



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founder:

- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Editor's Commentary

M. Kolesnyk, N. Stepanova

doi: 10.31450/ukrjnd.2(82).2024.01

Editorial: The evolution of glomerular filtration rate estimation: Embracing the new EKFC equation

State Institution "O.O. Shalimov National Scientific Center of Surgery and Transplantology of the National Academy of Medical Science of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Citation:

Kolesnyk M., Stepanova N. Editorial: The evolution of GFR estimation: Embracing the new EKFC equation. Ukr J Nephrol Dial. 2024;2(82):3-6. doi: 10.31450/ukrjnd.2(82).2024.01.

Addressing the accurate staging of chronic kidney disease (CKD) represents a formidable challenge worldwide, resonating deeply within Ukraine's healthcare landscape. The intricacies of estimating CKD stages often result in the dilemma of its under- or overestimation, magnifying the urgency for precise assessment methods [1, 2]. The estimation of glomerular filtration rate (GFR) is a cornerstone in the assessment of kidney function, guiding diagnosis, management, and therapeutic decisions in patients with kidney disease. Traditional approaches, such as the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation, though widely utilized, grapple with inherent limitations, potentially compromising diagnostic accuracy [3]. To confront this critical issue, the European Kidney Function Consortium (EKFC) has introduced new equations for GFR estimation using both creatinine and cystatin C, which promise to enhance the precision and applicability of kidney function assessment. Moreover, a recent KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease has recommended using the combination of creatinine and cystatin C (creatinine and cystatin C-based estimated glomerular filtration rate [eGFR_{cr-cys}]) for assessment GFR category (1B) [4]. However, the successful integration of the EKFC equation into clinical practice necessitates widespread awareness and adoption among healthcare professionals. This editorial aims to introduce the Ukrainian nephrology community, as well as a broad readership of the journal, to this innovative approach to kidney health assessment.

Article history:

Received February 17, 2024

*Received in revised form
March 09, 2024*

Accepted March 10, 2024

The limitations of creatinine-based GFR estimation. Serum creatinine, a byproduct of muscle metabolism, has been the backbone of GFR estimation for decades. However, its utility is marred by significant limitations. Creatinine production varies with muscle mass, diet, and other physiological processes, leading to inaccuracies in GFR estimation, especially in individuals with atypical body compositions or dietary habits [5, 6]. Creatinine-based GFR estimation can also be less accurate in specific populations, such as the elderly, individuals with extreme body compositions, and those with acute kidney injury [3]. In these cases, the equations may not accurately reflect kidney function, leading to potential misclassification of CKD stages. Moreover, creatinine clearance exceeds GFR because creatinine is not only filtered by the glomeruli but also secreted by the proximal tubule. This can lead to an overestimation of GFR. Conversely, in conditions where muscle mass is reduced, such as in elderly or malnourished individuals, GFR may be underestimated [3, 5]. Lastly, some medications can inhibit tubular secretion of creatinine, thereby increasing serum creatinine levels without a corresponding decrease in GFR, leading to an overestimation of CKD severity [7].

The role of cystatin C in enhancing GFR estimation. Cystatin C, a low molecular weight protein produced at a constant rate by all nucleated cells, offers a promising alternative or complementary biomarker for GFR estimation [8]. One of the key advantages of cystatin C is its independence from muscle mass, making it particularly valuable in populations where muscle mass may vary significantly, such as the elderly, individuals with malnutrition, or those with muscle wasting conditions [9]. This independence from muscle mass confers cystatin C with greater accuracy in estimating GFR, especially in patients with early-stage kidney disease where changes in muscle mass may not yet significantly

affect creatinine levels [8, 9]. Studies have demonstrated that cystatin C has a higher diagnostic sensitivity for abnormal GFR compared to creatinine [10]. This means that cystatin C is more likely to identify patients with reduced kidney function.

Introducing the EKFC equation. The EKFC has developed a new equation that incorporates both serum creatinine and cystatin C levels, aiming to overcome the limitations of previous formulas. This innovative approach is grounded in extensive research and validation across various populations [11–13]. The EKFC equation is race- and sex-free, addressing ethical concerns associated with previous equations and promoting a more inclusive and equitable assessment of kidney function. By combining both markers, the EKFC equation offers a more reliable estimate of GFR, particularly in individuals where discrepancies between creatinine-based and cystatin C-based estimates exist. This approach aligns with the principles of personalized medicine, emphasizing tailored healthcare interventions based on individual patient characteristics.

However, the successful integration of the EKFC equation into clinical practice requires widespread awareness and adoption among healthcare profession-

als. To facilitate this, the EKFC has made a **calculator available online at ekfccalculator.pages.dev**, and there are ongoing efforts to develop additional tools to improve the implementation of these equations. These tools are crucial for enabling healthcare providers to easily apply the EKFC equation in their clinical practice, ensuring that patients benefit from the most accurate and equitable assessment of kidney function available.

In conclusion, the development of the EKFC equation marks a pivotal moment in the evolution of GFR estimation. As the medical community continues to embrace the EKFC equation, it is crucial to familiarize healthcare providers with its application and implications. We sincerely believe that the evidence, as outlined above, and this editorial support the widespread adoption of the EKFC eGFR equations in Ukraine.

Key words: Chronic kidney disease, glomerular filtration rate, European Kidney Function Consortium, equation.

Conflict of interest statement. The authors declare no competing interest.

Authors' contributions. Both authors made equal contributions to this editorial.

© M. Kolesnyk, N. Stepanova, 2024.

Correspondence should be addressed to Mykola Kolesnyk: director@inephrology.kiev.ua



© Колесник М. О., Степанова Н. М., 2024

УДК: 616.61-008.6-003.2

М. Колесник, Н. Степанова

Редакційна інформація: еволюція оцінки швидкості клубочкової фільтрації, – нова формула EKFC

Державна установа “Національний науковий центр хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України», Київ, Україна

Досконале визначення стадії хронічної хвороби нирок (ХНН) є серйозною проблемою як у світі загалом, так і в закладах охорони здоров'я України зокрема. Складність оцінки стадії ХНН часто призводить до гіпо- чи гіпердіагностики, посилюючи необхідність більш точних методів визначення ШКФ [1, 2]. Оцінка ШКФ є наріжним каменем оцінки функції нирок, діагностики та лікування пацієнтів з захворюваннями нирок. Традиційні підходи, такі як формула Chronic Kidney Disease

Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), хоча й широко використовується, має обмеження, які призводять до зниження точності визначення стадії ХНН [3]. Нещодавно, European Kidney Function Consortium (EKFC) представив нову формулу для оцінки ШКФ з використанням як креатиніну, так і цистатину С, яка підвищує точність оцінки функції нирок. Більше того, KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline з діагностики та лікування ХНН рекомендує використовувати комбінацію креатиніну та цистатину С (розрахована швидкість клубочкової фільтрації на основі креатиніну та цистатину С [eGFR_{cr-cys}]) для оцінки категорії ШКФ (1В) [4]. Однак успішна інтеграція нової формули EKFC у клінічну практику вимагає усвідомлення необхідності її прийняття медичними працівниками. Ця редакційна стаття має на меті ознайомити україн-

Mykola Kolesnyk
director@inephrology.kiev.ua

ську нефрологічну спільноту, а також широку аудиторію читачів журналу з цим інноваційним підходом оцінки функції нирок.

Обмеження оцінки ШКФ на основі креатиніну. Сироватковий креатинін, побічний продукт м'язового метаболізму, протягом десятиліть був основою оцінки ШКФ. Проте, утворення креатиніну змінюється залежно від м'язової маси, дієти та інших фізіологічних процесів, що призводить до неточностей оцінки ШКФ, особливо в осіб з нетиповими структурою тіла (наприклад ампутувана нижня кінцівка) або харчовими звичками [5, 6]. Оцінка ШКФ на основі креатиніну також може бути менш точною у осіб певних популяцій, таких як люди похилого віку, особи з екстремальним складом тіла або хворі з гострим ураженням нирок [3]. В таких випадках формула СКД-ЕРІ може неточно відображати функцію нирок, що призводить до потенційно неправильної класифікації стадії ХХН. Крім того, кліренс креатиніну перевищує ШКФ, оскільки креатинін фільтрується не тільки клубочками, але також секретується проксимальними канальцями, що може призводити до завищення ШКФ. І, навпаки, в умовах, коли м'язова маса зменшена, наприклад у людей похилого віку або людей з харчовою недостатністю, ШКФ, розрахована на основі креатиніну, може бути хибно-заниженою [3, 5]. Насамкінець, деякі лікарські засоби можуть пригнічувати канальцеву секрецію креатиніну, таким чином підвищуючи рівень креатиніну в сироватці без відповідного зниження ШКФ, що призводить до переоцінки тяжкості ХХН [7].

Роль цистатину С у покращенні оцінки ШКФ. Цистатин С, білок з низькою молекулярною масою, який з постійною швидкістю продукується усіма ядромісткими клітинами і є альтернативою або додатковим біомаркером ШКФ [8]. Однією з ключових переваг цистатину С є його незалежність від м'язової маси, що надає перевагу його застосуванню у людей похилого віку або з недостатністю харчування [9]. Ця незалежність цистатину С від м'язової маси забезпечує більшу точність ШКФ у пацієнтів із ранньою стадією ХХН, оскільки зміни м'язової маси можуть ще суттєво не впливати на рівень креатиніну [8, 9]. Дослідження продемонстрували, що цистатин С має вищу діагностичну

чутливість для ШКФ порівняно з креатиніном [10]. Це означає, що цистатин С з більшою ймовірністю визначить пацієнтів зі зниженою функцією нирок.

Впровадження формули ЕКФС. За для усунення обмежень попередніх рівнянь на основі креатиніну, ЕКФС розробив нову формулу, яка включає концентрації креатиніну та цистатину С сироватки крові. Цей інноваційний підхід ґрунтується на масштабних дослідженнях різних груп населення [11–13]. Формула ЕКФС не залежить від раси та статі, вирішує етичні проблеми, пов'язані з попередніми рівняннями, і сприяє більш комплексній та точній оцінці функції нирок. Поєднуючи обидва маркери, формула ЕКФС пропонує більш надійну оцінку ШКФ, особливо у осіб з суттєвими розбіжностями між оцінками на основі креатиніну та цистатину С. Цей підхід узгоджується з принципами персоналізованої медицини, наголошуючи на індивідуальних медичних втручаннях на основі особливостей конкретного пацієнта.

Однак успішна інтеграція формули ЕКФС у клінічну практику вимагає широкого усвідомлення необхідності її прийняття медичними працівниками. З цією метою, ЕКФС розробив **онлайн-калькулятор, доступний за цим посиланням ekfccalculator.pages.dev**. Зусилля з розробки додаткових інструментів для покращення реалізації цього рівняння тривають. Такі інструменти мають вирішальне значення для того, щоб медичні працівники могли легко застосовувати формулу ЕКФС у клінічній практиці, гарантуючи, що пацієнти отримають найточнішу оцінку функції нирок.

Таким чином, розробка рівняння ЕКФС знаменує собою ключовий момент в еволюції оцінки ШКФ. Оскільки медичне співтовариство тільки розпочинає впровадження формули ЕКФС в медичну практику, вкрай важливо ознайомити лікарів з можливістю застосування ЕКФС ШКФ.

Ми щиро віримо, що докази зазначені вище і ця редакційна інформація сприятимуть широкому впровадженню формули ЕКФС ШКФ в Україні.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, швидкість клубочкової фільтрації, Європейський консорціум функції нирок, рівняння.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конкуруючих інтересів.

References (Література):

1. De Broe ME, Gharbi MB, Zamd M, Elseviers M. Why overestimate or underestimate chronic kidney disease when correct estimation is possible? *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(suppl_2):ii136-ii141. doi: 10.1093/ndt/gfw267.
2. Kolesnyk M, Stepanova N, Dudar I, Bagdasarova I, Fomina S. Nephrology in Ukraine. In: Moura-Neto, J.A., Divino-Filho, J.C., Ronco, C. (eds) *Nephrology Worldwide*. Springer, Cham; 2021. p. 675–685. doi: 10.1007/978-3-030-56890-0_50.
3. Ebert N, Bevc S, Bökenkamp A, Gaillard F, Hornum M, Jager KJ, et al. Assessment of kidney function: clinical indications for measured GFR. *Clin Kidney J*. 2021;14(8):1861–1870. doi: 10.1093/ckj/sfab042.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024;105(4S):S117–S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018.

5. *Boima V.* Creatinine based equations and glomerular filtration rate: interpretation and clinical relevance. *Ghana Med J.* 2016;50(3):119-121.
6. *Delanaye P, Cavalier E, Pottel H.* Serum Creatinine: Not So Simple! *Nephron.* 2017;136(4):302-308. doi: 10.1159/000469669.
7. *Samra M, Abcar AC.* False estimates of elevated creatinine. *Perm J.* 2012;16(2):51-2. doi: 10.7812/tpp/11-121.
8. *Ferguson TW, Komenda P, Tangri N.* Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015 May;24(3):295-300. doi: 10.1097/MNH.0000000000000115.
9. *Yim J, Son NH, Kim KM, Yoon D, Cho Y, Kyong T, et al.* Establishment of muscle mass-based indications for the cystatin C test in renal function evaluation. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:1021936. doi: 10.3389/fmed.2022.1021936.
10. *Delanaye P, Pottel H, Cavalier E, Flamant M, Stehlé T, Mariat C.* Diagnostic standard: assessing glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;gfd241. doi: 10.1093/ndt/gfad241. Epub ahead of print.
11. *Ma Y, Wei L, Yong Z, Yu Y, Chen Y, Zhu B, et al.* Validation of the European Kidney Function Consortium Equation in Chinese Adult Population: An Equation Standing on the Shoulders of Predecessors. *Nephron.* 2024;148(2):63-73. doi: 10.1159/000531030.
12. *Lees JS, Rutherford E, Stevens KI, Chen DC, Scherzer R, Estrella MM, et al.* Assessment of Cystatin C Level for Risk Stratification in Adults With Chronic Kidney Disease. *JAMA Netw Open.* 2022;5(10):e2238300. doi: 10.1001/jamanet-workopen.2022.38300.
13. *Pottel H, Björk J, Rule AD, Ebert N, Eriksen BO, Dubourg L, et al.* Cystatin C-Based Equation to Estimate GFR without the Inclusion of Race and Sex. *N Engl J Med.* 2023 Jan 26;388(4):333-343. doi: 10.1056/NEJMoa2203769.