

Περιεχόμενα

- ΜΕΘΟΔΟΙ
ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΤΗΣ
ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ
ΔΙΗΘΗΣΗΣ -
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΚΑΙ
ΑΝΑΚΡΙΒΕΙΣ
- ΔΙΕΘΝΗΣ ΗΜΕΡΑ
ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΑΣΘΕΝΩΝ

Συντακτική Επιτροπή

ΑΝΔΡ. ΓΡΗΓΟΡΑΤΟΥ

ΕΥΗ ΚΩΝΣΤΑ

ΑΓΓΕΛ. ΜΕΛΠΙΔΟΥ

ΜΑΡΙΛ. ΣΤΑΜΟΥΛΗ



ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΔΕΛΤΙΟ 55 – ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2025

Αγαπητοί Συνάδελφοι

Ελπίζω να περάσατε ξεκούραστες διακοπές και να απολαύσατε ωραίες καλοκαιρινές στιγμές. Για τους περισσότερους από εμάς οι διακοπές έχουν τελειώσει και έχουμε ήδη μπει στους ρυθμούς και τις απαιτήσεις του φθινοπώρου.

Στις 17 Σεπτεμβρίου γιορτάζεται η Διεθνής Ημέρα Ασφάλειας των Ασθενών. Σε αυτά τα πλαίσια το τεύχος Σεπτεμβρίου του Ενημερωτικού Δελτίου περιλαμβάνει ένα εμπειρισταωμένο άρθρο από τον εξαιρετικό συνάδελφο Κωνσταντίνο Μακρή, αφιερωμένο στις Μεθόδους Προσδιορισμού του Ρυθμού Σπειραματικής Διήθησης. Η Χρόνια Νεφρική Νόσος είναι μια από τις σημαντικότερες αιτίες αυξημένης νοσηρότητας και θνητότητας, με περίπου 1,2 εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως να αποδίδονται σε αυτή. Ο επιπολασμός της παγκοσμίως εκτιμάται ότι είναι περίπου στο 10% του γενικού πληθυσμού. Ο Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης συνιστά ένα κρίσιμο δείκτη για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας, τη διάγνωση, σταδιοποίηση και πρόγνωση της ΧΝΝ, συνεισφέροντας σημαντικά στην ασφάλεια και τη σωστή διαχείριση των ασθενών.

Θα ήθελα να σας υπενθυμίσω ότι το 23^ο Πανελλήνιο Συνέδριο της ΕΕΚΧ-ΚΒ θα διεξαχθεί στη Θεσσαλονίκη από τις 30 Οκτωβρίου ως τις 2 Νοεμβρίου, και σας καλούμε όλους στην ετήσια αυτή συνάντησή μας.

Με συναδελφικούς χαιρετισμούς
Μαριλένα Σταμούλη

Μέθοδοι Προσδιορισμού της Σπειραματικής Διήθησης - Περιορισμοί και Ανακρίβειες

Δρ. Κωνσταντίνος Μακρής, Ph.D, EurSpLM, FAAACC, Βιολόγος – Κλινικός Βιοχημικός

Τμήμα Κλινικής Βιοχημείας, Γενικό Νοσοκομείο Αττικής « ΚΑΤ»

email: kostas.makris.km@gmail.com

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το 2002 ο Αμερικανικός οργανισμός Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) στις κατευθυντήριες οδηγίες που εξέδωσε για την διάγνωση κα θεραπεία της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ) συνιστούσε στην έκθεση αποτελεσμάτων σε όλα τα κλινικά εργαστήρια, μαζί με κάθε αποτέλεσμα κρεατινίνης να υπάρχει και ο Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης (ΡΣΔ), υπολογισμένος με ένα μαθηματικό τύπο, με σκοπό να βοηθήσει τους κλινικούς γιατρούς να διαγνώσουν έγκαιρα άτομα που βρίσκονται στα αρχικά στάδια της νόσου. Επιπρόσθετα, συνιστούσε την χρήση του τύπου που είχε αναπτυχθεί στην αρχική μελέτη Modification of Diet in Renal Disease, το γνωστό σε όλους τύπο MDRD, ο οποίος βασιζόταν στην μέτρηση της κρεατινίνης. Επειδή όμως η μέτρηση της κρεατινίνης δεν ήταν προτυπωμένη ο Αμερικανικός οργανισμός National Kidney Education Program (NKDEP) συνεργάστηκε με τη International Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) και δημιούργησαν μια κοινή ομάδα εργασίας το 2003, με σκοπό τη προτύπωση των μετρήσεων της και τη μείωση της αναλυτικής μεταβλητότητας. Με την επίτευξη της προτύπωσης το 2010 δημιουργήθηκε μια νέα τροποποιημένη εκδοχή της εξίσωσης MDRD, η οποία απαιτούσε η μέτρηση της κρεατινίνης να έχει γίνει με μία προτυπωμένη μέθοδο. Το 2009 η ερευνητική ομάδα Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) στην προσπάθεια της να υπερκεράσει τις αδυναμίες της εξίσωσης MDRD, ανέπτυξε μια νέα και θεωρητικά πιο ακριβή μαθηματική εξίσωση, ιδιαίτερα για τις τιμές του ΡΣΔ που είναι μεγαλύτερες από $60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$. Σήμερα ο υπολογισμός του ΡΣΔ με ένα μαθηματικό τύπο έχει γίνει ρουτίνα σε πολλές χώρες. Τα τελευταία χρόνια η μέτρηση της συστατίνης C έχει αρχίσει να καθιερώνεται ως ένας εναλλακτικός δείκτης της νεφρικής λειτουργίας και αρκετοί ερευνητές, του CKD-EPI συμπεριλαμβανομένου, έχουν αρχίσει να προτείνουν τύπους υπολογισμού του ΡΣΔ που χρησιμοποιούν είτε αποκλειστικά την συστατίνη C είτε σε συνδυασμό με την κρεατινίνη. Η προτύπωση της μέτρησης της

συστατίνης C έχει επιτευχθεί από την IFCC ήδη από το 2010 και αρκετοί κατασκευαστές βρίσκονται στη διαδικασία προτύπωσης των μεθόδων τους.

Τελευταία, έχουν αναπτυχθεί μαθηματικοί τύποι για παιδιατρική χρήση αλλά και τύποι για ολόκληρο το ηλικιακό φάσμα. Παρόλα αυτά, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι ο υπολογισμός του ΡΣΔ με μαθηματικές εξισώσεις δεν μπορεί να απαλλαγεί από ανακρίβειες. Όλες οι εξισώσεις δημιουργήθηκαν χρησιμοποιώντας ως “gold standard” μία μέθοδο που μετρούσε την κάθαρση μιας εξωγενούς ουσίας. Οι μέθοδοι αυτές δεν αποτελούν “μεθόδους αναφοράς” με την αυστηρή μετρολογική έννοια του όρου και σε πολλές περιπτώσεις σήμερα ο τρόπος με τον οποίο μετράται η εξωγενής ουσία είναι κατά πολύ υποδεέστερος του τρόπου με τον οποίο μετράται η κρεατινίνη και η συστατίνη C. Δεν είναι λοιπόν παράδοξο οι διαδικασίες αυτές όχι μόνο να μην συμφωνούν μεταξύ τους, αλλά να παρουσιάζουν και μεγάλη μεταβλητότητα στην απόδοσή τους από μελέτη σε μελέτη, καθώς και ενδοατομική μεταβλητότητα. Είναι πολύ φυσικό λοιπόν όλες οι συσχετίσεις του ΡΣΔ που παράγονται από εξισώσεις με αυτούς που παράγονται από τα “gold standard” να παρουσιάζουν μεγάλες διασπορές τιμών γύρω από την κεντρική γραμμή παλινδρόμησης, γεγονός που επηρεάζει αρνητικά την αβεβαιότητα της τιμής που υπολογίζουμε.

Είναι προφανές ότι τρόπος άμεσης μέτρησης του ΡΣΔ δεν υπάρχει, όπως δεν υπάρχει και τέλειος τρόπος υπολογισμού του ΡΣΔ, ούτε έχουμε ακόμη καταφέρει να αναπτύξουμε μια πραγματική μέθοδο αναφοράς για αυτό το σκοπό. Σε αυτή την ανασκόπηση θα επικεντρωθούμε στην παρουσίαση και την εξέλιξη των μαθηματικών εξισώσεων υπολογισμού του ΡΣΔ, καθώς και στους περιορισμούς που έχει η κάθε μια, όπως και στους περιορισμούς των λεγόμενων “gold standard”, ώστε να είμαστε σε θέση να διαλέξουμε τον πλέον κατάλληλο τρόπο υπολογισμού του ΡΣΔ που ταιριάζει στον ασθενή μας.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σπειραματική διήθηση είναι η φυσιολογική διαδικασία παραγωγής υπερδιηθήματος από το αίμα, καθώς αυτό ρέει μέσα από στα τριχοειδή του σπειράματος των νεφρώνων. Στην ουσία ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (ΡΣΔ) είναι το γινόμενο του αριθμού των νεφρώνων επί τον μέσο όρο του ΡΣΔ όλων των νεφρώνων.

Ο ΡΣΔ θεωρείται το πλέον χρήσιμο μέτρο για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας και βρίσκεται σε όλες τις κατευθυντήριες οδηγίες διεθνών και εθνικών οργανισμών για την διάγνωση, τη σταδιοποίηση και την πρόγνωση της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου (ΧΝΝ). Πέραν αυτού, ο υπολογισμός του ΡΣΔ είναι πολύ

χρήσιμο εργαλείο και στον υπολογισμό των δόσεων ενός μεγάλου αριθμού φαρμακευτικών παραγόντων. Τέλος, ο σωστός υπολογισμός του ΡΣΔ είναι πολύ σημαντικό εργαλείο σε δυνητικούς δότες νεφρών για μεταμόσχευση.

Μια μείωση του ΡΣΔ κάτω από τα $60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ για περισσότερους από τρεις μήνες αποτελεί διαγνωστικό κριτήριο για την ΧΝΝ και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο δυσμενών εκβάσεων.

Η ακρίβεια στην εκτίμηση του ΡΣΔ συνεπώς είναι πολύ σημαντική για όλους τους ανωτέρω λόγους. Η άμεση μέτρηση του ΡΣΔ είναι αδύνατη και επομένως είναι αδύνατον να γνωρίζουμε τον “πραγματικό” ΡΣΔ με ακρίβεια. Για αυτό τον λόγο έχουν αναπτυχθεί μέθοδοι για την εκτίμηση του, οι οποίες βασίζονται στην μέτρηση της κάθαρσης από τους νεφρούς είτε εξωγενώς χορηγούμενων ουσιών, είτε ενδογενών ουσιών που παράγει και αποβάλλει ο οργανισμός. Στην ουσία έχουμε αναπτύξει “έμμεσους” τρόπους μέτρησης του ΡΣΔ. Και οι δύο τρόποι είναι μέθοδοι “εκτίμησης” του ΡΣΔ και εμπεριέχουν σφάλματα που προέρχονται από τις αναλυτικές μετρήσεις των καθαιρόμενων ουσιών, αλλά και από τους υπολογισμούς. Παρόλα αυτά έχει καθιερωθεί να θεωρείται ότι *μετράμε τον ΡΣΔ* όταν τον εκτιμούμε από την κάθαρση μιας εξωγενώς χορηγούμενης ουσίας, ενώ στην πραγματικότητα είναι μια εκτίμηση ή έστω μια “έμμεση μέτρηση” του, και αντίστοιχα ότι *υπολογίζουμε τον ΡΣΔ* όταν ο ΡΣΔ υπολογίζεται με μια μαθηματική εξίσωση στην οποία περιλαμβάνεται η μέτρηση μιας ενδογενούς ουσίας στο αίμα.

Επιπλέον έχει καθιερωθεί να ορίζεται ως “πραγματικός” ΡΣΔ αυτός που έχει προσδιορισθεί από τον μέσο όρο επαναλαμβανόμενων υπολογισμών του ΡΣΔ, είτε με την μέτρηση της κάθαρσης εξωγενώς χορηγούμενης ουσίας, είτε υπολογιστικά με τη χρήση μιας εκ των διαθέσιμων μαθηματικών εξισώσεων, οι οποίες θα πρέπει να έχουν γίνει εντός 2 ημερών.

Οι μέθοδοι “μέτρησης” θεωρούνται πιο αξιόπιστες στην εκτίμηση του ΡΣΔ από τις μεθόδους “υπολογισμού” του ΡΣΔ. Οι μέθοδοι “υπολογισμού” είναι στην ουσία μαθηματικές εξισώσεις οι οποίες για το υπολογισμό του ΡΣΔ συμπεριλαμβάνουν τις μετρήσεις κάποιας ενδογενούς ουσίας είτε στο αίμα, είτε και στα ούρα, μαζί με την προσθήκη παραμέτρων που σκοπό έχουν να επιφέρουν “διορθώσεις” στους μαθηματικούς τύπους όσον αφορά το φύλο, τη φυλή, την ηλικία και το σωματικό βάρος/μέγεθος. Έχουν δε παραχθεί με στατιστική επεξεργασία χρησιμοποιώντας κάποια από τις μεθόδους “μέτρησης” ως “gold standard”.

Επειδή οι μέθοδοι “μέτρησης” είναι ακριβές, πολύπλοκες και δύσκολες για εφαρμογή στην καθημερινή πράξη συνήθως χρησιμοποιούνται οι μέθοδοι υπολογισμού και στις οποίες θα αναφερθούμε στην ανασκόπηση αυτή.

Μέθοδοι εκτίμησης του ΡΣΔ

Η έννοια της κάθαρσης και ο ιδανικός δείκτης της πειραματικής διήθησης.

Ο Δανός Φυσιολόγος Poul Brand Rheberg ήταν ο πρώτος που χρησιμοποίησε και καθόρισε την έννοια της “κάθαρσης” το 1926, όταν μελέτησε την κάθαρση της ουρίας και της κρεατινίνης για να αποδείξει ότι οι νεφροί έχουν όχι μόνο απεκκριτική δράση αλλά και διηθητική, χωρίς όμως να χρησιμοποιήσει τη λέξη κάθαρση στη μελέτη του (1, 2). Παρόλα αυτά η λέξη “κάθαρση” χρησιμοποιείται για πρώτη φορά το 1929 από τους Moller και συν., στην μελέτη τους με την οποία πρότειναν την κάθαρση της ουρίας ως δείκτη της νεφρικής λειτουργίας (3-5). Το 1951 ο Homer W. Smith στο διάσημο βιβλίο του “The kidney: structure and function in health and disease”, αφιέρωσε ένα σημαντικό τμήμα στη “μέτρηση” του ΡΣΔ και συνέβαλε αποφασιστικά στο ορισμό της κάθαρσης και στην γενίκευση της χρήσης της στην εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας. Ως νεφρική κάθαρση μιας ουσίας ορίζεται *ο όγκος του πλάσματος που καθαίρεται πλήρως από αυτή την ουσία στην μονάδα του χρόνου* (6). Η κάθαρση είναι συνεπώς ένας εικονικός όγκος αλλά επιτρέπει την κατανόηση του ΡΣΔ και της νεφρικής λειτουργίας. Η έννοια της κάθαρσης μπορεί και έχει εφαρμογή είτε για ενδογενείς ουσίες του οργανισμού ή και για εξωγενώς χορηγούμενες ουσίες (7). Όπως αναφέραμε και παραπάνω, η άμεση μέτρηση του ΡΣΔ δεν είναι δυνατή διότι η διαδικασία της πειραματικής διήθησης λαμβάνει χώρα ταυτόχρονα σε εκατομμύρια νεφρώνες και η σύσταση και ο όγκος του διηθήματος αλλάζει συνεχώς καθώς αυτό διέρχεται μέσα από το νεφρό. Μπορούμε όμως να εκτιμήσουμε τον ΡΣΔ βασιζόμενοι στην μέτρηση είτε εξωγενών (μετά από χορήγηση) είτε ενδογενών παραγόντων στο αίμα ή και στα ούρα, καταγράφοντας κατά κάποιο τρόπο την κάθαρση τους. Οι μέθοδοι αυτές συμπεριλαμβάνουν:

1. τον υπολογισμό της νεφρικής κάθαρσης μιας ουσίας με την μέτρηση της στο αίμα και σε μια συλλογή ούρων
2. την πλασματική κάθαρση μιας ουσίας με την μέτρηση της μόνο στο αίμα και τέλος
3. την χρήση μιας μαθηματικής εξίσωσης η οποία περιλαμβάνει τη μέτρηση ενός παράγοντα στο αίμα και την χρησιμοποίηση στην εξίσωση στοιχείων που σχετίζονται με το φύλο, τη φυλή, το βάρος/μέγεθος του σώματος και την ηλικία

Τα φυσιολογικά χαρακτηριστικά που πρέπει να έχει μια ουσία για να θεωρηθεί ιδανική για χρήση στη μέτρηση του ΡΣΔ μέσω της νεφρικής κάθαρσης είναι (6):

1. πρέπει να είναι βιολογικά αδρανής και όχι τοξική για τους νεφρούς

2. πρέπει να μπορεί να διηθείται ελεύθερα από το σπείραμα και να μην είναι δεσμευμένη με πρωτεΐνες
3. δεν πρέπει να επαναρροφάται ή να εκκρίνεται ή ακόμη και να παράγεται ή και να μεταβολίζεται από τα νεφρικά σωληνάκια

Στα παραπάνω θα προσθέσω “να μπορεί να μετράται εύκολα και με μεγάλη ακρίβεια και επαναληψιμότητα”. Αυτό το τελευταίο δυστυχώς το έχουμε πετύχει μόνο για την κρεατινίνη και η συστατίνη C ακολουθεί και αυτή. Κατά συνέπεια η ποσότητα της ουσίας που φιλτράρεται από τους νεφρούς θα πρέπει να ισούται με την ποσότητα που εκκρίνεται στα ούρα και περιγράφεται από την εξίσωση:

$$GFR \times P_{con} = U_{con} \times V_{urine}$$

ή

$$GFR = U_{con} \times V_{urine} / P_{con}$$

όπου GFR (Glomerular Filtration Rate) είναι ο ΡΣΔ, P_{con} είναι η συγκέντρωση της ουσίας στο αίμα, U_{con} είναι η συγκέντρωση της ουσίας στα ούρα και V_{urine} ο όγκος των ούρων. Η υπολογιζόμενη τιμή στη συνέχεια διαιρείται δια του χρονικού διαστήματος μέσα στο οποίο έγινε η συλλογή ώστε οι μονάδες μέτρησης που ακολουθούν την τιμή του ΡΣΔ να είναι mL/min.

Εδώ θα μπορούσαμε να σημειώσουμε ότι αφού η κάθαρση είναι στην ουσία ο ρυθμός με τον οποίο μια ουσία απομακρύνεται από τον οργανισμό θα ήταν πιο λογικό η τιμή να δίνεται σε mmol/min της ουσίας. Επειδή ο απόλυτος όγκος του παραγόμενου διηθήματος ποικίλει ανάλογα με το σωματικό μέγεθος του ατόμου ο ΡΣΔ συνήθως διορθώνεται ως προς την επιφάνεια του σώματος. Συνεπώς ο ΡΣΔ εκφράζεται ως εξής: mL/min/1.73m². Για να πάρουμε το ΡΣΔ σε αυτές τις μονάδες ο ΡΣΔ που εκφράζεται σε mL/min πολλαπλασιάζεται με το λόγο 1.73/ΕΣ όπου ΕΣ είναι η επιφάνεια το σώματος του ατόμου σε m². Εδώ πρέπει να σημειώσουμε ότι το 1.73 m² μπορεί να αντιπροσώπευε την μέση επιφάνεια σώματος ενός μέσου Αμερικανού στις αρχές του εικοστού αιώνα, αλλά σήμερα μια τιμή 1.73 m² δεν θα ήταν η πιο κατάλληλη, μιας και τα σωματομετρικά δεδομένα έχουν αλλάξει. Ωστόσο μια τέτοια αλλαγή θα είχε σοβαρές συνέπειες στη διάγνωση και κατηγοριοποίηση των ασθενών με ΧΝΝ (8). Ακόμη, η χρήση αυτού του συντελεστή δεν είναι χρήσιμη σε όλες τις κλινικές περιπτώσεις, όπως για παράδειγμα σε παχύσαρκα άτομα.

Ένας τέτοιος ιδανικός δείκτης δεν υφίσταται στον οργανισμό (ή για να είμαστε πιο ακριβείς δεν έχει ανακαλυφθεί ακόμη). Τόσο η ουρία όσο και η κρεατινίνη που έχουν χρησιμοποιηθεί έχουν σοβαρούς

περιορισμούς ως προς το να χαρακτηρισθούν ως ιδανικοί παράγοντες, αφού η μεν ουρία απορροφάται από τα νεφρικά σωληνάρια η δε κρεατινίνη εκκρίνεται από αυτά (Πίνακας 1).

Εξωγενείς δείκτες του ΡΣΔ

Θεωρητικά η χορήγηση ενός εξωγενούς παράγοντα και η μέτρηση του ρυθμού με τον οποίο αυτός καθαίρεται μετρώντας είτε την νεφρική του κάθαρση, είτε την πλάσματική, είναι ένας αντικειμενικός τρόπος προσδιορισμού του ΡΣΔ σε ένα άτομο. Το μεγαλύτερο πλεονέκτημα που πάντα έχει αυτός ο τρόπος προσδιορισμού του ΡΣΔ είναι ότι μια δεδομένη χρονική στιγμή μπορούμε να “μετρήσουμε” με ακρίβεια τον ΡΣΔ και στη συνέχεια να τον συσχετίσουμε με ένα ενδογενή παράγοντα χρησιμοποιώντας τον ως “gold standard” (9-11). Στη συνέχεια θα αναλύσουμε τις μεθόδους που έχουν χρησιμοποιηθεί πιο συχνά μέχρι σήμερα.

Ισοτοπικές και μη-ισοτοπικές μέθοδοι κάθαρσης εξωγενώς χορηγούμενων ουσιών.

Η μέθοδος μέτρησης της κάθαρσης της ινουλίνης ιστορικά θεωρείται από τα παλαιότερα “gold standards” μέτρησης του ΡΣΔ και είχε προταθεί από τον H.W. Smith (6). Η ινουλίνη είναι ένα πολυμερές της φρουκτόζης με μοριακό βάρος 5 kDa. Η εκτίμηση του ΡΣΔ είναι δυνατή με ενδοφλέβια χορήγηση της, κατά την διάρκεια της οποίας δείγματα ούρων λαμβάνονται σε διαφορετικές χρονικές στιγμές και η μέτρηση της ινουλίνης γίνεται σπεκτροφωτομετρικά. Από τον H.W. Smith μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί αρκετές παραλλαγές της μεθόδου. Πρόκειται για ακριβή και δύσκολη μέθοδο για να εφαρμοστεί στην καθημερινή πράξη, για τον λόγο αυτό και έχει περιοριστεί μόνο για ερευνητικούς σκοπούς. Ακόμη, η ινουλίνη έχει αρκετά μεγάλο MB και ιζώδες, με αποτέλεσμα να αργεί να διαχυθεί πλήρως στην συστηματική κυκλοφορία, με αποτέλεσμα να μην παρέχει ακρίβεια στην μέτρηση, διότι ακρίβεια παρέχουν μόνο οι μέθοδοι που περιλαμβάνουν συνεχή και σταθερή ενδοφλέβια έγχυσή της και μετρήσεις στα ούρα. Το σημαντικότερο όμως πρόβλημα της μεθόδου είναι οι τρόποι ποσοτικού προσδιορισμού της ινουλίνης στο αίμα και στα ούρα. Δυστυχώς οι μέθοδοι δεν είναι προτυπωμένες και οι διαφορετικές μέθοδοι που έχουν προταθεί παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές μεταξύ τους με αποτέλεσμα οι υπολογισμοί του ΡΣΔ να παρουσιάζουν σημαντικές διακυμάνσεις της τάξης των ± 10 mL/min. Επιπλέον, οι περισσότερες μέθοδοι μέτρησης δέχονται ισχυρές παρεμβολές από την γλυκόζη, γεγονός που καθιστά τη μέθοδο ανακριβή όταν εφαρμόζεται σε διαβητικούς ασθενείς. Να σημειώσουμε ακόμη ότι η μέθοδος ποσοτικού προσδιορισμού της ινουλίνης εργαστηριακά δεν είναι αυτοματοποιημένη ούτε προτυπωμένη.

Αυτό συντελεί στην παρουσία μεγάλων διακυμάνσεων στην απόδοση της από εργαστήριο σε εργαστήριο (11, 12).

Πέραν των ανωτέρω περιορισμών, η χρήση της ινουλίνης ως δείκτη ΡΣΔ αιτιολογείται από φυσιολογικές μελέτες. Οι άλλοι δείκτες που έχουν προταθεί στη συνέχεια αξιολογούνται συγκρινόμενοι με την ινουλίνη και όχι επί τη βάσει των αποτελεσμάτων φυσιολογικών μελετών χρησιμοποιώντας διάφορα στατιστικά μοντέλα που αρκετές φορές παρουσιάζουν μεθοδολογικές αδυναμίες (11, 12).

Εναλλακτικά της ινουλίνης έχουν χρησιμοποιηθεί ραδιοϊσοτοπικά σεσημασμένες ουσίες όπως το σκιαγραφικό ^{125}I -iothalamate ή το ^{51}Cr -EDTA ή το $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA. Αν και η μέτρηση τους και ιδιαίτερα του ^{125}I -iothalamate είναι πιο εύκολη από αυτή της ινουλίνης, εντούτοις εξακολουθούν να είναι δύσχρηστες ραδιοϊσοτοπικές μέθοδοι, μη αυτοματοποιημένες, μη προτυπωμένες και η εφαρμογή τους περιορίζεται μόνο στην έρευνα (Πίνακας 2).

Για την αποφυγή των επιπτώσεων από τη χρήση ραδιενεργών ουσιών για το υγειονομικό προσωπικό, τους ασθενείς και το περιβάλλον, έχουν αναπτυχθεί μέθοδοι στις οποίες χρησιμοποιείται ως εξωγενώς χορηγούμενος παράγων το μη ισοτοπικά σεσημασμένο σκιαγραφικό iothalamate (πρόκειται για υψηλής οσμωτικότητας ιονικό σκιαγραφικό), η μέτρηση του οποίου γίνεται είτε με τριχοειδική ηλεκτροφόρηση (capillary electrophoresis) είτε με υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (HPLC), που χρησιμοποιούν ανιχνευτές υπεριώδους (13). Τελευταία έχουν αναπτυχθεί και μέθοδοι μέτρησης του με υγρή χρωματογραφία συζευγμένη με φασματομετρία μάζας. Και οι τρεις αυτές μέθοδοι είναι άριστες από αναλυτική άποψη και η προτύπωση της μεθόδου δείχνει να είναι δυνατή, αν και όχι σχετικά εύκολη, μιας και όλες οι μέθοδοι μέτρησης του iothalamate είναι in-house μέθοδοι που έχουν αναπτυχθεί από τους ερευνητές στα εργαστήρια τους και είναι φυσικό να έχουν διαφορετικά χαρακτηριστικά απόδοσης. Μια τέτοια πρωτοβουλία θα μειώσει την αναλυτική μεταβλητότητα που υπάρχει ανάμεσα στις μεθόδους μέτρησης του iothalamate. Αυτό θα είχε ακόμη ως αποτέλεσμα την “επαναβαθμονόμηση” όλων των ερευνητικών μελετών από τις οποίες προήλθαν οι μαθηματικές εξισώσεις και που είχαν χρησιμοποιήσει το iothalamate ως “gold standard”. Απαραίτητη βέβαια είναι, παράλληλα με την προτύπωση, και η δημιουργία ενός προγράμματος εξωτερικού ελέγχου της ποιότητας των εργαστηρίων που μετρούν iothalamate, γεγονός που θα βοηθούσε στη επιπλέον μείωση των διαφορών ανάμεσα στα εργαστήρια (11, 12). Πάντως, το σημαντικότερο πρόβλημα αυτών των μεθόδων, πέραν του τρόπου μέτρησης της εξωγενούς ουσίας, είναι ο τρόπος συλλογής ούρων. Τα ούρα συλλέγονται μετά από προκλητή ούρηση, η

οποία διεγείρεται μέσω φόρτωσης του ασθενούς με νερό, και επομένως η όλη διαδικασία υπόκειται σε σφάλματα λόγω της μη πλήρους κένωσης της ουροδόχου κύστης.

Μέθοδοι μέτρησης της πλασματικής κάθαρσης με εξωγενώς χορηγούμενες ουσίες.

Για να αποφύγουμε τις δυσκολίες και τα λάθη από τις 24ωρες συλλογές ούρων και λόγω της αύξησης του ενδιαφέροντος να έχουμε μια εκτίμηση του ΡΣΔ με τη μέτρηση ενός εξωγενούς παράγοντα, αναπτύχθηκαν αρκετές τεχνικές εκτίμησης του ΡΣΔ μέσω της μέτρησης της πλασματικής κάθαρσης εξωγενώς χορηγούμενων ουσιών. Συνοπτικά ο ΡΣΔ υπολογίζεται από την πλασματική κάθαρση μιας ουσίας η οποία χορηγείται σε μία δόση στον ασθενή και στη συνέχεια δείγματα αίματος συλλέγονται μετά την ενδοφλέβια έγχυση, ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Στη συνέχεια με τη κατασκευή μιας καμπύλης υπολογίζεται ο ρυθμός με τον οποίο απομακρύνεται η ουσία από το αίμα στη μονάδα του χρόνου, και αυτός ο ρυθμός ισοδυναμεί με τον ΡΣΔ. Ουσίες που έχουν χρησιμοποιηθεί γι' αυτό το σκοπό είναι η ιοεξόλη (Iohexol), το iothalamate και το $^{51}\text{Cr-EDTA}$ (11, 14).

Η ιοεξόλη είναι ένα τριωδιωμένο, χαμηλής οσμωτικότητας, μη ιονικό, υδατοδιαλυτό σκιαγραφικό μέσο, η μέτρηση του οποίου μπορεί να γίνει όπως και η μέτρηση του iothalamate. Για την μέτρηση του ισχύουν οι ίδιοι περιορισμοί αλλά και προοπτικές, διότι και αυτή η μέτρηση έχει τις δυνατότητες προτύπωσης. Πρόσφατα δε στην Ευρώπη έχει ξεκινήσει το πρώτο διεργαστηριακό πρόγραμμα εξωτερικού ελέγχου της ποιότητας, γεγονός που επιτρέπει στα συμμετέχοντα εργαστήρια να εναρμονίσουν τις μεθόδους τους (15, 16).

Να σημειώσουμε τέλος, ότι και οι μέθοδοι “μέτρησης” του ΡΣΔ παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές μεταξύ τους και δεν δίνουν όλες την ίδια τιμή ΡΣΔ, για το ίδιο άτομο και κατά την ίδια χρονική στιγμή. Αυτές οι διαφορές που παρουσιάζουν τα λεγόμενα ως “gold standard” στην εκτίμηση του ΡΣΔ, συνεισφέρουν σημαντικά στην αβεβαιότητα του υπολογισμού του ΡΣΔ με μαθηματικούς τύπους, αφού και οι μαθηματικοί τύποι έχουν παραχθεί χρησιμοποιώντας κάποιον από τους ανωτέρω τρόπους “μέτρησης” του ΡΣΔ ως “gold standard” (12).

Η προτύπωση των μεθόδων μέτρησης των ουσιών που χρησιμοποιούνται ως “gold standard” μέθοδοι εκτίμησης του ΡΣΔ είναι απαραίτητη, διότι θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν σε περιπτώσεις ασθενών για τους οποίους ο υπολογισμός του ΡΣΔ με κάποιο μαθηματικό τύπο θεωρείται εντελώς αναξιόπιστος.

Μέτρηση του ΡΣΔ με την κάθαρση ενδογενών ουσιών – κρεατινίνη: ένας προβληματικός δείκτης

Εξαιτίας της πολυπλοκότητας εφαρμογής των “gold standard” στη καθ’ ημέρα πράξη αναζητήθηκαν και αναπτύχθηκαν τεχνικές μέτρησης της κάθαρσης ενδογενών ουσιών ως εναλλακτικοί δείκτες του ΡΣΔ.

Η κρεατινίνη είναι ο συχνότερα χρησιμοποιούμενος ενδογενής δείκτης εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας. Οι εργαστηριακές μέθοδοι μέτρησης της κρεατινίνης είναι γνωστές από τα τέλη του προ-προηγούμενου αιώνα (1886), είναι φτηνές και διαθέσιμες σήμερα σε όλους τους αυτοματοποιημένους αναλυτές και σε όλα τα εργαστήρια (17). Η μέτρησή της στο αίμα και στα ούρα είναι δυνατή και χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό της κάθαρσης της κρεατινίνης (18). Για τον υπολογισμό της όμως απαιτείται η συλλογή ούρων 24-ώρου και η ταυτόχρονη λήψη αίματος για την μέτρηση της κρεατινίνης.

Θεωρητικά, ένας ενδογενής παράγων για να θεωρηθεί δείκτης του ΡΣΔ θα πρέπει να έχει τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: σταθερή παραγωγή και σταθερή συγκέντρωση στο πλάσμα/ορό όταν ο ΡΣΔ δεν μεταβάλλεται, να διηθείται ελεύθερα από το σπείραμα, να μην επαναρροφάται ή απεκκρίνεται από τα νεφρικά σωληνάκια, να μην μεταβολίζεται σε αυτά και να μην έχει εξωνεφρική κάθαρση. Δυστυχώς στο μεταβολισμό της κρεατινίνης υπεισέρχονται παράγοντες οι οποίοι συμμετέχουν στο καθορισμό των επιπέδων της στο αίμα και οι οποίοι δεν είναι σχετικοί με τη σπειραματική διήθηση. Αυτοί διακρίνονται σε νεφρικούς και εξωνεφρικούς. Ο κυριότερος εξωνεφρικός περιοριστικός παράγοντας είναι η μεταβλητότητα της κρεατινίνης σε σχέση με την μυϊκή μάζα του ατόμου. Η κρεατινίνη αποτελεί το τελικό προϊόν του καταβολισμού της κρεατίνης. Για κάθε άτομο η παραγωγή της κρεατινίνης είναι μεν θεωρητικά σταθερή, εξαρτάται όμως από την μυϊκή μάζα του ατόμου. Κατά συνέπεια οποιαδήποτε μεταβολή στην μυϊκή μάζα του ατόμου θα έχει ως συνέπεια μεταβολές στα επίπεδα της παραγόμενης κρεατινίνης ανεξάρτητα από αν υπάρχει μεταβολή του ΡΣΔ. Γι’ αυτό το λόγο τα επίπεδα της κρεατινίνης είναι δύσκολο να αξιολογηθούν σε άτομα που έχουν απότομες μεταβολές του σωματικού βάρους, σε αθλητές, σε παιδιά και σε ηλικιωμένους. Επιπλέον σημαντικό ρόλο στη μεταβλητότητα των επιπέδων της κρεατινίνης παίζει και η διατροφή, αφού το κρέας αποτελεί σημαντική πηγή για την κρεατινίνη. Αυτό το γεγονός αποτελεί την κυριότερη αιτία για την οποία η κρεατινίνη δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί στον υπολογισμό του ΡΣΔ σε χορτοφάγους (19, 20).

Σε ότι αφορά τους νεφρικούς παράγοντες μεταβλητότητας της κρεατινίνης, αν και η κάθαρση της γίνεται κυρίως δια μέσου των νεφρών (σπειραματική διήθηση), ένα σημαντικό ποσοστό (10%-40%) απεκκρίνεται από τα νεφρικά σωληνάκια. Η σωληναριακή απέκκριση της κρεατινίνης αυξάνεται παρουσία ΧΝΝ, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε υπερεκτίμηση του ΡΣΔ, ο οποίος σε αυτή την περίπτωση είναι

αδύνατο να εκτιμηθεί. Η εξωνεφρική κάθαρση της κρεατινίνης είναι ασήμαντη σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή ακόμη και με μικρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Αλλά όταν ο ΡΣΔ μειωθεί σημαντικά, τότε η εξωνεφρική κάθαρση της κρεατινίνης γίνεται σημαντική και δεν μπορεί εκτιμηθεί και να προσδιορισθεί σωστά (Πίνακας 3).

Η μέτρηση της κρεατινίνης γίνεται φωτομετρικά, με τη μέθοδο Jaffe ή ενζυματικά. Η μέθοδος Jaffe, αποτελεί την πιο συνηθισμένη μέθοδο ποσοτικού προσδιορισμού της κρεατινίνης παγκοσμίως. Είναι γνωστή από το 1886 και σήμερα είναι διαθέσιμη εμπορικά σε διάφορες παραλλαγές (17, 21). Η αρχή της μεθόδου βασίζεται στην αντίδραση της κρεατινίνης με το πικρικό οξύ, που παράγει ένα κίτρινο-πορτοκαλί προϊόν το οποίο μπορεί να μετρηθεί ποσοτικά. Η μέθοδος αυτή δυστυχώς υποφέρει από αρκετές παρεμβολές. Το πικρικό οξύ δεν είναι απόλυτα ειδικό στην αντίδραση του με τη κρεατινίνη, αντιδρά και με άλλες ουσίες που τυχόν βρίσκονται στο αίμα και μπορεί να δώσει ψευδώς θετικές αντιδράσεις. Κύριες ουσίες που παρεμβάλλονται στην μέτρηση της κρεατινίνης με τη μέθοδο αυτή είναι κετοξέα, το πυροσταφυλικό οξύ, το ακετοξικό οξύ, πρωτεΐνες και η γλυκόζη. Επιπρόσθετα παρατηρούνται παρεμβολές από την παρουσία υψηλών επιπέδων χολερυθρίνης και από την παρουσία αρκετών φαρμακευτικών ουσιών. Παρά τις όποιες βελτιώσεις έχει επιφέρει η προτύπωση των μεθόδων μέτρησης της κρεατινίνης, ένας σημαντικός βαθμός ανακρίβειας στην μέτρηση της με τη μέθοδο Jaffe παραμένει (22, 23).

Οι ενζυματικές μέθοδοι μέτρησης βασίζονται σε διαδοχικές ενζυματικές αντιδράσεις, όπου χρησιμοποιούνται διαφορετικά ένζυμα κάθε φορά. Το είδος και ο αριθμός των ενζύμων διαφέρουν από κατασκευαστή σε κατασκευαστή. Αν και η αρχή της μεθόδου είναι γνωστή από το 1937, οι πρώτες εμπορικά διαθέσιμες μέθοδοι παρουσιάστηκαν τη δεκαετία του 1970 (24). Η αναλυτική ευαισθησία και η ειδικότητα των ενζυματικών μεθόδων είναι πολύ υψηλότερη από τις διάφορες παραλλαγές της μεθόδου Jaffe. Ειδικότερα, παρουσιάζουν μεγαλύτερη ακρίβεια όταν οι τιμές της κρεατινίνης είναι χαμηλές, όπως στα παιδιά, όπου οι μέθοδοι Jaffe συστηματικά υπερεκτιμούν την κρεατινίνη δίνοντας υψηλότερες τιμές. Αρκετοί διεθνείς οργανισμοί σήμερα συνιστούν την κατάργηση της μέτρησης της κρεατινίνης με την μέθοδο Jaffe.

Η μη προτύπωση των μεθόδων μέτρησης (ενζυματικών και Jaffe) είχε ως αποτέλεσμα την σημαντική αναλυτική μεταβλητότητα στα αποτελέσματα, όχι μόνο μεταξύ των διαφορετικών εμπορικά διαθέσιμων μεθόδων, αλλά και μεταξύ των εργαστηρίων. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική μεταβλητότητα στην απόδοση των διαφόρων μεθόδων υπολογισμού του ΡΣΔ αλλά και στις τιμές αναφοράς της κρεατινίνης

από εργαστήριο σε εργαστήριο. Και φυσικά αυτό είχε σημαντικές επιπτώσεις στην διάγνωση της ΧΝΝ και στην ακρίβεια του υπολογισμού της επίπτωσης της ΧΝΝ στον πληθυσμό. Η προτύπωση της μέτρησης της κρεατινίνης θα αναφερθεί αναλυτικά στη συνέχεια του κειμένου.

Ο υπολογισμός της κάθαρσης κρεατινίνης έχει αξία αλλά όχι για την εκτίμηση του ΡΣΔ.

Η κάθαρση κρεατινίνης χρησιμοποιείτο για πολλές δεκαετίες ως ένας τρόπος υπολογισμού του ΡΣΔ. Απαιτεί την 24-ωρη συλλογή ούρων και την λήψη ενός δείγματος αίματος κατά την διάρκεια της συλλογής, καθώς και την ταυτόχρονη μέτρηση της κρεατινίνης στα ούρα και στο αίμα. Η κάθαρση υπολογίζεται με το τύπο:

$$CrCl = U_{Cr} \times V / P_{Cr} \times T \text{ (mL/min)}$$

όπου U_{Cr} και P_{Cr} είναι οι συγκεντρώσεις της κρεατινίνης σε αίμα και ούρα αντίστοιχα, V είναι ο όγκος των ούρων που συλλέχθηκαν σε mL, και T ο χρόνος της συλλογής σε min, ο οποίος είναι συνήθως 24 ώρες (25).

Το μεγαλύτερο πρόβλημα της κάθαρσης της κρεατινίνης ως εξέτασης είναι η ανακρίβεια που έχει η 24-ωρη συλλογή των ούρων, η οποία σε αρκετές περιπτώσεις είναι προβληματική και οφείλεται σε λάθη που κάνουν οι ίδιοι οι ασθενείς, με αποτέλεσμα αρκετή ποσότητα ούρων να χάνεται στην τουαλέτα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την υποεκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας. Είναι επομένως σημαντικό να ελέγχουμε αν η συλλογή είναι ακριβής. Ένας έμμεσος τρόπος είναι να ελέγχουμε την τιμή της κρεατινίνης στα ούρα. Εάν η απέκκριση της κρεατινίνης είναι μεταξύ 20 και 25 mg/kg βάρους σώματος για ένα νεαρό υγιή άνδρα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και μεταξύ 15 και 20 mg/kg βάρους σώματος αντίστοιχα για μια νεαρή γυναίκα, τότε η συλλογή θεωρείται ικανοποιητική. Οι ίδιοι ισχυρισμοί ισχύουν και για τους ηλικιωμένους διότι γίνεται η υπόθεση ότι η μυϊκή μάζα (και συνεπώς η παραγωγή της κρεατινίνης) και η νεφρική λειτουργία εκπίπτουν το ίδιο με την ηλικία. Απαιτείται προσοχή όταν ο ασθενής δεν είναι σε σταθερή κατάσταση (stable state), διότι οι ανωτέρω ισχυρισμοί δεν ισχύουν, όπως για παράδειγμα στη περίπτωση που ασθενής πάσχει από οξεία νεφρική βλάβη ή είναι αιμοδυναμικά ασταθής. Ακόμη, η παραγωγή της κρεατινίνης δεν είναι σταθερή καθ' όλη την διάρκεια του 24-ώρου και επηρεάζεται σημαντικά από την τροφή, σε σημείο που η μεταγευματική παραγωγή κρεατινίνης όταν έχει καταναλωθεί κρέας στο γεύμα, να είναι αυξημένη σε σχέση με την αντίστοιχη ενός γεύματος χωρίς κρέας, με αποτέλεσμα την αυξημένη παρουσία κρεατινίνης στο αίμα και στα ούρα. Αντίθετα η πραγματική μεταβολή του ΡΣΔ σε όλη την διάρκεια του 24-ώρου σε σχέση με το είδος της τροφής είναι ασήμαντη.

Αυτό έχει ως αποτέλεσμα δύο άτομα με τα ίδια ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και ίδιο ΡΣΔ να δώσουν διαφορετικές τιμές κάθαρσης κρεατινίνης, έχοντας καταναλώσει διαφορετικές τροφές κατά την διάρκεια του 24-ωρου (26).

Σήμερα, ο υπολογισμός της κάθαρσης κρεατινίνης προτείνεται μόνο ως ένα εργαλείο για την εκτίμηση της μυϊκής μάζας σε ανθρώπους αλλά και ζώα. Αυτό βασίζεται στο σκεπτικό ότι όλη η κρεατίνη του σώματος βρίσκεται στους σκελετικούς μύες και αυτή μετατρέπεται μη-ενζυματικά και με σταθερό ρυθμό σε κρεατινίνη. Η μόνη οδός απέκκρισης της κρεατινίνης σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία είναι οι νεφροί. Η απέκκριση αναμένεται να είναι σταθερή και ίση με την παραγωγή, όταν ο οργανισμός βρίσκεται σε σταθερή κατάσταση. Συνεπώς η συνολική ημερήσια απέκκριση είναι ανάλογη με το συνολικό περιεχόμενο του οργανισμού σε κρεατίνη και κατά συνέπεια με τη συνολική μάζα των σκελετικών μυών. Αυτό έχουν δείξει και μελέτες όπου η κάθαρση κρεατινίνης παρουσιάζει πολύ καλές έως σχεδόν άριστες συσχετίσεις με την άνευ λίπους μάζα σώματος (fat-free body mass) και την “άνευ πάχους” μάζα σώματος (lean body mass) (27-29).

ΣΣ: Αν και οι όροι fat-free body mass και lean body mass μεταφράζονται το ίδιο στα ελληνικά και φαίνεται να έχουν την ίδια έννοια ήτοι “μάζα σώματος χωρίς λίπος” εν τούτοις διαφέρουν στο ότι ο όρος lean body mass συμπεριλαμβάνει το λίπος που χρησιμοποιείται για παραγωγή ενέργειας από τον οργανισμό και για άλλες διαδικασίες που είναι απαραίτητες για τον φυσιολογικό μεταβολισμό (includes fat that acts as fuel for energy production and other processes that are part of normal metabolism). Από την άλλη με τον όρο fat-free mass εννοούμε την μάζα σώματος χωρίς καθόλου λίπος.

Μέθοδοι μαθηματικού υπολογισμού του ΡΣΔ

Στην προσπάθεια να υπερκερασθούν τα προβλήματα των 24-ωρων συλλογών ούρων αναπτύχθηκαν μαθηματικές εξισώσεις οι οποίες προσπαθούν να εκτιμήσουν τον ΡΣΔ χρησιμοποιώντας μόνο μια λήψη αίματος για τη μέτρηση της κρεατινίνης και προσθέτοντας στην εξίσωση διάφορους συντελεστές που αφορούν την φυλή, το φύλο, το μέγεθος του σώματος και την μυϊκή μάζα. Οι συντελεστές αυτοί έχουν σαν σκοπό να προσδώσουν μεγαλύτερη ακρίβεια στην εκτίμηση του ΡΣΔ.

Ο τύπος Cockcroft-Gault δεν έχει σχεδιαστεί για να εκτιμά τον ΡΣΔ

Ένας από τους πρώτους μαθηματικούς τύπους που παρουσιάστηκαν στη βιβλιογραφία είναι η μαθηματική εξίσωση των Cockcroft-Gault (πίνακας 4). Ο τύπος αυτός σχεδιάστηκε με βασικό σκοπό να

υπολογίζει την κάθαρση κρεατινίνης σε ενήλικες, με την μέτρηση της κρεατινίνης στο αίμα (30). Κατά συνέπεια χρησιμοποίησε ως “gold standard” μια μέτρηση της κάθαρσης κρεατινίνης στα άτομα αυτά. Επειδή όπως ήδη αναφέραμε η κάθαρση κρεατινίνης υπερεκτιμά το ΡΣΔ επόμενο είναι και ο τύπος αυτός να υπερεκτιμά το ΡΣΔ. Επίσης, στον τύπο προτείνονται διορθώσεις όσον αφορά το βάρος σώματος, την ηλικία και το φύλο. Το σοβαρότερο όμως πρόβλημα του μαθηματικού τύπου αυτού ήταν ότι στη σχετική μελέτη, πέραν του μικρού αριθμού των ατόμων που χρησιμοποιήθηκαν για την δημιουργία του τύπου, ποσοστό μεγαλύτερο από το 95 % των συμμετεχόντων ήταν νεαροί ενήλικες άνδρες και όλοι από τη λευκή φυλή. Δεν υπάρχει ακόμη ομοιογένεια σε ότι αφορά το πως θα υπολογίζεται η διόρθωση του βάρους σώματος, ιδιαίτερα όταν ο ασθενής είναι υπέρβαρος. Άλλοι ερευνητές χρησιμοποιούν την “άνευ πάχους” μάζα σώματος ενώ άλλοι την “μέση επιφάνεια σώματος” ενός ενήλικα. Τέλος, δεν υπάρχουν διορθώσεις σε ότι αφορά την φυλή. Το αποτέλεσμα είναι ο τύπος να υποεκτιμά τελικά το ΡΣΔ σε ηλικιωμένους ασθενείς, όπως έχει αποδειχθεί σε μελέτες, ιδιαίτερα όταν η τιμή του ΡΣΔ είναι υψηλή στα άτομα αυτά. Επιπρόσθετα, ο συντελεστής που προτείνεται για να διορθώσει τις διαφορές στη μυϊκή μάζα μεταξύ ανδρών και γυναικών ήταν εντελώς αυθαίρετος. Ο τύπος αυτός έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως και δυστυχώς εξακολουθεί να χρησιμοποιείται και σήμερα για τον υπολογισμό των δόσεων πολλών φαρμακευτικών νεφροτοξικών σκευασμάτων.

Ένα ακόμη πολύ σημαντικό πρόβλημα που επιφέρει η χρήση αυτού του τύπου είναι ότι έχει αναπτυχθεί σε μια εποχή όπου η μέτρηση της κρεατινίνης δεν ήταν προτυπωμένη. Η προτύπωση της μέτρησης της κρεατινίνης είχε ως αποτέλεσμα οι μέθοδοι μέτρησης της να δίνουν γενικά χαμηλότερες τιμές σε σχέση με τις προτυπωμένες μεθόδους. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η χρήση του τύπου με τις σημερινές εργαστηριακές μετρήσεις της κρεατινίνης να υπερεκτιμά σημαντικά την κάθαρση κρεατινίνης. Οι περισσότεροι διεθνείς οργανισμοί συνιστούν την κατάργηση της χρήσης του, αφενός γιατί δεν υπολογίζει τον ΡΣΔ αλλά την κάθαρση κρεατινίνης, και αφετέρου διότι ακόμη και αυτή την υπερεκτιμά, εφόσον δεν έχει διορθωθεί σε ότι αφορά τις προτυπωμένες μετρήσεις κρεατινίνης.

Εξιιώσεις που υπολογίζουν το ΡΣΔ - MDRD

Μαθηματικοί τύποι που υπολογίζουν το ΡΣΔ και όχι την κάθαρση κρεατινίνης αναπτύχθηκαν αρχικά για ενήλικες και στη συνέχεια για παιδιά. Η μελέτη Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), ήταν η πρώτη που δημοσίευσε το 1999 έναν μαθηματικό τύπο υπολογισμού του ΡΣΔ (πίνακας 2), ο οποίος παρουσίαζε ικανοποιητική ακρίβεια στον υπολογισμό του ΡΣΔ (31). Ο αρχικός τύπος που δημοσιεύθηκε

ήταν μια εξίσωση έξι παραμέτρων, η οποία χρησιμοποιούσε για τον υπολογισμό του ΡΣΔ τις μετρήσεις της κρεατινίνης, της ουρίας και της αλβουμίνης στο αίμα, καθώς και τρεις συντελεστές οι οποίοι αφορούσαν το φύλο, τη φυλή (λευκή ή μαύρη) και την ηλικία. Ο τύπος δεν απαιτούσε πληροφορίες για το μέγεθος του σώματος (ύψος, βάρος ή επιφάνεια σώματος) αλλά εξομάλυνε κατά κάποιο τρόπο το αποτέλεσμα εκφράζοντας το ως προς μια κοινή επιφάνεια σώματος 1.73m^2 , έτσι ώστε ο ΡΣΔ να δίδεται σε $\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$. Στη συνέχεια μια απλοποιημένη μορφή του ανωτέρω τύπου με 4 παραμέτρους (απουσιάζουν οι μετρήσεις της ουρίας και της αλβουμίνης) παρουσιάστηκε από τους Levey και συν., υποστηρίζοντας την ίδια ακρίβεια με την αρχική εξίσωση και έτυχε παγκόσμιας αποδοχής, παρότι η συγκεκριμένη μελέτη ποτέ δεν δημοσιεύτηκε σε κάποιο εγκεκριμένο περιοδικό αλλά αποτέλεσε μια ανακοίνωση στο συνέδριο της Αμερικανικής Νεφρολογικής Εταιρείας το 2000 (32).

Ο τύπος MDRD έχει δημιουργηθεί σε ασθενείς των οποίων ο ΡΣΔ ήταν $<90 \text{ mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$. Αυτό το γεγονός είναι και ο σημαντικότερος περιορισμός της εξίσωσης αυτής, διότι δεν μπορεί να υπολογίσει το ΡΣΔ με ακρίβεια όταν η ΣΔ του ατόμου είναι $>60 \text{ mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$. Αυτό έχει σαν συνέπεια ότι όλες οι τιμές που υπολογίζονται από αυτό τον τύπο και είναι $>60 \text{ mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ δεν θα πρέπει να δίνονται ως έχουν, αλλά ως $>60 \text{ mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$.

Στη συνέχεια η ίδια ερευνητική ομάδα και αφού είχε προηγηθεί η προτύπωση της μέτρησης της κρεατινίνης, “επαναβαθμονόμησε” όλες τις μετρήσεις της αρχικής μελέτης χρησιμοποιώντας μια προτυπωμένη διαδικασία όπου μετρήθηκε ένας μικρός αριθμός από τα φυλαγμένα δείγματα με μια προτυπωμένη ενζυματική μέθοδο μέτρησης της κρεατινίνης. Οι καινούριες τιμές χρησιμοποιήθηκαν για τον επανυπολογισμό όλων των τιμών της μελέτης και έτσι προέκυψε μια νέα εξίσωση που αντικατέστησε την αρχική (33).

Εξισώσεις που υπολογίζουν το ΡΣΔ - CKD-EPI

Γνωρίζοντας αυτό το μεγάλο μειονέκτημα της εξίσωσης MDRD σχεδιάστηκε μία μελέτη από την ερευνητική ομάδα CKD-Epidemiology Collaboration group (CKD-EPI), με σκοπό να δημιουργήσει μια νέα εξίσωση που θα είχε την ίδια ακρίβεια με την MDRD για τις τιμές του ΡΣΔ $<60 \text{ mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$. Επιπλέον η εξίσωση αυτή φιλοδοξούσε να έχει και ακρίβεια στις μετρήσεις πάνω από αυτό το όριο και δεν θα υποεκτιμούσε το ΡΣΔ, με αποτέλεσμα την υπερδιάγνωση της ΧΝΝ (34). Η ερευνητική ομάδα για την δημιουργία αυτής της εξίσωσης, “επαναβαθμονόμησε” την μέτρηση της κρεατινίνης σε έξι κλινικές μελέτες και 4 διαφορετικούς πληθυσμούς (σύνολο ατόμων 8254), χρησιμοποιώντας ένα προτυπωμένο

πρωτόκολλο, και φυλαγμένα δείγματα από τις σχετικές μελέτες. Για δε την επιβεβαίωση της (validation) χρησιμοποιήθηκε ένας εξίσου μεγάλος αριθμός ατόμων ($n=3896$). Να σημειωθεί επίσης ότι για την δημιουργία της εξίσωσης χρησιμοποιήθηκαν και υγιή άτομα. Τα δείγματα μετρήθηκαν με μια προτυπωμένη ενζυματική κρεατινίνη (IDMS traceable) (33, 35). Επιπλέον, για την δημιουργία της εξίσωσης χρησιμοποιήθηκαν μελέτες που είχαν ως “gold standard” τη μέτρηση της νεφρικής κάθαρσης του iothalamate. Για την εξωτερική επικύρωση της εξίσωσης χρησιμοποιήθηκαν και δείγματα από άλλες μελέτες, οι οποίες είχαν διαφορετικές μεθόδους ως “gold standard” (34).

Αποτέλεσμα αυτής της προσπάθειας ήταν η παραγωγή μιας ομάδας μαθηματικών εξισώσεων που υπολογίζουν τον ΡΣΔ σε άνδρες, γυναίκες και άτομα της αφρικανικής φυλής (πίνακας 4). Για την αντιμετώπιση της υποεκτίμησης του ΡΣΔ σε υγιή άτομα, οι συγγραφείς πρότειναν την προσαρμογή του εκθέτη της κρεατινίνης ορού βάσει ορίων ειδικών ως προς το φύλο. Με τη χρήση ενός μεγάλου δείγματος συμμετεχόντων που χρησιμοποιήθηκε για την επικύρωση της, η εξίσωση CKD-EPI υπερείχε των εξισώσεων MDRD και CG, ιδιαίτερα στην εκτίμηση του ΡΣΔ. Παρουσίασε μειωμένο σφάλμα (bias), μεγαλύτερη ακρίβεια και μεγαλύτερη αξιοπιστία, με αποτέλεσμα ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό του εκτιμώμενου ΡΣΔ (eGFR) με την εξίσωση αυτή να εμπίπτει εντός του $\pm 30\%$ του μετρημένου ΡΣΔ σε σύγκριση με την εξίσωση MDRD

Έχοντας υιοθετηθεί ευρύτατα και παγκοσμίως, αυτή η Αμερικανική εξίσωση συνιστάται σήμερα για χρήση σε ενήλικες από τις κατευθυντήριες οδηγίες του "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO). Παρόλο όμως που γίνεται αποδεκτή σε παγκόσμιο επίπεδο, η εξίσωση CKD-EPI δεν είναι απαλλαγμένη από περιορισμούς, ιδίως ως προς τον χειρισμό της ηλικίας και της φυλής. Και για τις δύο αυτές παραμέτρους θα αναφερθούμε αναλυτικά στη συνέχεια του κειμένου.

Ο υπολογισμός του ΡΣΔ σε άλλες φυλές, πλην της λευκής (σε Βόρειο Αμερική και Ευρώπη) και των Αφροαμερικανών, είναι φυσικό να αντιμετωπίζει το πρόβλημα του διαφορετικού μεγέθους του σώματος (οι λαοί της Ασίας είναι κατά μέσο όρο μικρότερης σωματικής διάπλασης από τους Ευρωπαίους και Αφροαμερικανούς). Η εξίσωση CKD-EPI δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως έχει και η ερευνητική ομάδα αποφάσισε να χρησιμοποιήσει την ίδια ομάδα δεδομένων που είχε στην αρχική μελέτη για να δημιουργήσει μια εξίσωση στην οποία θα περιλαμβάνονταν και άλλες φυλές (36). Έτσι, δημιούργησαν μια νέα εξίσωση που εφαρμόζεται για τις φυλές: λευκή, μαύρη, ασιατική, ισπανικής προέλευσης, γηγενείς Αμερικανοί και “άλλη φυλή”. Το μεγάλο πρόβλημα με αυτή την προσέγγιση είναι ότι για όλες τις μη λευκές φυλές οι εκπρόσωποι ήταν κάτοικοι και στην πλειοψηφία τους γεννημένοι στις ΗΠΑ, έχοντας μικρή σχέση

με τις διατροφικές και σωματομετρικές διαστάσεις των υπολοίπων Ηπείρων (37, 38). Αρκετές μελέτες έχουν δημοσιευθεί, κυρίως από Ασιατικές ερευνητικές ομάδες, που προσπαθούν να δημιουργήσουν εξισώσεις υπολογισμού του ΡΣΔ προσαρμοσμένες στους δικούς τους πληθυσμούς (38-40).

Η προτύπωση των μετρήσεων της κρεατινίνης

Η συνεχώς αυξανόμενη χρήση μαθηματικών εξισώσεων για τον υπολογισμό του ΡΣΔ, συνέβαλε στο να αναγνωρίσουμε την επίδραση που είχε η σημαντική αναλυτική μεταβλητότητα των μεθόδων μέτρησης της κρεατινίνης στην ακρίβεια των υπολογισμών του ΡΣΔ. Κάθε εμπορικά διαθέσιμη μέθοδος είχε τα δικά της αναλυτικά χαρακτηριστικά, και η βαθμονόμηση της γινόταν με βαθμονομητές που τα εργαστήρια προμηθεύονταν από τις κατασκευάστριες εταιρείες. Απουσία μεθόδου αναφοράς για την μέτρηση της κρεατινίνης, οι τιμές των βαθμονομητών δεν είχαν την απαιτούμενη ακρίβεια που απαιτείται, με αποτέλεσμα η ανακρίβεια στις βαθμονομήσεις των εξετάσεων οδηγούσε όχι μόνο σε σημαντικές διαφορές στις μετρήσεις της κρεατινίνης μεταξύ των διαφορετικών κατασκευαστών αντιδραστηρίων, αλλά και ανάμεσα σε διαφορετικά εργαστήρια, ακόμα και αν αυτά χρησιμοποιούσαν αντιδραστήρια από τον ίδιο κατασκευαστή.

Η μείωση αυτής της μεταβλητότητας (harmonization of creatinine measurements) ήταν επιτακτική ανάγκη αφ' ενός μεν γιατί οι μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες κινδύνευαν να μας δώσουν λάθος πληροφορίες και εκτιμήσεις σχετικά με την επίπτωση της ΧΝΝ στο γενικό πληθυσμό και να θέσουμε λάθος κριτήρια για τη διάγνωση και σταδιοποίηση της ΧΝΝ, και αφ' ετέρου καθιστούσαν προβληματική την παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας των ασθενών αλλά και της εξέλιξης της ΧΝΝ.

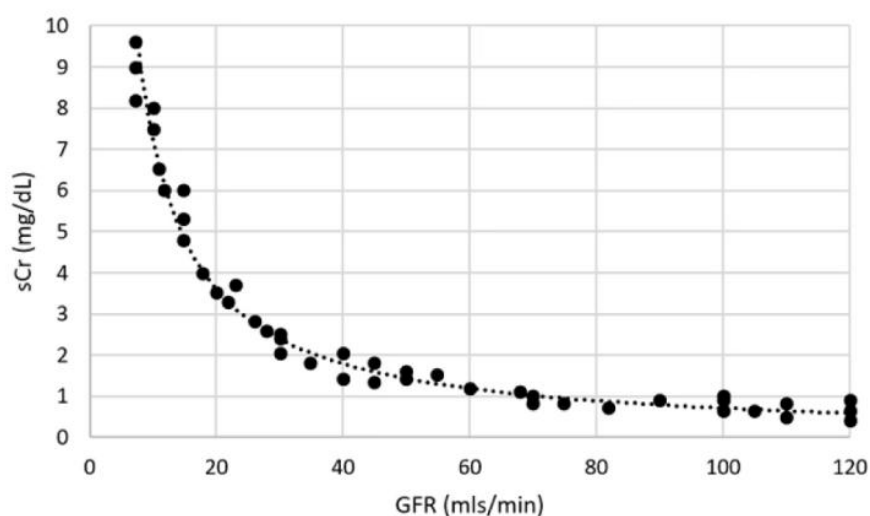
Θα δώσουμε εδώ ένα παράδειγμα. Για ένα συγκεκριμένο άτομο την ίδια χρονική στιγμή εάν η κρεατινίνη του μετριόταν σε δύο διαφορετικά εργαστήρια, η διαφορά στη τιμή της κρεατινίνης θα μπορούσε να αγγίξει τα 0.2 mg/dL. Η διαφορά αυτή δεν είναι ασήμαντη. Συγκεκριμένα σε ένα άνδρα 60 ετών εάν η μέτρηση σε ένα εργαστήριο με μια εμπορική μέθοδο Jaffe έδινε 1.32 mg/dL και σε ένα άλλο με επίσης Jaffe αλλά από άλλο κατασκευαστή έδινε 1.12 mg/dL οι υπολογιζόμενοι ΡΣΔ με την εξίσωση CKD-EPI θα ήταν 58 mL/min/1.73m² και 71 mL/min/1.73m². Αν δε λάβουμε υπόψη και τα τεράστια “προγνωστικά διαστήματα” (prediction intervals) οι τιμές του υπολογιζόμενου ΡΣΔ από την εξίσωση θα μπορούσαν να είναι στην πραγματικότητα κάπου ανάμεσα στα 40 mL/min/1.73m² και 90 mL/min/1.73m².

ΣΣ: “προγνωστικό διάστημα” ή *prediction interval* είναι το διάστημα τιμών με το οποίο η εξίσωση προβλέπει το ΡΣΔ με αξιοπιστία 95% από μία μέτρηση κρεατινίνης, ή αλλιώς η αβεβαιότητα γύρω από την

υπολογιζόμενη τιμή. Δεν θα πρέπει να συγχέεται με το 95% διάστημα εμπιστοσύνης της εξίσωσης ή αλλιώς της γραμμής παλινδρόμησης ή 95% *confidence interval of the regression line*, αφού οι μαθηματικές εξισώσεις έχουν προκύψει από στατιστικές αναλύσεις χρησιμοποιώντας μεθόδους γραμμικής παλινδρόμησης για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων (*regression analysis*). Για τον λόγο αυτό είναι πολύ σημαντικό κατά την άποψη μας κάθε απαντητική τιμή μετρούμενη ή υπολογιζόμενη, να συνοδεύεται και από αυτή την αβεβαιότητα. Μια τιμή από μόνη της δεν είναι χρήσιμη για τον θεράποντα ιατρό, αν δεν συνοδεύεται και από εκτίμηση της αβεβαιότητας.

Είναι θεμελιώδες να θυμόμαστε τη μαθηματική σχέση μεταξύ SCr και ΡΣΔ, η οποία είναι εκθετική (εικόνα 1). Αυτό σημαίνει ότι μικρές διαφορές στην τιμή της SCr επηρεάζουν σημαντικά τις τιμές του ΡΣΔ όταν τα επίπεδα SCr είναι χαμηλά (χαμηλές τιμές SCr αντιστοιχούν σε υψηλές τιμές ΡΣΔ), ενώ η ίδια διαφορά έχει ελάχιστη επίδραση όταν τα επίπεδα SCr είναι υψηλά (υψηλές τιμές SCr αντιστοιχούν σε χαμηλές τιμές GFR).

Ένα παράδειγμα για να κατανοήσουμε καλύτερα· εάν θεωρήσουμε ένα αναλυτικό σφάλμα της τάξης $\pm 0,10$ mg/dl στη μέτρηση της κρεατινίνης σε άνδρα 60 ετών με τιμή SCr 0,90 mg/dl, η πραγματική τιμή μπορεί να κυμαίνεται μεταξύ 0,80 και 1,00 mg/dl. Οι αντίστοιχες τιμές ΡΣΔ, με βάση την εξίσωση της μελέτης Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), θα είναι 86 ml/min/1,73 m² αλλά θα μπορούσε να κυμαίνεται από 76 μέχρι 99 ml/min/1,73 m², αντίστοιχα. Αντίθετα, σε ένα ασθενή με επίπεδο SCr 2,00 mg/dl, το ίδιο σφάλμα (1,90 mg/dl ή 2,10 mg/dl) έχει αμελητέα επίδραση, με αποτέλεσμα ο ΡΣΔ να παραμένει στα 34 ml/min/1,73 m² και για τις τρεις τιμές SCr.



Εικόνα 1. Γραφική απεικόνιση της μαθηματικής σχέσης κρεατινίνης ορού και ΡΣΔ

Συνοψίζοντας, υπάρχει μία εκθετική σχέση μεταξύ της κρεατινίνης ορού (SCr) και του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR), και πρέπει να έχουμε υπόψη ότι η ίδια αυτή εκθετική σχέση ισχύει και για το σφάλμα που είναι εγγενές στη μέτρηση της SCr. Ως εκ τούτου, η ακρίβεια του προσδιορισμού της κρεατινίνης αποτελεί θεμελιώδη λίθο για τη βελτίωση της εκτίμησης του GFR, ενώ την τελευταία δεκαετία η τυποποίηση/βαθμονόμηση των μετρήσεων κρεατινίνης έχει αναδειχθεί σε κύριο μέσο για τη μείωση του αναλυτικού σφάλματος.

Αναγνωρίζοντας την ανάγκη για μεγαλύτερη ακρίβεια και επαναληψιμότητα στις μετρήσεις της κρεατινίνης, αλλά και την ανάγκη για βελτίωση της ακρίβειας των μαθηματικών τύπων που υπολογίζουν το ΡΣΔ, με σκοπό την καλύτερη διάγνωση της ΧΝΝ από τα πρώιμα στάδια της νόσου, ο αμερικανικός οργανισμός National Kidney Disease Education Program (NKDEP) συνεργάστηκε με την International Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) και δημιούργησαν μια κοινή ομάδα εργασίας το 2003 για να αντιμετωπίσουν το θέμα των ανακρίβειών στη μέτρηση της κρεατινίνης. Το 2006 εκδόθηκε μια σειρά από οδηγίες, ανάμεσα στις οποίες και η οδηγία για δημιουργία πρότυπου υλικού αναφοράς (standard reference material, SRM), το οποίο θα χρησιμοποιείτο από τις κατασκευάστριες εταιρείες για την παραγωγή των βαθμονομητών των δοκιμασιών που παρήγαγαν. Ο Αμερικανικός οργανισμός National Institute of Standards and Technology (NIST) κατασκεύασε το 2007 ένα πρότυπο υλικό για την κρεατινίνη, το SRM-967, στο οποίο οι τιμές κρεατινίνης είχαν αποδοθεί με τη μέθοδο ισοτοπικής αραιώσης φασματομετρίας μάζας (Isotope Dilution Mass Spectrometry, IDMS) η οποία αποτέλεσε και την πρώτη διεθνώς αναγνωρισμένη μέθοδο αναφοράς μέτρησης της κρεατινίνης. Το υλικό αυτό διατίθεται σε δύο συγκεντρώσεις κρεατινίνης: α) 88.4 $\mu\text{mol/L}$ ή 1.00 mg/dL, τιμή η οποία βρίσκεται κοντά στο κρίσιμο διαγνωστικό όριο της ΧΝΝ και β) 354 $\mu\text{mol/L}$ ή 4 mg/dL, συγκέντρωση που αντιστοιχεί σε ασθενή με επιβεβαιωμένη ΧΝΝ. Έτσι κατέστη δυνατή η ανάπτυξη από τους κατασκευαστές IVD, βαθμονομητών των οποίων οι τιμές ήταν ανιχνεύσιμες ανιχνεύσιμων ως προς τα υλικά αναφοράς του NIST. Η βαθμονόμηση της κρεατινίνης με τα νέα πρότυπα υλικά έγινε αποδεκτή και εφαρμόζεται σήμερα σε όλα τα κλινικά εργαστήρια.

Η αρχική αυτή μέθοδος αναφοράς (γνωστή και ως “οριστική μέθοδος” - definitive method) που χρησιμοποιήθηκε από το NIST για την μέτρηση της κρεατινίνης βασιζόταν στην ισοτοπική αραιώση με αέρια χρωματογραφία–φασματομετρία μάζας (isotope dilution Gas Chromatography–Mass Spectrometry, GC-MS). Η μέθοδος αυτή απαιτούσε πολλά στάδια προετοιμασία του δείγματος, καθώς και παραγωγή παραγώγων (derivatization, τεχνική που χρησιμοποιείται για να τροποποιήσει χημικά ένα

μόριο, ώστε να βελτιωθούν οι αναλυτικές του ιδιότητες για τη φασματομετρία μάζας) του αναλύτη πριν από την ποσοτικοποίηση του. Πιο πρόσφατα, η ισοτοπική αραίωση με υγρή χρωματογραφία-φασματομετρία μάζας (Liquid Chromatography–Mass Spectrometry, LC-MS) μελετήθηκε ως εναλλακτική προσέγγιση για τη μέτρηση της κρεατινίνης. Στην περίπτωση αυτή, η παραγωγή (derivatization) του αναλύτη δεν ήταν απαραίτητη και η καθίζηση των πρωτεϊνών ήταν επαρκής για την απελευθέρωση του αναλύτη ενδιαφέροντος. Και οι δύο μέθοδοι, GC-MS και LC-MS, χρησιμοποιήθηκαν για την μέτρηση και πιστοποίηση (certification) του πρότυπου υλικού “SRM 967-Creatinine in Human Serum”. Και οι δύο τεχνικές παρείχαν συγκρίσιμα αποτελέσματα. Η νέα μέθοδος ID-LC-MS έχει πλέον καταχωρηθεί ως μέθοδος ανώτερης τάξης (higher order method) από την Κοινή Επιτροπή Ανιχνευσιμότητας στην Εργαστηριακή Ιατρική (Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine, JCTLM), και πλέον αποτελεί την επίσημη μεθοδο αναφοράς μέτρησης της κρεατινίνης και χρησιμοποιήθηκε για την πιστοποίηση του νέου υλικού αναφοράς SRM 967a (το οποίο αντικατέστησε το εξαντλημένο πλέον SRM 967).

Η ιδέα της προτύπωσης είναι φαινομενικά απλή. Απώτερος σκοπός είναι η μείωση της συνολικής αναλυτικής μεταβλητότητας ή αλλιώς του συνολικού αναλυτικού σφάλματος (συνήθως εκφράζεται και ως CVt). Στη εργαστηριακή ιατρική, η προτύπωση εξασφαλίζει την ανιχνευσιμότητα των εργαστηριακών εξετάσεων σε πιστοποιημένα υλικά αναφοράς (Certified Reference Materials, CRM) και σε πρωτογενείς μεθόδους μετρήσεων αναφοράς (Primary Reference Measurement Procedures, RMPs). Η πρακτική αυτή είναι ουσιώδης για τη βελτίωση της ακρίβειας των εξετάσεων, την επίτευξη συγκρισιμότητας των αποτελεσμάτων μεταξύ εργαστηρίων και την προώθηση ομοιόμορφων κλινικών αποφάσεων (uniform decision making), γεγονός που αναβαθμίζει συνολικά την ποιότητα της παρεχόμενης φροντίδας υγείας στους ασθενείς. Η προτύπωση των εργαστηριακών εξετάσεων απαιτεί αποφασιστικότητα και διαρκή συνεργασία μεταξύ όλων των εμπλεκόμενων φορέων, συμπεριλαμβανομένων των κατασκευαστών των in vitro διαγνωστικών (IVD), των κλινικών εργαστηρίων, των ρυθμιστικών αρχών και των επαγγελματικών ιατρικών οργανισμών.

Για να επιτευχθεί αυτό θα πρέπει όλα τα εργαστήρια να βαθμονομούν τις εξετάσεις της κρεατινίνης χρησιμοποιώντας ως υλικό βαθμονόμησης βαθμονομητές, τις συγκεντρώσεις των οποίων οι εταιρείες θα πρέπει να έχουν μετρήσει σε μια αναγνωρισμένη μέθοδο αναφοράς, και την οποία μέθοδο θα έχουν βαθμονομήσει χρησιμοποιώντας το πρότυπο αυτό υλικό. Το συγκεκριμένο υλικό αναφοράς είναι διαθέσιμο στους κατασκευαστές για τη βαθμονόμηση των δοκιμασιών τους. Αποτελεί ευθύνη των

κατασκευαστών να διασφαλίζουν ότι η βαθμονόμηση των εμπορικά διαθέσιμων μεθόδων από αυτούς είναι επαρκώς ανιχνεύσιμη στην μέθοδο αναφοράς και τα πρότυπα υλικά του NIST. Θεωρητικά, η ανιχνευσιμότητα αυτή θα πρέπει να εξασφαλίζεται τόσο για τις μεθόδους Jaffe όσο και για τις ενζυμικές μεθόδους. Ωστόσο, παρατηρείται συστηματική διαφορά μεταξύ των δοκιμασιών Jaffe και των ενζυμικών δοκιμασιών, λόγω ψευδοχρωμογόνων, κυρίως πρωτεϊνών. Έχει βρεθεί ότι μία συστηματική μέση διαφορά της τάξεως των 0,30 mg/dl παρατηρείται μεταξύ των μεθόδων Jaffe και ενζυμικών μεθόδων που παρέχονται από τη Roche Diagnostics. Ο κατασκευαστής για να λύσει το πρόβλημα πρότεινε τη συστηματική αφαίρεση 0,30 mg/dl από τα αποτελέσματα Jaffe ώστε να προσεγγίζουν περισσότερο τα αποτελέσματα των ενζυμικών μεθόδων. Αυτή η μαθηματική διόρθωση είναι γνωστή ως “αντισταθμισμένη μέθοδος Jaffe” (compensated Jaffe method). Η τιμή διόρθωσης της Roche αποτελεί απλώς ένα παράδειγμα, καθώς η αντιστάθμιση διαφέρει ανάλογα με τη συγκεκριμένη δοκιμασία και τον κατασκευαστή.

Ωστόσο, ανεξάρτητες μελέτες έχουν καταδείξει την έλλειψη τέτοιας ανιχνευσιμότητας για τις περισσότερες δοκιμασίες Jaffe. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η απόδοση των ενζυμικών μεθόδων εξακολουθούσε να αναφέρεται ως καλύτερη σε σύγκριση με τις Jaffe (ή τις αντισταθμισμένες Jaffe) από ορισμένους συγγραφείς, ακόμη και όταν ο αριθμός των ενζυμικών μεθόδων που μελετήθηκαν ήταν σχετικά περιορισμένος. Πρόσφατα, πιο αισιόδοξα αποτελέσματα παρουσιάστηκαν σε μία ανεξάρτητη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Γαλλία. Οι συγγραφείς έδειξαν ότι η πλειονότητα των ενζυμικών μεθόδων (δοκιμάστηκαν 12 συνδυασμοί αντιδραστηρίου–αναλυτή) ήταν πραγματικά ανιχνεύσιμες στην IDMS σε όλα τα επίπεδα SCr (με εξαίρεση την ενζυμική μέθοδο ξηράς χημείας), ενώ τα αποτελέσματα των μεθόδων Jaffe ή αντισταθμισμένων Jaffe ήταν λιγότερο πειστικά. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν συνολικά και σε άλλες μελέτες από την Κίνα και την Ιταλία. Στην τελευταία αυτή μελέτη, οι συγγραφείς ανέλυσαν αναδρομικά τα αποτελέσματα των ιταλικών εξωτερικών σχημάτων αξιολόγησης ποιότητας (EQAS). Διαπίστωσαν ότι, μεταξύ των δοκιμασιών κρεατινίνης με ανιχνευσιμότητα στην IDMS, οι ενζυμικές μέθοδοι ήταν οι μόνες που παρουσίαζαν πάντοτε αποδεκτή μεροληψία σε όλες τις συγκεντρώσεις κρεατινίνης. Οι μέθοδοι αυτές ήταν επίσης εκείνες με τη χαμηλότερη μεταβλητότητα μεταξύ εργαστηρίων.

Να σημειώσουμε εδώ ότι το συστηματικό σφάλμα (συνήθως εκφράζεται και ως bias ή Ba) που οφείλεται στην βαθμονόμηση είναι ένας μόνο από τους παράγοντες που συνεισφέρουν στο συνολικό αναλυτικό σφάλμα της μέτρησης της κρεατινίνης. Ο άλλος τύπος σφάλματος, είναι το τυχαίο σφάλμα ή αλλιώς

σφάλμα μη-επαναληψιμότητας (imprecision) και οφείλεται σε καθαρά ενδογενείς παράγοντες της μεθόδου. Αυτός ο τύπος σφάλματος εκφράζεται ως CVa και έχει τεράστια σημασία για τους παρακάτω λόγους: Ακόμη και αν το συστηματικό σφάλμα είναι «0» μεταξύ δύο μεθόδων, υπάρχει το τυχαίο σφάλμα που είναι εγγενές σε κάθε μέτρηση που πραγματοποιείται στο εργαστήριο. Το σφάλμα αυτό οφείλεται σε ενδοεργαστηριακά φαινόμενα, όπως για παράδειγμα παρεμβολές, διαφορές μεταξύ διαφορετικών παρτίδων αντιδραστηρίων, μεταβλητότητα στην καθημερινή βαθμονόμηση, μεταβλητότητα που οφείλεται στην απόδοση και στη γήρανση των οργάνων, στη επιμόλυνση που μπορεί να γίνει από ένα δείγμα στο επόμενο (carry-over) και τέλος σε επιδράσεις που σχετίζονται με το ίδιο το δείγμα (matrix effect). Το αναλυτικό αυτό σφάλμα είναι τυχαίο, πράγμα που σημαίνει ότι μπορεί να εκτιμηθεί και να ποσοτικοποιηθεί αλλά δεν μπορεί να εξαλειφθεί ούτε και να διορθωθεί μέσω μαθηματικών διαδικασιών όπως η βαθμονόμηση ή η “αντιστάθμιση” (compensation). Το σφάλμα αυτό μπορεί να εκτιμηθεί με τις συνήθεις μεθόδους υπολογισμού της αναπαραγωγιμότητας (reproducibility) intra- and inter-assay variation ή της ενδο- και δια-μεθοδολογικής μεταβλητότητας (CV). Γραφικά, το σφάλμα αυτό απεικονίζεται από τη διασπορά των σημείων γύρω από τη μέση τιμή (όσο μεγαλύτερη η διασπορά των σημείων, τόσο μικρότερη η επαναληψιμότητα). Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η μαθηματική βαρύτητα αυτού του τυχαίου σφάλματος στον υπολογισμό του συνολικού αναλυτικού σφάλματος δεν είναι αμελητέα και, στην πραγματικότητα, το μέρος που αντιπροσωπεύεται από αυτό το τυχαίο σφάλμα είναι μεγαλύτερο, από μαθηματική άποψη, από εκείνο του συστηματικού σφάλματος (κάτι που δεν σημαίνει ότι το τυχαίο σφάλμα είναι πάντα μεγαλύτερο από το συστηματικό σφάλμα στην κλινική πράξη για κάθε αναλύτη). Εξίσου σημαντικό είναι ότι στις χαμηλές τιμές της κρεατινίνης είναι που παρατηρούμε αυξημένο το τυχαίο σφάλμα με αποτέλεσμα εκεί να παρουσιάζεται αυξημένο η μη-επαναληψιμότητα (imprecision). Πράγματι, είναι πιο δύσκολο να μετρηθεί με αυξημένη επαναληψιμότητα μία χαμηλή συγκέντρωση ενός οποιοδήποτε αναλύτη. Η επαναληψιμότητα θα διαφέρει επίσης από τη μία μέθοδο στην άλλη, αλλά σαφώς το σφάλμα της μη-επαναληψιμότητας είναι μικρότερο με τις ενζυμικές μεθόδους απ’ ό,τι με τις μεθόδους Jaffe, επειδή η παρεμβολή από ψευδοχρωμογόνα και πρωτεΐνες είναι μικρότερη και επειδή η επαναληψιμότητα της ίδιας της μέτρησης είναι καλύτερη στις ενζυμικές μεθόδους. Αυτό εξηγεί επίσης γιατί ένα συνολικό αναλυτικό σφάλμα κάτω από 7,6% ή 11,4% επιτυγχάνεται συχνότερα με τις ενζυμικές μεθόδους παρά με τις μεθόδους Jaffe. Η βελτίωση της επαναληψιμότητας στη μέτρηση της SCr θα συμβάλει στη βελτίωση της επαναληψιμότητας (δηλαδή στη μείωση του τυχαίου σφάλματος) των εξισώσεων eGFR που βασίζονται στην κρεατινίνη.

Πέρα από την αναλυτική μεταβλητότητα - Η βιολογική μεταβλητότητα και η κλινικά σημαντική μεταβολή.

Πέραν της αναλυτικής μεταβλητότητας μια άλλη πηγή μεταβλητότητας που συνεισφέρει σημαντικά στην αβεβαιότητα των τελικών αποτελεσμάτων είναι η βιολογική μεταβλητότητα. Η βιολογική μεταβλητότητα αποτελεί μια φυσιολογική μεταβλητότητα σε κάθε ζωντανό οργανισμό και αφορά σε όλες τις βιολογικές παραμέτρους, μεταξύ αυτών και στην κρεατινίνη, και είναι στην ουσία τυχαίες μεταβολές της γύρω από ένα ομοιοστατικό μέσο όρο, διαφορετικό για κάθε άνθρωπο. Δεν έχει καμία σχέση ούτε με την αναλυτική μεταβλητότητα, ούτε με την προαναλυτική μεταβλητότητα ή τους κirkάδιους ρυθμούς, και για αυτό το λόγο είναι αδύνατον να μειωθεί. Αντίθετα, συνεισφέρει και μάλιστα σημαντικά στη συνολική αβεβαιότητα των αποτελεσμάτων. Η βιολογική μεταβλητότητα εκφράζεται ως CV και διακρίνεται στην ενδοατομική βιολογική μεταβλητότητα ή CV_i και στην διατομική ή CV_w. Πιθανότατα ένα μέρος αυτής της ενδοατομικής βιολογικής μεταβλητότητας οφείλεται σε μεταβολές του πραγματικού ΡΣΔ. Η ενδοατομική μεταβλητότητα για την κρεατινίνη έχει υπολογισθεί σε 28 διαφορετικές μελέτες και είναι της τάξης του 5.95%. Πιο πρόσφατη μελέτη υπό την εποπτεία της EFLM με αναθεωρημένα κριτήρια υπολόγισε την ενδοατομική βιολογική μεταβλητότητα CV_i (95% CI) σε 4.4% (4.2–4.7) με την ενζυματική μέθοδο και σε 4.7% α[4.7% (4.4–4.9)] με την μέθοδο Jaffe, χωρίς να είναι σημαντικές οι διαφορές.

Το τυχαίο αναλυτικό σφάλμα (CV_a) και η ενδοατομική βιολογική μεταβλητότητα (CV_i) μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να προσδιορίσουμε την κλινικά σημαντική μεταβολή (ή reference change value, RCV) στην τιμή της κρεατινίνης, η οποία ορίζεται ως η ελάχιστη διαφορά μεταξύ δύο διαδοχικών μετρήσεων της κρεατινίνης, που δεν οφείλεται στην τύχη αλλά σε πραγματική κλινικά σημαντική μεταβολή της κατάστασης του ασθενούς και δίνεται από τον τύπο:

$$\text{κλινικά σημαντική μεταβολή ή RCV} = 2^{1/2} * Z * [CV_a^2 + CV_i^2]^{1/2}$$

Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα οι τιμές RCV για την κρεατινίνη υπολογίζονται σε 19% (για τις μεθόδους Jaffe) και σε 13% για τις ενζυματικές. Για να κατανοήσουμε την επίδραση που έχουν στην εκτίμηση των αποτελεσμάτων των ασθενών ας δούμε το παράδειγμα του άρρενος ασθενούς των 60 ετών με τιμή κρεατινίνης 1.12 mg/dL. Εάν η κρεατινίνη του ασθενούς έχει μετρηθεί με μέθοδο Jaffe τότε σύμφωνα με τον ανωτέρω τύπο η πραγματική του τιμή θα μπορούσε να κυμαίνεται μεταξύ 0.91 και 1.33 mg/dL, ενώ αν είχε μετρηθεί με ενζυματική θα κυμαινόταν μεταξύ 0.99 και 1.27 mg/dL. Χρησιμοποιώντας τον τύπο

CKD-EPI έχουμε την ακόλουθη ερμηνεία για την ανωτέρω τιμή κρεατινίνης: για τιμή κρεατινίνης 1.12 μετρημένης με μέθοδο Jaffe, με πιθανότητα 95% ο ΡΣΔ εκτιμάται μέσα το διάστημα 58-92 ml/min/1.72m². Αντίστοιχα, αν είχε μετρηθεί με ενζυματική μέθοδο η ίδια τιμή κρεατινίνης θα έδινε μια εκτίμηση του ΡΣΔ μέσα στο διάστημα 61-84 ml/min/1.72m².

Η σημασία της μεταβλητότητας αυτής είναι σημαντική και ιδιαίτερα σε παιδιά και σε ενήλικες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και τιμές κρεατινίνης σχετικά κοντά στα φυσιολογικά επίπεδα, εξ αιτίας του γεγονότος ότι η σχέση που διέπει την κρεατινίνη και τον ΡΣΔ είναι μια υπερβολή.

Μια σημαντική προσπάθεια στην μείωση της αβεβαιότητας στον υπολογισμό του ΡΣΔ θα ήταν να καταργήσουμε την μέτρηση της κρεατινίνης με την μέθοδο Jaffe. Μια άλλη λύση θα ήταν να χρησιμοποιήσουμε άλλους βιοδείκτες αντί της κρεατινίνης, όπως η συστατίνη C για την οποία θα αναφερθούμε στη συνέχεια.

Εξιιώσεις που υπολογίζουν το ΡΣΔ με την μέτρηση της συστατίνης C

Για πολλές δεκαετίες οι μικρού μοριακού βάρους πρωτεΐνες όπως η β2-μικροσφαιρίνη, η α1-μικροσφαιρίνη, η συστατίνη C και πιο πρόσφατα η beta-trace protein, είχαν προταθεί ως υποψήφιοι δείκτες του ΡΣΔ (41). Από αυτούς η συστατίνη C είχε τις καλύτερες προδιαγραφές ως ένας εναλλακτικός δείκτης της κρεατινίνης. Η συστατίνη C είναι μια μη γλυκοσυλιωμένη πρωτεΐνη μικρού μοριακού βάρους (122 αμινοξέα και MB 13 kDa), η οποία είναι μέλος της οικογένειας των αναστολέων των πρωτεϊνών της κυστεΐνης. Κωδικοποιείται από το γονίδιο CST3 και παράγεται από όλα τα εμπύρνηνα κύτταρα του οργανισμού με σταθερό ρυθμό (42, 43). Διηθείται πλήρως από το σπείραμα και στη συνέχεια επαναρροφάται σχεδόν εξολοκλήρου από τα επιθηλιακά κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων όπου και καταβολίζεται. Δεν έχει σωληναριακή απέκκριση και η εξωνεφρική της κάθαρση είναι αμελητέα (44). Αν και η κάθαρση της δεν μπορεί να μετρηθεί λόγω της επαναρρόφησης της από τα νεφρικά σωληνάκια και του εκεί καταβολισμού της, η συγκέντρωσή της στο πλάσμα εξαρτάται σχεδόν αποκλειστικά από το ΡΣΔ και συνεπώς αποτελεί ένα καλό μέτρο αυτού. Ως εκ τούτου έχει προταθεί ως δείκτης της νεφρικής λειτουργίας ο οποίος δυνητικά θα μπορούσε να αντικαταστήσει την κρεατινίνη, αφού τα επίπεδά της στο αίμα δεν επηρεάζονται από την μυϊκή μάζα και το είδος της διατροφής. Οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα της συστατίνης C στο πλάσμα συσχετίζονται καλύτερα με τον ΡΣΔ, σε σχέση με τα επίπεδα της κρεατινίνης. Επιπλέον, η συστατίνη C δεν επηρεάζεται από το φύλο και τόσο πολύ από την ηλικία όσο η κρεατινίνη (παρατηρείται μόνο μικρή αύξηση με την ηλικία).

Σε πρόσφατες όμως μελέτες φάνηκε ότι και η συστατίνη C επηρεάζεται από παράγοντες πέραν του ΡΣΔ, όπως για παράδειγμα ο διαβήτης, η φλεγμονή και η παχυσαρκία.

Ένα πιθανό πλεονέκτημα της συστατίνης C στη έγκαιρη ανίχνευση νεφρικής βλάβης σε ασθενείς με πολύ μικρές σπειραματικές βλάβες είναι το μέγεθος της. Όντας πρωτεΐνη με μεγαλύτερο MB από την κρεατινίνη, η διήθηση της ίσως αρχίζει να περιορίζεται νωρίτερα από την κρεατινίνη και τα επίπεδά της στο αίμα να αυξάνουν γρηγορότερα (45, 46). Πράγματι μελέτες έδειξαν ότι τα επίπεδα της συστατίνης C αρχίζουν να ανεβαίνουν ακόμη και όταν ο ΡΣΔ μειώνεται ελάχιστα (στο εύρος τιμών ΡΣΔ από 70 έως 90 ml/min/1.72m² στην επονομαζόμενη “τυφλή περιοχή της κρεατινίνης”(47, 48).

Σε ότι αφορά τις τιμές αναφοράς της συστατίνης C στο αίμα, φαίνεται ότι αυτές είναι ίδιες για άνδρες και γυναίκες, σταθεροποιούνται από το δεύτερο έτος της ζωής του ανθρώπου και παραμένουν σχετικά σταθερές για όλη τη ζωή, αν και μια αύξηση έχει παρατηρηθεί προοιούσης της ηλικίας. Δυστυχώς οι περισσότερες μελέτες που έχουν γίνει για τη διερεύνηση των τιμών αναφοράς έχουν γίνει με μη προτυπωμένες μεθόδους, με αποτέλεσμα το άνω φυσιολογικό όριο να ποικίλει από τιμές κοντά στο 1.00 mg/L έως και 1.30 mg/L, ανάλογα με τον πληθυσμό, την ηλικία και τη μέθοδο μέτρησης (49-53). Ακόμη, πολλές από αυτές έχουν μεθοδολογικά προβλήματα, επειδή δεν έχουν χρησιμοποιήσει όλες οι μελέτες τα προτυπωμένα πρωτόκολλα δημιουργίας τιμών αναφοράς του Clinical laboratory Standards Institute (CLSI). Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα άλλες μελέτες να δείχνουν τις τιμές να επηρεάζονται από το φύλο, τη φυλή και την ηλικία και σε άλλες αυτό να μην φαίνεται. Για να μπορέσουμε να έχουμε τιμές αναφοράς ανεξάρτητες από μεθόδους μέτρησης είναι απαραίτητο να γίνουν μελέτες με τη χρήση προτυπωμένων μεθόδων μέτρησης και φυσικά ενιαίου προτυπωμένου πρωτοκόλλου.

Εξισώσεις που υπολογίζουν τον ΡΣΔ και βασίζονται στη μέτρηση της συστατίνης C (eGFR_{cys}-C) έχουν ήδη αναπτυχθεί από πολλούς ερευνητές (πίνακες 2 και 3), και είναι απλούστεροι από τους αντίστοιχους της κρεατινίνης (eGFR_{crea}) διότι δεν χρειάζονται συντελεστές διόρθωσης για το φύλο τη φυλή και μάζα σώματος, δεδομένου ότι η μέτρηση της συστατίνης C δεν επηρεάζεται από αυτά. Ο κύριος λόγος της ύπαρξης πολλών τύπων οφείλεται στην μη πλήρη προτύπωση της βαθμονόμησης των μεθόδων (54).

Έχουν αναπτυχθεί μέθοδοι μέτρησης της συστατίνης C και η συγκέντρωσή της στο αίμα μπορεί να μετρηθεί είτε με τη μέθοδο της νεφελομετρίας, είτε με τη μέθοδο της θολοσιμετρίας. Και στις δύο περιπτώσεις οι μετρήσεις γίνονται σε αυτόματους βιοχημικούς αναλυτές και δεν έχουν αναφερθεί σημαντικοί παράγοντες που παρεμβάλλονται στην εργαστηριακή της μέτρηση. Όπως και στη περίπτωση της κρεατινίνης, η μεγαλύτερη δυσκολία που αντιμετωπίζαμε ήταν οι σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις

αναλυτικές μεθόδους μέτρησης. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι νεφελομετρικές μέθοδοι έχουν καλύτερα χαρακτηριστικά ακρίβειας και επαναληψιμότητας και οι μετρήσεις της συστατίνης C με αυτή τη μεθοδολογία παρουσιάζουν καλύτερη συσχέτιση με το ΡΣΔ (41). Αυτό είχε σαν συνέπεια η προτύπωση της μέτρησης της να αποτελέσει σημαντικό πρόβλημα και για την επιστημονική κοινότητα (IFCC) αλλά και για την βιομηχανία των διαγνωστικών (IVD) (55). Προκειμένου να διορθωθεί αυτή η κατάσταση, η IFCC και το Joint Research Centre Institute for Reference Materials and Measurements (JRC-IRMM) της European Commission, ξεκίνησαν και τελικά ολοκλήρωσαν μια προσπάθεια που είχε σαν αποτέλεσμα την παραγωγή ενός διεθνώς αποδεκτού πρότυπου υλικού (ERM-DA471/IFCC), το οποίο είναι πλέον διαθέσιμο τόσο στους κατασκευαστές διαγνωστικών για την βαθμονόμηση των μεθόδων τους, όσο και σε ερευνητές (56). Επιπλέον, έχουν παρουσιασθεί και μέθοδοι μέτρησης της συστατίνης C που βασίζονται στην φασματομετρία μάζας (ID-LC/MS) και μπορούν να μετρήσουν την συστατίνη C με πολύ μεγάλη ακρίβεια και ευαισθησία, καθώς και να χρησιμοποιηθούν για την απόδοση τιμών σε βαθμονομητές και ορούς ελέγχου. Προς το παρόν η μέθοδος, αν και πληροί όλες τις προϋποθέσεις ώστε να χαρακτηριστεί μέθοδος αναφοράς, βρίσκεται ακόμη στο καθεστώς της υποψήφιας μεθόδου(57).

Παρόλα αυτά, όπως φαίνεται και στη βιβλιογραφία, ακόμη και σήμερα η αποδοχή και χρήση του πρότυπου υλικού αλλά και της φασματομετρικής μεθόδου από κατασκευαστές δεν έχει τύχει γενικής αποδοχής (πιθανότατα και εξ αιτίας της μη απαίτησης της από του διεθνείς κλινικούς οργανισμούς, όπως απαιτήθηκε για τη κρεατινίνη). Αρκετοί πάντως ερευνητές έχουν δείξει ότι υπάρχει ακόμη σημαντική μεταβλητότητα ανάμεσα στις εμπορικά διαθέσιμες μεθόδους εξαιτίας της μη προτύπωσης της βαθμονόμησης και ότι όταν εφαρμοσθεί, η μεταβλητότητα αυτή μειώνεται σημαντικά (54, 58-60).

Σε ότι αφορά τώρα την αναλυτική (CVa) και βιολογική (CVi) μεταβλητότητα της συστατίνης C, βασικά δεν διαφέρουν πολύ από αυτές της κρεατινίνης, με αποτέλεσμα η RCV της να υπολογίζεται περίπου στο 13% και είναι σχεδόν όμοια με αυτή της ενζυματικής μεθόδου μέτρησης της κρεατινίνης. Η σχέση που διέπει την συστατίνη C με το ΡΣΔ είναι και σε αυτή την περίπτωση η υπερβολή (61, 62).

Αν και η διαθεσιμότητα του πρότυπου υλικού έχει επιτρέψει την δημιουργία διαγνωστικών δοκιμασιών οι οποίες δίνουν αποτελέσματα με μειωμένη μεταβλητότητα μεταξύ των μεθόδων, απαιτείται περαιτέρω βελτίωση για την εξάλειψη των υφιστάμενων διαφορών. Μόνο έτσι θα μπορέσουμε να αναπτύξουμε μαθηματικό τύπο εντελώς ανεξάρτητο από την μέθοδο μέτρησης της συστατίνης C.

Εξιιώσεις που υπολογίζουν το ΡΣΔ σε παιδιά

Εξιιώσεις που υπολογίζουν τον ΡΣΔ σε παιδιά έχουν αναπτυχθεί ήδη από την δεκαετία του 1970. Οι αρχικές εξιιώσεις αναπτύχθηκαν από τον Schwartz και τους Counahan και συν. το 1976, παρουσιάζοντας ανεξάρτητα η κάθε ομάδα την δική της εξίσωση (πίνακας 3). Οι εξιιώσεις είναι παρόμοιες και οι ερευνητές χρησιμοποιούν το ύψος του παιδιού ως συντελεστή για το μέγεθος του σώματος, δείχνοντας ότι ο ΡΣΔ παρουσίαζε πολύ καλύτερη συσχέτιση με τον λόγο ύψος/κρεατινίνη. Οι διαφορές που παρουσίαζαν οι δύο εξιιώσεις στους συντελεστές οφείλονταν στις διαφορετικές μεθόδους μέτρησης της κρεατινίνης, που ως γνωστό εκείνη την εποχή δεν ήταν προτυπωμένες. Η αρχική εξίσωση Schwartz χρησιμοποιούσε ως συντελεστή τη σταθερά 0.55 για όλα τα παιδιά. Η μέθοδος κρεατινίνης που είχε χρησιμοποιηθεί ήταν του Jaffe και ως “gold standard” είχε χρησιμοποιηθεί η κάθαρση ινουλίνης. Στη συνέχεια, ο συντελεστής άλλαξε από τον Schwartz για να εκφράσει καλύτερα τις διαφορές στην ανάπτυξη των παιδιών από την βρεφική ηλικία μέχρι την εφηβεία, αλλά και τις διαφορές ανάμεσα στα αγόρια και τα κορίτσια (63-67). Αυτή η αρχική εξίσωση δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σήμερα με την προτυπωμένη κρεατινίνη, διότι οι προτυπωμένες μέθοδοι δίνουν συστηματικά χαμηλότερες τιμές, και ιδιαίτερα η ενζυματική κρεατινίνη η οποία δίνει 20 έως 30 % χαμηλότερες τιμές σε σχέση με τις μεθόδους που χρησιμοποιούσε ο Schwartz όταν έφτιαξε την εξίσωση του. Μια αναθεωρημένη μορφή του τύπου του Schwartz, δημοσιεύτηκε από τον ίδιο ονομαζόμενη “updated bedside Schwartz”. Το 2009 χρησιμοποίησε δεδομένα από την πολυκεντρική μελέτη CKiD Study (Chronic Kidney Disease in Children study) και αυτή τη φορά ο ΡΣΔ υπολογίζεται χρησιμοποιώντας την τιμή της προτυπωμένης (IDMS-traceable) κρεατινίνης, και μάλιστα έχει μετρηθεί με ενζυματικές μεθόδους και ως “gold standard” έχει χρησιμοποιηθεί η πλασματική κάθαρση της ιοεξόλης (64, 66, 68). Η εξίσωση χρησιμοποιεί πάλι συντελεστή για το ύψος του παιδιού, αλλά το φύλο και η ηλικία αντιμετωπίζονται με ένα κοινό συντελεστή. Η αναθεωρημένη εξίσωση είναι σαφώς καλύτερη από την προηγούμενη (69). Ο υπολογισμός του ΡΣΔ σε παιδιά ηλικίας μεγαλύτερης από 1 έτος, έχει την δυνατότητα να γίνει και με τη μέτρηση της συστατίνης C με σημαντικό πλεονέκτημα να μην απαιτούνται διορθώσεις για την μάζα σώματος (Πίνακας 5). Όπως και για τους ενήλικες οι παλαιότεροι τύποι ήταν εξαρτώμενοι από την μέθοδο προσδιορισμού της συστατίνης C. Μαθηματικοί τύποι που χρησιμοποιούν την προτυπωμένη μέτρηση της συστατίνης C υπάρχουν και είναι αυτοί που θα πρέπει να χρησιμοποιούνται, μιας και σε αυτούς τους τύπους δεν μας ενδιαφέρει η εμπορική μέθοδος αλλά μόνο το αν είναι προτυπωμένη. Δυστυχώς δεν υπάρχει ομοφωνία για την χρήση ενός τύπου

παγκοσμίως (70). Ο Schwartz το 2012 παρουσίασε δύο τύπους, ένα με μόνο την συστατίνη C και ένα που είχε συνδυασμό κρεατινίνης και συστατίνης C (64, 71).

Εξισώσεις που υπολογίζουν το ΡΣΔ για ολόκληρο το ηλικιακό φάσμα

Η ανάγκη για μια μαθηματική εξίσωση που να μπορεί να καλύπτει όλο το ηλικιακό φάσμα φάνηκε γρήγορα. Ο τύπος Schwartz για τα παιδιά δεν συμβαδίζει με τον CKD-EPI, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για την μετάβαση από την παιδική στην ενήλικη κατάσταση. Θα δώσουμε ένα παράδειγμα για να γίνει κατανοητό. Ένα παιδί 18 ετών ύψους 180 cm και με τιμή κρεατινίνης 0.90 mg/dL, την ίδια στιγμή που ο παιδίατρος το παραπέμπει στον παθολόγο, ο μεν παιδίατρος εκτιμά τον ΡΣΔ του ως 83 mL/min/1.73m², ενώ ο παθολόγος 124 mL/min/1.73m², χωρίς καμία αλλαγή στη κατάσταση της υγείας του, απλά χρησιμοποιώντας την εξίσωση των ενηλίκων (8, 72). Μια τέτοια εξίσωση παρήχθη από μια πολυεθνική ερευνητική ομάδα πρόσφατα (73).

Η ηλικία στη χρόνια νεφρική νόσο - τιμές αναφοράς για το ΡΣΔ

Ο ορισμός της ΧΝΝ γίνεται μέσω του υπολογισμού του ΡΣΔ και χρησιμοποιώντας ως διαγνωστικό όριο την τιμή 60 mL/min/1.73m². Η τιμή αυτή έχει προκύψει από επιδημιολογικές μελέτες που δείχνουν ότι ο κίνδυνος θνητότητας ή ανάπτυξης ΧΝΝ τελικού σταδίου αυξάνει όταν ο ΡΣΔ ενός ατόμου μειωθεί κάτω από το όριο των 60 mL/min/1.73m².

Όμως θα πρέπει να σημειώσουμε εδώ ότι αυτό το όριο δεν λαμβάνει υπόψη του την φυσιολογική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, η οποία επέρχεται με την ηλικία, με αποτέλεσμα η φυσιολογική γήρανση να εκτιμάται ως ΧΝΝ κάποιου σταδίου. Δεν λαμβάνει ακόμη υπόψη του ότι μια μεμονωμένη τιμή ΡΣΔ <60 mL/min/1.73m², σε έναν ηλικιωμένο ασθενή δεν αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο θνητότητας ή ανάπτυξης ΧΝΝ τελικού σταδίου, το αντίθετο όμως συμβαίνει σε ένα νεαρό άτομο (74). Η υπερεκτίμηση του επιπολασμού της ΧΝΝ σε πληθυσμούς ηλικιωμένων και αντίστοιχα η υποεκτίμησή της σε πληθυσμούς νεαρών ατόμων ή/και παιδιών, αποτελεί ένα σημαντικό κίνδυνο που πρέπει να αντιμετωπίσουμε.

Σύμφωνα με τις εν ισχύ κατευθυντήριες οδηγίες του διεθνούς οργανισμού Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) για την διάγνωση και σταδιοποίηση ενός ατόμου συνιστάται ο υπολογισμός του ΡΣΔ με την εξίσωση CKD-EPI, και ο υπολογισμός του λόγου αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων (UACR) σε ένα δείγμα μιας ούρησης κατά προτίμηση πρωινής (75).

Με βάση τα αποτελέσματα από τις δύο αυτές εξετάσεις ο ασθενής μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε μια από τις 6 κατηγορίες που έχουν προβλεφθεί. Θα πρέπει εδώ να σημειώσουμε ότι την διάγνωση ΧΝΝ την αποδίδουμε μόνο όταν ο ΡΣΔ είναι $<60 \text{ mL/min/1.73m}^2$, χωρίς παρουσία αυξημένης αλβουμίνης στα ούρα, ενώ για να χαρακτηριστεί κάποιος ως ΧΝΝ με ΡΣΔ $>60 \text{ mL/min/1.73m}^2$, θα πρέπει να έχει και UACR $>30 \text{ mg/g}$. Επίσης σημαντικό είναι ότι τόσο ένας ΡΣΔ $<60 \text{ mL/min/1.73m}^2$, θα πρέπει να επιμένει για πάνω από 3 μήνες όπως και ο UACR $>30 \text{ mg/g}$ θα πρέπει να επιβεβαιωθεί και με μια δεύτερη εξέταση.

Όμως από τις οδηγίες του KDIGO λείπει η φυσιολογική έκπτωση του ΡΣΔ με την ηλικία. Είναι γνωστό ότι πολλές από τις φυσιολογικές λειτουργίες εκπίπτουν με την ηλικία, γεγονός που συνιστά φυσιολογικό φαινόμενο και δεν αποτελεί νόσο. Με τις οδηγίες έτσι όπως έχουν εκδοθεί, υπάρχει ο κίνδυνος της υπερδιάγνωσης της ΧΝΝ ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς. Αυτό το γεγονός οδήγησε στην πρόταση από μερικούς ερευνητές να συμπεριληφθεί η ηλικία στον ορισμό και να διαμορφωθούν τα όρια ανάλογα με αυτή. Το θέμα αυτό αποτελεί ακόμη ζήτημα επιστημονικής διαμάχης (74, 76-79). Τα ερωτήματα που υπάρχουν και είναι καίρια, αφορούν το ορισμό του “φυσιολογικού” ΡΣΔ σε σχέση με την ηλικία. Χρειαζόμαστε τιμές αναφοράς για το ΡΣΔ ανάλογα με την ηλικία; Μπορούμε να ορίσουμε τα φυσιολογικά όρια βασιζόμενοι στην πρόβλεψη του κινδύνου (risk prediction) ή αυτό δημιουργεί σύγχυση; Μήπως το υπάρχον όριο υποεκτιμά την ΧΝΝ σε νεαρά άτομα; Ο κίνδυνος θνητότητας που σχετίζεται με το ΡΣΔ είναι ο ίδιος προϋούσης της ηλικίας;

Η εξίσωση CKD-EPI₂₀₀₉ συνιστάται για ενήλικες, δηλαδή άτομα άνω των 18 ετών.(75) Η μεταβλητή «ηλικία» στην εξίσωση CKD-EPI₂₀₀₉ θεωρείται ως συνεχής μεταβλητή, που σημαίνει ότι η σχέση μεταξύ κρεατινίνης ορού και GFR δεν αλλάζει από τα 18 έτη έως τις μεγάλες ηλικίες στην εξίσωση αυτή (34). Είναι αλήθεια ότι, σε επίπεδο πληθυσμού, οι διάμεσες τιμές κρεατινίνης ορού αυξάνονται μόνο ελαφρώς με την ηλικία (80). Ωστόσο, ο GFR παραμένει σταθερός μέχρι την ηλικία των 40 ετών και μειώνεται μόνο φυσιολογικά με την πάροδο της ηλικίας μετά τα 40 έτη. Συνεπώς, η ηλικία στην εξίσωση CKD-EPI₂₀₀₉ δεν αντανακλά επαρκώς τον τρόπο με τον οποίο εξελίσσεται ο GFR με την ηλικία (81, 82). Έτσι, αυτή η μέθοδος μοντελοποίησης της σχέσης μεταξύ κρεατινίνης, GFR και ηλικίας στην εξίσωση CKD-EPI αποτελεί υπεραπλούστευση (83-86). Πράγματι, ο τρόπος με τον οποίο η ηλικία λαμβάνεται μαθηματικά υπόψη στην εξίσωση CKD-EPI₂₀₀₉ δεν συμφωνεί με την πραγματικότητα, καθώς η μαθηματική μορφή της εξίσωσης CKD-EPI₂₀₀₉ υποθέτει μια μονοτονική, συνεχώς μειούμενη συνάρτηση με την ηλικία, από τα 18 έτη έως τα γηρατειά. Ως εκ τούτου, η εξίσωση αυτή υπερεκτιμά έντονα τον GFR σε άτομα ηλικίας 18 έως 30 ετών (87, 88). Επιπλέον, η KDIGO προς το παρόν συνιστά δύο εξισώσεις: την εξίσωση CKD-EPI₂₀₀₉ για

τους ενήλικες και την εξίσωση bedside Schwartz για τα παιδιά και τους εφήβους (66, 75). Ωστόσο, δεν υπάρχει συνέχεια μεταξύ των δύο εξισώσεων. Αυτό οδηγεί σε μη ρεαλιστικά «άλματα» στην εκτιμώμενη τιμή του GFR (eGFR) στην ηλικία των 18 ετών, όταν η εκτίμηση του GFR μεταβαίνει από την εξίσωση Schwartz στην εξίσωση CKD-EPI₂₀₀₉ (72).

Η έννοια της φυλής στον υπολογισμό του ΡΣΔ

Απαιτείται εδώ ένα σημασιολογικό σχόλιο. Η λέξη “race” (φυλή) δεν χρησιμοποιείται με τον ίδιο τρόπο στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ. Στις ΗΠΑ, η λέξη χρησιμοποιείται με την κοινωνική της έννοια, ενώ στην Ευρώπη παραμένει με τη βιολογική της σημασία. Συνεπώς, οι Ευρωπαίοι νεφρολόγοι είναι απρόθυμοι να τη χρησιμοποιούν, καθώς η “φυλή” προφανώς δεν έχει καμία βιολογική τεκμηρίωση. Στην Ευρώπη, η χρήση της λέξης “φυλή” θεωρείται ακόμη και σήμερα ρατσιστική (89). Στο παρόν άρθρο, θα χρησιμοποιούμε τον όρο “φυλή” μόνο όταν σχετίζεται με αμερικανικές πρακτικές.

Επειδή οι εξισώσεις MDRD και CKD-EPI₂₀₀₉ αναπτύχθηκαν στις ΗΠΑ, οι συγγραφείς εισήγαγαν έναν “συντελεστή φυλής”. Πράγματι, είναι σαφές – αυστηρά από επιστημονική άποψη – ότι η σχέση μεταξύ κρεατινίνης ορού και GFR δεν είναι η ίδια στους Μαύρους και μη Μαύρους Αμερικανούς (90, 91). Συνοπτικά, η ίδια συγκέντρωση κρεατινίνης αντιστοιχεί σε διαφορετική τιμή GFR στον μαύρο και στον μη μαύρο πληθυσμό των ΗΠΑ (με υψηλότερη τιμή GFR στους Μαύρους). Αυτό είναι επιστημονικό γεγονός. Ωστόσο, και είναι λυπηρό, πρέπει να παραδεχθούμε ότι ακόμη δεν γνωρίζουμε γιατί παρατηρείται αυτή η διαφορά μεταξύ λευκού και μαύρου πληθυσμού στις ΗΠΑ (89, 91).

Ορισμένα ευρωπαϊκά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η μυϊκή μάζα μπορεί να εξηγήσει μικρές διαφορές στις συγκεντρώσεις κρεατινίνης μεταξύ Μαύρων και Λευκών Ευρωπαίων (44, 45). Παρ’ όλα αυτά, η υποτιθέμενη πολύ μεγαλύτερη μυϊκή μάζα των Αμερικανών Μαύρων στην πραγματικότητα δεν στηρίζεται σε ισχυρά δεδομένα (91, 92). Επίσης, η σωληναριακή απέκκριση κρεατινίνης δεν φαίνεται να διαφέρει σημαντικά (91, 93). Η επίδραση της διατροφής είναι ενδεχομένως σημαντική, αλλά δύσκολα μελετάται, ενώ άλλες υποθέσεις, όπως διαφορετικός ρυθμός μετατροπής της κρεατίνης σε κρεατινίνη, δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς.

Επανερχόμενοι στη σημασιολογία, ένα ζήτημα είναι ότι ο συντελεστής φυλής στην εξίσωση CKD-EPI₂₀₀₉ θεωρήθηκε ότι ισχύει για όλους τους Μαύρους. Ωστόσο, *sensu stricto*, αυτός ο συντελεστής θα έπρεπε να ονομάζεται συντελεστής Μαύρων Αμερικανών. Πράγματι, πολλές μελέτες εκτός ΗΠΑ έδειξαν ότι ο συντελεστής αυτός δεν ήταν εφαρμόσιμος σε άλλους μαύρους πληθυσμούς στην Ευρώπη, τη Βραζιλία

και την Αφρική. Αντιθέτως, όλες αυτές οι μελέτες έδειξαν ότι η επίδοση της εξίσωσης CKD-EPI σε αυτούς τους πληθυσμούς ήταν καλύτερη χωρίς καμία διόρθωση (93-96).

Αυτό φαίνεται καθαρά από την κατανομή του φυσιολογικού GFR και της φυσιολογικής κρεατινίνης ορού σε αυτούς τους πληθυσμούς. Υπάρχουν σοβαροί λόγοι να πιστεύουμε ότι οι μετρούμενοι GFR σε υγιείς πληθυσμούς δεν διαφέρουν μεταξύ Λευκών και Μαύρων σε Ευρώπη, ΗΠΑ και Αφρική (83, 85, 86). Ωστόσο, η κρεατινίνη ορού στους ίδιους πληθυσμούς δεν είναι ίδια, ιδιαίτερα στους άνδρες. Η κρεατινίνη ορού σε υγιείς λευκούς άνδρες και γυναίκες είναι πολύ παρόμοια στις ΗΠΑ και στην Ευρώπη. Σε σύγκριση με τους Λευκούς, η διαφορά στην κρεατινίνη είναι πιο έντονη στους Μαύρους Ευρωπαίους και Αφρικανούς, και ακόμη μεγαλύτερη στους Μαύρους Αμερικανούς (96, 97). Ένα σημείο που συχνά διαφεύγει είναι ότι οι διαφορές στις γυναίκες είναι πολύ λιγότερο εμφανείς (Πίνακας 2) (89). Αυτές οι παρατηρήσεις οδηγούν σε δύο σημαντικά συμπεράσματα:

1. Η διαφορά στην κρεατινίνη ορού δεν σχετίζεται με “φυλή” ή “εθνότητα” (και φυσικά ούτε με το χρώμα του δέρματος), αλλά με διαφορές μεταξύ πληθυσμών (96). Εδώ, ο όρος “πληθυσμός” χρησιμοποιείται σκόπιμα με ασαφή έννοια, ώστε να περιλαμβάνει γενικά στοιχεία όπως καταγωγή και τρόπο ζωής.
2. Η διόρθωση που εφαρμόστηκε από τις εξισώσεις CKD-EPI₂₀₀₉ ή MDRD στο επίπεδο του GFR (όπως ήταν ο συντελεστής τους), αν και μαθηματικά αποτελεσματική, ήταν παραπλανητική. Πράγματι, αν πρέπει να εφαρμοστεί κάποια διόρθωση, θα πρέπει να γίνεται στο επίπεδο της κρεατινίνης (όπως συμβαίνει με τη μεταβλητή “φύλο”), και όχι στο επίπεδο του GFR (90, 97-99).

Πρόσφατες εξελίξεις στις εξισώσεις και στους βιοδείκτες

Η πρόσφατη εξέλιξη της εξίσωσης CKD-EPI₂₀₀₉ ήταν αποτέλεσμα κοινωνικών πιέσεων. Πράγματι, από το 2019, στις ΗΠΑ διατυπώθηκαν πολλά επιχειρήματα για την κατάργηση του φυλετικού παράγοντα, ο οποίος κρίθηκε ότι αποτελούσε παράγοντα φυλετικών-κοινωνικών διακρίσεων. Μεταξύ άλλων επιχειρημάτων, οι συγγραφείς τόνισαν ότι με τη χρήση του συντελεστή “φυλή” είχε ως αποτέλεσμα για το ίδιο επίπεδο κρεατινίνης, ο εκτιμώμενος GFR να είναι υψηλότερος στους Μαύρους Αμερικανούς σε σύγκριση με τους μη Μαύρους, γεγονός που πιθανόν να οδηγούσε σε καθυστέρηση στην επιλεξιμότητα ενός ασθενούς όταν αυτός βρισκόταν σε λίστα αναμονής για μεταμόσχευση νεφρού (92, 100). Αυτή η πίεση οδήγησε την ομάδα CKD-EPI να προτείνει μια νέα εξίσωση βασισμένη στην κρεατινίνη (την CKD-EPI_{creat-2021}). Η εξίσωση αυτή, που δημοσιεύθηκε στο New England Journal of Medicine (101), υιοθετήθηκε άμεσα από την Αμερικανική Νεφρολογική Εταιρεία (American Society of Nephrology, ASN), τον Εθνικό

Οργανισμό για τις Νεφρικές Νόσους (National Kidney Foundation, NKF) και την Αμερικανική Εταιρεία Κλινικής Χημείας (American Association of Clinical Chemistry, AACC) (102, 103). Η νέα εξίσωση χωρίς φυλετικό παράγοντα (CKD-EPI_{creat-2021}) έληξε την φυλετική/κοινωνική πολεμική στις ΗΠΑ. Ωστόσο, από Ευρωπαϊκή σκοπιά, υπάρχουν σημεία που πρέπει να συζητηθούν.

1. Η νέα εξίσωση αναπτύχθηκε με σκοπό να έχει την ίδια απόδοση σε Μαύρους και μη Μαύρους πληθυσμούς. Η επιστημονική προσέγγιση δεν ήταν η κλασική “υπόθεση–θέση–απόδειξη”, καθώς το συμπέρασμα της μελέτης ήταν γνωστό εκ των προτέρων και η εξίσωση αναπτύχθηκε με τέτοιο τρόπο ώστε να προσαρμοστεί σε αυτό.
2. Για πρώτη φορά στην ιστορία της εκτίμησης του GFR, η νέα εξίσωση δεν ήταν καλύτερη από τις προηγούμενες. Συγκεκριμένα, η CKD-EPI_{creat-2021} δεν αποδίδει καλύτερα στους Μαύρους (το eGFR με την παρούσα εξίσωση υποεκτιμά τον GFR στους Μαύρους, αν και το απόλυτο bias ήταν παρόμοιο με αυτό της κλασσικής εξίσωσης CKD-EPI₂₀₀₉). Επιπλέον αποδίδει χειρότερα στους μη Μαύρους (το eGFR με την παρούσα εξίσωση υπερεκτιμά τον GFR στους μη Μαύρους, όταν το bias της κλασσικής εξίσωσης CKD-EPI₂₀₀₉ ήταν σχεδόν μηδενικό). Ωστόσο, το απόλυτο bias του eGFR είναι ίδιο και στις δύο ομάδες. Όπως ισχυρίζονται οι ερευνητές και για τις δύο ομάδες πάνω από το 85% των υπολογισμένων ΡΣΔ βρίσκονται εντός του $\pm 30\%$ του μετρούμενου ΡΣΔ (101). Όπως πάντα με την εκτίμηση GFR, ο αντίκτυπος μιας τέτοιας αλλαγής είναι σχετικά περιορισμένος σε ατομικό επίπεδο, αλλά τεράστιος σε επίπεδο πληθυσμού (104, 105).
3. Για ακόμη μια φορά, η συντριπτική πλειονότητα των Μαύρων που συμπεριλήφθηκαν στην ανάπτυξη της CKD-EPI_{creat-2021} ήταν από τις ΗΠΑ. Όμως, όπως έχει ήδη αναφερθεί, στην Ευρώπη και την Αφρική είχε συστηθεί η χρήση της CKD-EPI₂₀₀₉ χωρίς τον φυλετικό συντελεστή (94-96). Πρόσφατα δεδομένα έδειξαν ότι η CKD-EPI_{creat-2021} απέδωσε χειρότερα από την CKD-EPI₂₀₀₉ στους λευκούς ευρωπαϊκούς πληθυσμούς, χωρίς ουσιαστικά κέρδη στους Μαύρους Ευρωπαίους και Αφρικανούς (96). Ο αντίκτυπος της νέας εξίσωσης στην πρόβλεψη εκβάσεων ήταν επίσης ελάχιστο (106). Τα αποτελέσματα αυτά οδήγησαν την European Renal Association και την European Federation of Laboratory Medicine να εκδώσουν σύσταση να μην χρησιμοποιείται η CKD-EPI_{creat-2021} στην Ευρώπη (107, 108).

Το 2021 δημοσιεύτηκε επίσης μια νέα εξίσωση στο περιοδικό Annals of Internal Medicine από την Ευρωπαϊκή Ερευνητική Ομάδα, European Kidney Function Consortium (EKFC) (87). Το EKFC βασίστηκε κυρίως σε Ευρωπαϊκά δεδομένα στα οποία ο ΡΣΔ είχε μετρηθεί σε 19.629 άτομα. Η κρεατινίνη ορού μετρήθηκε με IDMS-traceable μεθόδους και ο ΡΣΔ με διαφορετικές αναγνωρισμένες μεθόδους

αναφοράς, κυρίως όμως χρησιμοποιήθηκε η πλασματική κάθαρση του σκιαγραφικού ιοεξόλη (iohexol plasma clearance) (109). Η εξίσωση αυτή αποτελεί εξέλιξη της προηγούμενης Full Age Spectrum εξίσωσης (110). Στόχος της ήταν να ξεπεραστούν οι περιορισμοί των εξισώσεων Schwartz και CKD-EPI, όσον αφορά τη μοντελοποίηση ηλικίας και φυλής. Η ηλικία μοντελοποιείται με εντελώς διαφορετικό τρόπο, ώστε να εξασφαλίζεται συνέχεια στη μετάβαση από την παιδιατρική στη νεφρολογική φροντίδα ενηλίκων και να προσαρμόζεται καλύτερα στη γνωστή πτώση του ΡΣΔ μετά τα 40 έτη.

Στην εξίσωση EKFC, η χρήση της μεταβλητής Qcreat είναι καθοριστική. Η μεταβλητή Qcreat είναι η διάμεση φυσιολογική τιμή της κρεατινίνης ορού σε έναν συγκεκριμένο πληθυσμό (80, 111). Οι διαφορετικοί παράγοντες που επηρεάζουν την κρεατινίνη (δηλαδή non-GFR παράγοντες) ενσωματώνονται στην τιμή Qcreat. Έτσι, οι τιμές Qcreat διαφέρουν μεταξύ παιδιών και ενηλίκων και, στους ενήλικες, μεταξύ ανδρών και γυναικών. Το Qcreat επηρεάζεται από την ηλικία στα παιδιά και τους εφήβους, αλλά όχι στους ενήλικες (112). Επίσης, διαφέρει ανάλογα με τον πληθυσμό (και πάλι, οι διαφορές είναι μεταξύ πληθυσμών, όχι φυλών) (96, 97). Οι πληθυσμοί μπορούν να οριστούν είτε με ευρύ ή και με πιο περιορισμένο τρόπο. Για παράδειγμα μπορεί κανείς να φανταστεί ακόμη και ένα ατομικό Qcreat, δηλαδή την τιμή Q ενός ατόμου σε υγιή κατάσταση στα 20 του χρόνια. Σε επίπεδο πληθυσμού, το Qcreat μπορεί να καθοριστεί είτε με ανάλυση μιας μεγάλης σειράς αποτελεσμάτων (big data analysis) από εργαστήρια (π.χ. όλα τα αποτελέσματα μη νοσηλευόμενων ατόμων, εξαιρώντας ασθενείς που παρακολουθούνται σε νεφρολογικά τμήματα) είτε με περιορισμένα δεδομένα από καλά χαρακτηρισμένους υγιείς πληθυσμούς (π.χ. υγιείς δότες νεφρών) (96). Αφού καθοριστεί το Qcreat (παραδείγματα για διάφορους πληθυσμούς παρατίθενται στον Πίνακα 6), η εξίσωση EKFC είναι εύχρηστη και το eGFR μπορεί να δίνεται αυτόματα από τα εργαστήρια, χωρίς ανάπτυξη νέας εξίσωσης.

Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι η EKFC ξεπερνά τους περιορισμούς των εξισώσεων CKD-EPI:

1. υπάρχει πλέον συνέχεια μεταξύ ενηλίκων, παιδιών και εφήβων (χρησιμοποιείται η ίδια εξίσωση σε όλους) (72)
2. αποδίδει πολύ καλύτερα στους νέους ενήλικες (ιδιαίτερα πριν τα 30 έτη) και ελαφρώς καλύτερα στους ηλικιωμένους (87)
3. και αποδίδει ικανοποιητικά σε διάφορους πληθυσμούς, ειδικά όταν χρησιμοποιούνται κατάλληλες τιμές Q (60, 96)

Η εξίσωση EKFC πρέπει ωστόσο να μελετηθεί περαιτέρω στην Ασία και τις ΗΠΑ, με εξειδικευμένες τιμές Q. Στις ΗΠΑ, είναι εύλογο να χρησιμοποιηθεί ένας μέσος Q για Μαύρους και μη Μαύρους, ώστε να παραχθεί μια εξίσωση EKFC βασισμένη στην κρεατινίνη χωρίς φυλετικό παράγοντα (παρόμοια με την προσέγγιση της CKD-EPI_{creat-2021}).

Μια ακόμη ενδιαφέρουσα ιδιότητα της EKFC είναι ότι μπορεί να εφαρμοστεί και σε άλλους νεφρικούς βιοδείκτες (πέραν της κρεατινίνης), εφόσον υπάρχουν οι κατάλληλες τιμές Q. Πρόσφατα, το EKFC μελέτησε την απόδοση μιας εξίσωσης βασισμένης στη συστατίνη C σε μια μεγάλη πολυεθνική κοόρτη, κυρίως από την Ευρώπη (n = 11.231), αλλά και από τις ΗΠΑ (λευκοί, n = 1093) και την Αφρική (n = 508) (113). Στο άρθρο που δημοσιεύτηκε στο New England Journal of Medicine, καθορίστηκε αρχικά μια τιμή Q για τη συστατίνη C (QCC) για ενήλικες από μεγάλη βάση δεδομένων (n = 227.643) με άτομα προερχόμενα από την Σουηδία, (η μόνη χώρα όπου η συστατίνη C χρησιμοποιείται καθημερινά). Στη συνέχεια, αποδείχθηκε ότι η συγκέντρωση της συστατίνης C δεν διέφερε μεταξύ Μαύρων και μη Μαύρων Ευρωπαίων, επιβεβαιώνοντας ότι η συστατίνη C δεν παρουσιάζει διαφορετικές τιμές μεταξύ πληθυσμών, σε αντίθεση με την κρεατινίνη. Παρατηρήθηκε επίσης ότι και η διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών ήταν ελάχιστη (113).

Με άλλα λόγια, το QcystC είναι το ίδιο (ή σχεδόν το ίδιο) σε όλους τους πληθυσμούς (0,83 mg/L), ανεξάρτητα από ήπειρο ή φύλο. Η εξίσωση EKFC_{Cystatin} (EKFC βασισμένη στη συστατίνη C, με QCC) μπορεί να χρησιμοποιείται ανεξάρτητα από φύλο ή φυλή. Η EKFC_{Cystatin} αποδίδει συνολικά καλύτερα από την αντίστοιχη CKD-EPI_{creat-Cystatin}. Η EKFC_{Cystatin} είχε την ίδια ακρίβεια με την EKFC_{creat}, με τη διαφορά ότι χρειάζεται μόνο η ηλικία για τον υπολογισμό. Όπως και στις CKD-EPI, ο συνδυασμός κρεατινίνης και συστατίνης C (μέσος όρος EKFC_{creat} και EKFC_{Cystatin}) έδειξε σημαντικά καλύτερη απόδοση στην εκτίμηση του GFR, με σχεδόν 90% των αποτελεσμάτων eGFR εντός $\pm 30\%$ του μετρούμενου GFR (114).

Συμπεράσματα-Δεν υπάρχουν μαγικοί τύποι.

Ο υπολογισμός του ΡΣΔ για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας των ασθενών είναι μια καθημερινή και πολύ σημαντική παράμετρος της ιατρικής πρακτικής. Σήμερα μπορεί να έχουμε στη διάθεση μας αρκετούς τρόπους υπολογισμού ή και “μέτρησης” του ΡΣΔ, αλλά κανείς δεν είναι τέλειος και κανείς δεν μπορεί να μας δώσει με απόλυτη ακρίβεια την πραγματική νεφρική λειτουργία. Το σημαντικότερο που μπορούμε να κάνουμε στα εργαστήρια είναι να βελτιώσουμε τις μεθόδους μέτρησης είτε της κρεατινίνης (να χρησιμοποιούνται μόνο ενζυματικές μέθοδοι) και της συστατίνης C (να χρησιμοποιούνται μόνο

προτυπωμένες μέθοδοι). Οι δε κλινικοί ιατροί θα πρέπει να κατανοήσουν τους περιορισμούς που έχει ο κάθε ένας τρόπος υπολογισμού του ΡΣΔ και να χρησιμοποιεί τον πλέον κατάλληλο για κάθε περίπτωση. Επίσης είναι χρήσιμο οι κλινικοί ιατροί να κατανοήσουν την πραγματική χρησιμότητα της κάθαρσης κρεατινίνης και φυσικά να σταματήσει η χρήση του μαθηματικού τύπου των Cockcroft-Gault.

Τα πλεονεκτήματα της συστατίνης C, τόσο από επιστημονική όσο και από κοινωνική άποψη, θα πρέπει να προωθήσουν τη χρήση της στην καθημερινή κλινική πρακτική (όπως ήδη συμβαίνει στη Σουηδία) στο άμεσο μέλλον. Οι τρέχοντες περιορισμοί είναι η προτύπωση των εργαστηριακών δοκιμασιών και το κόστος (57, 60). Στη χώρα μας, προς το παρόν, το κόστος αντιδραστηρίων για μια εξέταση συστατίνης C κυμαίνεται μεταξύ 3 και 4 ευρώ, ανάλογα με την μεθοδολογία (νεφελομετρία ή θολοσιμετρία), ενώ τα κόστη για την κρεατινίνη με μέθοδο Jaffe και την ενζυμική μέθοδο είναι περίπου 10 και 20 λεπτά αντίστοιχα. Η ευρύτερη χρήση της συστατίνης C θα μειώσει λογικά το κόστος των εξετάσεων, αν και, εκ φύσεως (η μέτρηση της συστατίνης C γίνεται επί του παρόντος με αντισώματα), το κόστος θα παραμείνει υψηλότερο από αυτό της κρεατινίνης (115). Σημαντικές βελτιώσεις παρατηρούνται συνεχώς στην τυποποίηση των μεθόδων (116). Ο ρόλος της συστατίνης C στον έλεγχο και τη διαχείριση της ΧΝΝ πρέπει να αποσαφηνιστεί υπό το φως πρόσφατων δημοσιεύσεων, έχοντας υπόψη ότι είναι γνωστό εδώ και καιρό πως η συστατίνη C είναι πολύ καλύτερη από την κρεατινίνη στην πρόβλεψη εκβάσεων, ιδιαίτερα καρδιαγγειακών (117-119). Η εξήγηση του καλύτερου προγνωστικού ρόλου της συστατίνης C έναντι της κρεατινίνης παραμένει υπό συζήτηση: οφείλεται στην καλύτερη εκτίμηση του GFR ή σε μη-GFR καθοριστικούς παράγοντες της συστατίνης C, όπως η φλεγμονή; Διαφορές μεταξύ εξισώσεων βασισμένων στην κρεατινίνη και στη συστατίνη C είναι συχνές, και περαιτέρω μελέτες θα βοηθήσουν να κατανοηθεί πώς πρέπει να ερμηνεύονται (120).

Κάθε βήμα προς τη βελτίωση της εκτίμησης του GFR είναι πολύτιμο. Ωστόσο, πρέπει να έχουμε υπόψη ότι όλες οι εξισώσεις δίνουν μια σχετικά αδρή εκτίμηση (104). Μια ακριβής μέτρηση του ΡΣΔ σε συγκεκριμένους πληθυσμούς και/ή σε ειδικές κλινικές καταστάσεις μπορεί να είναι απαραίτητη (121, 122). Για παράδειγμα, η δυνατότητα των εξισώσεων να εκτιμήσουν μετρούμενο ΡΣΔ με ακρίβεια τέτοια ώστε πάνω από το 85% των υπολογισμών του ΡΣΔ να βρίσκεται εντός του $\pm 10\%$ του μετρούμενου ΡΣΔ, παραμένει πολύ χαμηλή (123). Παρομοίως, σε όλες τις εξισώσεις, το μαθηματικό βάρος του βιοδείκτη είναι μακράν το πιο σημαντικό. Σε ορισμένα πλαίσια ή ασθενείς (π.χ. ασθενείς που νοσηλεύονται για μεγάλο διάστημα σε μονάδα εντατικής θεραπείας), η κρεατινίνη ορού είναι γνωστό ότι αποτελεί ατελή δείκτη της νεφρικής λειτουργίας (λόγω της έκπτωσης της μυϊκής μάζας). Σε αυτό το πλαίσιο, δεν υπάρχει

λόγος να πιστεύουμε ότι η ενσωμάτωση της κρεατινίνης σε μια εξίσωση θα δώσει ακριβές αποτέλεσμα: οι εξισώσεις δεν είναι μαγικές!

Συνεπώς, η ανάπτυξη νέων εξισώσεων δεν πρέπει να εμποδίζει ούτε τη χρήση μετρούμενου GFR ούτε την κλινική έρευνα στον τομέα του μετρούμενου GFR. Μπορούμε να ελπίζουμε σε βελτιώσεις στο μέλλον με καλύτερη εφαρμογή των υπάρχουσών μεθόδων (όπως οι μέθοδοι με την πλασματική κάθαρση της ιοεξόλης) και/ή με την ανάπτυξη νέων τεχνικών που θα επιτρέπουν ταχεία, παρακλινία (bedside) μέτρηση του GFR (124). Η έρευνα και η κλινική χρήση του μετρούμενου και του εκτιμώμενου GFR είναι πλήρως συμπληρωματικές, και δεν αποκλείει η μια την άλλη.

Πίνακας 1. Παράγοντες που δημιουργούν σφάλματα στον υπολογισμό του ΡΣΔ

Παράγοντες	Τύπος σφάλματος	
Σφάλμα στον υπολογισμό του ΡΣΔ με την μέτρηση ενός εξωγενούς παράγοντα σε σύγκριση με το πραγματικό (φυσιολογικό) ΡΣΔ.	Bias*	Imprecision
Βιολογική μεταβλητότητα του ΡΣΔ		X
Εξωγενείς δείκτες		
Σύνδεση με πρωτεΐνες	X	X
Σωληναριακή απορρόφηση η/και έκκριση	X	X
Εξωνεφρική απομάκρυνση/κάθαρση από τον οργανισμό	X	X
Η μέθοδος μέτρησης τους	X	X
Σφάλματα στη συλλογή ούρων για μεθόδους νεφρικής καθαρσης		X
Σφάλματα στις μεθόδους πλασματικής κάθαρσης		
Οιδηματώδεις καταστάσεις στον ασθενή	X	
Μη προτυπωμένα χρονικά διαστήματα για τις λήψεις του αίματος	X	X
Ανεπαρκή χρονικά διαστήματα λήψεων για ασθενείς με χαμηλό ΡΣΔ	X	X
Σφάλματα στον υπολογιζόμενο με μαθηματική εξίσωση ΡΣΔ συγκρινόμενος με το ΡΣΔ που έχει υπολογισθεί με τη μέτρηση εξωγενούς παράγοντα	Bias*	Imprecision
Διαφορές ανάμεσα στους πληθυσμούς που έχουν χρησιμοποιηθεί για να δημιουργηθεί η εξίσωση και στον πληθυσμό που εφαρμόζεται	X	
Διαφορές ανάμεσα στα “gold standard” που έχουν χρησιμοποιηθεί για να δημιουργηθούν οι εξισώσεις	X	
Κακή επαναληψιμότητα στη “gold standard” μέθοδο μας		X
Ενδογενείς Δείκτες		
Παραγωγή	X	X
Σωληναριακή απορρόφηση η/και έκκριση	X	X
Εξωνεφρική απομάκρυνση/κάθαρση από τον οργανισμό	X	X
Προτύπωση της μεθόδου μέτρησης του	X	X

ΡΣΔ= ρυθμός σπειραματικής διήθησης, Bias = είναι το σφάλμα που οφείλεται στην ανακρίβεια, Imprecision = είναι το σφάλμα που οφείλεται στη έλλειψη ή κακή επαναληψιμότητα. Τα περισσότερα σφάλματα ανακρίβειας αυξάνουν και την μη-επαναληψιμότητα όπως για παράδειγμα η μη προτύπωση των μεθόδων μέτρησης

Πίνακας 2. Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των μεθόδων νεφρικής και πλασματικής κάθαρσης εξωγενώς χορηγούμενων ουσιών για τον υπολογισμό του ΡΣΔ.

Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
Νεφρική κάθαρση	
Η μέθοδος της ινουλίνης θεωρείται “gold standrad”	επεμβατική, απαιτείται η χρήση ουροκαθετήρα
	είναι πιθανή η μη πλήρης κένωση της κύστεως
	η μέτρηση της ινουλίνης στο εργαστήριο δεν είναι προτυπωμένη
	πολύ δύσκολη η εφαρμογή σε παιδιά
Πλασματική κάθαρση	
Δεν χρειάζεται η συλλογή ούρων	μη προτυπωμένα πρωτόκολλα
Δυνητικά έχει μεγαλύτερη ακρίβεια στον υπολογισμό του ΡΣΔ	ο αριθμός των προς συλλογή δειγμάτων ποικίλλει
	οι χρόνοι συλλογής ποικίλλουν
	τα πρωτόκολλα που απαιτούν την λήψη ενός μόνο δείγματος δεν έχουν ακρίβεια
	εάν ο ΡΣΔ του προς εξέταση ασθενούς είναι χαμηλός απαιτείται πρωτόκολλο μεγάλης διάρκειας

Πίνακας 3. Παράγοντες εκτός του ΡΣΔ που επηρεάζουν τα επίπεδα της κρεατινίνης στο αίμα

Παράγοντας		
	Αύξηση	Μείωση
Επηρεάζει τη δημιουργία της κρεατινίνης	Ηλικία (σε παιδιά αυξάνει με την αύξηση του σώματος)	Χρόνια νοσήματα, νευρική ανορεξία, κακή διατροφή, νευρομυϊκά νοσήματα, ηπατοπάθεια, σαρκοπενία
	Φύλο (άρρεν)	Ακρωτηριασμός
	Αυξημένη μυϊκή μάζα (αθλητές αρσιβαρίστες κλπ)	Δίαιτα (χορτοφάγοι)
	Φυλή(*)	Σήψη
	Δίαιτα (κατανάλωση κρέατος)	Ηλικία (γήρας)
	Συμπληρώματα κρεατίνης	
Επηρεάζει την απέκκριση της κρεατινίνης	Φάρμακα που εμποδίζουν την σωληναριακή απέκκριση της	Σωληναριακή απέκκριση
	Παράγοντες που εμποδίζουν την εξωνεφρική της κάθαρση (αντιβιοτικά)	Εξωνεφρική κάθαρση

(*) αναλόγως της φυλής πχ στη μαύρη φυλή είναι αυξημένη σε σχέση με τους Ασιάτες

Πίνακας 4. Οι κυριότεροι μαθηματικοί τύποι που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση είτε της κάθαρσης κρεατινίνης είτε του ΡΣΔ

Cockcroft-Gault [Cockcroft et al. Nephron. 1976;16:31-41] gold standard: Creatinine clearance creatinine: Jaffe (not standardized)	$\text{CreatClear} = [(140 - \text{Age in yrs}) / (\text{SerumCreat in mg/dL}) * (\text{Weight in kg} / 72)] \times 0.85 \text{ if woman}$
Six-parameter MDRD [Levey et al. Ann Intern Med 1999; 130:877-884] gold standard: renal clearance of ^{125}I -iothalamate creatinine: Jaffe (not standardized)	$\text{eGFR (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 170 \times (\text{serum creatinine})^{-0.999} \times (\text{age})^{-0.167} \times 0.762 \text{ (if sex is female)} \times 1.180 \text{ (if race is black)} \times (\text{serum urea nitrogen})^{-0.170} \times (\text{serum albumin})^{+0.318}$
Four parameter MDRD [Levey et al, (abstract) J Am Soc Nephrol 2000; 11:155A] gold standard: renal clearance of ^{125}I -iothalamate creatinine: Jaffe (not standardized)	$\text{eGFR (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 186 (\text{S.Cr in } \mu\text{mol/L} \times 0.011312)^{-1.154} \times (\text{age})^{-0.203} \times (0.742 \text{ if female}) \times (1.212 \text{ if African American/black})$
CKD-EPI creatinine 2009 [Levey et al. Ann Int Med 2009; 150: 604- 12] gold standard: iothalamte creatinine: enzymatic (standardized)	$\text{GFR} = 141 \times \min(\text{Scr} / \kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr} / \kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993 \text{Age} \times 1.018 \text{ [if female]} \times 1.159 \text{ [if black]}$ όπου: Scr is serum creatinine mg/dL, κ is 0.7 for women and 0.9 for men, α είναι -0.329 for women and -0.411 for men, min indicates the minimum of Scr / κ or 1, and max indicates the maximum of Scr / κ or 1.
IDMS-traceable MDRD Study equation [Levey et al. Ann Intern Med. 2006 Aug 15;145(4):247-54] gold standard: renal clearance of ^{125}I -iothalamate creatinine: Jaffe- IDMS traceable	$\text{GFR (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 175 \times (\text{Scr})^{-1.154} \times (\text{Age})^{-0.203} \times (0.742 \text{ if female}) \times (1.212 \text{ if African American/black})$
Full Age Spectrum eGFR [Pottel et al. Nephrol Dial Transplant 2016; 30: 798-806] gold standard: iohexol, iothalamate, inulin creatinine: enzymatic (standardized)	$\text{FAS-eGFR} = 107.3 / (\text{sCr}/\text{Q}) \text{ for age } 2 \leq \text{age} \leq 40 \text{ years}$ $\text{FAS-eGFR} = 107.3 / (\text{sCr}/\text{Q}) \times 0.988^{(\text{age}-40)} \text{ for age } >40 \text{ years}$ for Q values see reference
Cystatin C only equation (CAPA) Grubb et al. Clin Chem 2014 Jul;60(7):974-86] Gold standard: iohexol	$\text{eGFR} = 130 \times \text{Cystatin C}^{-1.069} \times \text{age}^{-0.117} - 7,$ Note: to be used only with standardized assays that use the IFCC calibration standard

Cystatin C: 5 turbidimetric and 1 nephelometric standardized	
CKD-Epi combined creatinine+cystatin C equation [Inker et al. New Eng J Med 2012 Jul 5;367(1):20-9.] gold standard: iothalamte creatinine: enzymatic (standardized) Cystatin C: nephelometric (standardized)	$135 \times \min(\text{SCr}/k, 1)^a \times \max(\text{SCr}/k, 1)^{-0.601} \times \min(\text{SCys}/0.8, 1)^{0.375} \times \max(\text{SCys}/0.8, 1)^{-0.711} \times (0.995)^{\text{Age}}$ $\times 0.969$ (if female) $\times 1.08$ (if black); k is 0.7 for females and 0.9 for males, a is -0.248 for females and 0.207 for males, min is the minimum of SCr/k and 1, and the minimum of SCys/0.8 and 1, and max is the maximum of SCr/k and 1, and the maximum of SCys/0.8 and 1

Πίνακας 5. Εξισώσεις που υπολογίζουν το ΡΣΔ σε παιδιά.

	Παιδιατρικές εξισώσεις
Schwartz (original—1976)	$\text{eGFR} = k \times L \text{ (cm)}/P_{\text{Cr}} \text{ (mg/dL)}$ where $k \sim 0.33$ (preterm infant), $k \sim 0.45$ (full term), $k \sim 0.55$ (children and adolescent females), $k \sim 0.7$ (adolescent males)
Counahan-Barratt ³²	$\text{eGFR} = 0.43 \times L \text{ (cm)}/P_{\text{Cr}} \text{ (mg/dL)}$
Updated Schwartz (CKiD _{Cr}) ³⁹	$\text{eGFR} = 0.413 \times L \text{ (cm)}/P_{\text{Cr}} \text{ (mg/dL)}$
CKiD _{Cys-C} (Schwartz “bedside” cystatin C) ³³	$\text{eGFR} = 70.69 \times [\text{cystatin C (mg/L)}]^{-0.931}$
CKiD _{Cr - Cys-C} (Combined CKiD creatinine—cystatin C)	$\text{eGFR} = 39.8 \times [\text{height (m)}/S_{\text{Cr}} \text{ (mg/dL)}]^{0.456} \times [1.8/\text{cystatin C (mg/L)}]^{0.418} \times [30/\text{BUN (mg/dL)}]^{0.079} \times [1.076]^{\text{gender}} \times [\text{height (m)}/1.4]^{0.179}$

Πίνακας 6. Τιμές της μεταβλητής Q για την κρεατινίνη και την συστατίνη C σε διαφορετικούς πληθυσμούς (87, 93, 94, 97)

Πληθυσμός	Q creatinine (mg/dL)		Q Cystatin C (mg/L)
	Άνδρες	Γυναίκες	
Λευκοί Ευρωπαίοι	0.90	0.70	0.83 μέχρι 50 ετών και $Q=0.83+0.005 \times (\text{ηλικία}-50)$ για άνω των 50 ετών
Μαύροι Ευρωπαίοι	1.02	0.74	
Λευκοί Αμερικανοί (ΗΠΑ)	0.94	0.70	
Μαύροι Αμερικανοί (ΗΠΑ)	1.03	0.72	ΜΔ
Μαύροι Αφρικανοί	0.96	0.72	0.83 μέχρι 50 ετών και $Q=0.83+0.005 \times (\text{ηλικία}-50)$ για άνω των 50 ετών

ΜΔ = μη διαθέσιμες τιμές για αυτή την πληθυσμιακή ομάδα

Βιβλιογραφία

1. Rehberg PB. Studies on Kidney Function: The Excretion of Urea and Chlorine Analysed according to a Modified Filtration-Reabsorption Theory. *Biochem J.* 1926;20(3):461-82.
2. Rehberg PB. Studies on Kidney Function: The Rate of Filtration and Reabsorption in the Human Kidney. *Biochem J.* 1926;20(3):447-60.
3. McIntosh JF, Möller E, Van Slyke DD. STUDIES OF UREA EXCRETION. III: The Influence of Body Size on Urea Output. *The Journal of Clinical Investigation.* 1928;6(3):467-83.
4. Möller E, McIntosh JF, Van Slyke DD. STUDIES OF UREA EXCRETION. II: Relationship Between Urine Volume and the Rate of Urea Excretion by Normal Adults. *The Journal of clinical investigation.* 1928;6(3):427-65.
5. Möller E, McIntosh JF, Van Slyke DD. STUDIES OF UREA EXCRETION. IV: Relationship Between Urine Volume and Rate of Urea Excretion by Patients with Bright's Disease. *The Journal of clinical investigation.* 1928;6(3):485-504.
6. H.W. S. The Kidney: Structure and function in health and disease. New York, NU. USA: Oxford University Press;; 1951.
7. Delanaye P. How Measuring Glomerular Filtration Rate? Comparison of Reference Methods, Basic Nephrology and Acute Kidney Injury. *IntechOpen.* March 2nd 2012.
8. Pottel H. Measuring and estimating glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(2):249-63.
9. Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(11):2305-13.
10. Inker LA, Levey AS, Coresh J. Estimated Glomerular Filtration Rate From a Panel of Filtration Markers - Hope for Increased Accuracy Beyond Measured Glomerular Filtration Rate? *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25(1):67-75.
11. Seegmiller JC, Eckfeldt JH, Lieske JC. Challenges in Measuring Glomerular Filtration Rate: A Clinical Laboratory Perspective. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25(1):84-92.
12. Delanaye P. How Measuring Glomerular Filtration Rate? Comparison of Reference Methods. In: Sahay M, editor. *Basic Nephrology and Acute Kidney Injury: IntechOpen;* 2012.
13. Van Houcke SK, Seaux L, Cavalier E, Speeckaert MM, Dumoulin E, Lecocq E, et al. Determination of iothexol and iothalamate in serum and urine by capillary electrophoresis. *Electrophoresis.* 2016;37(17-18):2363-7.
14. Bargnoux AS, Cavalier E, Cristol JP, Simon N, Dupuy AM, Garrigue V, et al. Cystatin C is a reliable marker for estimation of glomerular filtration rate in renal transplantation: validation of a new turbidimetric assay using monospecific sheep antibodies. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(2):265-70.
15. Delanaye P, Ebert N, Melsom T, Gaspari F, Mariat C, Cavalier E, et al. Iothexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research: a review. Part 1: How to measure glomerular filtration rate with iothexol? *Clinical kidney journal.* 2016;9(5):682-99.
16. Delanaye P, Melsom T, Ebert N, Back SE, Mariat C, Cavalier E, et al. Iothexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research: a review. Part 2: Why to measure glomerular filtration rate with iothexol? *Clinical kidney journal.* 2016;9(5):700-4.
17. Jaffe M. Ueber den Niederschlag, welchen Pikrinsäure in normalem Harn erzeugt und über eine neue Reaction des Kreatinins. *Zeitschrift für physiologische Chemie* 1886. p. 391.
18. Peake M, Whiting M. Measurement of serum creatinine--current status and future goals. *Clin Biochem Rev.* 2006;27(4):173-84.
19. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem.* 1992;38(10):1933-53.
20. Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. *Physiol Rev.* 2000;80(3):1107-213.
21. Delanghe JR, Speeckaert MM. Creatinine determination according to Jaffe-what does it stand for? *NDT Plus.* 2011;4(2):83-6.
22. Peake M, Whiting M. Measurement of serum creatinine--current status and future goals. *The Clinical biochemist Reviews.* 2006;27(4):173-84.
23. Delanaye P, Cavalier E, Pottel H. Serum Creatinine: Not So Simple! *Nephron.* 2017;136(4):302-8.
24. Moss GA, Bondar RJ, Buzzelli DM. Kinetic enzymatic method for determining serum creatinine. *Clin Chem.* 1975;21(10):1422-6.

25. Kampmann JP, Hansen JM. Glomerular filtration rate and creatinine clearance. *Br J Clin Pharmacol.* 1981;12(1):7-14.
26. Payne RB. Creatinine clearance: a redundant clinical investigation. *Ann Clin Biochem.* 1986;23 (Pt 3):243-50.
27. Forbes GB, Bruining GJ. Urinary creatinine excretion and lean body mass. *Am J Clin Nutr.* 1976;29(12):1359-66.
28. Walser M. Creatinine excretion as a measure of protein nutrition in adults of varying age. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1987;11(5 Suppl):73S-8S.
29. Kalantari K, Bolton WK. A good reason to measure 24-hour urine creatinine excretion, but not to assess kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(11):1847-9.
30. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41.
31. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D, et al. A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. *Annals of Internal Medicine.* 1999;130(6):461-70.
32. Levey A. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:A0828.
33. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate with Standardized Serum Creatinine Values. *Clinical Chemistry.* 2007;53(4):766.
34. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine.* 2009;150(9):604-12.
35. Stevens LA, Manzi J, Levey AS, Chen J, Deysher AE, Greene T, et al. Impact of Creatinine Calibration on Performance of GFR Estimating Equations in a Pooled Individual Patient Database. *American Journal of Kidney Diseases.* 2007;50(1):21-35.
36. Stevens LA, Claybon MA, Schmid CH, Chen J, Horio M, Imai E, et al. Evaluation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating the glomerular filtration rate in multiple ethnicities. *Kidney International.* 2011;79(5):555-62.
37. Delanaye P, Cavalier E, Mariat C, Krzesinski J-M, Rule AD. Estimating glomerular filtration rate in Asian subjects: where do we stand? *Kidney International.* 2011;80(5):439-40.
38. Teo BW, Zhang L, Guh JY, Tang SCW, Jha V, Kang DH, et al. Glomerular Filtration Rates in Asians. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25(1):41-8.
39. Teo BW, Xu H, Wang D, Li J, Sinha AK, Shuter B, et al. GFR Estimating Equations in a Multiethnic Asian Population. *American Journal of Kidney Diseases.* 2011;58(1):56-63.
40. Bukabau JB, Yayo E, Gnionsahé A, Monnet D, Pottel H, Cavalier E, et al. Performance of creatinine - or cystatin C-based equations to estimate glomerular filtration rate in sub-Saharan African populations. *Kidney International.* 2019;95(5):1181-9.
41. Ferguson TW, Komenda P, Tangri N. Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015;24(3):295-300.
42. Grubb AO. Cystatin C--properties and use as diagnostic marker. *Adv Clin Chem.* 2000;35:63-99.
43. Adams HP, Jr., Adams RJ, Brott T, del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke.* 2003;34(4):1056-83.
44. Tenstad O, Roald AB, Grubb A, Aukland K. Renal handling of radiolabelled human cystatin C in the rat. *Scand J Clin Lab Invest.* 1996;56(5):409-14.
45. Peralta CA, Katz R, Sarnak MJ, Ix J, Fried LF, De Boer I, et al. Cystatin C Identifies Chronic Kidney Disease Patients at Higher Risk for Complications. 2011;22(1):147-55.
46. Shlipak MG, Matsushita K, Ärnlöv J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, et al. Cystatin C versus Creatinine in Determining Risk Based on Kidney Function. 2013;369(10):932-43.
47. Mussap M, Dalla Vestra M, Fioretto P, Saller A, Varagnolo M, Nosadini R, et al. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney Int.* 2002;61(4):1453-61.
48. Herget-Rosenthal S, Bokenkamp A, Hofmann W. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clin Biochem.* 2007;40(3-4):153-61.

49. Bokenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Brodehl J. Reference values for cystatin C serum concentrations in children. *Pediatr Nephrol.* 1998;12(2):125-9.
50. Ognibene A, Mannucci E, Caldini A, Terreni A, Brogi M, Bardini G, et al. Cystatin C reference values and aging. *Clinical Biochemistry.* 2006;39(6):658-61.
51. Croda-Todd MT, Soto-Montano XJ, Hernández-Cancino PA, Juárez-Aguilar E. Adult cystatin C reference intervals determined by nephelometric immunoassay. *Clinical Biochemistry.* 2007;40(13):1084-7.
52. Ichihara K, Saito K, Itoh Y. Sources of variation and reference intervals for serum cystatin C in a healthy Japanese adult population. *Clinical Chemical Laboratory Medicine* 2007. p. 1232.
53. Groesbeck D, Kottgen A, Parekh R, Selvin E, Schwartz GJ, Coresh J, et al. Age, gender, and race effects on cystatin C levels in US adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(6):1777-85.
54. Grubb A, Horio M, Hansson LO, Bjork J, Nyman U, Flodin M, et al. Generation of a new cystatin C-based estimating equation for glomerular filtration rate by use of 7 assays standardized to the international calibrator. *Clin Chem.* 2014;60(7):974-86.
55. Chew JS, Saleem M, Florkowski CM, George PM. Cystatin C--a paradigm of evidence based laboratory medicine. *Clin Biochem Rev.* 2008;29(2):47-62.
56. Grubb A, Blirup-Jensen S, Lindstrom V, Schmidt C, Althaus H, Zegers I, et al. First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48(11):1619-21.
57. Gonzalez-Antuna A, Rodriguez-Gonzalez P, Ohlendorf R, Henrion A, Delatour V, Garcia Alonso JI. Determination of Cystatin C in human serum by isotope dilution mass spectrometry using mass overlapping peptides. *J Proteomics.* 2015;112:141-55.
58. Bargnoux AS, Kuster N, Delatour V, Delanaye P, Gonzalez-Antuna A, Cristol JP, et al. Reference Method and Reference Material Are Necessary Tools to Reveal the Variability of Cystatin C Assays. *Archives of pathology & laboratory medicine.* 2016;140(2):117-8.
59. Ebert N, Delanaye P, Shlipak M, Jakob O, Martus P, Bartel J, et al. Cystatin C standardization decreases assay variation and improves assessment of glomerular filtration rate. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry.* 2016;456:115-21.
60. Bargnoux A-S, Piéroni L, Cristol J-P, Kuster N, Delanaye P, Carlier M-C, et al. Multicenter Evaluation of Cystatin C Measurement after Assay Standardization. 2017;63(4):833-41.
61. Keevil BG, Kilpatrick ES, Nichols SP, Maylor PW. Biological variation of cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate. *Clin Chem.* 1998;44(7):1535-9.
62. Delanaye P, Cavalier E, Depas G, Chapelle JP, Krzesinski JM. New data on the intraindividual variation of cystatin C. *Nephron Clin Pract.* 2008;108(4):c246-8.
63. Schwartz GJ, Feld LG, Langford DJ. A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life. *J Pediatr.* 1984;104(6):849-54.
64. Mian AN, Schwartz GJ. Measurement and Estimation of Glomerular Filtration Rate in Children. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017;24(6):348-56.
65. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Spitzer A. A Simple Estimate of Glomerular Filtration Rate in Children Derived From Body Length and Plasma Creatinine. *Pediatrics.* 1976;58(2):259-63.
66. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(3):629-37.
67. Counahan R, Chantler C, Ghazali S, Kirkwood B, Rose F, Barratt TM. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. *Arch Dis Child.* 1976;51(11):875-8.
68. Cobbaert CM, Baadenhuijsen H, Weykamp CW. Prime time for enzymatic creatinine methods in pediatrics. *Clin Chem.* 2009;55(3):549-58.
69. Miller WG, Jones GRD. Estimated Glomerular Filtration Rate; Laboratory Implementation and Current Global Status. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25(1):7-13.
70. Filler G, Huang SH, Yasin A. The usefulness of cystatin C and related formulae in pediatrics. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50(12):2081-91.
71. Schwartz GJ, Schneider MF, Maier PS, Moxey-Mims M, Dharnidharka VR, Warady BA, et al. Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. *Kidney International.* 2012;82(4):445-53.
72. Pottel H, Bjork J, Bokenkamp A, Berg U, Asling-Monemi K, Selistre L, et al. Estimating glomerular filtration rate at the transition from pediatric to adult care. *Kidney Int.* 2019;95(5):1234-43.
73. Pottel H, Hoste L, Dubourg L, Ebert N, Schaeffner E, Eriksen BO, et al. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2016;31(5):798-806.

74. Delanaye P, Glasscock RJ, Pottel H, Rule AD. An Age-Calibrated Definition of Chronic Kidney Disease: Rationale and Benefits. *Clin Biochem Rev.* 2016;37(1):17-26.
75. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group-KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int.* 2012;Sup 2:1-138.
76. Conte G, Minutolo R, De Nicola L. Pro: Thresholds to define chronic kidney disease should not be age-dependent. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2014;29(4):770-4.
77. Glasscock RJ. Con: Thresholds to define chronic kidney disease should not be age dependent. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2014;29(4):774-9.
78. Glasscock R, Delanaye P, El Nahas M. An Age-Calibrated Classification of Chronic Kidney Disease. *JAMA.* 2015;314(6):559-60.
79. Rosansky SJ. Managing Chronic Kidney Disease in Older People. *JAMA.* 2016;315(3):306-7.
80. Pottel H, Vrydags N, Mahieu B, Vandewynckele E, Croes K, Martens F. Establishing age/sex related serum creatinine reference intervals from hospital laboratory data based on different statistical methods. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry.* 2008;396(1-2):49-55.
81. Pottel H, Hoste L, Yayo E, Delanaye P. Glomerular Filtration Rate in Healthy Living Potential Kidney Donors: A Meta-Analysis Supporting the Construction of the Full Age Spectrum Equation. *Nephron.* 2017;135(2):105-19.
82. Delanaye P, Gaillard F, van der Weijden J, Mjoen G, Ferhman-Ekholm I, Dubourg L, et al. Age-adapted percentiles of measured glomerular filtration in healthy individuals: extrapolation to living kidney donors over 65 years. *Clin Chem Lab Med.* 2022;60(3):401-7.
83. Poggio ED, Rule AD, Tanchanco R, Arrigain S, Butler RS, Srinivas T, et al. Demographic and clinical characteristics associated with glomerular filtration rates in living kidney donors. *Kidney Int.* 2009;75(10):1079-87.
84. Delanaye P, Jager KJ, Bokenkamp A, Christensson A, Dubourg L, Eriksen BO, et al. CKD: A Call for an Age-Adapted Definition. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(10):1785-805.
85. Bukabau JB, Sumaili EK, Cavalier E, Pottel H, Kifakiou B, Nkodila A, et al. Performance of glomerular filtration rate estimation equations in Congolese healthy adults: The inopportunity of the ethnic correction. *PLoS One.* 2018;13(3):e0193384.
86. Yayo E, Aye M, Yao C, Gnionsahe A, Attoungbre ML, Cavalier E, et al. Measured (and estimated) glomerular filtration rate: reference values in West Africa. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(7):1176-80.
87. Pottel H, Bjork J, Courbebaisse M, Couzi L, Ebert N, Eriksen BO, et al. Development and Validation of a Modified Full Age Spectrum Creatinine-Based Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate : A Cross-sectional Analysis of Pooled Data. *Ann Intern Med.* 2021;174(2):183-91.
88. Selistre L, Rabilloud M, Cochat P, de Souza V, Iwaz J, Lemoine S, et al. Comparison of the Schwartz and CKD-EPI Equations for Estimating Glomerular Filtration Rate in Children, Adolescents, and Adults: A Retrospective Cross-Sectional Study. *PLoS Med.* 2016;13(3):e1001979.
89. Delanaye P, Mariat C, Cavalier E, Glasscock RJ, Gemenne F, Pottel H. The << race >> correction in estimating glomerular filtration rate: an European point of view. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2021;30(6):525-30.
90. Levey AS, Tighiouart H, Titan SM, Inker LA. Estimation of Glomerular Filtration Rate With vs Without Including Patient Race. *JAMA Intern Med.* 2020;180(5):793-5.
91. Hsu CY, Yang W, Parikh RV, Anderson AH, Chen TK, Cohen DL, et al. Race, Genetic Ancestry, and Estimating Kidney Function in CKD. *N Engl J Med.* 2021;385(19):1750-60.
92. Eneanya ND, Boulware LE, Tsai J, Bruce MA, Ford CL, Harris C, et al. Health inequities and the inappropriate use of race in nephrology. *Nat Rev Nephrol.* 2022;18(2):84-94.
93. Flamant M, Vidal-Petiot E, Metzger M, Haymann JP, Letavernier E, Delatour V, et al. Performance of GFR estimating equations in African Europeans: basis for a lower race-ethnicity factor than in African Americans. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(1):182-4.
94. Bukabau JB, Yayo E, Gnionsahe A, Monnet D, Pottel H, Cavalier E, et al. Performance of creatinine- or cystatin C-based equations to estimate glomerular filtration rate in sub-Saharan African populations. *Kidney Int.* 2019;95(5):1181-9.
95. Zingano CP, Escott GM, Rocha BM, Porgere IF, Moro CC, Delanaye P, et al. 2009 CKD-EPI glomerular filtration rate estimation in Black individuals outside the United States: a systematic review and meta-analysis. *Clinical kidney journal.* 2023;16(2):322-30.

96. Delanaye P, Vidal-Petiot E, Bjork J, Ebert N, Eriksen BO, Dubourg L, et al. Performance of creatinine-based equations to estimate glomerular filtration rate in White and Black populations in Europe, Brazil and Africa. *Nephrol Dial Transplant*. 2023;38(1):106-18.
97. Delanaye P, Pottel H, Glasscock RJ. Americentrism in estimation of glomerular filtration rate equations. *Kidney Int*. 2022;101(5):856-8.
98. Pottel H, Hoste L, Delanaye P, Cavalier E, Martens F. Demystifying ethnic/sex differences in kidney function: is the difference in (estimating) glomerular filtration rate or in serum creatinine concentration? *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2012;413(19-20):1612-7.
99. Delanaye P, Pottel H. Estimating Glomerular Filtration Rate in African American Individuals. *JAMA Intern Med*. 2020;180(11):1549.
100. Eneanya ND, Yang W, Reese PP. Reconsidering the Consequences of Using Race to Estimate Kidney Function. *JAMA*. 2019;322(2):113-4.
101. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, et al. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med*. 2021;385(19):1737-49.
102. Delgado C, Baweja M, Crews DC, Eneanya ND, Gadegbeku CA, Inker LA, et al. A Unifying Approach for GFR Estimation: Recommendations of the NKF-ASN Task Force on Reassessing the Inclusion of Race in Diagnosing Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(12):2994-3015.
103. Miller WG, Kaufman HW, Levey AS, Straseski JA, Wilhelms KW, Yu HE, et al. National Kidney Foundation Laboratory Engagement Working Group Recommendations for Implementing the CKD-EPI 2021 Race-Free Equations for Estimated Glomerular Filtration Rate: Practical Guidance for Clinical Laboratories. *Clin Chem*. 2022;68(4):511-20.
104. Miller WG. Perspective on New Equations for Estimating Glomerular Filtration Rate. *Clin Chem*. 2021;67(6):820-2.
105. Vestergaard SV, Heide-Jorgensen U, Birn H, Christiansen CF. Effect of the Refitted Race-Free eGFR Formula on the CKD Prevalence and Mortality in the Danish Population. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022;17(3):426-8.
106. Fu EL, Coresh J, Grams ME, Clase CM, Elinder CG, Paik J, et al. Removing race from the CKD-EPI equation and its impact on prognosis in a predominantly White European population. *Nephrol Dial Transplant*. 2023;38(1):119-28.
107. Gansevoort RT, Anders HJ, Cozzolino M, Fliser D, Fouque D, Ortiz A, et al. What should European nephrology do with the new CKD-EPI equation? *Nephrol Dial Transplant*. 2023;38(1):1-6.
108. Delanaye P, Schaeffner E, Cozzolino M, Langlois M, Plebani M, Ozben T, et al. The new, race-free, Chronic Kidney Disease Epidemiology Consortium (CKD-EPI) equation to estimate glomerular filtration rate: is it applicable in Europe? A position statement by the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM). *Clin Chem Lab Med*. 2023;61(1):44-7.
109. Soveri I, Berg UB, Bjork J, Elinder CG, Grubb A, Mejare I, et al. Measuring GFR: a systematic review. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(3):411-24.
110. Pottel H, Delanaye P, Schaeffner E, Dubourg L, Eriksen BO, Melsom T, et al. Estimating glomerular filtration rate for the full age spectrum from serum creatinine and cystatin C. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(3):497-507.
111. Pottel H, Dubourg L, Schaeffner E, Eriksen BO, Melsom T, Lamb EJ, et al. The diagnostic value of rescaled renal biomarkers serum creatinine and serum cystatin C and their relation with measured glomerular filtration rate. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2017;471:164-70.
112. Hoste L, Dubourg L, Selistre L, De Souza VC, Ranchin B, Hadj-Aissa A, et al. A new equation to estimate the glomerular filtration rate in children, adolescents and young adults. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(5):1082-91.
113. Pottel H, Bjork 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;388(4):333-43.
114. Delanaye P, Cavalier E, Pottel H, Stehlé T. New and old GFR equations: a European perspective. *Clinical kidney journal*. 2023;16(9):1375-83.
115. Shlipak MG, Mattes MD, Peralta CA. Update on cystatin C: incorporation into clinical practice. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(3):595-603.
116. Karger AB, Long T, Inker LA, Eckfeldt JH, College of American Pathologists Accuracy Based C, Chemistry Resource C. Improved Performance in Measurement of Serum Cystatin C by Laboratories Participating in the

College of American Pathologists 2019 CYS Survey. Archives of pathology & laboratory medicine. 2022;146(10):1218-23.

117. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. N Engl J Med. 2005;352(20):2049-60.
118. Bevc S, Hojs N, Knehtl M, Ekart R, Hojs R. Cystatin C as a predictor of mortality in elderly patients with chronic kidney disease. Aging Male. 2019;22(1):62-7.
119. Garcia-Carretero R, Vigil-Medina L, Barquero-Perez O, Goya-Esteban R, Mora-Jimenez I, Soguero-Ruiz C, et al. Cystatin C as a predictor of cardiovascular outcomes in a hypertensive population. J Hum Hypertens. 2017;31(12):801-7.
120. Malmgren L, Öberg C, den Bakker E, Leion F, Siódmiak J, Åkesson A, et al. The complexity of kidney disease and diagnosing it - cystatin C, selective glomerular hypofiltration syndromes and proteome regulation. J Intern Med. 2023;293(3):293-308.
121. Ebert N, Bevc S, Bokenkamp A, Gaillard F, Hornum M, Jager KJ, et al. Assessment of kidney function: clinical indications for measured GFR. Clinical kidney journal. 2021;14(8):1861-70.
122. Agarwal R, Delanaye P. Glomerular filtration rate: when to measure and in which patients? Nephrol Dial Transplant. 2019;34(12):2001-7.
123. Porrini E, Ruggenti P, Luis-Lima S, Carrara F, Jimenez A, de Vries APJ, et al. Estimated GFR: time for a critical appraisal. Nat Rev Nephrol. 2019;15(3):177-90.
124. Rizk DV, Meier D, Sandoval RM, Chacana T, Reilly ES, Seegmiller JC, et al. A Novel Method for Rapid Bedside Measurement of GFR. J Am Soc Nephrol. 2018;29(6):1609-13.

Αξιολόγηση απόδοσης εξισώσεων υπολογισμού ΡΣΔ

Για να αξιολογηθεί πόσο καλά ένας τύπος εκτιμά τον ΡΣΔ, είναι απαραίτητο να οριστούν εκ των προτέρων κλινικά ουσιαστικά περιθώρια σφάλματος, να προσδιοριστεί το ποσοστό των εκτιμήσεων που εμπίπτουν σε αυτά τα περιθώρια, και τέλος, να καθοριστεί πόση απόκλιση είναι ανεκτή. Η παράμετρος που χρησιμοποιείται συχνότερα για την αξιολόγηση της απόδοσης των εξισώσεων εκτίμησης ΡΣΔ είναι το “P-30”, το οποίο ορίζεται ως το ποσοστό των εκτιμήσεων του ΡΣΔ που βρίσκονται εντός του $\pm 30\%$ των τιμών του μετρούμενου ΡΣΔ (μΡΣΔ). Αν και έχουν χρησιμοποιηθεί και άλλες παράμετροι (συνήθως το P-10 και το P-20, που αντιστοιχούν σε ποσοστά εκτιμήσεων που βρίσκονται εντός του $\pm 10\%$ και του $\pm 20\%$ του μΡΣΔ, αντίστοιχα), το κριτήριο P-30 αξίζει ιδιαίτερης προσοχής. Σημειωτέον ότι το P-30 ορίστηκε χωρίς να υπάρχει κάποια κλινική ή στατιστική τεκμηρίωση για το ότι αποτελεί αποδεκτό περιθώριο σφάλματος.

Ωστόσο, κατά τη γνώμη μας, τα όρια του $\pm 30\%$ είναι υπερβολικά ευρεία και μη αποδεκτά για την αξιολόγηση των τύπων εκτίμησης ΡΣΔ. Για παράδειγμα, σε έναν ασθενή με μΡΣΔ 60 ml/min/1.73 m², ένα περιθώριο σφάλματος P-30 σημαίνει ότι τιμές εκτιμώμενου ΡΣΔ (εΡΣΔ) 42–78 ml/min/1.73 m² (Εικόνα 1 σχήμα α) θεωρούνται αποδεκτές. Επιπλέον, έχει φανεί ότι για τις περισσότερες εξισώσεις υπολογισμού του ΡΣΔ, το ποσοστό των μετρήσεων που εμπίπτουν εντός του ονομαστικά αποδεκτού ορίου P-30 κυμαίνεται από 50% έως 90%. Έτσι, στο 10–50% των μετρήσεων, το σφάλμα στις τιμές εΡΣΔ είναι >30%. Απαιτείται λοιπόν μια πολύ πιο αυστηρή αξιολόγηση του εΡΣΔ από το κριτήριο P-30.

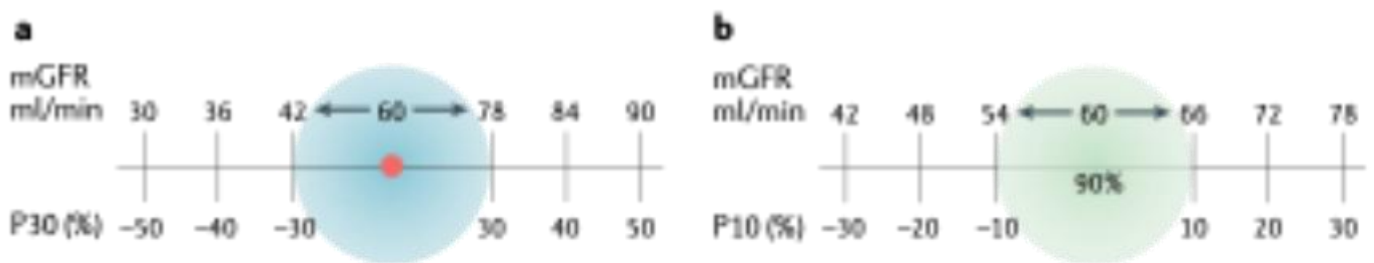
Υπάρχουν δύο ζητήματα που πρέπει να ληφθούν υπόψη για τον καθορισμό νέων ορίων αποδεκτότητας για το εΡΣΔ:

1. η αναπαραγωγικότητα (reproducibility) της μεθόδου αναφοράς που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση του ΡΣΔ, η οποία επηρεάζεται τόσο από τη διακύμανση στις μετρήσεις με το ίδιο όργανο υπό παρόμοιες συνθήκες (τεχνικές και κλινικές) σε σύντομο χρονικό διάστημα, όσο και από τη βιολογική μεταβλητότητα του ΡΣΔ· και
2. η κλινική σημασία των προτεινόμενων ορίων στην αξιολόγηση των τιμών ΡΣΔ και της μείωσής του. Η αναπαραγωγικότητα του μΡΣΔ είναι 5,0–8,0% για την μέθοδο της πλασματικής κάθαρσης της ιοεξόλης, 4,0% για τη μέθοδο του Cr-EDTA και 8,5% για την μέθοδο του iothalamate. Επιπλέον, η μεταβλητότητα ανάμεσα στα εργαστήρια που μετρούν ΡΣΔ με ιοεξόλη όπως προκύπτει από τα δεδομένα του προγράμματος εξωτερικού ελέγχου της ποιότητας είναι περίπου 8%.

Συνεπώς, η μεταβλητότητα όλων των μεθόδων μέτρησης είναι της τάξης του 4 με 8%. Αυτό το εύρος περιλαμβάνει τόσο το ενδογενές σφάλμα της μεθόδου όσο και τη βιολογική μεταβλητότητα του ΡΣΔ. Για να διασφαλιστεί ότι οι μαθηματικοί τύποι εΡΣΔ είναι αρκετά αξιόπιστοι ώστε να αντικαταστήσουν τον μΡΣΔ, οι εκτιμώμενες τιμές πρέπει να είναι συγκρίσιμες με τις μετρημένες τιμές. Φυσικά, σφάλμα υπάρχει σε όλες τις τεχνικές μέτρησης, αλλά τα ενδογενή σφάλματα πρέπει να ελαχιστοποιούνται. Συνεπώς, έχει προταθεί ότι ένα αποδεκτό όριο συμφωνίας μεταξύ εΡΣΔ και μΡΣΔ είναι όταν το 90% των εκτιμήσεων εμπίπτει εντός του $\pm 10\%$ του μΡΣΔ (Εικόνα Σχήμα b). Η αποδοχή χαλαρότερων ορίων ασυμφωνίας ($>10\%$) όχι μόνο θα αύξανε η μεταβλητότητα μεταξύ εΡΣΔ και μΡΣΔ αλλά θα μείωνε την αξιοπιστία των εκτιμήσεων GFR.

Ένα ακόμη σημαντικό σημείο προς εξέταση είναι η μεγάλη επίδραση των σφαλμάτων στις εκτίμηση του ΡΣΔ στον υπολογισμό της μείωσης του ΡΣΔ. Αυτός ο παράγοντας εξηγεί γιατί οι μειώσεις του ΡΣΔ όταν αυτός υπολογίζεται με εξισώσεις, μπορούν να εμφανίζονται είτε ταχύτερες είτε βραδύτερες από τις μειώσεις του ΡΣΔ όταν αυτός μετράται με μια μέθοδο άμεσης μέτρησης. Επομένως, οι τιμές εΡΣΔ πρέπει να είναι συγκρίσιμες με τις τιμές μΡΣΔ, ώστε να αποφεύγονται σφάλματα στην αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας και της μεταβολής της με την πάροδο του χρόνου. Επιπλέον, πρέπει να χρησιμοποιούνται κατάλληλες στατιστικές μέθοδοι για την αξιολόγηση της συμφωνίας μεταξύ μΡΣΔ και εΡΣΔ. Οι μέθοδοι αυτές πρέπει ταυτόχρονα να λαμβάνουν υπόψη την ακρίβεια και την ορθότητα και να παρέχουν διαστήματα εμπιστοσύνης. Κατάλληλες παράμετροι περιλαμβάνουν τα όρια συμφωνίας, τον δείκτη ολικής απόκλισης (total deviation index, TDI), τον συντελεστή συσχέτισης συμφωνίας (concordance correlation coefficient, CCC) και την πιθανότητα κάλυψης (coverage probability). (1-5) Το όριο συμφωνίας είναι ένα εύρος που περιλαμβάνει τις περισσότερες διαφορές μεταξύ δύο μετρήσεων (το διάστημα αναφοράς ορίζεται ως μέσος όρος $\pm 1,96 \times 1 \text{ SD}$). Όσο πιο στενά είναι αυτά τα όρια, τόσο καλύτερη είναι η συμφωνία μεταξύ των μετρήσεων. Ο CCC συνδυάζει στοιχεία ακρίβειας και ορθότητας και έχει εύρος 0-1. Μια τιμή $>0,90$ αντικατοπτρίζει άριστη συμφωνία μεταξύ των μετρήσεων. Ο TDI είναι ένα μέτρο που αποτυπώνει μεγάλο ποσοστό δεδομένων εντός

ενός ορίου που αντιπροσωπεύει τη μέγιστη επιτρεπτή διαφορά μεταξύ δύο μετρήσεων. Για παράδειγμα, ένας TDI 60% αντιπροσωπεύει φτωχή συμφωνία (διότι σημαίνει ότι το 90% των τιμών eGFR εμπίπτει εντός $\pm 60\%$ του mGFR, που αποτελεί υπερβολικά μεγάλο περιθώριο σφάλματος). Η ιδανική κατάσταση θα ήταν ένας TDI $<10\%$, που σημαίνει ότι το 90% των τιμών eGFR εμπίπτει εντός $\pm 10\%$ του mGFR, ένα πολύ μικρότερο περιθώριο σφάλματος (Εικόνα 1 σχήμα β). Οι τιμές της πιθανότητας κάλυψης κυμαίνονται από 0 έως 1. Αυτή η στατιστική εκτιμά εάν ένας δεδομένος TDI είναι μικρότερος από ένα προκαθορισμένο ποσοστό. Όλες αυτές οι στατιστικές παρέχουν διαστήματα εμπιστοσύνης που επιτρέπουν τη γενίκευση των αποτελεσμάτων. Ωστόσο, οι δοκιμασίες αυτές σπάνια έχουν χρησιμοποιηθεί στις μελέτες αξιολόγησης του ΕΡΣΔ.



Εικόνα 1. Η κλινική σημασία των περιθωρίων σφάλματος στις παραμέτρους που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της συμφωνίας μεταξύ εκτιμώμενου και μετρούμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης.(6) Στο αριστερό σχήμα το -30 ορίζεται ως το ποσοστό των εκτιμώμενων ρυθμών σπειραματικής διήθησης (ΕΡΣΔ) που βρίσκονται εντός $\pm 30\%$ του μετρούμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (μΡΣΔ). Σε έναν ασθενή με με μΡΣΔ= 60 ml/min, οι τιμές ΕΡΣΔ θα κυμαίνονται από 42 έως 78 ml/min και εμπίπτουν στο όριο P-30 και συνεπώς θεωρούνται ότι βρίσκονται σε καλή συμφωνία με τον μΡΣΔ. Στο δεξιό σχήμα το κριτήριο P-10 ορίζεται ως το ποσοστό των τιμών ΕΡΣΔ που βρίσκονται εντός $\pm 10\%$ του μΡΣΔ. Σε έναν ασθενή με μΡΣΔ= 60 ml/min, οι τιμές ΕΡΣΔ θα κυμαίνονται από 54 μέχρι 66 ml/min και εμπίπτουν στο όριο P-10 και θεωρούνται ότι βρίσκονται σε καλή συμφωνία με τον μΡΣΔ. Για να έχει κλινική σημασία, το 90% των τιμών ΕΡΣΔ πρέπει να εμπίπτει σε αυτό το εύρος.

Βιβλιογραφία

1. Lin LI. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics*. 1989;45(1):255-68.
2. Lin L, Hedayat AS, Sinha B, Yang M. Statistical Methods in Assessing Agreement. *Journal of the American Statistical Association*. 2002;97(457):257-70.
3. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;1(8476):307-10.
4. Bland JM, Altman DG. Agreed statistics: measurement method comparison. *Anesthesiology*. 2012;116(1):182-
5. Lin L, Hedayat AS, Wu W. Introduction. *Statistical Tools for Measuring Agreement*. New York, NY: Springer New York; 2012. p. 1-5.
6. Porrini E, Ruggenenti P, Luis-Lima S, Carrara F, Jimenez A, de Vries APJ, et al. Estimated GFR: time for a critical appraisal. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(3):177-90.

17 ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΥ – ΔΙΕΘΝΗΣ ΗΜΕΡΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΑΣΘΕΝΩΝ

Η ασφάλεια των ασθενών ορίζεται ως «η απουσία αποτρέψιμης βλάβης στους ασθενείς και η μείωση του κινδύνου περιττής βλάβης που συνδέεται με την παροχή υγειονομικής φροντίδας στο ελάχιστο αποδεκτό επίπεδο». Σε ένα ευρύτερο σύστημα υγείας, νοείται ως ένα πλαίσιο οργανωμένων δραστηριοτήτων, το οποίο διαμορφώνει κουλτούρες, διαδικασίες, συμπεριφορές, τεχνολογίες και περιβάλλοντα, τα οποία συστηματικά και με διάρκεια περιορίζουν τους κινδύνους, μειώνουν τη συχνότητα αποτρέψιμων βλαβών, καθιστούν τα σφάλματα λιγότερο πιθανά και ελαχιστοποιούν τις επιπτώσεις τους όταν αυτά τελικά συμβούν.

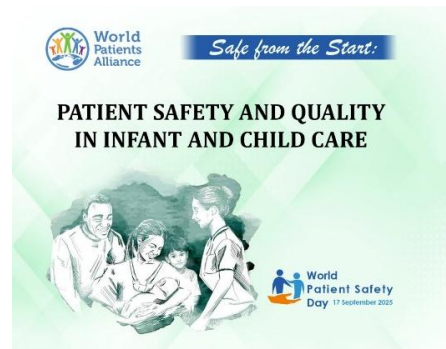
Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας αναγνωρίζει την ασφάλεια των ασθενών ως προτεραιότητα δημόσιας υγείας σε παγκόσμιο επίπεδο, και καλεί όλους τους εμπλεκόμενους, δηλαδή ασθενείς, οικογένειες, φροντιστές, κοινότητες, επαγγελματίες υγείας, διοικητικά στελέχη, επιστημονικούς συλλόγους και υπεύθυνους χάραξης πολιτικής, να επιδεικνύουν συνεχώς την κοινή τους δέσμευση στην προάσπιση της ασφάλειας των ασθενών. Σύμφωνα με τα στατιστικά στοιχεία:

- Περίπου 1 στους 10 ασθενείς υφίσταται βλάβη στο πλαίσιο της παρεχόμενης φροντίδας υγείας, ενώ περισσότεροι από 3 εκατομμύρια θάνατοι καταγράφονται ετησίως εξαιτίας μη ασφαλούς περίθαλψης.
- Στις χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος, έως και 4 στους 100 ασθενείς χάνουν τη ζωή τους εξαιτίας μη ασφαλούς φροντίδας.
- Συνήθη ανεπιθύμητα συμβάντα που οδηγούν σε βλάβη είναι: φαρμακευτικά σφάλματα, μη ασφαλείς χειρουργικές πρακτικές, λοιμώξεις σχετιζόμενες με την παροχή υγειονομικής περίθαλψης, διαγνωστικά σφάλματα, πτώσεις ασθενών, έλκη κατακλίσεων, λανθασμένη ταυτοποίηση ασθενών, μη ασφαλείς μεταγγίσεις αίματος, λανθασμένα αποτελέσματα εξετάσεων και φλεβική θρομβοεμβολή.
- Το 50 % αυτών των περιπτώσεων αποδίδονται σε σφάλματα χορήγησης φαρμακευτικής αγωγής, όπως λάθος σκεύασμα, λάθος δοσολογία, χορήγηση μαζί με άλλα σκευάσματα που προκαλούν διασταυρούμενες αντιδράσεις, χορήγηση από λανθασμένη οδό, παράλειψη χορήγησης και χορήγηση σε λάθος ασθενή.
- Σχεδόν τα μισά συμβάντα μπορούν να αποφευχθούν.
- Η βλάβη των ασθενών δεν αφορά μόνο στην σωματική και ψυχική υγεία, αλλά επιφέρει και κοινωνικές και οικονομικές συνέπειες, λόγω της επιβάρυνσης στην οποία υπόκεινται οι ίδιοι οι ασθενείς, οι φροντιστές τους και το οικογενειακό τους περιβάλλον.
- Το έμμεσο οικονομικό κόστος ανέρχεται σε τρισεκατομμύρια δολάρια ετησίως.
- Ποσοστό μεγαλύτερο από το 15% των συνολικών δαπανών για τη νοσοκομειακή περίθαλψη σε χώρες του ΟΟΣΑ διατίθενται για τη θεραπεία αστοχιών στην ασφάλεια των ασθενών καθώς και για την αντιμετώπιση χειρουργικών επιπλοκών.

- Η επένδυση στην πρόληψη της βλάβης όχι μόνο εξοικονομεί πόρους αλλά κυρίως οδηγεί σε καλύτερα αποτελέσματα φροντίδας υγείας.

Η Διεθνής Ημέρα Ασφάλειας Αθενών (World Patient Safety Day- WPSD), κάθε χρόνο εστιάζει σε ένα διαφορετικό θέμα. Το θέμα που έχει επιλεγεί για το 2025 είναι «ασφαλής φροντίδα για κάθε νεογέννητο και κάθε παιδί (Safe care for every newborn and every child)». Με την εστίαση στη φροντίδα υγείας των παιδιών, ο ΠΟΥ επιθυμεί να υπογραμμίσει την ευαλωτότητα νεογνών και παιδιών και να ενθαρρύνει τη λήψη αυστηρότερων μέτρων για την ασφάλεια τους στις υγειονομικές μονάδες. Τα σημεία στα οποία δίνεται προτεραιότητα είναι:

- ασφαλής τοκετός και περιγεννητική φροντίδα για τη μητέρα και το νεογνό
- ασφάλεια κατά τη χορήγηση φαρμάκων
- διασφάλιση ακριβών και έγκαιρων διαγνώσεων
- ασφάλεια ανοσοποίησης και προώθηση ασφαλών και αποτελεσματικών πρακτικών εμβολιασμού
- πρόληψη και έλεγχος των λοιμώξεων, καθώς και προστασία των παιδιών από λοιμώξεις που σχετίζονται με την υγειονομική περίθαλψη
- έγκαιρη αναγνώριση κλινικής επιδείνωσης και αντιμετώπιση της ασθένειας στα παιδιά



Πηγές

- www.who.int
- www.patientsafetylearning.org
- Dillner P, Eggenschwiler LC, Rutjes AWS, Berg L, Musy SN, Simon M et al. Incidence and characteristics of adverse events in paediatric inpatient care: a systematic review and meta-analysis. BMJ Qual Saf. 2023;32:133–49.
- www.isqua.org

Fall, leaves, fall; die, flowers, away;
Lengthen night and shorten day;
Every leaf speaks bliss to me
Fluttering from the autumn tree.
I shall smile when wreaths of snow
Blossom where the rose should grow;
I shall sing when night's decay
Ushers in a drearier day.

Emily Brontë (1818-1848) Fall, Leaves, Fall



Γιώργος Ιακωβίδης, 1853-1932, Ρόδια (Εθνική Πινακοθήκη)