanza, nei soggetti defedati e/o affetti da patologie multiple. In questi casi è necessario determinare la clearance della creatinina mediante raccolta di urina.

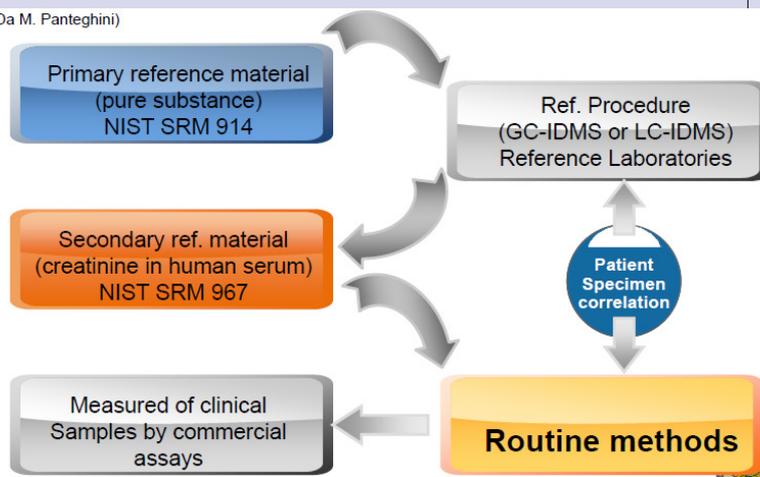
Vanno pure esclusi dal calcolo soggetti di età <18 anni e >75 anni.

31/03/2010

59

CALIBRAZIONE e TRACCIABILITA':

(Da M. Panteghini)



31/03/2010

60

A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate

Andrew S. Levey, MD; Lesley A. Stevens, MD, MS; Christopher H. Schmid, PhD; Yaping (Lucy) Zhang, MS; Alejandro F. Castro III, MPH; Harold I. Feldman, MD, MSCE; John W. Kusek, PhD; Paul Eggers, PhD; Frederick Van Lente, PhD; Tom Greene, PhD; and Josef Coresh, MD, PhD, MHS, for the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)*

Background: Equations to estimate glomerular filtration rate (GFR) are routinely used to assess kidney function. Current equations have limited precision and systematically underestimate measured GFR at higher values.

Objective: To develop a new estimating equation for GFR: the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation.

Design: Cross-sectional analysis with separate pooled data sets for equation development and validation and a representative sample of the U.S. population for prevalence estimates.

Setting: Research studies and clinical populations ("studies") with measured GFR and NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), 1999 to 2006.

Participants: 8254 participants in 10 studies (equation development data set) and 3896 participants in 16 studies (validation data set). Prevalence estimates were based on 16 032 participants in NHANES.

Measurements: GFR, measured as the clearance of exogenous filtration markers (iothalamate in the development data set; iothalamate and other markers in the validation data set), and linear regression to estimate the logarithm of measured GFR from standardized creatinine levels, sex, race, and age.

Results: In the validation data set, the CKD-EPI equation performed better than the Modification of Diet in Renal Disease Study equation, especially at higher GFR ($P < 0.001$ for all subsequent comparisons), with less bias (median difference between measured and estimated GFR, 2.5 vs. 5.5 mL/min per 1.73 m²), improved precision (interquartile range [IQR] of the differences, 16.6 vs. 18.3 mL/min per 1.73 m²), and greater accuracy (percentage of estimated GFR within 30% of measured GFR, 84.1% vs. 80.6%). In NHANES, the median estimated GFR was 94.5 mL/min per 1.73 m² (IQR, 79.7 to 108.1) vs. 85.0 (IQR, 72.9 to 98.5) mL/min per 1.73 m², and the prevalence of chronic kidney disease was 11.5% (95% CI, 10.6% to 12.4%) versus 13.1% (CI, 12.1% to 14.0%).

Limitation: The sample contained a limited number of elderly people and racial and ethnic minorities with measured GFR.

Conclusion: The CKD-EPI creatinine equation is more accurate than the Modification of Diet in Renal Disease Study equation and could replace it for routine clinical use.

Primary Funding Source: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

Ann Intern Med. 2009;150:604-612. www.annals.org
For author affiliations, see end of text.
*For a list of other CKD-EPI staff and collaborators, see the Appendix (available at www.annals.org).

A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate

Andrew S. Levey, MD; Lesley A. Stevens, MD, MS; Christopher H. Schmid, PhD; Yaping (Lucy) Zhang, MS; Alejandro F. Castro III, MPH; Harold I. Feldman, MD, MSCE; John W. Kusek, PhD; Paul Eggers, PhD; Frederick Van Lente, PhD; Tom Greene, PhD; and Josef Coresh, MD, PhD, MHS, for the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)*

Ann Intern Med. 2009;150:604-612.

b

- Women = 0.7
- Men = 0.9

$$\text{GFR} = a \times (\text{serum creatinine}/b)^c \times (0.993)^{\text{age}}$$

a

- Black
 - Women = 166
 - Men = 163
- White/other
 - Women = 144
 - Men = 141

c

- Women
 - Serum creatinine ≤ 0.7 mg/dL = - 0.329
 - Serum creatinine > 0.7 mg/dL = -1.209
- Men
 - Serum creatinine ≤ 0.7 mg/dL = - 0.411
 - Serum creatinine > 0.7 mg/dL = -1.209



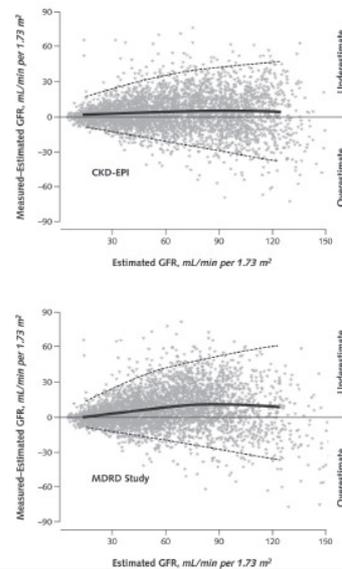
A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate

Andrew S. Lewey, MD; Lesley A. Stevens, MD, MS; Christopher H. Schmid, PhD; Yaping (Lucy) Zhang, MS; Alejandro F. Castro III, MPH; Harold I. Feldman, MD, MSc; John W. Kuzak, PhD; Paul Eggers, PhD; Frederick Van Lente, PhD; Tom Greene, PhD; and Josef Coresh, MD, PhD, MHS, for the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)*

"LA FORMULA CKD-EPI E' PIU' ACCURATA DELLA MDRD E POTREBBE SOSTITUIRLA NELLA ROUTINE CLINICA"

31/03/2010

Figure. Performance of the CKD-EPI and MDRD Study equations in estimating measured GFR in the external validation data set.



ALTERNATIVE: CISTATINA C



- ✓ Proteina a basso peso molecolare prodotta in quantità costante dalle cellule nucleate
- ✓ Filtrata completamente a livello glomerulare, riassorbita e catabolizzata a livello tubulare
- ✓ La concentrazione plasmatica dipende dalla capacità di filtrazione. Non influenzata da
 - ✓ dieta o stato nutrizionale e dalla massa muscolare
 - ✓ malattie infiammatorie, neoplastiche ed epatopatie
- ✓ non ci sono differenze sostanziali tra maschi e femmine
- ✓ Dopo il 2° anno di vita, le concentrazioni nei bambini sono uguali all'adulto
- ✓ Più sensibile nelle variazioni rapide della GRF

31/03/2010

64

ALTERNATIVE: CISTATINA C



- Non ha fattori interferenti noti
- Più sensibile
- Utilizzabile anche per le età pediatriche e avanzate
- Migliore della creatinina come marker di GFR (metanalisi)

- **Controindicazioni:**
 - Iperteroidismo (non trattato)
 - Terapia con glucocorticoidi in trapiantati
- **Altre indicazioni:**
 - Associazione con morbidità e mortalità cardiovascolare



Stimare la GFR dalla cistatina!

31/03/2010

65

U-albumina (albumina nelle urine)



- ✓ Proteina a basso peso molecolare (66 kD circa), conformazione globulare
- ✓ Quantità significative filtrano attraverso il glomerulo nonostante la sua carica netta negativa a pH fisiologico
- ✓ In condizioni fisiologiche la maggior parte è successivamente riassorbita nel tubulo prossimale
- ✓ In condizioni fisiologiche nelle urine è presente albumina in concentrazione ≤ 20 mg/g creatinina (20 mg albumina/L urina)
- ✓ L' aumento delle concentrazioni urinarie indica
 - ✓ Filtrazione glomerulare in eccesso rispetto al riassorbimento tubulare (\rightarrow sindrome nefrosica)
 - ✓ Danno a carico del tubulo convoluto prossimale
 - ✓ (condizioni "fisiologiche" quali gli stati febbrili o esercizio fisico intenso)

31/03/2010

66



Clinical Chemistry 55:1
24–38 (2009)

Reviews

Current Issues in Measurement and Reporting of Urinary Albumin Excretion

W. Greg Miller,^{1*} David E. Bruns,² Glen L. Hortin,³ Sverre Sandberg,⁴ Kristin M. Aakre,⁴ Matthew J. McQueen,⁵ Yoshihisa Itoh,⁶ John C. Lieske,⁷ David W. Seccombe,⁸ Graham Jones,⁹ David M. Bunk,¹⁰ Gary C. Curhan,¹¹ and Andrew S. Narva,¹² on behalf of the National Kidney Disease Education Program–IFCC Working Group on Standardization of Albumin in Urine

31/03/2010

67

U-albumina (albumina nelle urine)

Clinical Chemistry 55:1
24–38 (2009)



PRATICHE PER LE QUALI ESISTE IL CONSENSO (1)

- ✓ Utilizzare il termine "albumina urinaria", viene scoraggiata la definizione "microalbuminuria"
- ✓ TIPO di CAMPIONE
 - ✓ La definizione classica di albuminuria riferisce alla escrezione della proteina nell'unità di tempo (24 ore)
 - ✓ Difficoltà per la corretta raccolta urinaria → surrogati, come AER ("Albumin Excretion Rate") con urine temporizzate e ACR ("Albumin Creatinine Ratio") con urine estemporanee
NB: $ACR = U\text{-Albumina}/U\text{-Creatinina}$
 - ✓ È consigliabile utilizzare urine fresche (1° campione del mattino) x Alb e Crea.
 - ✓ minore variabilità intraindividuale
 - ✓ correla meglio con AER
 - ✓ riduce l'interferenza da postura e esercizio fisico
 - ✓ Il campione estemporaneo è accettabile

31/03/2010

68

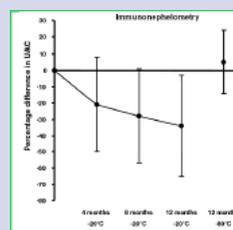
U-albumina (albumina nelle urine)

Clinical Chemistry 55:1
24–38 (2009)



PRATICHE PER LE QUALI ESISTE IL CONSENSO (2)

- ✓ TIPO di CAMPIONE
 - ✓ albumina urinaria dovrebbe essere misurata in urine fresche NON CONGELATE. L'albumina è stabile a 2–8°C per 7 giorni – centrifugare i campioni prima della conservazione.
 - ✓ se è necessario congelare il campione, utilizzare temperature $\leq -70^\circ\text{C}$ a causa dell'apparente perdita di analita a -20°C descritta in letteratura
 - ✓ l'effetto di multipli cicli di congelamento/scongelo sulle forme molecolari dell'albumina non è ancora del tutto compreso
- ✓ POST-ANALITICA
 - ✓ riportare SEMPRE il valore ACR
 - ✓ le concentrazioni di albumina in mg/L urina non sono di univoca interpretazione e NON dovrebbero essere riportate
- ✓ ANALITICA
 - ✓ raccomandazione \rightarrow CV <15%
 \rightarrow limite di rilevabilità ~ 2 mg/L



31/03/2010

U-albumina (albumina nelle urine)

Clinical Chemistry 55:1
24–38 (2009)



Table 2. Preexamination factors affecting urine albumin excretion.^a

| | Effect on urine albumin excretion | Consequences for urine albumin examination | References |
|--------------------------|-----------------------------------|---|------------|
| Exercise | Increased | Should not be performed after hard physical exercise (evidence is not fully congruent) | (12–22) |
| Fever | Increased | Should not be performed until 3 days after fever | (23–25) |
| Asymptomatic bacteriuria | None | Screening for asymptomatic bacteriuria is not necessary. | (26–28) |
| Posture (orthostasis) | Increased | An increased urine albumin excretion in a young or adolescent person should be repeated by examination of a first morning urine sample. | (29–33) |

^a The findings are based on PubMed searches performed by using the text words "urine albumin" or "microalbuminuria" or "microalbumin" in combinations with "exercise" or "fever" or "bacteriuria" or "urine tract infection", respectively. "Proteinuria" was used in combination with "orthostatic" or "postural". For all searches, "Related articles" and the reference list of the retrieved articles were reviewed.

31/03/2010

70

U-albumina (albumina nelle urine)

Clinical Chemistry 55:1
24–38 (2009)



PRATICHE PER LE QUALI **NON** ESISTE IL CONSENSO (1)

✓ TIPO di CAMPIONE/condizioni pre-analitiche

- ✓ influenza del tipo di contenitore utilizzato per la raccolta (legame alle pareti del contenitore)
- ✓ influenza del timing della raccolta (1°, 2°/spot, 24 ore) in rapporto alla variabilità biologica dell'analita
- ✓ influenza della contaminazione urinaria (sangue, liquido seminale o altro)
- ✓ differenti forme molecolari di albumina → definizione del misurando
- ✓ grado di degradazione nelle differenti condizioni di conservazione (legame ai cristalli, modificazioni legate alla temperatura)-
modificazioni della molecola per glicazione, frammentazione, alterazioni conformazionali → **albumina modificata NON è immunoreattiva**



31/03/2010

U-albumina (albumina nelle urine)

Clinical Chemistry 55:1
24–38 (2009)



PRATICHE PER LE QUALI **NON** ESISTE IL CONSENSO (2)

✓ CONDIZIONI ANALITICHE

- ✓ definizione delle necessità di TE per la misurazione dell'albumina
- ✓ sviluppo di un materiale di riferimento secondario per U-Albumina e definizione delle sue caratteristiche di commutabilità
- ✓ Standardizzazione della misura di U-Creatinina

✓ POST-ANALITICA

- ✓ differenti limiti decisionali per campioni random, 1° urine e altri tipi di raccolta standardizzata?
- ✓ differenti limiti decisionali per età, sesso e gruppo etnico? ACR varia in rapporto a questi parametri
- ✓ confusione a causa delle differenti unità di misura utilizzate (idealmente ISU): cut-off 30mg/g → 30µg/mg → 3.4mg/mmol → 3.4 g/mol
- ✓ il rischio di CKD e di malattia cardiovascolare è **funzione continua** della concentrazione di U-Albumina → differenti cut-off per differenti popolazioni
→ **significato clinico per ≤30mg/g**



31/03/2010

72

U-albumina (albumina nelle urine)

Clinical Chemistry 55:1
24–38 (2009)



PRATICHE PER LE QUALI **NON** ESISTE IL CONSENSO (3)

1. Espressione dei risultati: unità di misura

ADA Position statement (2004) e Clinical recommendations (2007)
Standard Italiani

| | mg/g | ug/mg | mg/mmol |
|-------------------------|--------|--------|----------|
| Normale | < 30 | < 30 | < 3.4 |
| Microalbuminuria | 30-299 | 30-299 | 3.4-33.9 |
| Macroalbuminuria | ≥ 300 | ≥ 300 | ≥ 34 |

31/03/20

73

U-albumina (albumina nelle urine)

Clinical Chemistry 55:1
24–38 (2009)



PRATICHE PER LE QUALI **NON** ESISTE IL CONSENSO (4)

ASSOCIAZIONE con il RISCHIO: VARIABILE CONTINUA:

*IN LETTERATURA ESISTE CRESCENTE EVIDENZA A DIMOSTRARE
CHE LE CONCENTRAZIONI DI U-ALBUMINA INFERIORI AL CUT-
OFF PER MICROALBUMINURIA PREDICONO IL RISCHIO NELLE
POPOLAZIONI A RISCHIO (diabete, ipertensione, cardiopatia) e
nella*

POPOLAZIONE GENERALE

31/03/2010

74

Anemia dell'insufficienza renale cronica. Introduzione



La maggior parte dei pazienti affetta da IRC presenta anemia usualmente di tipo normocitico e normocromico.

Circa il 28% dei pazienti in RRT hanno HCT < 30%

La definizione indica che lo stato anemico risulta direttamente dalla ridotta funzione endocrina e di filtro del rene.

Il rene è la principale sede di produzione di EPO



31/03/2010

75

Anemia dell'insufficienza renale cronica Introduzione (2)



La condizione anemica comporta numerose alterazioni fisiologiche:

- ridotto trasporto e liberazione dell'ossigeno a livello dei tessuti periferici
- riduzione della capacità di esercizio fisico
- aumentata eiezione cardiaca con ipertrofia ventricolare
- comparsa di angina ed insufficienza cardiaca congestizia

31/03/2010

76

Anemia dell'insufficienza renale cronica Introduzione (3)



La condizione anemica comporta numerose alterazioni fisiologiche:

- **ritardo della crescita somatica e ridotta performance intellettuale nei pazienti in età pediatrica**
- alterazione dei cicli mestruali
- alterazione della capacità di risposta immune
- riduzione della capacità sessuale maschile

31/03/2010

77

Anemia dell'insufficienza renale cronica Introduzione (4)



La correzione dello stato anemico, quindi, comporta:

- **la riduzione dell'ospedalizzazione**
- **la riduzione della morbidità e della mortalità**
- **il miglioramento della qualità di vita del paziente**



31/03/2010

78

Anemia dell'insufficienza renale cronica Patogenesi



- **RIDOTTA SECREZIONE DI ERITROPOIETINA (Epo) da parte dei reni → CAUSA PRINCIPALE**
- **Sostanze tossiche non eliminate dal sistema escretorio (?)**
 - attività inibitrice sia per eritropoiesi, sia per la sintesi dell'eme
- **ridotta sopravvivenza delle emazie in circolo:**
 - guanidina e molecole derivate (?)
 - alterazione della via dei pentoso fosfati (?)

31/03/2010

79

Anemia dell'insufficienza renale cronica/Resistenza a Epo Cause



- **CARENZA MARZIALE, causata da:**
 - RIPETUTI PRELIEVI EMATICI
 - PROCEDURE DI DIALISI (per perdita di sangue all'interno degli apparecchi per emodialisi)
 - **Emorragie gastrointestinali**, genitourinarie
 - **CARENZA MARZIALE di tipo "funzionale"** per ridotta **dismissione del metallo dai siti di deposito**

31/03/2010

80

Anemia dell'insufficienza renale cronica/Resistenza ad Epo Cause (2)



ALTRE POSSIBILI CAUSE, frequentemente

- **IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO**
 - effetto tossico diretto del PTH a carico dell'eritrone (?)
 - come conseguenza della aumentata fibrosi midollare
- **STATI INFIAMMATORI ACUTI E CRONICI (citochine inibitorie)**
- **CARENZA DI FOLATI e VITAMINA B12 (RARAMENTE)**
- **TERAPIA CON ACE INIBITORI**
- **DIALISI ISUFFICIENTE**
- **INTOSSICAZIONE DA ALLUMINIO in DIALISI (anemia microcitica)**

31/03/2010

81

Anemia dell'insufficienza renale cronica/Resistenza ad Epo

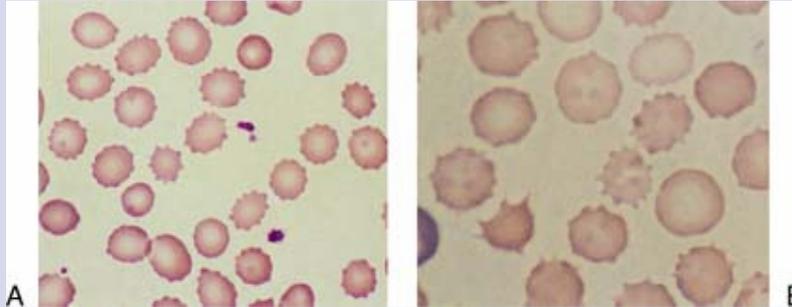


CARATTERISTICHE MORFOLOGICHE

- **Eritrociti generalmente normocitici e normocromici, occasionalmente lieve macrocitosi**
- **Morfologia RBC generalmente "normale", occasionalmente presenza di "burr cells"; frammenti eritrocitari, crenati**
- **Conta reticolocitaria nella norma; ↑ret/↑UREA**
- **Leucociti normali, puo' essere presente modesta leucocitosi con neutrofilia**
- **Piastrine quantitativamente normali, ma qualitativamente alterate con ridotta funzionalità di emostasi**

31/03/2010

82



31/03/2010

83



Anemia dell'insufficienza renale cronica. Terapia (1)

● Eritropoietina umana ricombinante (rHuEpo)

- Novel Erythropoietic Stimulating Factor ("NESP")-
anno 2001 (*)
- J&J Procrit™ , forma depot- anno 2002 (*)
- EPO Mimetic peptide 1(20 aa) (J&J- anno?) (*)
- EPO in somministrazione orale (EPO liposomiale) (**)

● Ferro (os/iv)

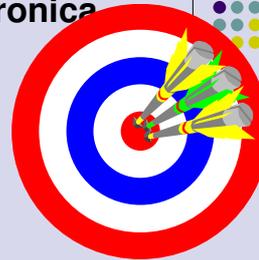
(*) da www.hdcn.com/ (**) Maitani, J Pharm Sci 1996

31/03/2010

84

Anemia dell'insufficienza renale cronica Terapia (2)

Obiettivo della correzione dell'anemia:



- **Linee guida SIN (2003):** Hb 11- 12 g/dL
da: www.sin-italia.org
- **Linee guida NKF-K/DOQI:** Hb 11- 12 g/dL (HCT 33-36%)

Linee Guida per il trattamento dell'anemia
nell'insufficienza renale cronica

31/03/2010

Coordinamento Generale Linee Guida SIN: G. Fuiano, C. Zoccali
Revisione 2003 Coordinatore: G. Triolo

85

Anemia dell'insufficienza renale cronica: work- up diagnostico (2)

Valutazione dello stato anemico mediante:

- esame emocromocitometrico (Hb/HCT), indici RBC
- conta reticolocitaria
- parametri del bilancio marziale
 - ferro plasmatico (sideremia)
 - capacità ferro- legante totale ("TIBC")
 - saturazione % della transferrina ("TSAT")
 - ferritina sierica
 - CRP
 - Recettore solubile della transferrina
- (ZnPP)

Questi esami dovrebbero essere eseguiti prima dell'inizio
della terapia con rHuEpo.

31/03/2010

86

Anemia dell'insufficienza renale cronica: work-up diagnostico (3)



Indagini complementari per una “eventuale” valutazione completa:

- dosaggio vitamina B12 e folati
- aptoglobina, test di Coombs, LDH e bilirubina
- PTH
- dosaggio alluminio plasmatico
- ricerca sangue occulto nelle feci (in presenza di carenza marziale)

**Il dosaggio della concentrazione di eritropoietina
non è utile.**

31/03/2010

87

Anemia dell'insufficienza renale cronica

Definizioni operative



**Carenza assoluta di ferro:
deplezione reale di ferro in
tutti i distretti.**

- **SIN:** TSAT < 15%,
ferritinemia < 12 ng/mL
- **NKF-K/DOQI:** TSAT < 20%,
ferritinemia < 100 ng/mL

31/03/2010

**Carenza funzionale di ferro:
carenza nelle sedi di utilizzo
con depositi normali/ elevati.**

- **SIN:** TSAT < 20%, ferritinemia
> 400 ng/mL
- **NKF-K/DOQI:** TSAT < 20%,
ferritinemia > 100 ng/mL

88

Anemia dell'insufficienza renale cronica Parametri biochimici



Sideremia (1)

- Rappresenta la quantità di ferro presente in circolo ed immediatamente disponibile per l'utilizzo da parte del midollo osseo emopoietico
- **Utilità clinica quasi nulla**, in relazione a:
 - elevata variabilità individuale, stimata pari al 26,5% (www.westgard.com), con conseguenti oscillazioni, anche in assenza di alterazioni del bilancio marziale, di TSAT comprese tra il 15 ed il 70% del valore medio giornaliero
 - i comuni metodi di dosaggio della sideremia risentono notevolmente dell'utilizzo di molti farmaci, tra i quali anche i preparati a base di ferro- conseguente "IPER-SATURAZIONE della transferrina"

31/03/2010

89

Anemia dell'insufficienza renale cronica Parametri biochimici



Sideremia (2)

Alcune osservazioni pratiche:

- la misurazione della sideremia per stimare la risposta alla terapia marziale può, in realtà, riflettere il rilascio in vitro di ferro farmacologico
- per assicurare che venga dosato solo il ferro biodisponibile, è necessario procedere all'esame dopo almeno due settimane dall'ultima somministrazione e.v. di ferro (SIN/NKF)
- notevole attenzione deve essere posta ad ogni variazione del metodo analitico impiegato ed alla valutazioni di dati forniti da laboratori differenti.

31/03/2010

90

Anemia dell'insufficienza renale cronica Parametri biochimici



TIBC

- rappresenta una misura indiretta della concentrazione della transferrina (Trf): in presenza di carenza marziale, la sintesi di Trf aumenta e la TIBC aumenta in parallelo
- la concentrazione di Trf risente di numerosi fattori:
 - diminuisce negli stati di malnutrizione
 - **risente degli stati infiammatori cronici, comportandosi come proteina NEGATIVA di fase acuta**

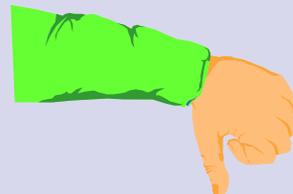
01/03/2010

91

Anemia dell'insufficienza renale cronica Parametri biochimici



TSAT



$$\text{TSAT} = (\text{sideremia} / \text{TIBC}) \times 100$$

In considerazione dei problemi riguardanti sia il numeratore, sia il denominatore dell'equazione di TSAT, appare evidente come questo parametro non possa essere del tutto accurato nel monitoraggio dei pazienti in IRC.

01/03/2010

92

Anemia dell'insufficienza renale cronica Parametri biochimici



TSAT

| | <u>Sensibilità</u> | <u>Specificità</u> |
|-------------------------------|--------------------|--------------------|
| • Kalantar, 1995 (TSAT < 20%) | 88% | 63% |
| • Fishbane, 1996 (TSAT < 21%) | 81% | 63% |
| • Mittman, 1997 (TSAT < 20%) | 50% | 60% |

SENSIBILITA' ragionevole/ SPECIFICITA' scarsa

31/03/2010

93

Anemia dell'insufficienza renale cronica Parametri biochimici



FERRITINA (1)

Rappresenta il principale complesso proteico di deposito
tessutale del ferro.

- una concentrazione < 30 ng/mL indica la probabile presenza di carenza marziale e costituisce il test non invasivo più accurato nei pazienti anemici non affetti da IRC.

31/03/2010

94

Anemia dell'insufficienza renale cronica Parametri biochimici



FERRITINA (2)

Nei soggetti anemici, affetti da IRC e sottoposti a terapia con Epo l'impiego della ferritina presenta importanti limitazioni:

- questo marcatore non è in grado di stimare il ferro immediatamente disponibile a livello del sito "funzionale" eritropoietico, ma solo l'entità del deposito corporeo. In terapia con Epo, quindi, la concentrazione di ferritina sierica sottostima i reali bisogni di ferro.

31/03/2010

95

Anemia dell'insufficienza renale cronica Parametri biochimici



FERRITINA (3)

- la ferritina è una **proteina POSITIVA di fase acuta** con conseguente aumento della sua concentrazione in presenza di stati flogistici cronici, indipendentemente dal bilancio marziale.

31/03/2010

96

Anemia dell'insufficienza renale cronica Parametri biochimici



FERRITINA (4)

Sensibilità Specificità

- Kalantar, 1995
(ferritina < 100 ng/mL) 48% 75%

La ridotta sensibilità del test impone molta cautela nella valutazione clinica dei dati per questo analita.

31/03/2010

97

Anemia dell'insufficienza renale cronica Parametri biochimici



RECETTORE SOLUBILE DELLA TRANSFERRINA (sTfR) (1)

- fornisce una stima dell'entità del compartimento eritroide
- appare aumentato sia nelle condizioni di accelerata eritropoiesi (Epo), sia nella carenza di ferro
- Punnonen (1997) indica nel rapporto tra sTfR e logaritmo della ferritina ("sTfR- F index") un utile parametro nella diagnosi degli stati carenziali
- Descritto come il marcatore piu' accurato nella identificazione della carenza di tipo funzionale

MA: analisi ROC e le statistiche cliniche indicano che sTRF-F ha maggiore accuratezza nella ID isolata rispetto a ID + APR ("Acute Phase Response") [Clin Chem 48: 1066; 2002]

31/03/2010

98

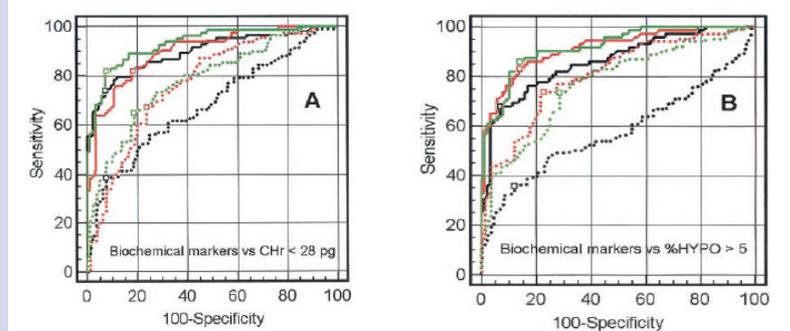


Fig. 4. ROC plots showing the ability of ferritin, sTfR, and the sTfR-F index to indicate functional ID in patients with and without APR. As references, Chr <28 pg (A) and HYPO >5% (B) were used. The *solid lines* represent patients without APR, and the *dotted lines* represent patients with APR (CRP >5 mg/L). The lines showing ferritin, sTfR, and sTfR-F index are *red, green, and black*, respectively. The ROC plots for female patients are presented. The AUCs for ROC curves and other test characteristics are listed in Table 4.

31/03/2010

99



Table 4. Characteristics of biochemical markers of iron metabolism in comparison with Chr <28 pg.^a

| Marker | | No Infection/Inflammation (CRP ≤ 5 mg/L) | | Infection/Inflammation (CRP > 5 mg/L) | |
|---------------------|------------------------|---|------------|--|------------|
| | | Men | Women | Men | Women |
| Ferritin | n | 62 | 83 | 93 | 109 |
| | Criterion ^b | ≤21.3 μg/L | ≤13.4 μg/L | ≤61.7 μg/L | ≤22.9 μg/L |
| | Sensitivity, % | 57.1 | 74.7 | 38.7 | 38.5 |
| | 95% CI ^c | 28.9-82.2 | 64.0-83.6 | 28.8-49.4 | 29.4-48.3 |
| | Specificity, % | 90.3 | 92.8 | 94.4 | 92.5 |
| | 95% CI | 80.1-93.6 | 84.9-97.3 | 86.2-98.4 | 84.4-97.2 |
| | AUC | 0.76 | 0.89 | 0.68 | 0.68 |
| | 95% CI | 0.65-0.85 | 0.84-0.94 | 0.60-0.75 | 0.61-0.74 |
| sTfR (Dade Behring) | n | 62 | 83 | 93 | 109 |
| | Criterion ^b | ≥2.0 mg/L | ≥1.7 mg/L | ≥1.5 mg/L | ≥1.8 mg/L |
| | Sensitivity, % | 78.6 | 83.1 | 67.7 | 67.9 |
| | 95% CI | 49.2-95.1 | 73.3-90.5 | 57.2-77.1 | 58.3-76.5 |
| | Specificity, % | 83.9 | 80.7 | 66.2 | 76.2 |
| | 95% CI | 72.3-92.0 | 70.6-88.6 | 54.0-77.0 | 65.4-85.0 |
| | AUC | 0.87 | 0.90 | 0.72 | 0.77 |
| | 95% CI | 0.77-0.93 | 0.84-0.94 | 0.64-0.78 | 0.70-0.83 |
| sTfR-F index | n | 62 | 83 | 93 | 109 |
| | Criterion ^b | >-1.6 | >-1.5 | >-0.80 | >-0.96 |
| | Sensitivity, % | 71.4 | 81.9 | 61.3 | 65.1 |
| | 95% CI | 41.9-91.4 | 71.9-89.5 | 50.6-71.2 | 55.4-74.0 |
| | Specificity, % | 95.2 | 92.8 | 76.1 | 81.3 |
| | 95% CI | 86.5-98.9 | 84.9-97.3 | 64.5-85.4 | 71.0-89.1 |
| | AUC | 0.88 | 0.93 | 0.74 | 0.78 |
| | 95% CI | 0.79-0.95 | 0.88-0.97 | 0.66-0.80 | 0.72-0.84 |
| PLR | 14.8 | 11.3 | 2.5 | 3.5 | |

^a Characteristics in comparison with Chr <28 pg and HYPO >5% are available as online data supplement (<https://www.clinchem.org/content/vol48/issue7/>).
^b Value corresponding with maximum sensitivity and specificity.
^c CI, confidence interval; PLR, positive likelihood ratio.

31/03/2010

100

Anemia dell'insufficienza renale cronica Parametri biochimici



Zinco protoporfirina eritrocitaria (ZnPP) (1)

- è un normale metabolita della via biosintetica dell'eme
- in presenza di carenza di ferro lo ione zinco diventa un substrato per l'enzima ferrochelatasi (chelazione dello ione ferroso nella molecola di protoporfirina) con aumentata produzione di ZnPP
- questa sostituzione metallica è un'alterazione molto precoce con rapida comparsa di ZnPP all'interno delle emazie circolanti
- migliore accuratezza diagnostica esprimendo il rapporto tra ZnPP ed eme ("ZnPP/H", in $\mu\text{mol/mol}$)

31/03/2010

101

Anemia dell'insufficienza renale cronica Parametri biochimici



(ZnPP) (2)

- In presenza di IRC i dati in letteratura riguardanti questo analita sono molto contrastanti.
 - Brugnara (2000) afferma che questo test è poco sensibile alle dinamiche modificazioni del comparto eritroide in quanto diventa patologico solo quando la maggior parte delle emazie è stata sostituita da eritrociti poveri di ferro e di più recente produzione
- ✓ **elevato costo e complessità di dosaggio**
- ✓ **impossibile impiego in routine come test di screening**

31/03/2010

102

Anemia dell'insufficienza renale cronica Parametri biochimici



Labbè (1999) indica le seguenti concentrazioni di cut-off di ZnPP/H in differenti situazioni cliniche:

- | | |
|--|---|
| • ZnPP/H < 60 $\mu\text{mol/mol}$ | adeguato bilancio Fe |
| • ZnPP/H 60-80 $\mu\text{mol/mol}$ | possibile carenza ferro possibile anemia stati infiammatori |
| • ZnPP/H >80 $\mu\text{mol/mol}$ ferritina <20 ng/mL | carenza assoluta di ferro |
| • ZnPP/H > 80 $\mu\text{mol/mol}$ ferritina > 200 ng/mL | anemia stati infiammatori altre cause di \downarrow utilizzo di Fe (ad esempio IRC) |

31/03/2010

103

Anemia dell'insufficienza renale cronica

Distinzione tra carenza funzionale di ferro e blocco infiammatorio



Queste due condizioni possono essere di difficile distinzione, in quanto entrambe sono caratterizzate biochimicamente da TSAT < 20% e ferritina > 100 ng/mL.

NKF-K/DOQI suggerisce un criterio di tipo "funzionale" per differenziare le due situazioni:

- somministrare ferro IV (50-125 mg) ogni settimana per 8-10 dosi
- in assenza di risposta eritropoietica (\uparrow reticolociti), è più probabile la presenza di blocco infiammatorio
- in questo caso è inutile somministrare ulteriore ferro

31/03/2010

104

Anemia dell'insufficienza renale cronica



- **l'utilizzo universale della terapia con Epo ha permesso la correzione dello stato anemico nella maggior parte dei pazienti affetti da IRC**
- **l'ottimale impiego della Epo richiede la disponibilità di adeguate scorte di ferro**
- **una condizione di carenza marziale deve essere evidenziata rapidamente ed accuratamente**

31/03/2010

105

Anemia dell'insufficienza renale cronica



- **Attualmente non esistono criteri di consenso univoci che definiscano sia l'esistenza di uno stato di carenza marziale, sia la necessità di iniziare e successivamente modificare la terapia marziale**
- **la correzione ottimale dell'anemia può essere facilitata da più specifiche linee guida in grado di individuare gli stati di carenza, soprattutto in relazione allo stimolo eritropoietico conseguente alla Epo**

31/03/2010

106

Anemia dell'insufficienza renale cronica



- studi comparsi in letteratura suggeriscono che il metodo ideale per la valutazione degli stati siderocarenti dovrebbe essere focalizzato su **particolari caratteristiche morfologiche** degli eritrociti e dei reticolociti
- questi studi indicano nella percentuale delle emazie ipocromiche (“%**IPO**”) e nel contenuto reticolocitario in emoglobina (“**CHR**”) parametri accurati

31/03/2010

107

Anemia dell'insufficienza renale cronica



- Questi indici cellulari riflettono, direttamente all'interno del compartimento eritropoietico, la disponibilità del metallo, la quale è in parte indipendente dal ferro presente in circolo e nei depositi organici
- questi parametri sembrano avere importanza nella modulazione della terapia con ferro e, quindi, del trattamento con Epo

31/03/2010

108

Anemia dell'insufficienza renale cronica



- **%IPO** rappresenta la percentuale di emazie con concentrazione cellulare di emoglobina inferiore a 28 g/dL
- è parametro direttamente misurato e derivato dall'analisi citometrica cellula per cellula
- è parametro facilmente disponibile, in modo totalmente automatico e facilmente standardizzabile, durante l'esecuzione dell'esame emocromocitometrico, contemporaneamente alla conta RBC, ad Hb e HCT

31/03/2010

109

Anemia dell'insufficienza renale cronica



In condizioni di normale bilancio marziale, meno del 2.5% delle emazie presentano questa caratteristica morfologica: si considera probabile l'esistenza di carenza marziale per %IPO > 10%

31/03/2010

110

Anemia dell'insufficienza renale cronica



- Il primo studio relativo all'utilizzo di %IPO nei pazienti affetti da IRC risale al 1992 (MacDougall, Br Med J)
- è uno studio multicentrico inglese riguardante 46 pazienti in terapia dialitica; %IPO presentava valore medio pari a 3.7% (\pm 4.1) prima della terapia con Epo, a 11.7% (\pm 10.3) a 4 settimane ed a 17.2% dopo 12 settimane di trattamento
- in 5 pazienti, dopo somministrazione di ferro, si osservava \downarrow di %IPO ed \uparrow di Hb
- l'Autore suggerisce che valori di %IPO > 10% sono in grado di predirre la risposta alla terapia con ferro IV
- mancanza di correlazione con ferritina, debole correlazione inversa con TSAT

31/03/2010

111

Anemia dell'insufficienza renale cronica



In Italia pochi Autori hanno trattato le problematiche relative all'utilizzo di %IPO.

- Canavese (Automated Blood Cytology, 2000) utilizza questo parametro nella diagnosi di carenza funzionale di ferro, suggerendo il seguente algoritmo diagnostico:

| | | |
|-------------|---------|-----------|
| ● Ferritina | | > 400 |
| ● TSAT | | \leq 20 |
| ● %IPO | | > 10 |
| ● HB | sessu M | < 15 |
| | sessu F | < 12 |

31/03/2010

112

Anemia dell'insufficienza renale cronica



- Fishbane (Kidney Int, 1997) indica una soddisfacente specificità (80%), ma una ridotta sensibilità (43%); l'Autore attribuisce tale comportamento alla lunga sopravvivenza delle emazie in circolo per cui il test integra informazioni riguardanti il bilancio marziale lungo un intervallo temporale troppo esteso ("HbA1C del bilancio marziale")
- Il test, quindi, non può evidenziare in modo sensibile l'insorgenza "acuta" di carenza marziale
- %IPO è una misura di concentrazione e, quindi, sensibile a numerosi fattori preanalitici (modalità prelievo, condizioni di trasporto e di conservazione, caratteristiche del campione)

31/03/2010

113

Anemia dell'insufficienza renale cronica



- %IPO aumentano anche in pazienti caratterizzati da un aumentato numero in circolo di reticolociti normali e di giovani emazie
- questa considerazione getta ombra sull'effettiva utilità di questo parametro

da Horl, Nephrol Dial Transplant, 1998 - citato da Brugnara, Blood, 2000

31/03/2010

114

Anemia dell'insufficienza renale cronica



Lo studio degli indici reticolocitari nei soggetti normali ha dimostrato che i reticolociti sono più grandi dei globuli rossi (MCV/MCVr, + 24.3% in media), hanno una concentrazione in emoglobina più bassa (CHCM/CHCMr, - 16.7% in media) ed un contenuto in emoglobina (CH/CHr) del tutto sovrapponibile

- VALORI di RIFERIMENTO

- Soggetti Sani: media 28.6 pg (DS 1.60)
- Carezza di Ferro: media 19.6 pg (DS 2.46)

da: D'Onofrio, Zini- Blood, 1995

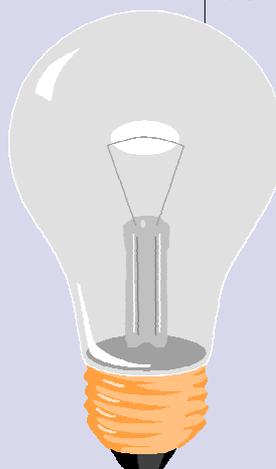
31/03/2010

115

Anemia dell'insufficienza renale cronica



- Il reticolocita è la prima forma di emazia ad entrare nel circolo periferico dove perde rapidamente mitocondri e ribosomi, giungendo a completa maturazione in circa 24 ore
- CHr ha caratteristiche che lo rendono teoricamente ideale per la valutazione del bilancio marziale nei pazienti con IRC



31/03/2010

116

Anemia dell'insufficienza renale cronica



- **CHr è una misura diretta della biodisponibilità di ferro a livello del midollo emopoietico**, ma, a differenza di %IPO, ne fornisce una stima molto precoce nel tempo e relativa alle 24 ore precedenti (**↑ della sensibilità**)
- è parametro facilmente disponibile e standardizzabile, a basso costo
- **non risente**, diversamente da %IPO, in modo importante dei fattori preanalitici che possono comportare perdita di acqua cellulare

31/03/2010

117

Anemia dell'insufficienza renale cronica



Fishbane (Kidney Int, 1997)

- confronto tra i “nuovi” parametri cellulari ed i marcatori biochimici consolidati in 167 pazienti affetti da IRC
- media di CHr nella popolazione studiata pari a 27.5 ± 2.8 pg
- **nella maggior parte dei pazienti CHr > CH**
- CHr e CH sono strettamente correlati ($R= 0.86$, $p < 0.0001$)

31/03/2010

118

Anemia dell'insufficienza renale cronica



Fishbane (Kidney Int, 1997)

- il 12.2% dei soggetti arruolati presenta rapporto CHr:CH invertito (cioè CH > CHr): questi pazienti erano caratterizzati da un recente incremento di dose di Epo, TSAT basso, ferritina normale o aumentata e HCT inferiore rispetto ai pazienti con CHr > CH
- **l'inversione di CHr: CH potrebbe rappresentare un'indicazione sensibile di un disturbo funzionale del metabolismo del ferro**

31/03/2010

119

Anemia dell'insufficienza renale cronica



Fishbane (Kidney Int, 1997): elementi importanti:

- valore di cut-off pari a 26 pg \Rightarrow sensibilità 100%, specificità 80%
- CHr è in grado di rispondere ad alterazioni "acute" del bilancio marziale
- **l'inversione del rapporto CHr: CH è precoce indicatore di sviluppo di carenza marziale funzionale \Rightarrow l'analisi contemporanea degli istogrammi CH e CHr consente di valutare precocemente la risposta alla terapia marziale (prima della crisi reticolocitaria)**

31/03/2010

120

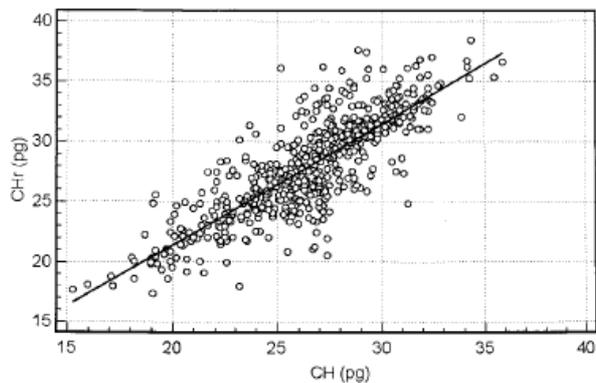


Fig. 1. Relationship between CH and CHr in 596 patients.
Equation for the line: $y = 5.3 + 0.888x$ ($r^2 = 0.680$).

Anemia dell'insufficienza renale cronica



Mittmann (Am J Kidney Dis, 1997)

- valori di CHr ottenuti: media 28.3 pg DS: 2.91
range: 19.06- 35.95 pg
- criterio "dinamico" di valutazione della risposta alle
terapia di supporto basato sull'osservazione
dell'incremento di CHr/Hb dopo somministrazione di
ferro destrano (500 mg IV) \Rightarrow 82% dei pazienti
rispondenti evidenziava in incremento di
CHr > 2 pg

Anemia dell'insufficienza renale cronica



Mittmann (Am J Kidney Dis, 1997)

| | | Sensibilità | Specificità |
|--------------|-------------------|-------------|-------------|
| • CHr basale | < 26 pg | 44% | 88% |
| | < 27 pg | 67% | 82% |
| | < 28 pg | 78% | 71% |
| • ↑ CHr | $\Delta > 2$ pg | 100% | 31% |
| | $\Delta > 2.5$ pg | 89% | 40% |
| | $\Delta > 3$ pg | 56% | 59% |

31/03/2010

123

Linee Guida per il trattamento dell'anemia nell'insufficienza renale cronica

Coordinamento Generale Linee Guida SIN: G. Fuiano, C. Zoccali
Revisione 2003 Coordinatore: G. Triolo

3.2 Indicatori dello stato del ferro

Raccomandazione (B)

Lo stato del ferro deve essere valutato con la ferritinemia e con gli indici della disponibilità marziale a livello del midollo (% degli eritrociti ipocromici o contenuto di emoglobina nei reticolociti) o, in alternativa a questi, con la TSAT.

3.3 Livelli-obiettivo degli indicatori

Raccomandazioni (B, C)

- Raggiungere e mantenere livelli di TSAT > 20% e ferritina > 100 µg/L prima di iniziare la terapia con epoetina e durante la sua prosecuzione (B).
- Considerare una % di eritrociti ipocromici > 6% come indice di carenza di ferro a livello midollare (B).
- Prima di dichiarare un paziente resistente alla ter

3.4 Monitorizzazione dello stato del ferro

Raccomandazioni (B, C)

- Determinare TSAT e ferritina e, se possibile, la % degli eritrociti ipocromici ogni mese nella fase di induzione della terapia con epoetina ed ogni 2-3 mesi nella fase di mantenimento (C).

31/03/2010

**ANEMIA NORMOCITICA
NORMOCROMICA
HYPO>5% in 13%**

**ANEMIA NORMOCITICA
NORMOCROMICA
HYPO>5% in 24%**



Clinical Chemistry 48, No. 7, 2002

1073

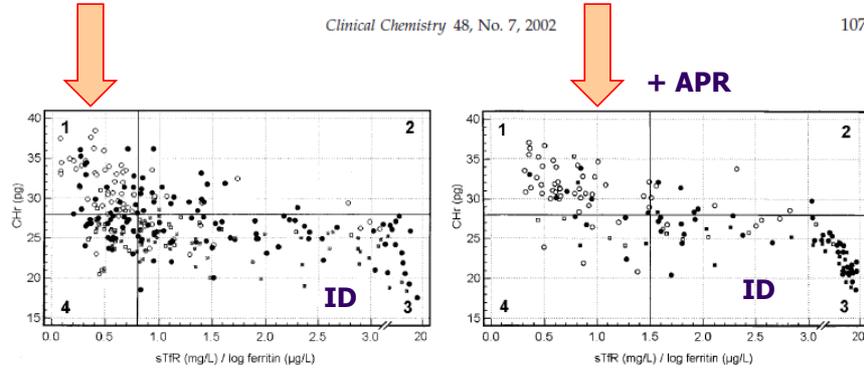


Fig. 5. Diagnostic plots for the identification of ID in anemic patients with (left) and without (right) APR. Data for 288 patients with APR and 154 patients without APR are presented. Data from the Dade Behring sTfR assay are shown. The sTfR-F indices separating patients in the iron-repleted state from those in the iron-depleted state are 0.8 in patients with APR (left) and 1.5 in those without (right). ○, HYPO <5%; ●, HYPO >5%; □, inverted Chr/CH ratio; ■, combination of HYPO >5% and inverted Chr/CH ratio.

432 pazienti CKD ± APR

31/03/2010

125

Clinical Chemistry 48:7
1066–1076 (2002)

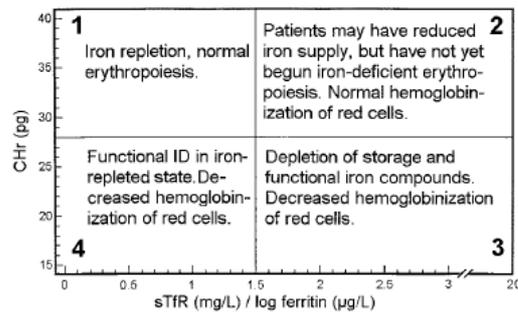


Fig. 6. Diagnostic plot indicating the correlation between the biochemically indicated iron supply for erythropoiesis and Chr and HYPO. Iron supply is depleted in cases where the sTfR-F index (x axis) is >1.5 in patients with CRP ≤5 mg/L and >0.8 in patients with CRP >5 mg/L. sTfR was measured with the Dade assay. The corresponding sTfR-F indices are 3.5 and 1.9 in the Nichols sTfR assay and 3.8 and 2.0 in the Roche assay. Chr <28 pg and HYPO >5% indicate functional ID.

31/03/2010

126

DANNO RENALE ACUTO ("AKI")



- AKI è acronimo di Danno Renale Acuto
- Sindrome clinica caratterizzata da rapida compromissione della funzione renale e da compromissione dell'omeostasi idro-elettrolitica e metabolica
- Frequente presenza di severe complicanze (edema polmonare, iperpotassiemia, acidosi)
- Necessità di supportare il paziente con trattamenti sostitutivi renali (RRT)
- **Elevata mortalità**

31/03/2010

127

DANNO RENALE ACUTO ("AKI") EPIDEMIOLOGIA



- AKI è complicanza in circa il 5-10% delle degenze cliniche totali e fino al **30-70%** di quelle presso reparti di terapia intensiva
- Incidenza in costante aumento
- Tasso di mortalità estremamente elevato **SEMPRE (>40%)**, pari al **50-70%** nei pazienti emodializzati,
- Il **25%** dei pazienti sopravvissuti sviluppa una condizione di insufficienza renale cronica
- **Fattori di rischio:** età e patologie concomitanti e preesistenti (pregressa CKD, cardiopatia, diabete, infezioni, shock a varia etiologia, insufficienza respiratoria, emorragie maggiori)
- **Fattori di rischio:** chirurgia maggiore (cardiochirurgia, soprattutto se con circolazione extracorporea) e l'impiego di mezzi di contrasto iodati
- **Rappresenta la patologia acuta più frequente in ospedale**

31/03/2010

128

DANNO RENALE ACUTO ("AKI") PATOGENESI



- **Cause PRE-RENALI** → acuta e severa riduzione delle condizioni pressorie sistemiche (shock) o interruzione del flusso ematico verso i reni
- **Cause INTRA-RENALI** → danno diretto a carico del tessuto renale (flogosi, infezione, tossine, farmaci, mezzi di contrasto)
- **Cause POST-RENALI** → acuta interruzione del flusso urinario (patologie prostatiche, calcoli urinari, neoplasie vescicali, traumi)

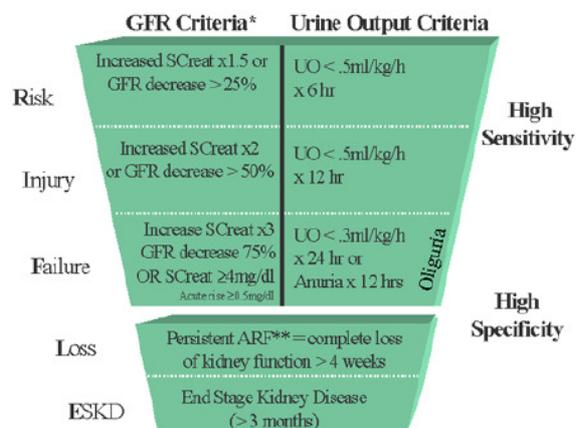
31/03/2010

129

DANNO RENALE ACUTO ("AKI") DIAGNOSI – CRITERI RIFLE



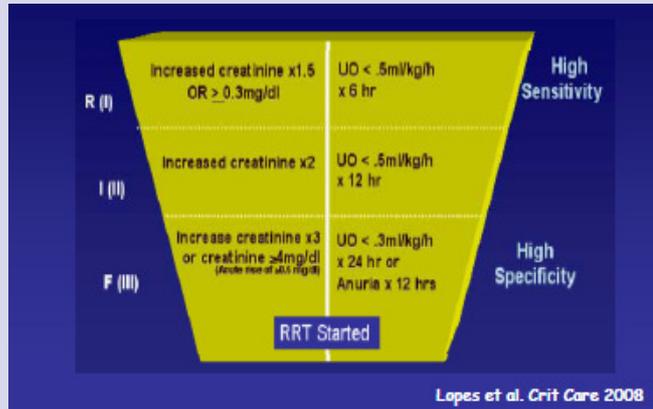
Figure 1



31/03/2010

130

DANNO RENALE ACUTO ("AKI") DIAGNOSI – CRITERI AKIN



31/03/2010

131

DANNO RENALE ACUTO ("AKI") DIAGNOSI – CRITERI DIAGNOSTICI



Table 1. RIFLE and AKIN criteria for diagnosis of AKI

| RIFLE criteria | | |
|---------------------|---|---|
| Class | GFR criteria | Urine output criteria |
| Risk | Increased creatinine $\times 1.5$ or GFR decrease $>25\%$ | Urine output <0.5 ml/kg/h $\times 6$ h |
| Injury | Increased creatinine $\times 2$ or GFR decrease $>50\%$ | Urine output <0.5 ml/kg/h $\times 12$ h |
| Failure | Increased creatinine $\times 3$ or GFR decrease $>75\%$ or creatinine ≥ 4 mg/dl (acute rise of ≥ 0.5 mg/dl) | Urine output <0.3 ml/kg/h $\times 24$ h or anuria $\times 12$ h |
| Loss | Persistent AKI = complete loss of renal function >4 weeks | |
| ESKD | End-stage kidney disease >3 months | |
| AKIN classification | | |
| Stage | Serum creatinine criteria | Urine output criteria |
| 1 | Increase in serum creatinine of ≥ 0.3 mg/dl or increase to ≥ 150 to 200% from baseline | Urine output <0.5 ml/kg/h $\times 6$ h |
| 2 | Increase in serum creatinine to >200 to 300% from baseline | Urine output <0.5 ml/kg/h $\times 12$ h |
| 3 | Increase in serum creatinine to $>300\%$ from baseline (or serum creatinine of ≥ 4.0 mg/dl with an acute increase of at least 0.5 mg/dl) | Urine output <0.3 ml/kg/h $\times 24$ h or anuria $\times 12$ h |

RIFLE = Risk-Injury-Failure-Loss-End-stage kidney disease; AKIN = Acute Kidney Injury Network; GFR = glomerular filtration rate; AKI = acute kidney injury.

31/03/2010

132

DANNO RENALE ACUTO ("AKI") L'IMPORTANZA di una DIAGNOSI PRECOCE



- La creatinina rappresenta ancora oggi il gold standard nella diagnosi di AKI, **MA** presenta notevoli limitazioni: età, etnia, dieta massa e catabolismo muscolare, farmaci, condizioni di idratazione e **STEADY STATE in AKI (→ tardivo incremento della sua concentrazione):**

Now that we have RIFLE we may speculate that AKI can be diagnosed much earlier than in the past identifying a specific category such as risk, injury or failure. Such definitions suggest that in some cases, the AKI process has begun much earlier than can be detected by the rise in serum creatinine. Creatinine is a reliable marker of kidney function but its constant and slow production makes its rise small and late in the case of an acute injury. There remains a need for a much earlier marker in order to diagnose AKI as soon as possible.

31/03/20

Critical Care 2007, 11:173 (doi:10.1186/cc6162)

133

DANNO RENALE ACUTO ("AKI") L'IMPORTANZA di una DIAGNOSI PRECOCE

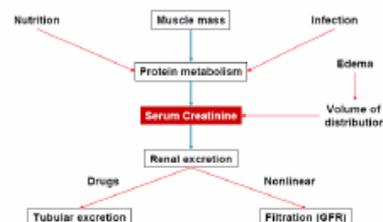


| Increase in sCr | Mortality (odds ratio)* | AUC* | Increase in total cost per patient (USD) |
|----------------------------|-------------------------|------|--|
| 0.3 mg/dL (26.2 umol/L) | 4.1 (3.1 – 5.5) | 0.84 | \$4,886 |
| 0.5 mg/dL (44 umol/L) | 6.5 (5.0 – 8.5) | 0.86 | \$7,499 |
| 1.0 mg/dL (88.4 umol/L) | 9.7 (7.1 – 13.2) | 0.84 | \$13,200 |
| 2.0 mg/dL (177 umol/L) | 16.4 (10.3 – 26) | 0.83 | \$22,023 |

Himmelfarb et al. Kidney Int 2007

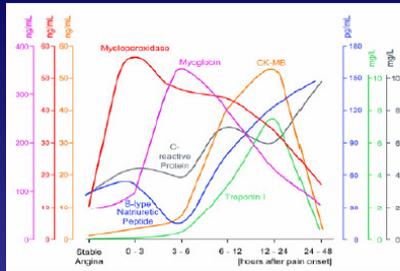
31/03/2010

Serum creatinine and GFR in AKI



134

DANNO RENALE ACUTO ("AKI") L'IMPORTANZA di una DIAGNOSI PRECOCE



| | EVOLUTION IN DIAGNOSIS OF AMI | EVOLUTION IN DIAGNOSIS OF AKI |
|--------|-------------------------------|-------------------------------|
| 1950's | WBC count | Change in serum creatinine |
| 1960's | LDH | |
| 1970's | CPK | ↓ |
| 1980's | CK-MB | |
| 1990's | Troponin-T | |
| 2000 | Troponin-I | |
| | | Change in serum creatinine |

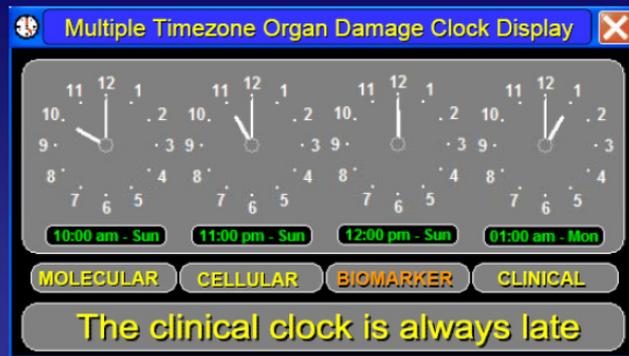
Star et al. Kidney Int 1998

31/03/2010

TROPONINA RENALE !!

135

DANNO RENALE ACUTO ("AKI") L'IMPORTANZA di una DIAGNOSI PRECOCE



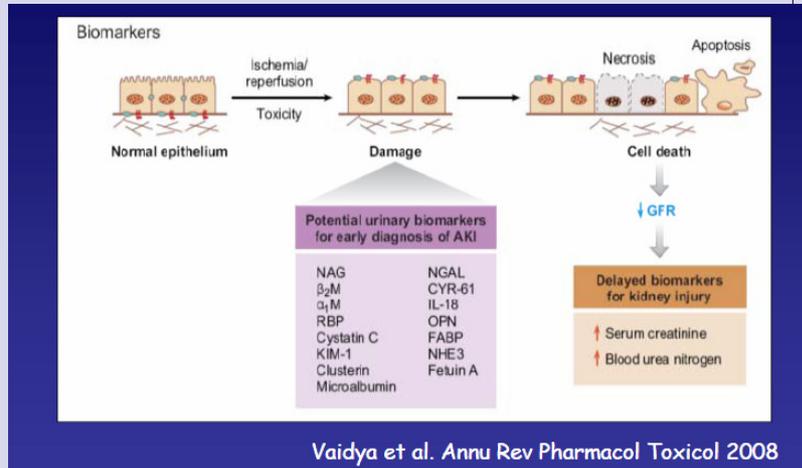
- Le manifestazioni cliniche di un danno renale acuto (aumento creatinina, contrazione diuresi) si manifestano **molte ore** dopo il danno molecolare.
- L'esigenza di disporre di **nuovi biomarcatori** che evidenzino la minaccia di AKI ben prima dell'aumento della creatininemia appare quindi imperativa.

31/03/2010

TROPONINA RENALE !!

136

DANNO RENALE ACUTO ("AKI") L'IMPORTANZA di una DIAGNOSI PRECOCE



31/03/2010

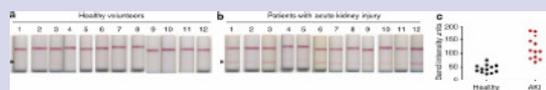
TROPONINA RENALE !!

137

DANNO RENALE ACUTO ("AKI") L'IMPORTANZA di una DIAGNOSI PRECOCE KIM-1 ("Kidney Injury Molecule 1")



- Glicoproteina di membrana sintetizzata solo dalle cellule epiteliali tubulari renali. Ectodominio rilasciato nelle urine in seguito a danno.
- Minimamente espressa dal rene sano → il suo incremento nelle urine appare essere sensibile e specifico per AKI
- Incrementi NON specifici per AKI sono descritti in caso di rene policistico e nelle neoplasie renali
- Disponibile anche con tecnologia POCT con risultato rapido semiquantitativo



31/03/2010

Bonventre- Kidney Int 2009

138

DANNO RENALE ACUTO ("AKI") L'IMPORTANZA di una DIAGNOSI PRECOCE INTERLEUCHINA 18 (IL-18)



- Citochina pro-infiammatoria indotta e catabolizzata dal tubulo renale prossimale
- Rilevabile a basse concentrazioni nelle urine e sangue di soggetti sani
- Incrementi importanti e NON specifici per AKI sono descritti in corso di malattie infiammatorie
- Nei pazienti che svilupperanno AKI, i livelli di IL-18 si elevano precocemente, già dopo 6 ore dall'insulto iniziale

31/03/2010

Washburne – Nephrol Dial Transplant 2007

139

DANNO RENALE ACUTO ("AKI") L'IMPORTANZA di una DIAGNOSI PRECOCE NGAL (Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin)



- Lipocalina legata all'enzima gelatinasi dei granuli azzurrofilari dei neutrofili; PM = 25 kD
- Gene e proteina up-regolati nell'epitelio del tubulo renale in seguito a **vari tipi di insulto** (infezione, ischemia, farmaci, tossine...)
- Ricontrato solo in tracce nelle urine (5 ng/mL circa) e nel circolo periferico (50 ng/mL circa) **di soggetti sani**

31/03/2010

140

DANNO RENALE ACUTO ("AKI") L'IMPORTANZA di una DIAGNOSI PRECOCE NGAL (Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin)



Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery

Jaya Mishra*, Catherine Dent*, Ridwan Tarabishi*, Mark M Mitsnefes, Qing Ma, Caitlin Kelly, Stacey M Ruff, Kamyar Zahedi, Mingyuan Shao, Judy Bean, Kiyoshi Mori, Jonathan Barasch, Prasad Devarajan

Lancet 2005; 365: 1231-38

See Comment page 1205

*These authors contributed

- 71 pazienti pediatrici in cardiocirurgia maggiore
- Misura basale e seriatà di NGAL in siero ed urina
- Prelievo ematico + urina basali dopo 2 ore dall'intervento
- Outcome primario AKI (\uparrow creatinina ematica > 50%)

31/03/2010

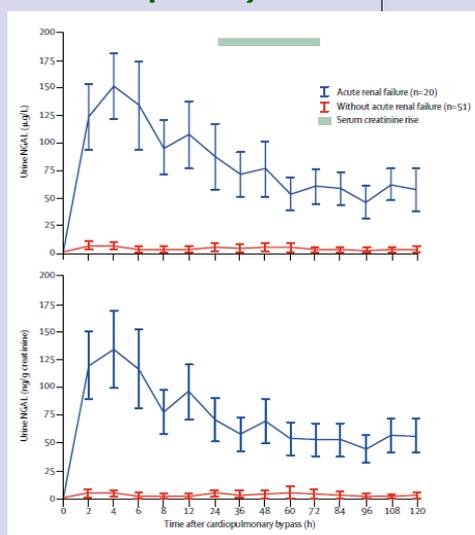
141

DANNO RENALE ACUTO ("AKI") L'IMPORTANZA di una DIAGNOSI PRECOCE NGAL (Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin)



- Aumento sensibile delle concentrazioni ematiche ed urinarie solo nei pazienti che hanno sviluppato AKI

- La diagnosi di AKI basata sulla creatinina poteva essere effettuata solo 24-30 ore dopo il danno scatenante



31/03/2010

DANNO RENALE ACUTO ("AKI") L'IMPORTANZA di una DIAGNOSI PRECOCE NGAL (Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin)

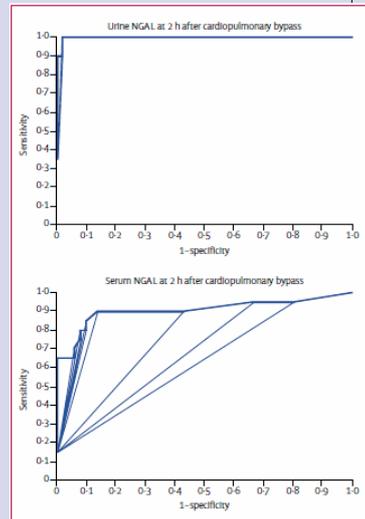
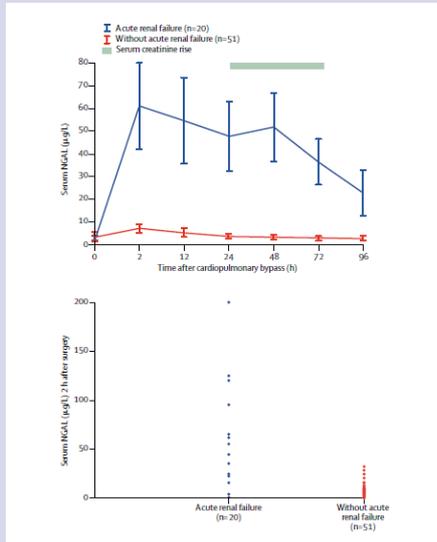


Figure 4: ROC curve analysis

143

DANNO RENALE ACUTO ("AKI") L'IMPORTANZA di una DIAGNOSI PRECOCE NGAL (Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin)



| | Sensitivity | Specificity | Positive predictive value | Negative predictive value |
|-----------------------------------|-------------|-------------|---------------------------|---------------------------|
| Cutoffs for 2-h urine NGAL | | | | |
| 25 µg/L | 1.00 | 0.98 | 0.95 | 1.00 |
| 50 µg/L | 1.00 | 0.98 | 0.95 | 1.00 |
| 80 µg/L | 0.90 | 1.00 | 1.00 | 0.96 |
| 100 µg/L | 0.70 | 1.00 | 1.00 | 0.89 |
| Cutoffs for 4-h urine NGAL | | | | |
| 25 µg/L | 1.00 | 0.96 | 0.91 | 1.00 |
| 50 µg/L | 0.95 | 1.00 | 0.95 | 0.98 |
| 80 µg/L | 0.70 | 1.00 | 1.00 | 0.89 |
| 100 µg/L | 0.65 | 1.00 | 1.00 | 0.88 |
| Cutoffs for 2-h serum NGAL | | | | |
| 25 µg/L | 0.70 | 0.94 | 0.82 | 0.89 |
| 50 µg/L | 0.50 | 1.00 | 1.00 | 0.84 |
| 80 µg/L | 0.20 | 1.00 | 1.00 | 0.76 |

Table 2: NGAL test characteristics at different cutoff values

31/03/2010

144

DANNO RENALE ACUTO ("AKI")
L'IMPORTANZA di una DIAGNOSI PRECOCE
NGAL (Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin)



- In CPB (cardiopulmonary bypass), pazienti adulti
- Nei pazienti pediatrici ed adulti critici
- In nefropatia da contrasto
- In nefrite da LES
- In trapianto renale

31/03/2010

145