



Σχολή Θετικών Επιστημών και Τεχνολογίας

Χημική και Βιομοριακή Ανάλυση

Διπλωματική Εργασία

«Βιοδείκτες Νεφρικής Λειτουργίας: Παθοβιοχημεία και Μέθοδοι  
Προσδιορισμού τους»

Χάλα Ευανθία

Επιβλέπων Καθηγητής: Σκορίλας Ανδρέας

Πάτρα, Ιούνιος 2026

Η παρούσα εργασία αποτελεί πνευματική ιδιοκτησία της φοιτήτριας, Χάλα Ευανθίας που την εκπόνησε. Στο πλαίσιο της πολιτικής ανοικτής πρόσβασης η συγγραφέας/δημιουργός εκχωρεί στο ΕΑΠ, μη αποκλειστική άδεια χρήσης του δικαιώματος αναπαραγωγής, προσαρμογής, δημόσιου δανεισμού, παρουσίασης στο κοινό και ψηφιακής διάχυσής τους διεθνώς, σε ηλεκτρονική μορφή και σε οποιοδήποτε μέσο, για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, άνευ ανταλλάγματος και για όλο το χρόνο διάρκειας των δικαιωμάτων πνευματικής ιδιοκτησίας. Η ανοικτή πρόσβαση στο πλήρες κείμενο για μελέτη και ανάγνωση δεν σημαίνει καθ' οιονδήποτε τρόπο παραχώρηση δικαιωμάτων διανοητικής ιδιοκτησίας του συγγραφέα/δημιουργού ούτε επιτρέπει την αναπαραγωγή, αναδημοσίευση, αντιγραφή, αποθήκευση, πώληση, εμπορική χρήση, μετάδοση, διανομή, έκδοση, εκτέλεση, «μεταφόρτωση» (downloading), «ανάρτηση» (uploading), μετάφραση, τροποποίηση με οποιονδήποτε τρόπο, τμηματικά ή περιληπτικά της εργασίας, χωρίς τη ρητή προηγούμενη έγγραφη συναίνεση του συγγραφέα/δημιουργού. Ο συγγραφέας/δημιουργός διατηρεί το σύνολο των ηθικών και περιουσιακών του δικαιωμάτων.

«Βιοδείκτες Νεφρικής Λειτουργίας: Παθοβιοχημεία και Μέθοδοι  
Προσδιορισμού τους»

Χάλα Ευανθία

Επιτροπή Επίβλεψης Διπλωματικής Εργασίας

Επιβλέπων Καθηγητής:

Σκορίλας Ανδρέας

Καθηγητής Κλινικής Βιοχημείας, Εθνικό  
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Συνεπιβλέπουσα Καθηγήτρια:

Κωνσταντίνου Αικατερίνη

Συνεργαζόμενο Εκπαιδευτικό Προσωπικό,  
Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο

Πάτρα, Ιούνιος 2026

## Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον επιβλέποντα καθηγητή μου, κ. Ανδρέα Σκορίλα, για την καθοδήγηση και την υποστήριξή του κατά την εκπόνηση της παρούσας εργασίας. Ευχαριστώ επίσης τη συνεπιβλέπουσα κα Αικατερίνη Κωνσταντίνου για τη συνεργασία και τις πολύτιμες παρατηρήσεις της. Παράλληλα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της τριμελούς επιτροπής για τον χρόνο που θα διαθέσουν για την αξιολόγηση της εργασίας. Τέλος, ευχαριστώ θερμά την οικογένειά μου για τη διαρκή στήριξη, την υπομονή και την ενθάρρυνσή της καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

## Περίληψη

Η παρούσα διπλωματική εργασία εστιάζει στη νεφρική λειτουργία και στον ρόλο των βιοδεικτών στη διάγνωση, την παρακολούθηση και την κλινική διαχείριση των νεφρικών παθήσεων. Η πρόωπη και αξιόπιστη αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας είναι καθοριστικής σημασίας για την ανίχνευση νεφρικής δυσλειτουργίας σε αρχικά στάδια, καθώς ακόμη και ήπιες ή υποκλινικές διαταραχές μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο συστηματικών επιπλοκών.

Η εργασία παρουσιάζει αναλυτικά την παθοφυσιολογία της νεφρικής λειτουργίας και εξετάζει τόσο τους κλασικούς δείκτες λειτουργικότητας, όπως η κρεατινίνη ορού, ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) και ο λόγος λευκοματίνης προς κρεατινίνη ούρων (uACR), όσο και νεότερους βιοδείκτες νεφρικής βλάβης. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται σε σύγχρονους δείκτες, όπως η cystatin C, η NGAL και η KIM-1, οι οποίοι εμφανίζουν αυξημένη ευαισθησία στην ανίχνευση πρώιμων νεφρικών αλλοιώσεων, πριν από την εμφάνιση σημαντικής απώλειας νεφρικής λειτουργίας.

Επιπλέον, αναλύονται οι σύγχρονες μέθοδοι προσδιορισμού των βιοδεικτών, με έμφαση στις ανοσοχημικές τεχνικές υψηλής ευαισθησίας και στη φασματομετρία μάζας σε συνδυασμό με υγρή χρωματογραφία (LC-MS/MS). Τα αποτελέσματα της βιβλιογραφικής ανάλυσης υποδεικνύουν ότι ο συνδυασμός παραδοσιακών και νεότερων βιοδεικτών μπορεί να προσφέρει βελτιωμένη διαγνωστική ακρίβεια και συμβάλλει σε μια πιο εξατομικευμένη προσέγγιση στη διαχείριση ασθενών με χρόνια ή οξεία νεφρική νόσο.

## Λέξεις – Κλειδιά

Νεφρική λειτουργία, βιοδείκτες, χρόνια νεφρική νόσος, οξεία νεφρική βλάβη, κρεατινίνη, ανάλυση ούρων, eGFR

# «Biomarkers of Renal Function: Pathobiochemistry and Methods of Determination»

Chala Evanthia

## **Abstract**

The present thesis focuses on renal function and the role of biomarkers in diagnosis, monitoring, and clinical management of kidney diseases. Early and reliable assessment of renal function is essential for detecting kidney dysfunction at initial stages, as even mild or subclinical alterations may be associated with an increased risk of systemic complications.

This thesis presents the pathophysiology of renal function and examines both traditional biomarkers of kidney function and injury, such as serum creatinine, estimated glomerular filtration rate (eGFR), and urinary albumin-to-creatinine ratio (uACR), as well as novel biomarkers, including Cystatin C, NGAL, and KIM-1, which exhibit increased sensitivity in early detection of renal damage, often prior to significant functional deterioration.

Furthermore, modern analytical methods for biomarker determination are reviewed, with a focus on high-sensitivity immunochemical assays and liquid chromatography–tandem mass spectrometry (LC–MS/MS). The findings indicate that the combined use of traditional and novel biomarkers can significantly improve diagnostic accuracy and support a more personalized approach to the management of patients with chronic or acute kidney disease.

## **Keywords**

Renal function, biomarkers, chronic kidney disease, acute kidney injury, creatinine, urine analysis, eGFR

# Περιεχόμενα

|                                                               |      |
|---------------------------------------------------------------|------|
| Περίληψη.....                                                 | v    |
| Abstract.....                                                 | vi   |
| Περιεχόμενα.....                                              | vii  |
| Κατάλογος Εικόνων / Σχημάτων.....                             | xiii |
| Κατάλογος Πινάκων.....                                        | xiv  |
| Συντομογραφίες &<br>Ακρωνύμια.....                            | xv   |
| Εισαγωγή.....                                                 | 1    |
| 1. Ανατομία, Φυσιολογία και Παθοβιοχημεία των Νεφρών.....     | 4    |
| 1.1 Το ουροποιητικό σύστημα.....                              | 4    |
| 1.2 Ανατομία και δομή των νεφρών.....                         | 5    |
| 1.2.1 Θέση, μέγεθος και σχήμα των νεφρών.....                 | 5    |
| 1.2.2 Προστατευτικοί χιτώνες του νεφρού.....                  | 6    |
| 1.2.3 Μακροσκοπική οργάνωση των νεφρών.....                   | 7    |
| 1.3 Ο νεφρώνας: δομή και λειτουργική οργάνωση.....            | 8    |
| 1.3.1 Τύποι νεφρώνων.....                                     | 9    |
| 1.3.2 Σπειραματικός φραγμός διήθησης.....                     | 10   |
| 1.3.3 Σωληναριακό σύστημα και λειτουργική εξειδίκευση.....    | 12   |
| 1.4 Νεφρική αιμάτωση και αγγειακό δίκτυο.....                 | 14   |
| 1.5 Παθοβιοχημεία της νεφρικής λειτουργίας.....               | 17   |
| 1.5.1 Διαταραχές της σπειραματικής λειτουργίας.....           | 17   |
| 1.5.2 Διαταραχές σωληναριακής λειτουργίας και ομοιόσταση..... | 17   |
| 1.5.3 Οξεία και χρόνια νεφρική βλάβη.....                     | 20   |

|                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.5.4 Συσχέτιση παθοβιοχημείας και βιοδεικτών.....                                  | 20 |
| 2. Βιοδείκτες νεφρικής λειτουργίας και βλάβης.....                                  | 23 |
| 2.1 Έννοια και κατηγοριοποίηση των βιοδεικτών.....                                  | 23 |
| 2.2 Παραδοσιακοί δείκτες νεφρικής λειτουργίας.....                                  | 26 |
| 2.2.1 Κρεατινίνη ορού.....                                                          | 26 |
| 2.2.2 Ουρία.....                                                                    | 27 |
| 2.2.3 Κάθαρση κρεατινίνης και εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR)..... | 27 |
| 2.3 Δείκτες σπειραματικής βλάβης: λευκωματουρία και πρωτεϊνουρία.....               | 28 |
| 2.3.1 Λευκωματουρία.....                                                            | 29 |
| 2.3.2 Πρωτεϊνουρία.....                                                             | 29 |
| 2.3.3 Λόγος λευκωματίνης προς κρεατινίνη ούρων (uACR).....                          | 30 |
| 2.3.4 Κλινική σημασία των δεικτών λευκωματουρίας και πρωτεϊνουρίας.....             | 31 |
| 2.4 Νεότεροι βιοδείκτες νεφρικής βλάβης.....                                        | 33 |
| 2.4.1 Cystatin C.....                                                               | 33 |
| 2.4.2 NGAL.....                                                                     | 34 |
| 2.4.3 KIM-1.....                                                                    | 34 |
| 2.4.4 IL-18.....                                                                    | 35 |
| 2.4.5 Άλλοι νεότεροι δείκτες σωληναριακής βλάβης.....                               | 36 |
| 2.4.6 Συνολική αποτίμηση των νεότερων βιοδεικτών.....                               | 36 |
| 2.5 Βιοδείκτες στην οξεία και χρόνια νεφρική νόσο.....                              | 38 |
| 2.6 Περιορισμοί και συνδυαστική αξιολόγηση των νεφρικών βιοδεικτών.....             | 39 |
| 3. Ανάλυση ούρων στην αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας.....                      | 41 |
| 3.1 Τα ούρα ως βιολογικό δείγμα.....                                                | 41 |
| 3.2 Φυσικά χαρακτηριστικά των ούρων.....                                            | 42 |



|                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------|----|
| 3.2.1 Χρώμα και διαύγεια.....                                      | 42 |
| 3.2.2 Οσμή.....                                                    | 42 |
| 3.2.3 Όγκος ούρων.....                                             | 43 |
| 3.2.4 Ειδικό βάρος και ωσμωτικότητα/συγκέντρωση ούρων.....         | 43 |
| 3.2.5 Κλινική σημασία των φυσικών χαρακτηριστικών.....             | 44 |
| 3.3 Χημική εξέταση ούρων.....                                      | 45 |
| 3.3.1 pH ούρων.....                                                | 46 |
| 3.3.2 Πρωτεΐνη .....                                               | 46 |
| 3.3.3 Γλυκόζη.....                                                 | 47 |
| 3.3.4 Κετόνες.....                                                 | 47 |
| 3.3.5 Αίμα/αιμοσφαιρίνη.....                                       | 47 |
| 3.3.6 Νιτρώδη και λευκοκυτταρική εστεράση.....                     | 48 |
| 3.3.7 Χολερυθρίνη και ουροχολινογόνο.....                          | 48 |
| 3.3.8 Κλινική αξία και περιορισμοί της χημικής εξέτασης ούρων..... | 48 |
| 3.4 Μικροσκοπική εξέταση ιζήματος ούρων.....                       | 50 |
| 3.4.1 Ερυθρά αιμοσφαίρια.....                                      | 51 |
| 3.4.2 Λευκοκύτταρα και επιθηλιακά κύτταρα.....                     | 52 |
| 3.4.3 Κύλινδροι.....                                               | 52 |
| 3.4.4 Κρύσταλλοι.....                                              | 53 |
| 3.4.5 Διαγνωστική αξία της μικροσκοπικής εξέτασης ιζήματος.....    | 53 |
| 3.5 Διαγνωστική σημασία της ανάλυσης ούρων στη νεφρική νόσο.....   | 54 |
| 3.6 Προαναλυτικοί παράγοντες, περιορισμοί και σφάλματα.....        | 55 |
| 3.6.1 Παράγοντες που σχετίζονται με τη συλλογή του δείγματος.....  | 55 |
| 3.6.2 Χρόνος μεταφοράς και αποθήκευση του δείγματος.....           | 56 |
| 3.6.3 Αναλυτικοί περιορισμοί της γενικής εξέτασης ούρων.....       | 56 |

|                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.6.4 Συνολική αποτίμηση των περιορισμών.....                                | 57 |
| 4. Μέθοδοι προσδιορισμού βιοδεικτών νεφρικής λειτουργίας.....                | 58 |
| 4.1 Βασικές αρχές βιοαναλυτικών μεθόδων.....                                 | 58 |
| 4.2 Κλασικές βιοχημικές μέθοδοι.....                                         | 60 |
| 4.2.1 Προσδιορισμός κρεατινίνης με τη μέθοδο Jaffe.....                      | 60 |
| 4.2.2 Ενζυμικές μέθοδοι προσδιορισμού κρεατινίνης.....                       | 61 |
| 4.2.3 Σύγκριση Jaffe και ενζυμικών μεθόδων.....                              | 61 |
| 4.2.4 Προσδιορισμός ουρίας.....                                              | 62 |
| 4.2.5 Κλινική σημασία των κλασικών βιοχημικών μεθόδων.....                   | 63 |
| 4.3 Ανοσοχημικές μέθοδοι.....                                                | 65 |
| 4.3.1 ELISA.....                                                             | 65 |
| 4.3.2 Νεφελομετρία και θολερομετρία.....                                     | 66 |
| 4.3.3 Χημειοφωταύγεια και άλλες αυτοματοποιημένες ανοσοχημικές τεχνικές..... | 67 |
| 4.3.4 Πλεονεκτήματα και περιορισμοί των ανοσοχημικών μεθόδων.....            | 68 |
| 4.4 Χρωματογραφικές και φασματομετρικές τεχνικές.....                        | 70 |
| 4.4.1 Υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης.....                                | 71 |
| 4.4.2 Φασματομετρία μάζας και LC-MS/MS .....                                 | 72 |
| 4.4.3 Μεταβολομική και πρωτεομική προσέγγιση.....                            | 73 |
| 4.4.4 Πλεονεκτήματα και περιορισμοί.....                                     | 74 |
| 4.5 Σύγχρονες και ταχείες τεχνολογίες.....                                   | 76 |
| 4.5.1 Point-of-care testing.....                                             | 77 |
| 4.5.2 Βιοαισθητήρες.....                                                     | 77 |
| 4.5.3 Μικρορευστονικές πλατφόρμες και lab-on-a-chip.....                     | 78 |
| 4.5.4 Φορητές και συνεχείς τεχνολογίες παρακολούθησης.....                   | 79 |

|                                                                             |     |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.5.5 Συνολική αξιολόγηση των σύγχρονων τεχνολογιών.....                    | 79  |
| 4.6 Αναλυτικά χαρακτηριστικά και αξιολόγηση μεθόδων.....                    | 80  |
| 4.6.1 Ακρίβεια, ορθότητα και επαναληψιμότητα.....                           | 80  |
| 4.6.2 Ευαισθησία, ειδικότητα και όρια ανίχνευσης.....                       | 81  |
| 4.6.3 Γραμμικότητα, εύρος μέτρησης, παρεμβολές και επίδραση της μήτρας..... | 81  |
| 4.6.4 Τυποποίηση, βαθμονόμηση και συγκρισιμότητα.....                       | 82  |
| 4.6.5 Προαναλυτικοί παράγοντες και σταθερότητα δείγματος.....               | 83  |
| 4.6.6 Κόστος, χρόνος ανάλυσης και καταλληλότητα για κλινική χρήση..         | 83  |
| 4.6.7 Συνολική αξιολόγηση μεθόδων.....                                      | 84  |
| 4.7 Συνολική αξιολόγηση των αναλυτικών χαρακτηριστικών.....                 | 87  |
| 5. Κλινική αξιολόγηση και εφαρμογή των νεφρικών βιοδεικτών.....             | 89  |
| 5.1 Ρόλος των βιοδεικτών στην κλινική αξιολόγηση της νεφρικής νόσου.....    | 89  |
| 5.2 Βιοδείκτες στην οξεία νεφρική βλάβη.....                                | 90  |
| 5.3 Βιοδείκτες στη χρόνια νεφρική νόσο.....                                 | 92  |
| 5.4 Συνδυαστική χρήση παραδοσιακών και νεότερων δεικτών.....                | 94  |
| 5.5 Προγνωστική αξία και παρακολούθηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης...     | 95  |
| 5.6 Περιορισμοί της τρέχουσας κλινικής χρήσης.....                          | 97  |
| 5.7 Καρκίνος του νεφρού και νεφρικοί βιοδείκτες.....                        | 99  |
| 6. Συζήτηση-Συμπεράσματα.....                                               | 101 |
| 6.1 Συνολική αποτίμηση.....                                                 | 101 |
| 6.2 Παραδοσιακοί και νεότεροι βιοδείκτες: συγκριτική αξία.....              | 102 |
| 6.3 Σημασία των αναλυτικών μεθόδων.....                                     | 101 |
| 6.4 Περιορισμοί και μελλοντικές προοπτικές.....                             | 103 |
| 6.5 Συμπεράσματα.....                                                       | 104 |

|                   |     |
|-------------------|-----|
| Βιβλιογραφία..... | 106 |
|-------------------|-----|

## **Κατάλογος Εικόνων / Σχημάτων**

|                                                                                                                                              |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Εικόνα 1: Δομική και λειτουργική οργάνωση των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος .....                                                  | 5  |
| Εικόνα 2: Ανατομική θέση των νεφρών στο ανθρώπινο σώμα .....                                                                                 | 6  |
| Εικόνα 3: Μακροσκοπική διατομή νεφρού με απεικόνιση του φλοιού, του μυελού, των νεφρικών πυραμίδων, των καλύκων και της νεφρικής πυέλου..... | 8  |
| Εικόνα 4: Σχηματική απεικόνιση του νεφρώνα και των βασικών τμημάτων του .....                                                                | 9  |
| Εικόνα 5: Σχηματική απεικόνιση του σπειραματικού φραγμού διήθησης .....                                                                      | 12 |
| Εικόνα 6: Σχηματική απεικόνιση της αιματικής ροής στον νεφρώνα .....                                                                         | 15 |
| Εικόνα 7: Αντιδραστηριακή ταινία ούρων για ημιποσοτική χημική αξιολόγηση παραμέτρων της γενικής εξέτασης ούρων .....                         | 46 |

## Κατάλογος Πινάκων

|                                                                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Πίνακας 1: Κύριες παθοβιοχημικές μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας και ενδεικτικοί βιοδείκτες .....           | 21 |
| Πίνακας 2: Κατηγορίες νεφρικών βιοδεικτών και κύρια κλινική χρήση τους.....                                    | 24 |
| Πίνακας 3: Βασικοί δείκτες και μέθοδοι αξιολόγησης της λευκωματουρίας και της πρωτεϊνουρίας .....              | 32 |
| Πίνακας 4: Νεότεροι βιοδείκτες νεφρικής βλάβης και η κύρια κλινική σημασία τους.....                           | 37 |
| Πίνακας 5: Βασικά φυσικά χαρακτηριστικά των ούρων και ενδεικτική κλινική σημασία                               | 44 |
| Πίνακας 6: Βασικές χημικές παράμετροι της γενικής εξέτασης ούρων και κλινική σημασία τους.....                 | 49 |
| Πίνακας 7: Κλασικές βιοχημικές μέθοδοι προσδιορισμού παραδοσιακών δεικτών νεφρικής λειτουργίας .....           | 64 |
| Πίνακας 8: Ανοσοχημικές μέθοδοι προσδιορισμού πρωτεϊνικών νεφρικών βιοδεικτών ...                              | 69 |
| Πίνακας 9: Χρωματογραφικές, φασματομετρικές προσεγγίσεις στην ανάλυση νεφρικών βιοδεικτών .....                | 75 |
| Πίνακας 10: Βασικά αναλυτικά και πρακτικά κριτήρια αξιολόγησης μεθόδων προσδιορισμού νεφρικών βιοδεικτών ..... | 86 |

## Συντομογραφίες & Ακρωνύμια

|          |                                                                                                                 |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ADH      | Αντιδιουρητική ορμόνη                                                                                           |
| AKI      | Acute Kidney Injury / Οξεία νεφρική βλάβη                                                                       |
| BUN      | Blood Urea Nitrogen / Άζωτο ουρίας αίματος                                                                      |
| CKD      | Chronic Kidney Disease / Χρόνια νεφρική νόσος                                                                   |
| CKD–EPI  | Chronic Kidney Disease–Epidemiology Collaboration                                                               |
| CTCs     | Circulating Tumor Cells / Κυκλοφορούν καρκινικά κύτταρα                                                         |
| ctDNA    | Circulating tumor DNA / Κυκλοφορούν καρκινικό DNA                                                               |
| eGFR     | estimated Glomerular Filtration Rate / Εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης                                |
| ELISA    | Enzyme-linked Immunosorbent Assay                                                                               |
| EVs      | Extracellular Vesicles / Εξωκυττάρια κυστίδια                                                                   |
| GFR      | Glomerular Filtration Rate / Ρυθμός σπειραματικής διήθησης                                                      |
| HPLC     | High–Performance Liquid Chromatography / Υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης                                     |
| IDMS     | Isotope Dilution Mass Spectrometry / Φασματομετρία μάζας με ισοτοπική αραίωση                                   |
| IL-18    | Interleukin–18 / Ιντερλευκίνη – 18                                                                              |
| KDIGO    | Kidney Disease: Improving Global Outcomes                                                                       |
| KIM-1    | Kidney Injury Molecule–1                                                                                        |
| L–FABP   | Liver–type Fatty Acid–Binding Protein                                                                           |
| LC-MS/MS | Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry / Υγρή χρωματογραφία συζευγμένη με διαδοχική φασματομετρία μάζας |
| NGAL     | Neutrophil Gelatinase–Associated Lipocalin                                                                      |
| POCT     | Point–of–care Testing                                                                                           |
| RAAS     | Σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης                                                                 |
| RCC      | Renal Cell Carcinoma / Νεφροκυτταρικό καρκίνωμα                                                                 |

|      |                                                                                |
|------|--------------------------------------------------------------------------------|
| uACR | Urinary Albumin-to-Creatinine Ratio / Λόγος λευκωματίνης προς κρεατινίνη ούρων |
| ONB  | Οξεία Νεφρική Βλάβη                                                            |
| XNN  | Χρόνια Νεφρική Νόσος                                                           |



## Εισαγωγή

Η νεφρική λειτουργία αποτελεί θεμελιώδη μηχανισμό διατήρησης της ανθρώπινης ομοιόστασης. Οι νεφροί, μέσω της εξειδικευμένης και συντονισμένης λειτουργίας εκατομμυρίων νεφρώνων, ρυθμίζουν τον όγκο και τη σύσταση των σωματικών υγρών, απομακρύνουν προϊόντα του μεταβολισμού και διασφαλίζουν την ισορροπία ηλεκτρολυτών και οξέων-βάσεων. Παρά το σχετικά μικρό τους μέγεθος, η συμβολή τους στη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού είναι καθοριστική, γεγονός που τους καθιστά όργανα ζωτικής σημασίας για την επιβίωση και τη διατήρηση της υγείας (Hall, 2021).

Πέρα από την απεκκριτική και ρυθμιστική τους δράση, οι νεφροί επιτελούν σημαντική ενδοκρινική λειτουργία. Εκκρίνουν ρενίνη, η οποία συμμετέχει στο σύστημα ρενίνης – αγγιοτενσίνης – αλδοστερόνης και συμβάλλει στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, ερυθροποιητίνη, η οποία διεγείρει την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων, καθώς και την ενεργό μορφή της βιταμίνης D, την καλσιτριόλη, η οποία ρυθμίζει τον μεταβολισμό του ασβεστίου και του φωσφόρου. Η συνύπαρξη όλων αυτών των λειτουργιών υποδηλώνει ότι ακόμη και ήπιες διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας μπορούν να οδηγήσουν σε σοβαρές επιπλοκές, όπως αναιμία και υπέρταση. Κατά συνέπεια, η έγκαιρη και αξιόπιστη αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας αποτελεί κρίσιμο εργαλείο τόσο στην κλινική πράξη όσο και στην έρευνα (Hall, 2021; Σκορίλας, 2020).

Οι βιοδείκτες (biomarkers) συνιστούν σημαντικά εργαλεία για την εκτίμηση της νεφρικής υγείας. Ως μετρήσιμα βιολογικά χαρακτηριστικά που αντικατοπτρίζουν φυσιολογικές ή παθολογικές διεργασίες, οι βιοδείκτες επιτρέπουν την ποσοτική αξιολόγηση της λειτουργικότητας των νεφρών, καθώς και την ανίχνευση πρώιμης κυτταρικής ή δομικής βλάβης. Παραδοσιακά, η κρεατινίνη ορού και ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) χρησιμοποιούνται ευρέως για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας. Ωστόσο, η κρεατινίνη, επηρεάζεται από παράγοντες όπως η ηλικία, η διατροφή και η μυϊκή μάζα, γεγονός που περιορίζει την ευαισθησία της στην πρώιμη ανίχνευση νεφρικής βλάβης (Edelstein, 2008). Οι περιορισμοί αυτοί έχουν οδηγήσει στην αναζήτηση νεότερων, πιο ευαίσθητων και ειδικών βιοδεικτών για τη βελτιστοποίηση της διάγνωσης και της διαχείρισης των νεφρικών παθήσεων.

Η χρόνια νεφρική νόσος (Chronic Kidney Disease, CKD) αποτελεί σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας, καθώς επηρεάζει περίπου το 10% του παγκόσμιου πληθυσμού και

συνδέεται με αυξημένη νοσηρότητα και καρδιαγγειακό κίνδυνο. Χαρακτηρίζεται συχνά από αθόρυβη και προοδευτική εξέλιξη, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε καθυστερημένη διάγνωση και σε αυξημένο κίνδυνο τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας (Kovesdy, 2022). Παράλληλα, η οξεία νεφρική βλάβη (Acute Kidney Injury, AKI) αποτελεί αιφνίδια και δυνητικά αναστρέψιμη κατάσταση, που εμφανίζεται συχνά σε νοσηλευόμενους ασθενείς, και ιδιαίτερα σε μονάδες εντατικής θεραπείας. Και στις δύο περιπτώσεις, η πρόωπη διάγνωση είναι καθοριστικής σημασίας, ωστόσο οι συμβατικοί δείκτες μεταβάλλονται συχνά καθυστερημένα όταν η βλάβη είναι ήδη εκτεταμένη (KDIGO Acute Kidney Injury Work Group, 2012).

Η σύγχρονη αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας βασίζεται στη διάκριση μεταξύ δεικτών που εκτιμούν τη λειτουργική ικανότητα των νεφρών και δεικτών που αντανακλούν δομική ή κυτταρική βλάβη. Στην πρώτη κατηγορία περιλαμβάνονται η κρεατινίνη, ο eGFR και η ουρία, οι οποίοι σχετίζονται κυρίως με τη σπειραματική διήθηση. Στη δεύτερη κατηγορία εντάσσονται δείκτες όπως ο λόγος αλβουμίνης/λευκωματίνης προς κρεατινίνη ούρων (urinary Albumin – to – Creatinine Ratio, uACR), η ουδετεροφιλική λιποκαλίνη σχετιζόμενη με τη ζελατινάση (Neutrophil Gelatinase – associated lipocalin, NGAL) και η ιντερλευκίνη-18 (Interleukin-18, IL-18), οι οποίοι σχετίζονται με σωληναριακή ή φλεγμονώδη βλάβη. Ο συνδυασμός αυτών των δεικτών επιτρέπει την πληρέστερη αξιολόγηση της νεφρικής κατάστασης του ασθενούς. Ιδιαίτερη σημασία έχει επίσης η ανάλυση των ούρων, καθώς παρέχει άμεσες πληροφορίες για τη νεφρική μικροδομή και την παθοφυσιολογία της νεφρικής βλάβης (Edelstein, 2008).

Οι εξελίξεις στις αναλυτικές τεχνικές έχουν συμβάλει καθοριστικά στη διεύρυνση του φάσματος των διαθέσιμων βιοδεικτών. Η φασματομετρία μάζας συνδυασμένη με υγρή χρωματογραφία (Liquid chromatography–tandem mass spectrometry, LC–MS/MS), οι ανοσοχημικές μέθοδοι υψηλής ευαισθησίας όπως η ELISA, καθώς και οι τεχνολογίες πρωτεομικής και μεταβολομικής, προσφέρουν αυξημένη ευαισθησία και ειδικότητα στον προσδιορισμό βιομορίων σε βιολογικά υγρά. Οι τεχνολογίες αυτές επιτρέπουν την ανίχνευση πρώιμων μοριακών μεταβολών και συμβάλλουν στην κατανόηση των μηχανισμών νεφρικής βλάβης, ανοίγοντας τον δρόμο για την ανάπτυξη στοχευμένων και εξατομικευμένων θεραπευτικών στρατηγικών (Grebe & Singh, 2011).

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η αναλυτική παρουσίαση της παθοβιοχημείας της νεφρικής λειτουργίας, η καταγραφή και αξιολόγηση των

παραδοσιακών και νεότερων βιοδεικτών, καθώς και η διερεύνηση των βασικών μεθόδων προσδιορισμού τους. Στόχος είναι να αναδειχθούν οι δυνατότητες και οι περιορισμοί κάθε δείκτη και να αποσαφηνιστεί ο ρόλος τους στη σύγχρονη κλινική πράξη. Η ενσωμάτωση αξιόπιστων βιοδεικτών και προηγμένων αναλυτικών τεχνικών αναμένεται να ενισχύσει την έγκαιρη διάγνωση, να βελτιώσει την πρόγνωση και να συμβάλει στη διαμόρφωση εξατομικευμένων θεραπευτικών προσεγγίσεων για τους ασθενείς με νεφρική νόσο.

# Κεφάλαιο 1: Ανατομία, Φυσιολογία και Παθοβιοχημεία των Νεφρών

## 1.1 Το ουροποιητικό σύστημα

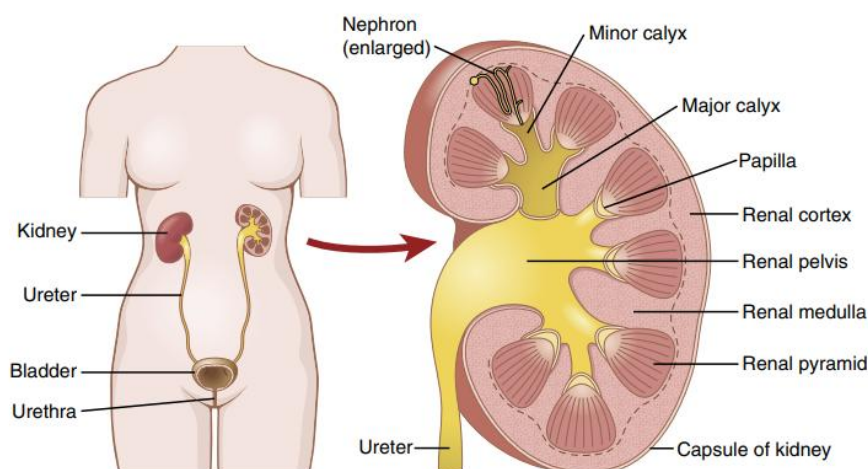
Το ουροποιητικό σύστημα αποτελεί βασικό σύστημα αποβολής και ρύθμισης της ομοιόστασης του ανθρώπινου οργανισμού. Ανατομικά, περιλαμβάνει τους δύο νεφρούς, τους ουρητήρες, την ουροδόχο κύστη και την ουρήθρα. Τα όργανα αυτά συνεργάζονται για την παραγωγή, μεταφορά, προσωρινή αποθήκευση και τελική αποβολή των ούρων. Οι νεφροί αποτελούν το κύριο λειτουργικό όργανο του συστήματος, καθώς είναι υπεύθυνοι για τη διήθηση του αίματος, την επεξεργασία του διηθήματος και τον σχηματισμό των τελικών ούρων. Οι ουρητήρες μεταφέρουν τα ούρα από τους νεφρούς προς την ουροδόχο κύστη, όπου αποθηκεύονται προσωρινά, ενώ η ουρήθρα επιτρέπει την τελική αποβολή τους από τον οργανισμό (Hall, 2021; Σκορίλας, 2020).

Οι νεφροί δέχονται περίπου το 20-25% της καρδιακής παροχής και εκτελούν πολύπλοκες διεργασίες σπειραματικής διήθησης, σωληναριακής επαναρρόφησης και έκκρισης. Μέσω των διεργασιών αυτών ρυθμίζεται με ακρίβεια η σύσταση των τελικών ούρων και κατ' επέκταση η ισορροπία ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξέων-βάσεων στον οργανισμό (Hall, 2021).

Επιπλέον, οι νεφροί επιτελούν σημαντική ενδοκρινική δράση, καθώς εκκρίνουν ρενίνη, ερυθροποιητίνη και την ενεργό μορφή της βιταμίνης D, την καλσιτριόλη. Μέσω των λειτουργιών αυτών συμβάλλουν στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, της παραγωγής ερυθρών αιμοσφαιρίων και του μεταβολισμού του ασβεστίου και του φωσφόρου. Συνεπώς, η φυσιολογική λειτουργία των νεφρών είναι απαραίτητη όχι μόνο για την αποβολή άχρηστων ουσιών, αλλά και για τη διατήρηση πολλαπλών συστηματικών λειτουργιών (Radi, 2019).

Διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας μπορούν να οδηγήσουν σε σημαντικές παθολογικές καταστάσεις, επηρεάζοντας πολλαπλά συστήματα του οργανισμού, όπως τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, την οξεοβασική ισορροπία και τον μεταβολισμό των ηλεκτρολυτών. Για τον λόγο αυτό, η αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας βασίζεται σε βιοδείκτες που αντανακλούν τόσο τη λειτουργική ικανότητα όσο και την παρουσία δομικής ή κυτταρικής βλάβης. Η κατανόηση της φυσιολογίας του ουροποιητικού συστήματος αποτελεί,

επομένως, απαραίτητη βάση για την ερμηνεία των νεφρικών βιοδεικτών που χρησιμοποιούνται στη σύγχρονη κλινική πράξη.



**Εικόνα 1: Δομική και λειτουργική οργάνωση των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος (Προσαρμοσμένο από: Hall, 2021)**

## 1.2 Ανατομία και δομή των νεφρών

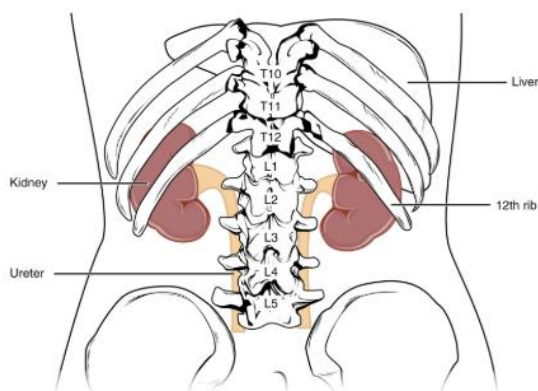
Η ανατομική και ιστολογική οργάνωση των νεφρών παρουσιάζει υψηλό βαθμό εξειδίκευσης και συνδέεται άμεσα με τη λειτουργική τους ικανότητα. Η δομή τους, από το μακροσκοπικό επίπεδο έως τη μικροσκοπική διάταξη, επιτρέπει την αποτελεσματική διήθηση του αίματος και τη ρύθμιση της σύστασης των ούρων. Η κατανόηση της μορφολογικής αυτής οργάνωσης αποτελεί βασική προϋπόθεση για την ερμηνεία των παθοφυσιολογικών μεταβολών που παρατηρούνται στη νεφρική δυσλειτουργία (Hall, 2021; Koeppen & Stanton, 2018).

### 1.2.1 Θέση, μέγεθος και σχήμα των νεφρών

Οι νεφροί είναι ζεύγος οπισθοπεριτοναϊκών οργάνων σχήματος φασολιού, τοποθετημένοι εκατέρωθεν της σπονδυλικής στήλης, μεταξύ των επιπέδων T12 και L3. Τα συνήθη ανατομικά μεγέθη σε ένα ενήλικο άτομο κυμαίνονται περίπου στα 10-12 cm σε μήκος, 5-7 cm σε πλάτος και 3-5 cm σε πάχος, ενώ το βάρος ανέρχεται περίπου στα 120-150 g. Ο δεξιός νεφρός βρίσκεται ελαφρώς χαμηλότερα από τον αριστερό λόγω της παρουσίας του ήπατος.

Η ανατομική τους θέση συμβάλλει στη μηχανική προστασία από εξωτερικά τραύματα μέσω της κάλυψης από τα κατώτερα πλευρά και τους παρακείμενους οσφυϊκούς μύες. Κάθε νεφρός παρουσιάζει λείο εξωτερικό περίβλημα και στο εσωτερικό του φέρει τη νεφρική πύλη (hilum), από την οποία διέρχονται η νεφρική αρτηρία, η νεφρική φλέβα, τα λεμφαγγεία, τα νεύρα και ο ουρητήρας. Παρά το σχετικά μικρό τους μέγεθος, οι νεφροί δέχονται περίπου 1–1,1 L αίματος ανά λεπτό, γεγονός που υπογραμμίζει τη σημασία τους στη συστηματική ομοιόσταση και στη μεταβολική δραστηριότητα του οργανισμού (Garza & Leslie, 2025).

Πάνω από κάθε νεφρό εντοπίζεται το αντίστοιχο επινεφρίδιο (suprarenal gland), ένας ενδοκρινής αδένας που αποτελείται από φλοιό και μυελό. Τα επινεφρίδια εκκρίνουν ορμόνες, όπως η αλδοστερόνη και η κορτιζόλη, οι οποίες συμβάλλουν στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και της ισορροπίας υγρών και ηλεκτρολυτών.



**Εικόνα 2: Ανατομική θέση των νεφρών στο ανθρώπινο σώμα (Προσαρμοσμένο από: Lumen Learning, *Gross Anatomy of the Kidney, Anatomy and Physiology II*)**

### **1.2.2 Προστατευτικοί χιτώνες του νεφρού**

Κάθε νεφρός περιβάλλεται από τρεις διαδοχικούς χιτώνες που προσφέρουν μηχανική προστασία και σταθερότητα:

- την ινώδη κάψα (renal capsule),
- το περινεφρικό λίπος (perinephric fat) και
- τη νεφρική περιτονία (Gerota's fascia).

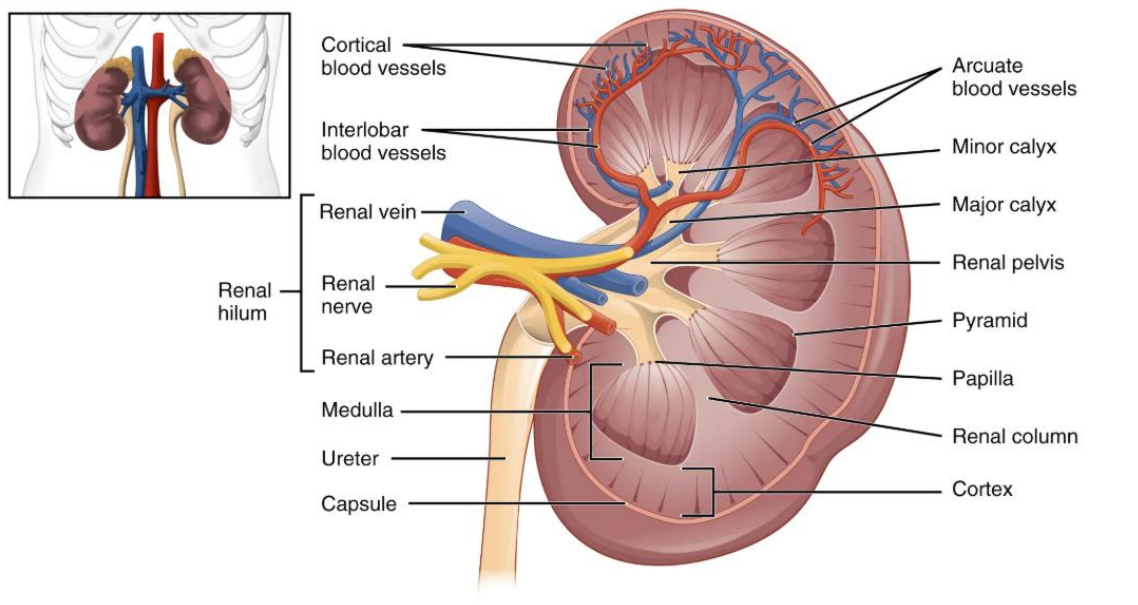
Η ινώδης κάψα είναι ένα λεπτό αλλά ανθεκτικό στρώμα συνδετικού ιστού που περιβάλλει άμεσα το νεφρικό παρέγχυμα, λειτουργώντας ως προστατευτικός φραγμός έναντι φλεγμονών ή λοιμώξεων. Εξωτερικά της κάψας βρίσκεται το περινεφρικό λίπος, το οποίο είναι ένα παχύ στρώμα λιπώδους ιστού που δρα ως μονωτικό και απορροφητικό στρώμα κραδασμών, ενώ η νεφρική περιτονία συγκρατεί το όργανο στη θέση του και το απομονώνει από γειτονικές δομές (Garza & Leslie, 2025).

### **1.2.3 Μακροσκοπική οργάνωση των νεφρών**

Το νεφρικό παρέγχυμα συγκροτεί το λειτουργικό τμήμα του νεφρού, καθώς περιλαμβάνει τις δομές που συμμετέχουν άμεσα στη διήθηση και την επεξεργασία του αίματος. Διακρίνεται σε δύο κύριες ζώνες: τον νεφρικό φλοιό (renal cortex) και τον νεφρικό μυελό (renal medulla). Ο φλοιός αποτελεί την εξωτερική ζώνη του οργάνου και εμφανίζει κοκκώδη υφή λόγω της μεγάλης πυκνότητας νεφρικών σωματίων και εσπειραμένων σωληνάρων. Στην περιοχή αυτή εντοπίζονται τα σπειράματα, τα εγγύς και άπω εσπειραμένα σωληνάρια, καθώς και οι φλοιώδεις συλλεκτικοί σωλήνες (cortical collecting ducts). (Hall, 2021).

Ο νεφρικός μυελός αποτελεί το εσωτερικό τμήμα του νεφρού και οργανώνεται σε κωνικές δομές που ονομάζονται νεφρικές πυραμίδες (Medullary pyramids). Οι κορυφές των πυραμίδων, γνωστές ως νεφρικές θηλές (renal papillae), εκβάλλουν στους ελάσσονες νεφρικούς κάλυκες, οι οποίοι ενώνονται σχηματίζοντας τους μείζονες κάλυκες και τελικά τη νεφρική πύελο, όπου τα ούρα μεταφέρονται στον ουρητήρα (Garza & Leslie, 2025; Hall, 2021).

Μεταξύ των νεφρικών πυραμίδων παρεμβάλλονται στήλες του Bertin (columns of Bertin), οι οποίες αποτελούν προεκτάσεις του νεφρικού φλοιού προς τον μυελό και συμβάλλουν στη διατήρηση της αγγειακής και δομικής οργάνωσης του οργάνου. Κάθε νεφρική πυραμίδα, μαζί με το υπερκείμενο φλοιώδες τμήμα, σχηματίζει έναν νεφρικό λοβό, ο οποίος αποτελεί βασική μορφολογική μονάδα της νεφρικής αρχιτεκτονικής (Garza & Leslie, 2025).



**Εικόνα 3: Μακροσκοπική διατομή νεφρού με απεικόνιση του φλοιού, του μυελού, των νεφρικών πυραμίδων, των καλύκων και της νεφρικής πυέλου. (Προσαρμοσμένο από: OpenStax, Anatomy and Physiology 2e, Figure 25.8.)**

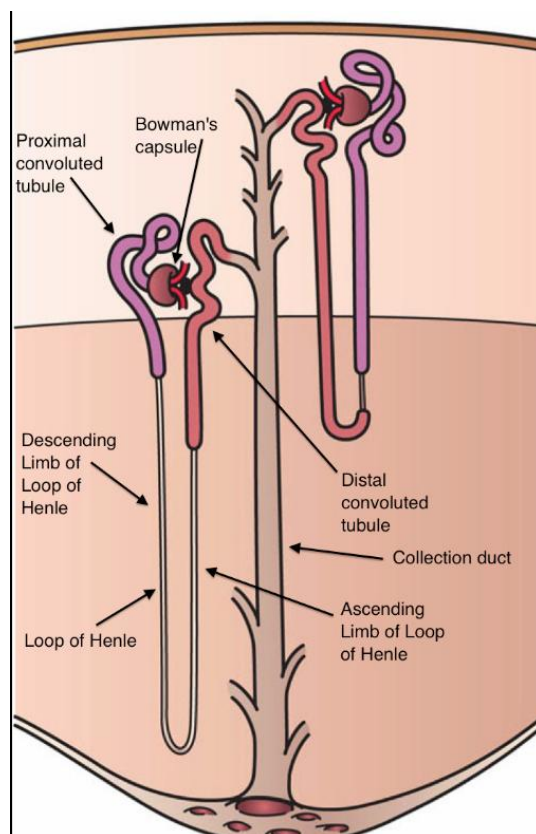
### 1.3 Ο νεφρώνας: δομή και λειτουργική οργάνωση

Ο νεφρώνας (nephron) αποτελεί τη βασική λειτουργική μονάδα του νεφρού και είναι υπεύθυνος για τη διήθηση του αίματος, την επεξεργασία του σπειραματικού διηθήματος και τον σχηματισμό των ούρων. Η μικροσκοπική οργάνωση του είναι άμεσα συνδεδεμένη με τη λειτουργία του, καθώς κάθε τμήμα του παρουσιάζει εξειδίκευση σε βασικές διεργασίες, όπως η σπειραματική διήθηση, η σωληναριακή επαναρρόφηση και η σωληναριακή έκκριση. Κάθε ανθρώπινος νεφρός περιέχει κατά προσέγγιση 800.000 έως 1,2 εκατομμύρια νεφρώνες, αριθμός που παρουσιάζει φυσιολογική διακύμανση μεταξύ ατόμων και μειώνεται προοδευτικά με την ηλικία ή μετά από νεφρική βλάβη (Bertram et al., 2011).

Ανατομικά, κάθε νεφρώνας αποτελείται από το νεφρικό σωμάτιο (renal corpuscle) και το σωληναριακό σύστημα. Το νεφρικό σωμάτιο περιλαμβάνει το σπείραμα, δηλαδή ένα δίκτυο τριχοειδών αγγείων όπου αρχίζει η διήθηση του αίματος, και την κάψα του Bowman, η οποία περιβάλλει το σπείραμα και συλλέγει το παραγόμενο διήθημα. Το σωληναριακό σύστημα περιλαμβάνει το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο (proximal convoluted tubule), την αγκύλη του Henle, το άπω εσπειραμένο σωληνάριο (distal convoluted tubule) και τους



συλλεκτικούς σωλήνες. Στο εγγύς σωληνάριο πραγματοποιείται η επαναρρόφηση του μεγαλύτερου μέρους του διηθήματος, ενώ στα επόμενα τμήματα επιτελείται η περαιτέρω ρύθμιση της σύστασης των ούρων μέσω μηχανισμών επαναρρόφησης και έκκρισης (Bertram et al., 2011).



**Εικόνα 4: Σχηματική απεικόνιση του νεφρώνα και των βασικών τμημάτων του (Προσαρμοσμένο από: McMahon, 2024)**

### 1.3.1 Τύποι νεφρώνων

Οι νεφρώνες διακρίνονται σε δύο βασικούς τύπους με βάση τη θέση του νεφρικού σωματίου και το μήκος της αγκύλης του Henle: τους φλοιώδεις και τους παραμυελικούς νεφρώνες. Οι φλοιώδεις νεφρώνες αποτελούν περίπου το 80–85% του συνολικού πληθυσμού και εντοπίζονται κυρίως στο εξωτερικό τμήμα του νεφρικού φλοιού. Χαρακτηρίζονται από σχετικά βραχεία αγκύλη του Henle και συμμετέχουν κυρίως στις βασικές διεργασίες σπειραματικής διήθησης και επαναρρόφησης. Αντίθετα, οι παραμυελικοί νεφρώνες εντοπίζονται κοντά στη φλοιομυελική συμβολή και διαθέτουν μακρά αγκύλη του Henle, η οποία εισχωρεί βαθιά στον νεφρικό μυελό. Η ιδιαίτερη αυτή ανατομική διάταξη, σε συνδυασμό με την παρουσία των ευθέων αγγείων (vasa recta), συμβάλλει καθοριστικά στη

δημιουργία και στη διατήρηση της μυελώδους ωσμωτικής βαθμίδας <sup>1</sup>μέσω του μηχανισμού αντirroής πολλαπλασιασμού, ο οποίος είναι απαραίτητος για τη συγκέντρωση των ούρων και τη διατήρηση της υδατικής ομοιόστασης (Hall, 2021).

Η λειτουργική διαφοροποίηση των δύο τύπων νεφωρώνων επιτρέπει στους νεφρούς να προσαρμόζουν αποτελεσματικά τη λειτουργία τους σε μεταβαλλόμενες συνθήκες ενυδάτωσης και ωσμωτικής ισορροπίας, διασφαλίζοντας τη σταθερότητα του εσωτερικού περιβάλλοντος (Zhuo & Li, 2013).

### **1.3.2 Σπειραματικός φραγμός διήθησης**

Η παραγωγή του πρωτογενούς διηθήματος ξεκινά στο νεφρικό σωματίο μέσω της διαδικασίας της σπειραματικής διήθησης. Πρόκειται για παθητική διαδικασία, κατά την οποία το πλάσμα του αίματος διηθείται διαμέσου ενός εξειδικευμένου φίλτρου υψηλής εκλεκτικότητας, του σπειραματικού φραγμού διήθησης. Η διαδικασία αυτή αποτελεί το πρώτο στάδιο σχηματισμού ούρων και είναι καθοριστική για τη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας (Hall, 2021).

Ο σπειραματικός φραγμός διήθησης αποτελείται από τρία βασικά δομικά στρώματα: το ενδοθήλιο των σπειραματικών τριχοειδών, τη σπειραματική βασική μεμβράνη και τα ποδοκύτταρα της σπλαχνικής στιβάδας της κάψας του Bowman. Το ενδοθήλιο χαρακτηρίζεται από την παρουσία θυρίδων (fenestrations), οι οποίες επιτρέπουν τη διέλευση νερού και μικρών διαλυμένων ουσιών, ενώ παρεμποδίζουν τη δίοδο των κυτταρικών στοιχείων του αίματος. Η σπειραματική βασική μεμβράνη λειτουργεί ως φραγμός τόσο μεγέθους όσο και φορτίου, περιορίζοντας ιδιαίτερα τη δίοδο μεγάλων και αρνητικά φορτισμένων μορίων. Τα ποδοκύτταρα σχηματίζουν σχισμές διήθησης μεταξύ γειτονικών κυττάρων, οι οποίες αποτελούν το τελικό επίπεδο εκλεκτικότητας ως προς το μέγεθος των μορίων (Daehn & Duffield, 2021).

Ως αποτέλεσμα της εκλεκτικής αυτής διαπερατότητας, ουσίες μικρού μοριακού βάρους, όπως το νερό, οι ηλεκτρολύτες, η γλυκόζη και τα μεταβολικά απόβλητα, διηθούνται ελεύθερα, ενώ τα μεγάλα μακρομόρια και οι περισσότερες πρωτεΐνες του πλάσματος συγκρατούνται στην κυκλοφορία. Διαταραχές στη δομή ή στη λειτουργία του

---

<sup>1</sup> Μυελώδης ωσμωτική βαθμίδα (medullary osmotic gradient): μηχανισμός που εντοπίζεται στον νεφρό και επιτρέπει τη συγκέντρωση των ούρων.

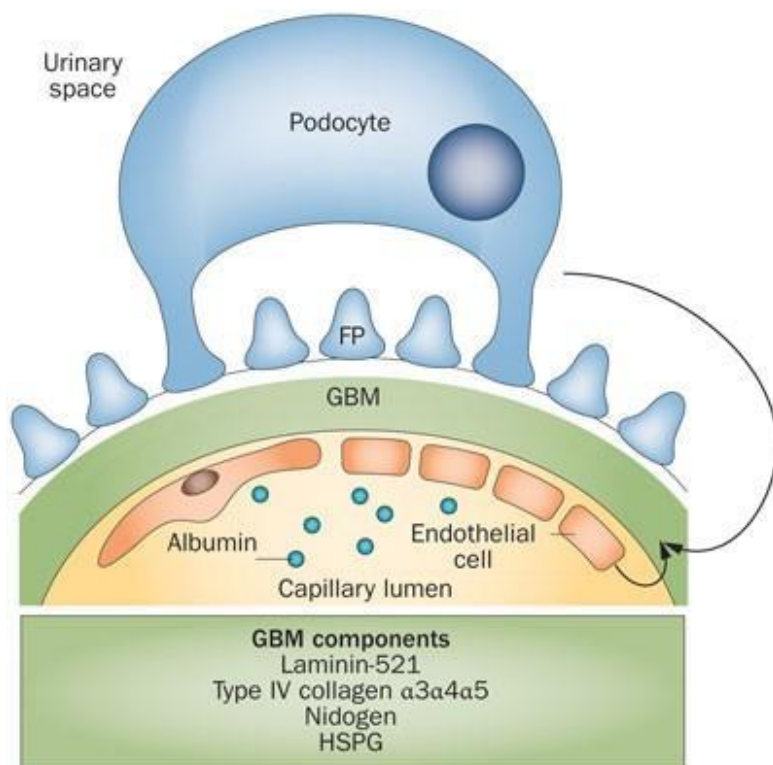
σπειραματικού φραγμού, ιδίως στα ποδοκύτταρα ή στη βασική μεμβράνη, οδηγούν σε αυξημένη διαπερατότητα και εμφάνιση πρωτεϊνουρίας ή λευκωματουρίας. Το εύρημα αυτό συνδέεται άμεσα με τη σπειραματική βλάβη και έχει ιδιαίτερη σημασία στην αξιολόγηση της χρόνιας νεφρικής νόσου (Daehn & Duffield, 2021).

Η αποτελεσματικότητα της σπειραματικής διήθησης εκφράζεται μέσω του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (glomerular filtration rate, GFR), ο οποίος αντιστοιχεί στον όγκο του διηθήματος που παράγεται από όλους τους νεφρώνες ανά μονάδα χρόνου. Σε φυσιολογικές συνθήκες, ο GFR ανέρχεται κατά προσέγγιση σε 125 mL/min στους άνδρες και 105 mL/min στις γυναίκες, αντιστοιχώντας σε περίπου 180 L πρωτογενούς διηθήματος ημερησίως. Παρά τον μεγάλο αυτό όγκο, περισσότερο από το 99% του διηθήματος επαναρροφάται κατά μήκος των νεφρικών σωληναρίων, με αποτέλεσμα την παραγωγή περίπου 1–2 L ούρων ημερησίως (Hall, 2021).

Η σπειραματική διήθηση καθοδηγείται από τις δυνάμεις του Starling, οι οποίες ρυθμίζουν τη μετακίνηση υγρού διαμέσου του τριχοειδικού τοιχώματος. Η υδροστατική πίεση στο εσωτερικό των σπειραματικών τριχοειδών ευνοεί τη μετακίνηση υγρού προς τον χώρο του Bowman, ενώ η υδροστατική πίεση στην κάψα του Bowman και η ογκωτική πίεση<sup>2</sup> των πρωτεϊνών του πλάσματος ασκούν αντίθετη δράση. Το τελικό αποτέλεσμα είναι μια καθαρή πίεση διήθησης που επιτρέπει τη διατήρηση υψηλού ρυθμού διήθησης, λόγω της μεγάλης επιφάνειας και της υψηλής διαπερατότητας του σπειραματικού φραγμού (Hall, 2021; Eaton & Pooler, 2013).

---

<sup>2</sup> Ογκωτική πίεση: τύπος ωσμωτικής πίεσης που ασκείται από τα κολλοειδή μόρια, κυρίως τις πρωτεΐνες (αλβουμίνη), στο πλάσμα του αίματος. Συγκρατεί το νερό εντός των αγγείων και τείνει να μετακινεί υγρά από τον διάμεσο χώρο προς τον ενδαγγειακό, εξισορροπώντας την υδροστατική πίεση.



Εικόνα 5: Σχηματική απεικόνιση του σπειραματικού φραγμού διήθησης (Προσαρμοσμένο από: Haraldsson, Nyström, & Deen, 2013 / *Nature Reviews Nephrology*.)

### 1.3.3 Σωληναριακό σύστημα και λειτουργική εξειδίκευση

Μετά τη σπειραματική διήθηση, το πρωτογενές διήθημα υφίσταται εκτεταμένη επεξεργασία κατά μήκος του σωληναριακού συστήματος μέσω των διεργασιών της σωληναριακής επαναρρόφησης και της σωληναριακής έκκρισης. Η επαναρρόφηση αφορά τη μεταφορά ύδατος και διαλυμένων ουσιών από τον αυλό των σωληναρίων προς τα περισωληναριακά τριχοειδή, ενώ η έκκριση αναφέρεται στη μεταφορά ουσιών από το αίμα προς τον αυλό των σωληναρίων. Μέσω της συντονισμένης δράσης αυτών των μηχανισμών, οι νεφροί ανακτούν το μεγαλύτερο μέρος των χρήσιμων ουσιών από το διήθημα, απομακρύνουν άχρηστα ή τοξικά προϊόντα και ρυθμίζουν με ακρίβεια τη σύσταση των τελικών ούρων (Hall, 2021; Boron & Boulpaep, 2017).

Το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο αποτελεί το κύριο τμήμα μαζικής επαναρρόφησης, καθώς σε αυτό επαναρροφάται περίπου το 65% του νερού και του NaCl του διηθήματος, καθώς και σχεδόν το σύνολο της γλυκόζης, των αμινοξέων, των βιταμινών και άλλων πολύτιμων οργανικών μορίων. Διακρίνεται σε επιμέρους λειτουργικές περιοχές S1, S2 και S3, οι οποίες παρουσιάζουν διαφοροποιήσεις ως προς τη μεταφορική τους δραστηριότητα. Το επιθήλιο

του χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη ψηκτροειδή παρυφή (brush border), η οποία σχηματίζεται από πυκνά διατεταγμένες μικρολάχνες που αυξάνουν σημαντικά την επιφάνεια επαναρρόφησης. Η δομή αυτή επιτρέπει την αποτελεσματική επαναπρόσληψη γλυκόζης, αμινοξέων και νερού. Η επαναρρόφηση στο τμήμα αυτό είναι σε μεγάλο βαθμό ισοωσμωτική, καθώς το νερό ακολουθεί παθητικά τη μεταφορά διαλυμένων ουσιών. Επιπλέον, στο εγγύς σωληνάριο επαναρροφάται το μεγαλύτερο μέρος των διττανθρακικών, μέσω μηχανισμών που σχετίζονται με την καρβονική ανυδράση, γεγονός που το καθιστά ιδιαίτερα σημαντικό για τη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας (Hall, 2021; Boron & Boulpaep, 2017).

Η αγκύλη του Henle εκτείνεται στον νεφρικό μυελό και αποτελείται από κατερχόμενο και ανερχόμενο σκέλος (descending and ascending limb), τα οποία παρουσιάζουν διαφορετική διαπερατότητα στο νερό και στα ιόντα. Το κατερχόμενο σκέλος είναι ιδιαίτερα διαπερατό στο νερό, ενώ το ανερχόμενο σκέλος είναι ουσιαστικά αδιαπέραστο στο νερό και συμμετέχει στην ενεργό μεταφορά ιόντων νατρίου, καλίου και χλωρίου. Η διαφοροποίηση αυτή επιτρέπει τη λειτουργία του μηχανισμού αντιρροής πολλαπλασιασμού<sup>3</sup>, μέσω του οποίου δημιουργείται και διατηρείται η υψηλή ωσμωτική βαθμίδα<sup>4</sup> στον νεφρικό μυελό, απαραίτητη για τη συγκέντρωση των ούρων (Zhuo & Li, 2013).

Το άπω εσπειραμένο σωληνάριο ακολουθεί την αγκύλη του Henle και συμμετέχει στη λεπτή ρύθμιση της σύστασης του σωληναριακού υγρού. Το επιθήλιό του αποτελείται από κυβοειδή επιθηλιακά κύτταρα με περιορισμένο αριθμό μικρολαχνών σε σύγκριση με το εγγύς σωληνάριο, γεγονός που καθιστά την αυλική επιφάνεια πιο λεία. Τα κύτταρα του διαθέτουν μεγάλο αριθμό μιτοχονδρίων, γεγονός που αντανακλά την αυξημένη ενεργειακή απαίτηση των ενεργών μηχανισμών μεταφοράς ιόντων. Στο τμήμα αυτό πραγματοποιείται επαναρρόφηση ιόντων νατρίου και χλωρίου, καθώς και ρύθμιση της συγκέντρωσης ιόντων ασβεστίου και καλίου. Επιπλέον, το άπω σωληνάριο συμβάλλει σημαντικά στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας και της ομοιόστασης των ηλεκτρολυτών, μέσω μηχανισμών που επηρεάζονται από ορμονικούς παράγοντες, όπως η αλδοστερόνη (Zhuo & Li, 2013).

---

<sup>3</sup> Μηχανισμός αντιρροής πολλαπλασιασμού: μηχανισμός απαραίτητος για τη συμπύκνωση των ούρων και τη διατήρηση της ισορροπίας του νερού στον οργανισμό.

<sup>4</sup> Η ωσμωτική βαθμίδα είναι η διαφορά στη συγκέντρωση διαλυμένων ουσιών μεταξύ δύο περιοχών, η οποία δημιουργεί την κινητήρια δύναμη για τη μετακίνηση του νερού μέσω ώσμωσης. Η ώσμωση είναι η παθητική μετακίνηση μορίων νερού μέσω μιας ημιπερατής μεμβράνης από περιοχή χαμηλότερης συγκέντρωσης διαλυμένων ουσιών προς περιοχή υψηλότερης συγκέντρωσης, με στόχο την εξισορρόπηση των συγκεντρώσεων.

Οι συλλεκτικοί σωλήνες αποτελούν το τελικό τμήμα του σωληναριακού συστήματος και εκτείνονται από τον φλοιό προς το νεφρικό μυελό, διασχίζοντας περιοχές με υψηλή ωσμωτικότητα, περιοχές δηλαδή με υψηλή συγκέντρωση διαλυμένων ουσιών. Υπό την επίδραση της αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH), η διαπερατότητα των κυττάρων τους στο νερό αυξάνεται σημαντικά μέσω των υδατοπορινών (aquaporins), επιτρέποντας την επαναρρόφηση νερού και τη δημιουργία συμπυκνωμένων ούρων (Pannabecker, 2012).

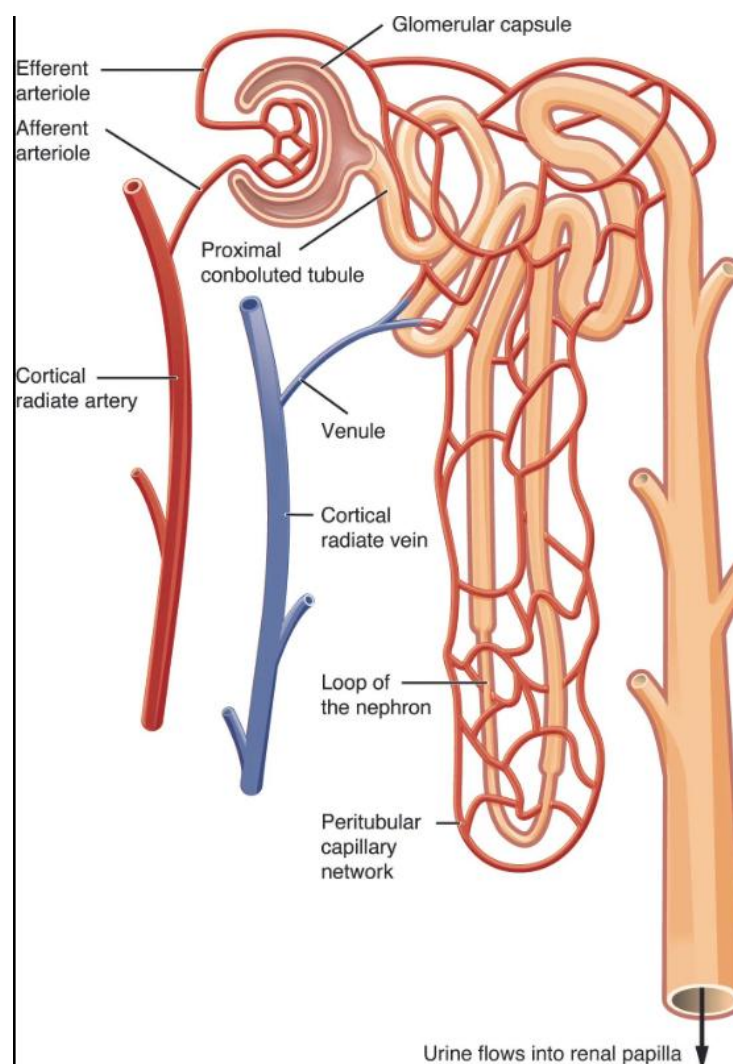
Εκτός από την επαναρρόφηση, το σωληναριακό σύστημα συμμετέχει ενεργά και στη σωληναριακή έκκριση, η οποία αποτελεί βασικό μηχανισμό απομάκρυνσης ουσιών από τον οργανισμό. Ιδιαίτερα στο εγγύς σωληνάριο λειτουργούν εξειδικευμένα συστήματα μεταφορέων οργανικών ανιόντων και κατιόντων, μέσω των οποίων εκκρίνονται ενδογενείς μεταβολίτες, τοξίνες και διάφορα φάρμακα. Στα άπω τμήματα του νεφρώνα και κυρίως στους συλλεκτικούς σωλήνες, η έκκριση εξειδικεύεται περαιτέρω στη ρύθμιση των ιόντων και της οξεοβασικής ισορροπίας, με τη συμμετοχή των κύριων και των παρεμβαλλόμενων κυττάρων (Boron & Boulpaep, 2017; Koeppen & Stanton, 2018).

## **1.4 Νεφρική αιμάτωση και αγγειακό δίκτυο**

Οι νεφροί αποτελούν ένα από τα πιο έντονα αιματούμενα όργανα του ανθρώπινου σώματος, καθώς λαμβάνουν περίπου το 20–25% της καρδιακής παροχής σε κατάσταση ηρεμίας. Η υψηλή αυτή αιμάτωση είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της σπειραματικής διήθησης, της σωληναριακής επαναρρόφησης και της ομοιόστασης υγρών και ηλεκτρολυτών (Hall, 2021; Koeppen & Stanton, 2018).

Η αιμάτωση των νεφρών πραγματοποιείται μέσω των νεφρικών αρτηριών, οι οποίες εκφύονται από την κοιλιακή αορτή και εισέρχονται στο όργανο από τη νεφρική πύλη. Εντός του νεφρού, οι αρτηρίες διακλαδίζονται διαδοχικά σε τμηματικές, μεσολόβιες, τοξοειδείς και φλοιώδεις ακτινωτές αρτηρίες. Από τις τελευταίες προκύπτουν τα προσαγωγά αρτηρίδια (afferent arterioles), τα οποία οδηγούν το αίμα στα σπειράματα, όπου λαμβάνει χώρα η διαδικασία της σπειραματικής διήθησης. Το αίμα απομακρύνεται από το σπείραμα μέσω των απαγωγών αρτηριδίων (efferent arterioles), τα οποία συμβάλλουν καθοριστικά στη ρύθμιση της πίεσης εντός των σπειραματικών τριχοειδών και, κατ' επέκταση, του GFR (Hall, 2021).

Μετά την έξοδο του από το σπείραμα, το αίμα κατανέμεται σε δεύτερο τριχοειδικό δίκτυο, το οποίο διαφέρει ανάλογα με τον τύπο του νεφρώνα. Στους φλοιώδεις νεφρώνες σχηματίζεται το περισωληνιακό τριχοειδικό δίκτυο (peritubular capillaries), το οποίο περιβάλλει τα σωληνάρια και συμμετέχει στις διαδικασίες επαναρρόφησης και έκκρισης ουσιών. Αντίθετα, στους παραμυελικούς νεφρώνες σχηματίζονται τα ευθέα αγγεία (vasa recta), τα οποία εκτείνονται στο νεφρικό μυελό και συμβάλλουν στη διατήρηση της μυελώδους ωσμωτικής βαθμίδας μέσω μηχανισμών αντιστροφής (Hall, 2021).



Εικόνα 6: Σχηματική απεικόνιση της αιματικής ροής στον νεφρώνα (Προσαρμοσμένο από: OpenStax (2022), *Anatomy and Physiology 2e*, Figure 25.10, CC BY 4.0)

Η ενδονεφρική κυκλοφορία χαρακτηρίζεται από άνιση κατανομή της αιματικής ροής, καθώς περίπου το 90% κατευθύνεται προς τον φλοιό και το 10% προς το μυελό. Η περιορισμένη αιμάτωση του μυελού, σε συνδυασμό με την αυξημένη κατανάλωση

οξυγόνου, δημιουργεί συνθήκες σχετικής υποξίας, καθιστώντας την περιοχή αυτή ιδιαίτερα ευάλωτη σε ισχαιμικές βλάβες.

Για την αποτροπή μεγάλων διακυμάνσεων της σπειραματικής διήθησης και τη διατήρηση της ομοιόστασης, οι νεφροί διαθέτουν μηχανισμούς αυτορρύθμισης της νεφρικής αιματικής ροής και του GFR. Οι βασικοί μηχανισμοί αυτορρύθμισης είναι ο μυογενής μηχανισμός και η σωληναριοσπειραματική ανατροφοδότηση. Ο μυογενής μηχανισμός βασίζεται στην ικανότητα των λείων μυϊκών κυττάρων του προσαγωγού αρτηριδίου να ανταποκρίνονται σε μεταβολές της ενδοαγγειακής πίεσης. Όταν αυξάνεται η πίεση, το προσαγωγό αρτηρίδιο συσπάται, περιορίζοντας τη ροή αίματος προς το σπείραμα και αποτρέποντας υπερβολική αύξηση του GFR. Αντίθετα, όταν η πίεση μειώνεται, προκαλείται αγγειοδιαστολή του προσαγωγού αρτηριδίου, συμβάλλοντας στη διατήρηση της σπειραματικής διήθησης (Hall, 2021).

Η σωληναριοσπειραματική ανατροφοδότηση λαμβάνει χώρα στο επίπεδο της παρασπειραματικής συσκευής και εξαρτάται από τη macula densa, δηλαδή από εξειδικευμένα κύτταρα του άπω σωληναρίου που ανιχνεύουν τη συγκέντρωση NaCl στο σωληναριακό υγρό. Όταν η ροή και η συγκέντρωση NaCl προς τη macula densa αυξάνονται, ενεργοποιούνται τοπικοί αγγειοδραστικοί μηχανισμοί που προκαλούν σύσπαση του προσαγωγού αρτηριδίου, μειώνοντας έτσι τον GFR. Αντίθετα, όταν η παροχή NaCl μειώνεται, ευνοείται η αγγειοδιαστολή του προσαγωγού αρτηριδίου και η αποκατάσταση της διήθησης. Με τον τρόπο αυτό, η παρασπειραματική συσκευή συμβάλλει ουσιαστικά στη σταθερότητα της νεφρικής λειτουργίας (Hall, 2021).

Πέρα από τους ενδονεφρικούς μηχανισμούς αυτορρύθμισης, η νεφρική λειτουργία επηρεάζεται και από νευρικούς και ορμονικούς παράγοντες. Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, όπως συμβαίνει σε καταστάσεις στρες, αιμορραγίας ή καταπληξίας προκαλεί αγγειοσύσπαση κυρίως των προσαγωγών αρτηριδίων, με αποτέλεσμα τη μείωση της νεφρικής αιματικής ροής και του GFR. Παράλληλα, προάγει την έκκριση ρενίνης και την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS), το οποίο συμβάλλει στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και του όγκου του εξωκυττάρου υγρού (Hall, 2021).



## **1.5 Παθοβιοχημεία της νεφρικής λειτουργίας**

Η νεφρική λειτουργία διασφαλίζει τη διατήρηση της ομοιόστασης μέσω τριών βασικών διεργασιών: της σπειραματικής διήθησης, της σωληναριακής επαναρρόφησης και της σωληναριακής έκκρισης. Οι διεργασίες αυτές λαμβάνουν χώρα σε διακριτά τμήματα του νεφρώνα και ρυθμίζονται δυναμικά, επιτρέποντας την προσαρμογή της νεφρικής λειτουργίας στις εκάστοτε ανάγκες του οργανισμού. Διαταραχές σε οποιοδήποτε από τα επιμέρους αυτά στάδια οδηγούν σε χαρακτηριστικές παθοβιοχημικές μεταβολές, οι οποίες αντανακλώνονται τόσο στη σύσταση του πλάσματος όσο και στα ούρα. Η κατανόηση των μεταβολών αυτών αποτελεί βασική προϋπόθεση για την ερμηνεία των βιοδεικτών νεφρικής λειτουργίας και βλάβης (Hall, 2021; Boron & Boulpaep, 2017).

### **1.5.1 Διαταραχές της σπειραματικής λειτουργίας**

Κεντρικό στοιχείο της παθοβιοχημείας της νεφρικής λειτουργίας αποτελεί η μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR). Όταν ο GFR μειώνεται, περιορίζεται η ικανότητα των νεφρών να απομακρύνουν αζωτούχα προϊόντα του μεταβολισμού, όπως η ουρία και η κρεατινίνη, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση τους στο αίμα. Για τον λόγο αυτό, η κρεατινίνη ορού, η ουρία και ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης αποτελούν βασικούς δείκτες της λειτουργικής κατάστασης των νεφρών (Edelstein, 2008)

Πέρα από τη μείωση της διήθησης, σημαντική παθοβιοχημική διαταραχή αποτελεί και η αλλοίωση της εκλεκτικότητας του σπειραματικού φραγμού διήθησης. Βλάβες στα ποδοκύτταρα, στη σπειραματική μεμβράνη ή στις σχισμές διήθησης οδηγούν σε αυξημένη διαπερατότητα του φραγμού και επιτρέπουν τη δίοδο πρωτεϊνών του πλάσματος στα ούρα και την εμφάνιση πρωτεϊνουρίας. Η πρωτεϊνουρία και ειδικότερα η λευκωματουρία αποτελούν χαρακτηριστικές εκδηλώσεις σπειραματικής βλάβης και έχουν ιδιαίτερη σημασία στην αξιολόγηση της νεφρικής νόσου, τόσο διαγνωστικά, όσο και προγνωστικά (Haraldsson et al., 2008; Daehn & Duffield, 2021).

### **1.5.2 Διαταραχές σωληναριακής λειτουργίας και ομοιόστασης**

Η σωληναριακή δυσλειτουργία επηρεάζει την ικανότητα των νεφρών να επαναρροφούν και να εκκρίνουν ουσίες, οδηγώντας σε σημαντικές μεταβολές της σύστασης του

πλάσματος και των ούρων. Σε αντίθεση με τις πειραματικές διαταραχές, οι οποίες σχετίζονται κυρίως με τη διήθηση και τη διαπερατότητα του πειραματικού φραγμού, οι σωληναριακές διαταραχές αφορούν κυρίως την επεξεργασία του διηθήματος και τη ρύθμιση της ισορροπίας υγρών, ηλεκτρολυτών και οξέων-βάσεων.

Η νεφρική δυσλειτουργία επηρεάζει σημαντικά την ισορροπία υγρών, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. Όταν η λειτουργία των σωληναρίων διαταράσσεται η νεφρική δυσλειτουργία δεν εκδηλώνεται μόνο ως μείωση του GFR, αλλά και ως αδυναμία ακριβούς επεξεργασίας του διηθήματος, με συνέπεια χαρακτηριστικές βιοχημικές και κλινικές μεταβολές (Boron & Boulpaep, 2017; Koeppen & Stanton, 2018).

Η βλάβη του εγγύς σωληναρίου επηρεάζει κυρίως τη μαζική επαναρρόφηση του διηθήματος. Ως αποτέλεσμα μπορεί να εμφανιστεί απώλεια γλυκόζης, αμινοξέων, φωσφορικών και διττανθρακικών στα ούρα, καθώς και διαταραχή της επαναρρόφησης νερού και NaCl. Επιπλέον, επειδή στο ίδιο τμήμα εντοπίζονται μεταφορείς οργανικών ανιόντων και κατιόντων, η δυσλειτουργία του μπορεί να επηρεάσει και την αποβολή φαρμάκων, μεταβολιτών και τοξινών από τον οργανισμό (Boron & Boulpaep, 2017).

Η διαταραχή της λειτουργίας της αγκύλης του Henle και του μηχανισμού αντιρροής επηρεάζει τη δημιουργία και διατήρηση της μυελώδους ωσμωτικής βαθμίδας. Όταν η λειτουργία του κατερχόμενου ή του ανερχόμενου σκέλους διαταράσσεται ή όταν επηρεάζεται η φυσιολογική συμβολή των ευθέων αγγείων, περιορίζεται η ικανότητα του νεφρού να συμπυκνώνει ή να αραιώνει αποτελεσματικά τα ούρα. Κλινικά, αυτό μπορεί να εκδηλωθεί με πολυουρία, παραγωγή υποτονικών ούρων ή αδυναμία διατήρησης της υδατικής ισορροπίας (Hall, 2021).

Η δυσλειτουργία του άπω σωληναρίου και των συλλεκτικών σωλήνων έχει ιδιαίτερη σημασία για τη λεπτή ρύθμιση των ηλεκτρολυτών και της οξεοβασικής ισορροπίας. Διαταραχή των μηχανισμών αυτών μπορεί να οδηγήσει σε υπερκαλιαιμία ή υποκαλιαιμία, μεταβολές της νατρίαίμιας και διαταραχές του όγκου του εξωκυττάριου υγρού. Παράλληλα, η ανεπαρκής έκκριση ιόντων υδρογόνου ή η μειωμένη επαναρρόφηση διττανθρακικών συμβάλλουν στην ανάπτυξη μεταβολικής οξέωσης<sup>5</sup>, ενώ σε άλλες περιπτώσεις μπορεί να

---

<sup>5</sup> Μεταβολική οξέωση: πτώση του pH του αίματος κάτω από 7,35 λόγω συσσώρευσης οξέων ή απώλειας διττανθρακικών.

παρατηρηθούν διαταραχές που συνδέονται με αλκάλωση<sup>6</sup> (Boron & Boulpaep, 2017, Koeppen & Stanton, 2018).

Οι νεφροί, μαζί με τους πνεύμονες, αποτελούν τους κύριους ρυθμιστές της οξεοβασικής ισορροπίας, διατηρώντας το pH του αίματος εντός στενών φυσιολογικών ορίων. Καθημερινά ο μεταβολισμός παράγει σημαντικές ποσότητες μη πτητικών οξέων, τα οποία δεν μπορούν να αποβληθούν μέσω του εκπνεόμενου CO<sub>2</sub> και επομένως πρέπει να απεκκριθούν από τους νεφρούς. Παράλληλα, το πειραματικό διήθημα περιέχει μεγάλες ποσότητες διττανθρακικών ιόντων, σχεδόν το σύνολο των οποίων επαναρροφάται, προκειμένου να αποτραπεί η απώλεια βάσεων (Hall, 2021, Boron & Boulpaep, 2017).

Η ρύθμιση των βασικών ηλεκτρολυτών είναι επίσης στενά συνδεδεμένη με τη σωληναριακή λειτουργία. Το Na<sup>+</sup> αποτελεί το κύριο εξωκυττάριο κατιόν και βασικό ρυθμιστή του όγκου των σωματικών υγρών. Η τελική ρύθμιση της επαναρρόφησης του πραγματοποιείται κυρίως στον άπω νεφρώνα υπό την επίδραση της αλδοστερόνης, ενώ το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο (atrial natriuretic peptide, ANP) δρα αντίρροπα, προάγοντας την απέκκριση Na<sup>+</sup> και ύδατος. Αντίστοιχα, η τελική ρύθμιση του καλίου λαμβάνει χώρα στον άπω νεφρώνα, όπου η έκκριση του από τα κύρια κύτταρα ρυθμίζεται κυρίως από την αλδοστερόνη. Η αλληλεπίδραση μεταξύ καλίου και οξεοβασικής ισορροπίας είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς η οξέωση συνδέεται συχνά με υπερκαλιαιμία, ενώ η αλκάλωση μπορεί να σχετίζεται με υποκαλιαιμία (Hall, 2021, Boron & Boulpaep, 2017).

Η ρύθμιση του όγκου, της ωσμωτικότητας και της συγκέντρωσης των ούρων εξαρτάται από τη συντονισμένη δράση της ADH, του συστήματος ρενίνης–αγγειοτενσίνης–αλδοστερόνης και των νατριουρητικών πεπτιδίων. Η ADH δρα κυρίως στους συλλεκτικούς σωλήνες μέσω υποδοχέων V<sub>2</sub>, αυξάνοντας την ένθεση υδατοπορινών AQP2 και επομένως τη διαπερατότητα στο νερό. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται επαναρρόφηση ύδατος και παραγωγή συμπυκνωμένων ούρων. Σε απουσία ADH, αποβάλλονται μεγάλες ποσότητες αραιών ούρων. Παράλληλα, το RAAS συμβάλλει στη διατήρηση του ενδαγγειακού όγκου και της αρτηριακής πίεσης, ενώ τα νατριουρητικά πεπτίδια δρουν ως αντίρροποι μηχανισμοί αποφόρτισης όγκου (Hall, 2021; Boron & Boulpaep, 2017).

Οι παθοβιοχημικές συνέπειες της σωληναριακής βλάβης είναι ιδιαίτερα σημαντικές και για την αξιολόγηση των βιοδεικτών νεφρικής βλάβης. Σε αντίθεση με τους δείκτες που

---

<sup>6</sup> Αλκάλωση: παθολογική κατάσταση κατά την οποία το pH του αίματος αυξάνεται πάνω από το φυσιολογικό εύρος (> 7,45), υποδηλώνοντας συσσώρευση βάσεων ή απώλεια οξέων.

αντανακλούν κυρίως τη σπειραματική λειτουργία, ορισμένοι νεότεροι βιοδείκτες, όπως η NGAL και η KIM-1, συνδέονται περισσότερο με βλάβη των επιθηλιακών κυττάρων των σωληναρίων. Για τον λόγο αυτό, η κατανόηση της σωληναριακής φυσιολογίας και της σωληναριακής δυσλειτουργίας είναι απαραίτητη για την ορθή ερμηνεία τόσο των εργαστηριακών μεταβολών όσο και των νεότερων δεικτών νεφρικής βλάβης (Edelstein, 2008).

### **1.5.3 Οξεία και χρόνια νεφρική βλάβη**

Η οξεία νεφρική βλάβη (Acute Kidney Injury, AKI) χαρακτηρίζεται από ταχεία μείωση της νεφρικής λειτουργίας, η οποία μπορεί να εμφανιστεί μέσα σε ώρες ή ημέρες και συχνά σχετίζεται με ισχαιμία, τοξική βλάβη ή φλεγμονώδεις διεργασίες. Στην ONB, η αύξηση της κρεατινίνης ορού και οι μεταβολές στη διούρηση αποτελούν βασικά διαγνωστικά κριτήρια. Ωστόσο, οι δείκτες αυτοί ενδέχεται να μεταβληθούν καθυστερημένα σε σχέση με την εγκατάσταση της κυτταρικής βλάβης. Για τον λόγο αυτό, η ανάγκη για πρώιμους δείκτες σωληναριακής ή ισχαιμικής βλάβης είναι ιδιαίτερα σημαντική στην οξεία νεφρική βλάβη (KDIGO, 2012; Edelstein 2008).

Αντίθετα, η χρόνια νεφρική νόσος (Chronic Kidney Disease, CKD) αποτελεί προοδευτική και συνήθως μη αναστρέψιμη κατάσταση κατά την οποία παρατηρείται σταδιακή απώλεια λειτουργικών νεφρώνων. Η ΧΝΝ συνοδεύεται από επίμονη μείωση του GFR ή/και παρουσία δεικτών νεφρικής βλάβης, όπως λευκωματουρία, για παρατεταμένο χρονικό διάστημα. Καθώς η νόσος εξελίσσεται, εμφανίζονται συστηματικές μεταβολικές επιπτώσεις, όπως διαταραχές ηλεκτρολυτών, μεταβολική οξέωση, αναιμία και διαταραχές του μεταβολισμού ασβεστίου και φωσφόρου (KDIGO, 2024; Kovesdy, 2022).

### **1.5.4 Συσχέτιση παθοβιοχημείας και βιοδεικτών**

Οι παθοβιοχημικές μεταβολές που συνοδεύουν τη νεφρική δυσλειτουργία αποτελούν τη βάση για την ανάπτυξη και την εφαρμογή βιοδεικτών. Οι νεφρικοί δείκτες διακρίνονται σε εκείνους που αντανακλούν τη λειτουργική ικανότητα των νεφρών και σε εκείνους που υποδηλώνουν δομική ή κυτταρική βλάβη συγκεκριμένων νεφρικών τμημάτων (Edelstein, 2008)

Η κρεατινίνη ορού, η ουρία και ο eGFR χρησιμοποιούνται κυρίως για την εκτίμηση της σπειραματικής λειτουργίας και της συνολικής νεφρικής απόδοσης. Αντίθετα, η λευκωματουρία ή ο λόγος λευκωματίνης προς κρεατινίνη ούρων υποδηλώνουν διαταραχή της εκλεκτικότητας του σπειραματικού φραγμού. Παράλληλα, δείκτες όπως η NGAL, η KIM-1 και η IL-18 σχετίζονται περισσότερο με σωληναριακή ή φλεγμονώδη βλάβη και μπορούν να προσφέρουν πληροφορίες που δεν αποτυπώνονται άμεσα από τους παραδοσιακούς δείκτες λειτουργίας (Edelstein, 2008; Daehn & Duffield, 2021).

Η διάκριση μεταξύ δεικτών λειτουργίας και δεικτών βλάβης είναι ιδιαίτερα σημαντική στη σύγχρονη νεφρολογική προσέγγιση. Ένας ασθενής μπορεί να εμφανίζει πρώιμη σωληναριακή βλάβη χωρίς ακόμη εμφανή μείωση του GFR, ενώ αντίστροφα μπορεί να παρουσιάζει λειτουργική έκπτωση με διαφορετικό βαθμό δομικής βλάβης. Για τον λόγο αυτό, ο συνδυασμός παραδοσιακών και νεότερων βιοδεικτών επιτρέπει πιο ολοκληρωμένη αξιολόγηση της νεφρικής κατάστασης.

Στο πλαίσιο αυτό, η παθοβιοχημεία της νεφρικής λειτουργίας δεν αποτελεί απλώς θεωρητικό υπόβαθρο, αλλά ουσιαστικό εργαλείο για την κατανόηση της κλινικής σημασίας των βιοδεικτών. Η γνώση των μηχανισμών που οδηγούν στις μεταβολές των βιοχημικών παραμέτρων και των δεικτών βλάβης επιτρέπει ακριβέστερη ερμηνεία των εργαστηριακών ευρημάτων και συμβάλλει στη βελτίωση της διάγνωσης, της παρακολούθησης και της πρόγνωσης των νεφρικών παθήσεων (Edelstein, 2008).

Οι κύριες παθοβιοχημικές μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας και η συσχέτισή τους με τους αντίστοιχους βιοδείκτες συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

**Πίνακας 1: Κύριες παθοβιοχημικές μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας και ενδεικτικοί βιοδείκτες**

| <b>Διαταραχή</b>   | <b>Παθοβιοχημικός Μηχανισμός</b>                               | <b>Βιοχημική/ Εργαστηριακή Μεταβολή</b> | <b>Ενδεικτικοί Βιοδείκτες</b> |
|--------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|
| Σπειραματική βλάβη | Βλάβη ποδοκυττάρων/ βασικής μεμβράνης → αυξημένη διαπερατότητα | Πρωτεϊνουρία, λευκωματουρία             | uACR, λευκωματουρία           |
| Μείωση GFR         | Μειωμένη σπειραματική διήθηση                                  | Αυξημένη κρεατινίνη και ουρία           | Κρεατινίνη ορού, eGFR         |

| Διαταραχή                           | Παθοβιοχημικός Μηχανισμός                                                            | Βιοχημική/Εργαστηριακή Μεταβολή                          | Ενδεικτικοί Βιοδείκτες       |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------|
| Σωληναριακή βλάβη (εγγύς)           | Βλάβη επιθηλιακών κυττάρων                                                           | Απώλεια γλυκόζης, αμινοξέων, αυξημένες ουσίες στα ούρα   | NGAL, KIM-1                  |
| Σωληναριακή βλάβη (άπω/συλλεκτικοί) | Διαταραχή επαναρρόφησης $\text{Na}^+/\text{K}^+$                                     | Υπερκαλιαιμία, διαταραχές $\text{Na}^+$                  | Κάλιο ορού, νατριουρία       |
| Διαταραχή συμπίκνωσης ούρων         | Διαταραχή μηχανισμού αντιρροής ή μειωμένη ανταπόκριση στη ADH                        | Πολυουρία, υποτονικά ούρα                                | Ωσμωτικότητα ούρων           |
| Οξεοβασική διαταραχή                | Διαταραχή έκκρισης $\text{H}^+$ ή επαναρρόφησης $\text{HCO}_3^-$                     | Μεταβολική οξέωση                                        | pH αίματος, $\text{HCO}_3^-$ |
| Οξεία νεφρική βλάβη                 | Ταχεία μείωση της νεφρικής λειτουργίας λόγω τοξικής βλάβης ή φλεγμονώδους διεργασίας | Αύξηση κρεατινίνης ορού, μεταβολές στη διούρηση          | Κρεατινίνη ορού, IL-18, NGAL |
| Χρόνια νεφρική νόσος                | Προοδευτική απώλεια λειτουργικών νεφρώνων                                            | Αύξηση κρεατινίνης, διαταραχές $\text{Ca}^{2+}/\text{P}$ | eGFR, κρεατινίνη ορού        |

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 1, οι παθοβιοχημικές μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας αντανακλώνονται σε διαφορετικές εργαστηριακές παραμέτρους και βιοδείκτες, ανάλογα με το τμήμα του νεφρώνα που επηρεάζεται και τον τύπο της βλάβης. Οι δείκτες σπειραματικής λειτουργίας, όπως η κρεατινίνη ορού και ο eGFR, παρέχουν πληροφορίες για τη συνολική λειτουργική ικανότητα των νεφρών, ενώ δείκτες όπως ο uACR, η NGAL, η KIM-1 και η IL-18 συμβάλλουν στην ανίχνευση δομικής, σωληναριακής ή φλεγμονώδους βλάβης. Συνεπώς, η συνδυαστική αξιολόγηση των βιοδεικτών είναι απαραίτητη για την πληρέστερη εκτίμηση της νεφρικής κατάστασης και αποτελεί τη βάση για την ανάλυση των επιμέρους δεικτών στα επόμενα κεφάλαια.

## Κεφάλαιο 2: Βιοδείκτες νεφρικής λειτουργίας και βλάβης

### 2.1 Έννοια και κατηγοριοποίηση των βιοδεικτών

Η ερμηνεία των βιοδεικτών νεφρικής λειτουργίας και βλάβης εξαρτάται από το κλινικό πλαίσιο, καθώς οι ίδιοι δείκτες μπορεί να αντανakλούν διαφορετικές παθολογικές καταστάσεις στη χρόνια νεφρική νόσο και στην οξεία νεφρική βλάβη. Σύμφωνα με τα κριτήρια KDIGO, η χρόνια νεφρική νόσος ορίζεται ως διαταραχή της νεφρικής δομής ή λειτουργίας που επιμένει για χρονικό διάστημα τουλάχιστον τριών μηνών και έχει επιπτώσεις στην υγεία. Η ταξινόμησή της βασίζεται τόσο στο επίπεδο του eGFR όσο και στον βαθμό λευκωματουρίας. Αντίστοιχα, η οξεία νεφρική βλάβη χαρακτηρίζεται από αιφνίδια επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, η οποία εκφράζεται με αύξηση της κρεατινίνης ορού ή/και μείωση της διούρησης. Οι ορισμοί αυτοί αναδεικνύουν ότι οι βιοδείκτες δεν αποτελούν απομονωμένες εργαστηριακές τιμές, αλλά εργαλεία ταξινόμησης, πρόγνωσης και παρακολούθησης της νεφρικής νόσου.

Στο πλαίσιο αυτό, οι βιοδείκτες νεφρικής λειτουργίας και βλάβης αποτελούν μετρήσιμα βιολογικά χαρακτηριστικά που χρησιμοποιούνται για την αποτίμηση φυσιολογικών λειτουργιών, παθολογικών διεργασιών ή αποκρίσεων σε θεραπευτικές παρεμβάσεις. Στη νεφρολογία, η σημασία τους είναι ιδιαίτερα μεγάλη, επειδή η νεφρική βλάβη μπορεί να εγκαθίσταται ή να εξελίσσεται πριν από την εμφάνιση σαφών κλινικών συμπτωμάτων ή πριν από την αισθητή μεταβολή των παραδοσιακών δεικτών νεφρικής λειτουργίας (McMahon & Waikar, 2013; Chang et al., 2024).

Ένας ιδανικός νεφρικός βιοδείκτης θα πρέπει να χαρακτηρίζεται από υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, να μεταβάλλεται έγκαιρα κατά την έναρξη της βλάβης, να αντανakλά αξιόπιστα τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό που εξετάζεται και να είναι εύκολα μετρήσιμος με εργαστηριακές μεθόδους που μπορούν να επαναληφθούν. Επιπλέον, είναι επιθυμητό να επηρεάζεται όσο το δυνατόν λιγότερο από μη νεφρικούς παράγοντες, όπως η ηλικία, το φύλο, η μυϊκή μάζα, η διατροφή ή συνυπάρχοντα νοσήματα. Στην πράξη ωστόσο, κανένας δείκτης δεν πληροί πλήρως όλα αυτά τα χαρακτηριστικά, γι' αυτό και η αξιολόγηση της νεφρικής κατάστασης βασίζεται συχνά σε συνδυασμό δεικτών (Chang et al., 2024)

Μια βασική και ιδιαίτερα κλινικά χρήσιμη διάκριση είναι εκείνη μεταξύ δεικτών νεφρικής λειτουργίας και δεικτών νεφρικής βλάβης. Οι δείκτες λειτουργίας αντανakλούν κυρίως την

ικανότητα των νεφρών να διηθούν και να απομακρύνουν ουσίες από την κυκλοφορία. Στην κατηγορία αυτή εντάσσονται η κρεατινίνη ορού, η ουρία, η κάθαρση κρεατινίνης και ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR). Οι δείκτες αυτοί παρέχουν πληροφορίες για τη συνολική λειτουργική κατάσταση των νεφρών, χωρίς όμως να αποκαλύπτουν πάντα με ακρίβεια τον τύπο ή τον εντοπισμό της βλάβης (Chang et al.,2024; Krstic et al., 2016; McMahon & Waikar, 2013).

Αντίθετα, οι δείκτης νεφρικής βλάβης αντανακλούν δομική ή κυτταρική αλλοίωση του νεφρικού παρεγχύματος, ακόμη και όταν η συνολική νεφρική λειτουργία παραμένει φαινομενικά διατηρημένη. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν η λευκωματουρία, καθώς και νεότεροι δείκτες όπως η NGAL, η KIM-1, η IL-18 και άλλοι νεότεροι βιοδείκτες που συνδέονται κυρίως με σπειραματική, σωληναριακή ή φλεγμονώδη βλάβη. Η διάκριση αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική επειδή ένας ασθενής μπορεί να εμφανίζει πρώιμη δομική ή κυτταρική βλάβη πριν καταγραφεί εμφανής μείωση του GFR (Chang et al.,2024).

Μια επιπλέον χρήσιμη προσέγγιση είναι η κατηγοριοποίηση των βιοδεικτών με βάση την κλινική τους χρήση. Ορισμένοι χρησιμοποιούνται κυρίως για πρώιμη διάγνωση, άλλοι για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου, άλλοι για προγνωστική εκτίμηση και άλλοι για αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Στην οξεία νεφρική βλάβη, για παράδειγμα, οι νεότεροι δείκτες έχουν μελετηθεί ιδιαίτερα ως πρώιμοι δείκτες κυτταρικής βλάβης, καθώς η κρεατινίνη ορού συχνά αυξάνεται καθυστερημένα. Στη χρόνια νεφρική νόσο, αντίθετα, δείκτες όπως ο eGFR και η λευκωματουρία έχουν καθιερωμένο ρόλο στη διάγνωση, τη σταδιοποίηση και την παρακολούθηση της νόσου (Ostermann et al., 2024).

**Πίνακας 2: Κατηγορίες νεφρικών βιοδεικτών και κύρια κλινική χρήση τους**

| Κατηγορία Βιοδεικτών         | Τι αντανακλά                              | Ενδεικτικοί δείκτες                      | Κύρια κλινική χρήση                                                                 |
|------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Δείκτες νεφρικής λειτουργίας | Συνολική λειτουργική ικανότητα των νεφρών | Κρεατινίνη ορού, ουρία, eGFR, cystatin C | Εκτίμηση νεφρικής λειτουργίας, διάγνωση και σταδιοποίηση ΧΝΝ, παρακολούθηση πορείας |



| Κατηγορία Βιοδεικτών                     | Τι αντανακλά                                                     | Ενδεικτικοί δείκτες                                                          | Κύρια κλινική χρήση                                                             |
|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Δείκτες σπειραματικής βλάβης             | Διαταραχή εκλεκτικότητας του σπειραματικού φραγμού διήθησης      | Λευκωματουρία, πρωτεϊνουρία, λόγος λευκωματίνης προς κρεατινίνη ούρων (uACR) | Πρώιμη ανίχνευση σπειραματικής βλάβης, εκτίμηση κινδύνου και πρόγνωσης στην ΧΝΝ |
| Δείκτες σωληναριακής βλάβης              | Βλάβη ή δυσλειτουργία των σωληναριακών επιθηλιακών κυττάρων      | NGAL, KIM-1, NAG, L-FABP, β2-μικροσφαιρίνη, α1-μικροσφαιρίνη                 | Πρώιμη ανίχνευση σωληναριακής βλάβης κυρίως σε ΚΑΙ                              |
| Δείκτες φλεγμονώδους ή ισχαιμικής βλάβης | Ενεργοποίηση φλεγμονώδους απόκρισης, ισχαιμία ή κυτταρικό stress | IL-18, NGAL, L-FABP                                                          | Πρώιμη ανίχνευση και προγνωστική εκτίμηση στην ONB                              |
| Δείκτες πρόγνωσης και παρακολούθησης     | Εξέλιξη νεφρικής νόσου και κίνδυνο επιδείνωσης ή επιπλοκών       | eGFR, uACR, cystatin C                                                       | Παρακολούθηση N, εκτίμηση πρόγνωσης και θεραπευτικής ανταπόκρισης               |

Η σύγχρονη προσέγγιση δεν αντιμετωπίζει τους βιοδείκτες ως μεμονωμένα αριθμητικά ευρήματα, αλλά ως εργαλεία που πρέπει να ερμηνεύονται μέσα στο κατάλληλο κλινικό και παθοφυσιολογικό πλαίσιο. Για τον λόγο αυτό, η μελέτη των βιοδεικτών δεν περιορίζεται στην απλή περιγραφή των μεταβολών τους, αλλά περιλαμβάνει και την κατανόηση της βιολογικής τους βάσης, των περιορισμών τους και της θέσης τους στη σύγχρονη κλινική πράξη (Krstic et al., 2016; McMahon & Waikar, 2013).

## 2.2 Παραδοσιακοί δείκτες νεφρικής λειτουργίας

Οι παραδοσιακοί δείκτες νεφρικής λειτουργίας αποτελούν τη βάση της κλασικής εργαστηριακής αξιολόγησης των νεφρών και εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται ευρέως στην καθημερινή κλινική πράξη. Οι σημαντικότεροι από αυτούς είναι η κρεατινίνη ορού, η ουρία, η κάθαρση κρεατινίνης και ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR). Παρότι οι δείκτες αυτοί είναι πρακτικοί, οικονομικοί και καθιερωμένοι, παρουσιάζουν γνωστούς περιορισμούς κυρίως ως προς την πρώιμη ανίχνευση νεφρικής βλάβης και την επίδραση μη νεφρικών παραγόντων στην ερμηνεία τους (López-Giacoman & Madero, 2015).

### 2.2.1 Κρεατινίνη ορού

Η κρεατινίνη είναι προϊόν του μεταβολισμού της κρεατίνης και της φωσφοκρεατίνης στους σκελετικούς μύες και παράγεται με σχετικά σταθερό ρυθμό υπό φυσιολογικές συνθήκες. Απομακρύνεται κυρίως μέσω της σπειραματικής διήθησης, γεγονός που εξηγεί γιατί η συγκέντρωση της στον ορό χρησιμοποιείται ευρέως ως δείκτης νεφρικής λειτουργίας. Η αύξηση της κρεατινίνης ορού συνήθως αντανακλά μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και επομένως μείωση της νεφρικής λειτουργίας (Ávila et al., 2025).

Παρά τη μεγάλη κλινική της χρησιμότητα, η κρεατινίνη δεν αποτελεί ιδανικό δείκτη πρώιμης νεφρικής βλάβης. Οι τιμές της επηρεάζονται από πολλούς μη νεφρικούς παράγοντες, όπως η ηλικία, το φύλο, η μυϊκή μάζα, η διατροφή, η φυσική κατάσταση και ορισμένα φάρμακα. Επιπλέον, η κρεατινίνη μπορεί να παραμένει εντός φυσιολογικών ορίων στα πρώιμα στάδια νεφρικής δυσλειτουργίας, ενώ στην οξεία νεφρική βλάβη συχνά αυξάνεται καθυστερημένα σε σχέση με την εγκατάσταση της κυτταρικής βλάβης. Για τον λόγο αυτό, η αποκλειστική χρήση της μπορεί να υποεκτιμήσει πρώιμες ή ήπιες μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας (Ávila et al., 2025; Edelstein, 2008)

Παρά τους περιορισμούς της, η κρεατινίνη ορού παραμένει ο πιο διαδεδομένος παραδοσιακός δείκτης νεφρικής λειτουργίας, κυρίως λόγω της ευκολίας μέτρησης της και της ενσωμάτωσής της στις εξισώσεις εκτίμησης του GFR. Στην κλινική πράξη, επομένως, η ερμηνεία της αποκτά μεγαλύτερη αξία όταν συνδυάζεται με τον eGFR και με άλλες παραμέτρους, όπως η λευκωματουρία ή νεότεροι δείκτες νεφρικής βλάβης (López-Giacoman & Madero, 2015).

### **2.2.2 Ουρία**

Η ουρία αποτελεί τελικό προϊόν του μεταβολισμού των πρωτεϊνών και παράγεται στο ήπαρ μέσω του κύκλου της ουρίας. Στη συνέχεια μεταφέρεται με το αίμα στους νεφρούς, όπου διηθείται στο σπείραμα και αποβάλλεται μερικώς με τα ούρα. Η μέτρηση της ουρίας ή του αζώτου ουρίας αίματος (blood urea nitrogen, BUN) χρησιμοποιείται παραδοσιακά για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας, ιδίως σε συνδυασμό με την κρεατινίνη (Hosten, 1990).

Ωστόσο, η ουρία είναι λιγότερο ειδικός δείκτης νεφρικής λειτουργίας σε σχέση με την κρεατινίνη, επειδή επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από μη νεφρικούς παράγοντες. Η πρόσληψη πρωτεΐνης, ο αυξημένος καταβολισμός, η αφυδάτωση, η γαστρεντερική αιμορραγία και η ηπατική λειτουργία μπορούν να μεταβάλουν σημαντικά τα επίπεδα της, ανεξάρτητα από τη νεφρική λειτουργία. Για τον λόγο αυτό, η ουρία δε θεωρείται επαρκής ως μεμονωμένος δείκτης, αλλά διατηρεί συμπληρωματική διαγνωστική αξία όταν ερμηνεύεται μαζί με άλλες παραμέτρους (Hosten, 1990).

Στην κλινική πράξη, η ταυτόχρονη αξιολόγηση ουρίας και κρεατινίνης μπορεί να προσφέρει πρόσθετες πληροφορίες, ιδίως σε καταστάσεις προνεφρικής οξείας νεφρικής βλάβης, αφυδάτωσης ή αυξημένου καταβολισμού. Παρ' όλα αυτά, η ουρία δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αξιόπιστος αυτόνομος δείκτης πρώιμης νεφρικής βλάβης ή ακριβούς εκτίμησης της σπειραματικής διήθησης (Hosten, 1990).

### **2.2.3 Κάθαρση κρεατινίνης και εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR)**

Η σπειραματική διήθηση αποτελεί τον σημαντικότερο λειτουργικό δείκτη της νεφρικής απόδοσης και η εκτίμηση της είναι θεμελιώδης για την αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας. Η κάθαρση κρεατινίνης χρησιμοποιήθηκε ιστορικά ως πρακτικός τρόπος προσέγγισης του GFR, βασισμένη στη μέτρηση της κρεατινίνης σε δείγμα ούρων 24ώρου και στον ορό. Παρά τη χρησιμότητά της, η μέθοδος αυτή παρουσιάζει σημαντικούς περιορισμούς, όπως σφάλματα στη συλλογή ούρων και τάση υπερεκτίμησης του πραγματικού GFR λόγω σωληναριακής έκκρισης της κρεατινίνης (López-Giacoman & Madero, 2015; Shahbaz et al., 2024).

Στη σύγχρονη κλινική πράξη, η εκτίμηση του GFR γίνεται κυρίως μέσω εξισώσεων που βασίζονται στην κρεατινίνη ορού, όπως οι εξισώσεις CKD-EPI, και σε ορισμένες

περιπτώσεις μέσω εξισώσεων που συνδυάζουν την κρεατινίνη με την cystatin C. Ο eGFR παρέχει πιο τυποποιημένη και πρακτική εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας και έχει κεντρικό ρόλο στη διάγνωση, τη σταδιοποίηση και την παρακολούθηση της χρόνιας νεφρικής νόσου. Οι σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες KDIGO δίνουν ιδιαίτερη βαρύτητα στη συνδυαστική αξιολόγηση του eGFR και της λευκωματουρίας για την εκτίμηση του κινδύνου και της πρόγνωσης στην ΧΝΝ (Iatrídi et al., 2025; KDIGO CKD Work Group, 2024).

Παρά τη σημαντική του αξία, ο eGFR παρουσιάζει επίσης περιορισμούς. Η ακρίβεια του μειώνεται σε ορισμένες κλινικές καταστάσεις, όπως σε ασθενείς με ακραία μυϊκή μάζα, σε ειδικούς πληθυσμούς ή σε ταχείες μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας όπου η κρεατινίνη δεν έχει ακόμα σταθεροποιηθεί. Για τον λόγο αυτό, ο eGFR πρέπει να ερμηνεύεται πάντοτε σε κατάλληλο κλινικό πλαίσιο και όταν απαιτείται να συμπληρώνεται με άλλους δείκτες ή μετρήσεις (Pottel et al., 2024; Khader et al., 2025).

Συνολικά, οι παραδοσιακοί δείκτες νεφρικής λειτουργίας παραμένουν αναντικατάστατοι στη βασική νεφρική αξιολόγηση, κυρίως λόγω της ευρείας διαθεσιμότητας, της χαμηλής δαπάνης και της κλινικής εξοικείωσης με αυτούς. Ωστόσο, οι περιορισμοί τους, ιδίως στην πρόωγη διάγνωση και στην ειδική αναγνώριση της νεφρικής βλάβης, έχουν οδηγήσει στην αναζήτηση νεότερων και πιο ευαίσθητων βιοδεικτών. Η μετάβαση από τους παραδοσιακούς δείκτες στους νεότερους δε σημαίνει αντικατάσταση, αλλά συμπληρωματική αξιοποίηση, με στόχο την πιο ολοκληρωμένη εκτίμηση της νεφρικής κατάστασης.

## **2.3 Δείκτες σπειραματικής βλάβης: λευκωματουρία και πρωτεϊνουρία**

Η λευκωματουρία και η πρωτεϊνουρία αποτελούν βασικούς δείκτες νεφρικής βλάβης και έχουν κεντρική θέση στην αξιολόγηση της χρόνιας νεφρικής νόσου. Σε αντίθεση με τους παραδοσιακούς δείκτες λειτουργίας, οι οποίοι αντανakλούν κυρίως τη σπειραματική διήθηση, οι δείκτες αυτοί παρέχουν πληροφορίες για τη διαταραχή της εκλεκτικότητας του σπειραματικού φραγμού και, σε ορισμένες περιπτώσεις, για την παρουσία σωληναριακής δυσλειτουργίας. Η παρουσία αυξημένων ποσοτήτων λευκωματίνης ή πρωτεΐνης στα ούρα δεν αποτελεί απλώς εργαστηριακό εύρημα, αλλά δείκτη κλινικά σημαντικής νεφρικής

βλάβης και προγνωστικό παράγοντα εξέλιξης της νόσου (Beernink et al., 2025; KDIGO CKD Work Group, 2024)

### **2.3.1 Λευκωματουρία**

Η λευκωματουρία ορίζεται ως η αυξημένη αποβολή λευκωματίνης στα ούρα και θεωρείται σημαντικός δείκτης σπειραματικής βλάβης. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η λευκωματίνη συγκρατείται σε μεγάλο βαθμό από τον σπειραματικό φραγμό διήθησης, λόγω του μεγέθους και του αρνητικού φορτίου. Επομένως, η αυξημένη αποβολή της στα ούρα αντανακλά διαταραχή της εκλεκτικότητας ή της διαπερατότητας του σπειραματικού φραγμού. Κλινικά, η λευκωματουρία έχει ιδιαίτερη σημασία στην ανίχνευση πρώιμης νεφρικής βλάβης, ιδίως σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση και χρόνια νεφρική νόσο (Beernink et al., 2025).

Η σημασία της λευκωματουρίας δεν είναι μόνο διαγνωστική αλλά και προγνωστική. Αυξημένα επίπεδα λευκωματίνης στα ούρα σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο εξέλιξης της χρόνιας νεφρικής νόσου, καθώς και με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Για τον λόγο αυτό, η λευκωματουρία χρησιμοποιείται ευρέως τόσο στη διάγνωση και τη σταδιοποίηση της χρόνιας νεφρικής νόσου όσο και στην παρακολούθηση της πορείας της και της ανταπόκρισης σε θεραπευτικές παρεμβάσεις (Verma et al., 2024).

Η λευκωματουρία ταξινομείται συνήθως με βάση την ποσότητα λευκωματίνης που αποβάλλεται στα ούρα. Σύμφωνα με την ταξινόμηση KDIGO, οι κατηγορίες διακρίνονται σε A1, A2 και A3. Η κατηγορία A1 αντιστοιχεί σε φυσιολογική ή ήπια αυξημένη λευκωματουρία, η A2 σε μέτρια αυξημένη και η A3 σε σοβαρά αυξημένη λευκωματουρία (KDIGO CKD Work Group, 2024).

### **2.3.2 Πρωτεϊνουρία**

Η πρωτεϊνουρία αναφέρεται στην παρουσία αυξημένης ποσότητας πρωτεϊνών στα ούρα και αποτελεί ευρύτερη έννοια από τη λευκωματουρία, καθώς περιλαμβάνει όχι μόνο λευκωματίνη, αλλά και άλλες πρωτεΐνες. Ανάλογα με τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό, η πρωτεϊνουρία μπορεί να είναι σπειραματικής, σωληναριακής ή σπανιότερα υπερπαραγωγικής προέλευσης. Η σπειραματική πρωτεϊνουρία σχετίζεται κυρίως με αυξημένη διαπερατότητα του σπειραματικού φραγμού διήθησης, ενώ η σωληναριακή

πρωτεϊνουρία αντανακλά διαταραχή της επαναρρόφησης πρωτεϊνών χαμηλού μοριακού βάρους στα εγγύς σωληνάρια (Guh, 2010).

Σε κλινικό επίπεδο, η πρωτεϊνουρία αποτελεί σημαντικό εύρημα, επειδή μπορεί να αντανακλά ευρύ φάσμα νεφρικών διαταραχών, από πρώιμη πειραματική βλάβη έως εγκατεστημένη χρόνια νεφρική νόσο. Η ποσοτική και ποιοτική αξιολόγηση της συμβάλλει στην εκτίμηση της βαρύτητας της νεφρικής βλάβης, στην παρακολούθηση της νόσου και στην αξιολόγηση της ανταπόκρισης σε θεραπευτικές παρεμβάσεις. (Guh, 2010).

Σε σύγκριση με τη λευκωματουρία, η πρωτεϊνουρία είναι λιγότερο ειδική για τη πειραματική βλάβη, επειδή περιλαμβάνει διαφορετικούς τύπους πρωτεϊνών και μπορεί να προκύπτει από διαφορετικούς μηχανισμούς. Για τον λόγο αυτό, η ερμηνεία της πρέπει να γίνεται σε συνδυασμό με το κλινικό ιστορικό, τη νεφρική λειτουργία, την ανάλυση ούρων και, όταν απαιτείται, ειδικότερες μετρήσεις όπως ο λόγος λευκωματίνης προς κρεατινίνη ούρων (uACR) ή η 24ωρη αποβολή πρωτεΐνης. (Guh, 2010; Provenzano et al., 2020).

### **2.3.3 Λόγος λευκωματίνης προς κρεατινίνη ούρων (uACR)**

Ο λόγος λευκωματίνης προς κρεατινίνη ούρων (urine albumin-to-creatinine ratio, uACR) αποτελεί σήμερα μια από τις πιο χρήσιμες και πρακτικές μεθόδους εκτίμησης της λευκωματουρίας. Η μέτρηση του σε τυχαίο δείγμα ούρων, κατά προτίμηση πρωινό, επιτρέπει την εκτίμηση της απέκκρισης λευκωματίνης χωρίς να απαιτείται 24ωρη συλλογή ούρων, η οποία είναι συχνά δυσχερής και επιρρεπής σε σφάλματα. Για τον λόγο αυτό, ο uACR έχει καθιερωθεί ως προτιμώμενη μέθοδος αρχικού ελέγχου και παρακολούθηση της λευκωματουρίας (Beernink et al., 2025)

Η 24ωρη συλλογή ούρων μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την άμεση ποσοτική εκτίμηση της ημερήσιας αποβολής λευκωματίνης ή συνολικής πρωτεΐνης. Ωστόσο, η μέθοδος αυτή είναι πιο χρονοβόρα και περισσότερο επιρρεπής σε προαναλυτικά σφάλματα, κυρίως λόγω ατελούς ή λανθασμένης συλλογής του δείγματος. Λόγω αυτού, στην καθημερινή κλινική πράξη προτιμάται συχνά ο uACR σε τυχαίο, κατά προτίμηση πρωινό δείγμα ούρων, ενώ η 24ωρη συλλογή διατηρείται κυρίως για περιπτώσεις όπου απαιτείται ακριβέστερη ποσοτικοποίηση ή επιβεβαίωση σημαντικών ευρημάτων (Beernink et al., 2025).

Η κλινική αξία του uACR είναι ιδιαίτερα μεγάλη, επειδή συνδυάζει πρακτικότητα, καλή αναπαραγωγιμότητα και ισχυρή προγνωστική σημασία. Αυξημένες τιμές uACR

συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης της ΧΝΝ και καρδιαγγειακών συμβάντων, ακόμη και όταν ο eGFR είναι σχετικά διατηρημένος. Γι' αυτό το λόγο, ο uACR δεν χρησιμοποιείται μόνο για την ανίχνευση νεφρικής βλάβης, αλλά και για τη διαστρωμάτωση κινδύνου και την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία (Beernink et al., 2025)

Παρά την αξία του, ο uACR μπορεί να επηρεαστεί από παροδικούς ή προαναλυτικούς παράγοντες, όπως έντονη σωματική άσκηση, πυρετός, λοίμωξη, αφυδάτωση ή ακατάλληλη συλλογή δείγματος. Για τον λόγο αυτό, παθολογικά ευρήματα πρέπει να επιβεβαιώνονται με επαναληπτικές μετρήσεις, ιδιαίτερα όταν πρόκειται να χρησιμοποιηθούν για διάγνωση, σταδιοποίηση ή παρακολούθηση της ΧΝΝ (Beernink et al., 2025).

### **2.3.4 Κλινική σημασία των δεικτών λευκωματουρίας και πρωτεϊνουρίας**

Η λευκωματουρία, η πρωτεϊνουρία και ο uACR καταλαμβάνουν κεντρική θέση στη σύγχρονη νεφρολογική αξιολόγηση, καθώς λειτουργούν ως δείκτες όχι μόνο της παρουσίας, αλλά και της βαρύτητας της νεφρικής βλάβης. Η συνδυαστική αξιολόγηση τους με τον eGFR επιτρέπει πιο ολοκληρωμένη εκτίμηση της νεφρικής κατάστασης σε σχέση με τη χρήση ενός μόνο δείκτη. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό, επειδή ένας ασθενής μπορεί να εμφανίζει παθολογική λευκωματουρία με σχετικά διατηρημένο GFR ή, αντίστροφα, μειωμένο GFR χωρίς έντονη λευκωματουρία, ανάλογα με το είδος της υποκείμενης νόσου (Provenzano et al., 2020).

Συνεπώς, οι δείκτες λευκωματουρίας και πρωτεϊνουρίας δεν πρέπει να θεωρούνται απλώς συμπληρωματικά ευρήματα της γενικής εξέτασης ούρων, αλλά ουσιώδη εργαλεία για τη διάγνωση, τη σταδιοποίηση, την πρόγνωση και την παρακολούθηση της νεφρικής νόσου. Η θέση τους στη σύγχρονη κλινική πράξη είναι πλέον καθιερωμένη και λειτουργεί ως γέφυρα ανάμεσα στους παραδοσιακούς δείκτες νεφρικής λειτουργίας και στους νεότερους βιοδείκτες νεφρικής βλάβης (Beernink et al., 2025).

Οι κυριότεροι δείκτες λευκωματουρίας και πρωτεϊνουρίας διαφέρουν ως προς το τι ακριβώς μετρούν, ποιον παθοφυσιολογικό μηχανισμό αντανακλούν και ποια είναι η κλινική τους χρησιμότητα. Τα βασικά χαρακτηριστικά τους συνοψίζονται στον Πίνακα 3.

**Πίνακας 3: Βασικοί δείκτες και μέθοδοι αξιολόγησης της λευκωματουρίας και της πρωτεϊνουρίας**

| Δείκτης                                           | Τι αξιολογεί                                                   | Κλινική<br>χρησιμότητα                                                               | Περιορισμοί                                                             |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Λευκωματουρία                                     | Αυξημένη<br>αποβολή<br>λευκωματίνης<br>στα ούρα                | Πρώιμος δείκτης<br>σπειραματικής<br>βλάβης και<br>προγνωστικός<br>δείκτης στη<br>ΧΝΝ | Μπορεί να<br>επηρεαστεί από<br>παροδικούς<br>παράγοντες                 |
| Πρωτεϊνουρία                                      | Αυξημένη<br>αποβολή<br>συνολικών<br>πρωτεϊνών<br>στα ούρα      | Εκτίμηση<br>νεφρικής βλάβης<br>και βαρύτητας<br>πρωτεϊνικής<br>απώλειας              | Λιγότερο<br>ειδική από τη<br>λευκωματουρία                              |
| Λόγος λευκωματίνη προς<br>κρεατινίνη ούρων (uACR) | Λευκωματίνη<br>ούρων σε<br>σχέση με την<br>κρεατινίνη<br>ούρων | Προτιμώμενη<br>μέθοδος αρχικού<br>ελέγχου και<br>παρακολούθησης<br>λευκωματουρίας,   | Χρειάζεται<br>επιβεβαίωση<br>αν το<br>αποτέλεσμα<br>είναι<br>παθολογικό |
| 24ωρη αποβολή<br>πρωτεΐνης ούρων                  | Συνολική<br>πρωτεΐνη που<br>αποβάλλεται<br>σε 24 ώρες          | Ακριβέστερη<br>ποσοτικοποίηση<br>σημαντικής<br>πρωτεϊνουρίας                         | Χρονοβόρα και<br>επιρρεπής σε<br>σφάλματα<br>συλλογής                   |
| 24ωρη αποβολή<br>λευκωματίνης                     | Συνολική<br>λευκωματίνη<br>που<br>αποβάλλεται<br>σε 24 ώρες    | Ποσοτική<br>εκτίμηση<br>λευκωματουρίας<br>σε ειδικές<br>περιπτώσεις                  | Χρονοβόρα<br>μέθοδος και<br>εξαρτάται από<br>σωστή<br>συλλογή<br>24ώρου |



## 2.4 Νεότεροι βιοδείκτες νεφρικής βλάβης

Η ανάγκη για νεότερους βιοδείκτες νεφρικής βλάβης προέκυψε από τους περιορισμούς των παραδοσιακών δεικτών, κυρίως της κρεατινίνης ορού και του eGFR. Οι δείκτες αυτοί αντανακλούν κυρίως τη συνολική λειτουργική ικανότητα των νεφρών, αλλά συχνά μεταβάλλονται καθυστερημένα σε σχέση με την εγκατάσταση της δομικής ή κυτταρικής βλάβης. Αντίθετα, οι νεότεροι βιοδείκτες στοχεύουν στην ανίχνευση σωληναριακής, ισχαιμικής ή φλεγμονώδους βλάβης σε πρώιμο στάδιο, γεγονός που μπορεί να συμβάλει στην έγκαιρη διάγνωση, στην προγνωστική εκτίμηση και στη βελτίωση της κλινικής διαχείρισης, ιδιαίτερα στην ONB (Pan et al., 2022).

Στους νεότερους βιοδείκτες περιλαμβάνονται δείκτες, όπως η ουδετεροφιλική λιποκαλίνη σχετιζόμενη με τη ζελατινάση (NGAL), το μόριο νεφρικής βλάβης-1 (KIM-1), η ιντερλευκίνη-18 (IL-18), η L-FABP, η NAG και η cystatin C. Οι δείκτες αυτοί έχουν διευρύνει τη δυνατότητα πρώιμης ανίχνευσης και καλύτερου χαρακτηρισμού της νεφρικής βλάβης, ωστόσο η κλινική τους εφαρμογή διαφέρει σημαντικά. Ορισμένοι χρησιμοποιούνται κυρίως ερευνητικά ή συμπληρωματικά, ενώ άλλοι όπως η cystatin C, έχουν ενταχθεί περισσότερο στην αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας σε ειδικές περιπτώσεις (Pan et al., 2022).

### 2.4.1 Cystatin C

Η cystatin C είναι μια πρωτεΐνη μικρού μοριακού βάρους, η οποία παράγεται με σχετικά σταθερό ρυθμό από όλα τα εμπύρνηνα κύτταρα του οργανισμού. Διηθείται ελεύθερα από το σπείραμα και στη συνέχεια επαναρροφάται και καταβολίζεται σχεδόν πλήρως στα εγγύς σωληναριακά κύτταρα, χωρίς να επιστρέφει σε σημαντικό βαθμό στην κυκλοφορία. Για τον λόγο αυτό, η συγκέντρωση της στον ορό χρησιμοποιείται ως εναλλακτικός ή συμπληρωματικός δείκτης εκτίμησης του GFR (Gembillo et al., 202).

Σε σύγκριση με την κρεατινίνη, η cystatin C επηρεάζεται λιγότερο από τη μυϊκή μάζα, γεγονός που την καθιστά χρήσιμη σε ασθενείς στους οποίους η κρεατινίνη μπορεί να υποεκτιμήσει ή να υπερεκτιμήσει τη νεφρική λειτουργία. Τέτοιες περιπτώσεις περιλαμβάνουν ηλικιωμένους, άτομα με χαμηλή ή πολύ αυξημένη μυϊκή μάζα και ασθενείς με χρόνια νοσήματα. Η ενσωμάτωση της σε εξισώσεις εκτίμησης του GFR μπορεί να βελτιώσει την ακρίβεια της αξιολόγησης της νεφρικής λειτουργίας (Gembillo et al., 202).

Παρά τα πλεονεκτήματα της, η cystatin C δεν αποτελεί ειδικό δείκτη κυτταρικής ή σωληναριακής βλάβης. Παράγοντες όπως η φλεγμονή, η θυρεοειδική λειτουργία και ορισμένες συστηματικές καταστάσεις μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδα της. Επομένως, η κλινική της ερμηνεία πρέπει να γίνεται σε συνδυασμό με τον eGFR, την κρεατινίνη, τη λευκωματουρία και το συνολικό κλινικό πλαίσιο. Παράλληλα, έχει μελετηθεί και ως πρώιμος δείκτης σε οξεία νεφρική βλάβη, αν και η θέση της παραμένει περισσότερο εδραιωμένη ως δείκτης λειτουργίας παρά ως ειδικός δείκτης κυτταρικής βλάβης (Gembillo et al., 2025).

#### **2.4.2 NGAL**

Η ουδετεροφιλική λιποκαλίνη σχετιζόμενη με τη ζελατινάση (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL) είναι ένας από τους πιο μελετημένους νεότερους βιοδείκτες οξείας νεφρικής βλάβης. Παράγεται από επιθηλιακά κύτταρα των σωληναρίων μετά από ισχαιμικό ή τοξικό τραυματισμό, ενώ μπορεί να ανιχνευθεί τόσο στον ορό όσο και στα ούρα. Ένα από τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα της είναι ότι αυξάνεται πρώιμα μετά από νεφρική βλάβη, πριν από την άνοδο της κρεατινίνης ορού (Edelstein, 2008; Devarajan, 2011).

Η NGAL έχει μελετηθεί ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ONB μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, χορήγηση σκιαγραφικών μέσων, σήψη και άλλες μορφές οξείας σωληναριακής βλάβης. Η πρώιμη αύξηση της την καθιστά χρήσιμη για την έγκαιρη αναγνώριση κυτταρικού stress ή τραυματισμού των σωληναριακών κυττάρων, σε στάδια κατά τα οποία οι παραδοσιακοί δείκτες μπορεί να μην έχουν ακόμη μεταβληθεί σημαντικά (Devarajan, 2011).

Ωστόσο, παρά την υψηλή της ευαισθησία, η ειδικότητα της δεν είναι πάντα ιδανική, επειδή μπορεί να επηρεαστεί και από φλεγμονώδεις καταστάσεις ή από μη νεφρικές πηγές παραγωγής. Επομένως, η κλινική της ερμηνεία πρέπει να γίνεται προσεκτικά και πάντοτε σε συνδυασμό με το υπόλοιπο κλινικό πλαίσιο (Pan et al., 2022; Devarajan, 2011).

#### **2.4.3 KIM-1**

Η kidney injury molecule-1 (KIM-1) είναι μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη, η οποία εκφράζεται σε πολύ χαμηλά επίπεδα στο φυσιολογικό νεφρό, αλλά αυξάνεται σημαντικά

μετά από βλάβη των επιθηλιακών κυττάρων του εγγύς σωληναρίου. Η παρουσία της στα ούρα αντανακλά κυρίως σωληναριακή βλάβη και έχει συσχετιστεί τόσο με οξεία νεφρική βλάβη όσο και με χρόνιες μορφές νεφρικής βλάβης (Devarajan, 2011; Fufaa et al., 2015).

Η KIM-1 θεωρείται ιδιαίτερα χρήσιμη στην αναγνώριση τραυματισμού του εγγύς σωληναρίου, επειδή η έκφραση της αυξάνεται μετά από ισχαιμική ή τοξική βλάβη. Παρέχει πληροφορίες για την κυτταρική βλάβη του σωληναριακού επιθηλίου και για αυτό έχει μελετηθεί ως πρώιμος δείκτης οξείας σωληναριακής βλάβης, αλλά και ως πιθανός δείκτης εξέλιξης σε χρόνιες νεφρικές παθήσεις (Fufaa et al., 2015).

Παρά τη σημαντική ερευνητική της αξία, η χρήση της KIM-1 στην καθημερινή κλινική πράξη παραμένει περιορισμένη. Η ερμηνεία της απαιτεί συσχέτιση με το κλινικό πλαίσιο και με άλλους βιοδείκτες, καθώς δεν αποτελεί αυτόνομο διαγνωστικό εργαλείο. Επομένως, η KIM-1 θεωρείται περισσότερο συμπληρωματικός δείκτης σωληναριακής βλάβης, με ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την πρόιμη ανίχνευση και την προγνωστική αξιολόγηση της νεφρικής νόσου (Devarajan, 2011; Fufaa et al., 2015).

#### **2.4.4 IL-18**

Η ιντερλευκίνη-18 (IL-18) είναι προφλεγμονώδης κυτταροκίνη, που έχει μελετηθεί ως δείκτης ισχαιμικής και φλεγμονώδους νεφρικής βλάβης. Στους νεφρούς, η IL-18 σχετίζεται κυρίως με ενεργοποίηση φλεγμονωδών μηχανισμών και μπορεί να ανιχνευθεί στα ούρα μετά από βλάβη των σωληναριακών επιθηλιακών κυττάρων (Pan et al., 2022; Edelstein, 2008).

Η IL-18 έχει μελετηθεί κυρίως στην ONB, ιδίως σε περιπτώσεις ισχαιμικής βλάβης, σήψης και άλλων καταστάσεων που συνοδεύονται από έντονη φλεγμονώδη απόκριση. Η αύξηση της στα ούρα μπορεί να παρέχει πληροφορίες για τη φλεγμονώδη συνιστώσα της νεφρικής βλάβης και να συμβάλλει συμπληρωματικά στην πρόιμη αναγνώριση ασθενών με αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας (Pan et al., 2022).

Ωστόσο, η ειδικότητα της IL-18 είναι περιορισμένη, καθώς τα επίπεδα της μπορεί να επηρεάζονται και από άλλες φλεγμονώδεις καταστάσεις. Επομένως, η διαγνωστική της αξία είναι μεγαλύτερη όταν αξιολογείται μαζί με άλλους βιοδείκτες σωληναριακής βλάβης και όχι ως μεμονωμένο εύρημα (Devarajan, 2011; Pan et al., 2022).

#### 2.4.5 Άλλοι νεότεροι δείκτες σωληναριακής βλάβης

Εκτός από τους παραπάνω βιοδείκτες, στη βιβλιογραφία έχουν μελετηθεί και άλλοι που σχετίζονται κυρίως με σωληναριακή βλάβη, ισχαιμικό stress ή διαταραχή της επαναρροφητικής λειτουργίας των εγγύς σωληναρίων. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται η L-FABP, η NAG, η  $\beta 2$ -μικροσφαιρίνη και η  $\alpha 1$ -μικροσφαιρίνη.

Η N-acetyl- $\beta$ -glucosaminidase (NAG) είναι λυσοσωμικό ένζυμο των επιθηλιακών κυττάρων του εγγύς σωληναρίου. Η αυξημένη απέκκριση της στα ούρα αντανakλά τραυματισμό ή δυσλειτουργία των σωληναριακών κυττάρων και έχει χρησιμοποιηθεί ως δείκτης σωληναριακής βλάβης σε διάφορες νεφρικές παθήσεις. Επειδή πρόκειται για ένζυμο μεγάλου μοριακού βάρους, η παρουσία του στα ούρα δεν οφείλεται σε ελεύθερη σπειραματική διήθηση, αλλά κυρίως σε σωληναριακή κυτταρική αποδέσμευση (Fufaa et al., 2015).

Η liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP) είναι πρωτεΐνη που εκφράζεται κυρίως στα κύτταρα του εγγύς σωληναρίου και έχει συσχετιστεί με σωληναριακό stress, ισχαιμία και οξειδωτικό στρες. Η αυξημένη απέκκριση της στα ούρα μπορεί να αντανakλά πρώιμες μεταβολές στο σωληναριακό επιθήλιο, πριν από την εμφανή λειτουργική έκπτωση. Για αυτό έχει μελετηθεί ως δείκτης πρώιμης νεφρικής βλάβης, ιδιαίτερα σε καταστάσεις ONB, αλλά και σε χρόνιες νεφρικές νόσου όπου υπάρχει προοδευτική σωληναριακή συμμετοχή (Noiri et al., 2009).

Η  $\beta 2$ -μικροσφαιρίνη και η  $\alpha 1$ -μικροσφαιρίνη είναι πρωτεΐνες χαμηλού μοριακού βάρους, οι οποίες φυσιολογικά διηθούνται στο σπείραμα και επαναρροφώνται σχεδόν πλήρως στα εγγύς σωληναριακά κύτταρα. Η αυξημένη παρουσία τους στα ούρα μπορεί να υποδηλώνει διαταραχή της σωληναριακής επαναρρόφησης και, επομένως, εγγύς σωληναριακή δυσλειτουργία. Οι δείκτες αυτοί είναι ιδιαίτερα χρήσιμοι για την αξιολόγηση σωληναριακής συμμετοχής, καθώς διαφοροποιούνται από δείκτες που αντανakλούν κυρίως σπειραματική βλάβη, όπως η λευκωματουρία (Guder & Hofmann, 2008).

#### 2.4.6 Συνολική αποτίμηση των νεότερων βιοδεικτών

Οι νεότεροι βιοδείκτες νεφρικής βλάβης δεν αντικαθιστούν τους παραδοσιακούς δείκτες, αλλά λειτουργούν συμπληρωματικά προς αυτούς, προσφέροντας πληροφορίες για πρώιμη κυτταρική ή δομική βλάβη πριν από την εμφανή μεταβολή της κρεατινίνης ορού ή του

eGFR. Η μεγαλύτερη αξία τους εντοπίζεται κυρίως στην οξεία νεφρική βλάβη και σε καταστάσεις όπου η πρόωγη αναγνώριση σωληναριακού τραυματισμού μπορεί να επηρεάσει την πρόγνωση ή τη θεραπευτική στρατηγική. Παράλληλα, ορισμένοι από αυτούς έχουν μελετηθεί και στη χρόνια νεφρική νόσο, κυρίως ως δείκτες σωληναριακής συμμετοχής ή εξέλιξης της βλάβης (Devarajan, 2011).

Παρά το σημαντικό ερευνητικό και διαγνωστικό ενδιαφέρον των νεότερων βιοδεικτών, η ευρεία κλινική εφαρμογή τους εξακολουθεί να περιορίζεται από ζητήματα τυποποίησης, διαθεσιμότητας, κόστους και ερμηνείας. Επιπλέον, αρκετοί επηρεάζονται από μη νεφρικούς παράγοντες ή από συνυπάρχουσες φλεγμονώδεις και συστηματικές καταστάσεις, περιορίζοντας έτσι την ειδικότητα τους ως αυτόνομα διαγνωστικά εργαλεία. Συνεπώς, η σύγχρονη προσέγγιση δε βασίζεται στην αντικατάσταση των παραδοσιακών δεικτών, αλλά στη συνδυαστική χρήση δεικτών λειτουργίας και βλάβης, με στόχο την πιο ολοκληρωμένη, έγκαιρη και κλινικά χρήσιμη αξιολόγηση της νεφρικής κατάστασης (Devarajan, 2011).

Οι βασικοί νεότεροι βιοδείκτες νεφρικής βλάβης που παρουσιάστηκαν στην παρούσα ενότητα διαφέρουν ως προς την προέλευση, τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό που αντανακλούν και την κλινική εφαρμογή τους. Τα κύρια χαρακτηριστικά τους συνοψίζονται στον Πίνακα 4.

**Πίνακας 4: Νεότεροι βιοδείκτες νεφρικής βλάβης και η κύρια κλινική σημασία τους**

| <b>Δείκτης</b> | <b>Κύρια πηγή</b>    | <b>Τι αντανακλά</b>                              | <b>Κλινική σημασία</b>                               |
|----------------|----------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Cystatin C     | Εμπύρηνα κύτταρα     | Εκτίμηση GFR                                     | Συμπληρωματικός δείκτης νεφρικής λειτουργίας         |
| NGAL           | Σωληναριακά κύτταρα  | Πρόωμη ανίχνευση ONB, κυρίως σωληναριακής βλάβης | Αυξάνεται πρόωγα, πριν από την άνοδο της κρεατινίνης |
| KIM-1          | Εγγύς σωληνάριο      | Βλάβη σωληναριακού επιθηλίου                     | Δείκτης ισχαιμικής/τοξικής βλάβης                    |
| IL-18          | Φλεγμονώδης απόκριση | Φλεγμονώδης σωληναριακή βλάβη                    | Συμπληρωματικός δείκτης ONB                          |

| Δείκτης            | Κύρια πηγή                       | Τι αντανακλά                         | Κλινική σημασία                             |
|--------------------|----------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------|
| NAG                | Λυσοσώματα εγγύς σωληναρίου      | Κυτταρική σωληναριακή βλάβη          | Δείκτης σωληναριακού τραυματισμού           |
| L – FABP           | Εγγύς σωληνάριο                  | Ισχαιμικό/ οξειδωτικό stress         | Πρώιμη εκτίμηση σωληναριακού stress και ONB |
| A1 - μικροσφαιρίνη | Πρωτεΐνη χαμηλού μοριακού βάρους | Διαταραχή σωληναριακής επαναρρόφησης | Δείκτης εγγύς σωληναριακής δυσλειτουργίας   |
| B2- μικροσφαιρίνη  | Πρωτεΐνη χαμηλού μοριακού βάρους | Διαταραχή σωληναριακής επαναρρόφησης | Δείκτης εγγύς σωληναριακής δυσλειτουργίας   |

## 2.5 Βιοδείκτες στην οξεία και χρόνια νεφρική νόσο

Η κλινική αξία των νεφρικών βιοδεικτών διαφοροποιείται ανάλογα με το αν η υποκείμενη παθολογική κατάσταση είναι οξεία ή χρόνια. Στην οξεία νεφρική βλάβη, το ζητούμενο είναι η όσο το δυνατόν γρηγορότερη ανίχνευση της βλάβης, πριν εγκατασταθεί εμφανής λειτουργική έκπτωση. Αντίθετα, στη χρόνια νεφρική νόσο, ιδιαίτερη σημασία έχει η μακροχρόνια εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας, η παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου και η πρόγνωση του κινδύνου επιδείνωσης και καρδιαγγειακών επιπλοκών (Iatridi et al., 2025).

Στην οξεία νεφρική βλάβη οι παραδοσιακοί δείκτες, όπως η κρεατινίνη ορού και η διούρηση, αποτελούν βασικά διαγνωστικά κριτήρια, αλλά συχνά μεταβάλλονται καθυστερημένα σε σχέση με την εγκατάσταση της κυτταρικής βλάβης. Για το λόγο αυτό, νεότεροι βιοδείκτες, όπως η NGAL, η NAG και η KIM-1 έχουν μελετηθεί ως πρώιμοι δείκτες σωληναριακού τραυματισμού, ισχαιμικού stress ή φλεγμονώδους απόκρισης. Η χρήση τους μπορεί να προσφέρει συμπληρωματικές πληροφορίες για την έγκαιρη αναγνώριση ασθενών υψηλού κινδύνου, χωρίς όμως να αντικαθιστά την κλινική αξιολόγηση και τα καθιερωμένα εργαστηριακά κριτήρια (Devarajan, 2011).

Στη χρόνια νεφρική νόσο, η αξιολόγηση στηρίζεται κυρίως σε δείκτες που επιτρέπουν μακροχρόνια αποτίμηση της λειτουργίας και της βλάβης. Οι δυο πιο καθιερωμένοι άξονες είναι ο eGFR και η λευκωματουρία, οι οποίοι χρησιμοποιούνται από τις κατευθυντήριες οδηγίες KDIGO για τη διάγνωση, τη σταδιοποίηση και τη διαστρωμάτωση κινδύνου της ΧΝΝ. Ο συνδυασμός αυτών των δύο παραμέτρων έχει μεγαλύτερη προγνωστική αξία από τον καθένα ξεχωριστά, καθώς ο eGFR αντανακλά κυρίως τη λειτουργική ικανότητα του νεφρού, ενώ η λευκωματουρία παρέχει πληροφορίες για την παρουσία δομικής βλάβης και για τον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου (Iatridi et al., 2025). Σε ειδικές περιπτώσεις, η cystatin C μπορεί να προσφέρει ακριβέστερη εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας σε ορισμένους ασθενείς και να βελτιώσει τη διαστρωμάτωση κινδύνου όταν χρησιμοποιείται μαζί με την κρεατινίνη (Gembillo et al., 2025; KDIGO CKD Work Group, 2024).

Συνολικά, η επιλογή και η ερμηνεία των βιοδεικτών πρέπει να προσαρμόζονται στο κλινικό πλαίσιο. Στην οξεία νεφρική βλάβη δίνεται μεγαλύτερη έμφαση στην πρώιμη ανίχνευση της βλάβης, ενώ στη χρόνια νεφρική νόσο προτεραιότητα έχει η σταδιοποίηση, η πρόγνωση και η μακροχρόνια παρακολούθηση. Επομένως, η συνδυαστική χρήση δεικτών λειτουργίας και βλάβης μπορεί να συμβάλλει σε πιο ολοκληρωμένη αξιολόγηση της νεφρικής κατάστασης.

## **2.6 Περιορισμοί και συνδυαστική αξιολόγηση των νεφρικών βιοδεικτών**

Η αξιολόγηση των νεφρικών βιοδεικτών δεν μπορεί να βασίζεται αποκλειστικά σε μια μεμονωμένη μέτρηση ή σε έναν μόνο δείκτη, καθώς κάθε βιοδείκτης αντανακλά διαφορετική πτυχή της νεφρικής παθοφυσιολογίας. Οι παραδοσιακοί δείκτες, όπως η κρεατινίνη, η ουρία και ο eGFR, παρέχουν κυρίως πληροφορίες για τη συνολική λειτουργική ικανότητα των νεφρών, ενώ δείκτες όπως η λευκωματουρία, η NGAL, η KIM-1, η IL-18 και η L-FABP αντανακλούν περισσότερο δομική, σωληναριακή ή φλεγμονώδη βλάβη. (Pan et al., 2022).

Παρά τη μεγάλη κλινική αξία και την ευρεία διαθεσιμότητα τους, οι παραδοσιακοί δείκτες εμφανίζουν μειωμένη ευαισθησία στην πρώιμη φάση της νεφρικής βλάβης και συχνά μεταβάλλονται αφού έχει ήδη εγκατασταθεί σημαντική λειτουργική ή δομική διαταραχή. Αντίθετα, οι νεότεροι βιοδείκτες μπορούν να συμβάλλουν στην πρώιμη ανίχνευση

κυτταρικής βλάβης, ιδιαίτερα στην οξεία νεφρική βλάβη, αλλά η ευρεία εφαρμογή τους περιορίζεται από ζητήματα τυποποίησης, διαθεσιμότητας, κόστους και ερμηνείας των αποτελεσμάτων (Pan et al., 2022).

Η συγκριτική αξιολόγηση των βιοδεικτών δείχνει ότι οι δείκτες λειτουργίας και οι δείκτες βλάβης δεν πρέπει να αντιμετωπίζονται ως ανταγωνιστικοί αλλά ως συμπληρωματικοί. Οι δείκτες λειτουργίας είναι αναγκαίοι για τη συνολική αποτίμηση της νεφρικής απόδοσης, ενώ οι δείκτες βλάβης μπορούν να αποκαλύψουν πρώιμο τραυματισμό ή να προσφέρουν πληροφορίες για τον τύπο και τον εντοπισμό της βλάβης. Έτσι, η σύγχρονη τάση στη νεφρολογία είναι η πολυπαραμετρική προσέγγιση, κατά την οποία η διάγνωση, η πρόγνωση και η παρακολούθηση βασίζονται σε συνδυαστική ερμηνεία πολλών δεικτών και όχι σε ένα μόνο εργαστηριακό εύρημα (Ostermann et al., 2024).



## Κεφάλαιο 3: Ανάλυση ούρων στην αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας

### 3.1 Τα ούρα ως βιολογικό δείγμα

Τα ούρα αποτελούν ένα από τα πιο χρήσιμα και ευρέως χρησιμοποιούμενα βιολογικά δείγματα στην κλινική εργαστηριακή πράξη. Η συλλογή τους είναι μη επεμβατική, σχετικά εύκολη και χαμηλού κόστους, γεγονός που τα καθιστά ιδιαίτερα κατάλληλα τόσο για αρχικό έλεγχο όσο και για επαναλαμβανόμενη παρακολούθηση ασθενών. Στο πεδίο της νεφρολογίας, η σημασία τους είναι ακόμη μεγαλύτερη, καθώς μπορούν να αποτυπώσουν μεταβολές που σχετίζονται άμεσα με τη σπειραματική λειτουργία, τη σωληναριακή ακεραιότητα και τη φλεγμονώδη ή ισχαιμική βλάβη του νεφρικού παρεγχύματος (Lu et al., 2025; Gaggar & Raju, 2024).

Η ανάλυση ούρων παρέχει πληροφορίες τόσο για φυσικά και χημικά χαρακτηριστικά, όπως το χρώμα και το ειδικό βάρος, όσο και για χημικές παραμέτρους, όπως η παρουσία γλυκόζης και πρωτεϊνών. Επιπλέον, η μικροσκοπική εξέταση του ιζήματος μπορεί να αναδείξει στοιχεία που δε γίνονται αντιληπτά από τις απλές χημικές δοκιμασίες, όπως κύλινδροι, επιθηλιακά κύτταρα και λευκοκύτταρα. (Cavanaugh & Perazella, 2025; Gaggar & Raju, 2024).

Παρά τα σημαντικά πλεονεκτήματά τους, τα ούρα ως βιολογικό δείγμα παρουσιάζουν και περιορισμούς. Η σύστασή τους μπορεί να επηρεάζεται από το χρόνο συλλογής, την ενυδάτωση, τη διατροφή, τη φυσική δραστηριότητα, τη φαρμακευτική αγωγή και τον τρόπο αποθήκευσης και μεταφοράς του δείγματος. Για τον λόγο αυτό, η σωστή προαναλυτική διαχείριση και η ορθή ερμηνεία των ευρημάτων είναι απαραίτητες προϋποθέσεις για την αξιοπιστία της ανάλυσης (Gaggar & Raju, 2024; Parikh et al., 2025).

Συνολικά, τα ούρα αποτελούν δείγμα ιδιαίτερης διαγνωστικής αξίας στην αξιολόγηση της νεφρικής νόσου, επειδή επιτρέπουν τη μη επεμβατική εκτίμηση τόσο της λειτουργίας όσο και της βλάβης του νεφρού. Η ανάλυσή τους παραμένει διαχρονικά σημαντική, ακόμη και στη σύγχρονη εποχή των νεότερων βιοδεικτών, καθώς προσφέρει άμεσες, πρακτικές και συχνά παθοφυσιολογικά ουσιαστικές πληροφορίες για την κατάσταση του ουροποιητικού συστήματος (Cavanaugh & Perazella, 2025; Lu et al., 2025; Chen et al., 2019)

## 3.2 Φυσικά χαρακτηριστικά των ούρων

Η φυσική εξέταση των ούρων αποτελεί το πρώτο στάδιο της εργαστηριακής τους αξιολόγησης και περιλαμβάνει παραμέτρους όπως ο όγκος, το χρώμα, η διαύγεια ή θολερότητα, η οσμή, το ειδικό βάρος και η συγκέντρωση των ούρων. Παρότι οι παράμετροι αυτές φαίνονται απλές, μπορούν να προσφέρουν σημαντικές ενδείξεις για την κατάσταση ενυδάτωσης, τη νεφρική ικανότητα συμπύκνωσης και αραίωσης, καθώς και για πιθανές νεφρικές ή ουρολογικές διαταραχές. Η φυσική εξέταση αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της γενικής εξέτασης ούρων και αποκτά μεγαλύτερη διαγνωστική αξία όταν ερμηνεύεται σε συνδυασμό με τη χημική και μικροσκοπική ανάλυση (Simerville et al., 2005).

### 3.2.1 Χρώμα και διαύγεια

Το φυσιολογικό χρώμα των ούρων κυμαίνεται από ανοιχτό κίτρινο έως κεχριμπαρένιο και εξαρτάται κυρίως από τη συγκέντρωση των ουροχρωμάτων και από το βαθμό ενυδάτωσης. Πιο σκούρα ούρα μπορεί να παρατηρηθούν σε αφυδάτωση ή αυξημένη συγκέντρωση διαλυμένων ουσιών, ενώ πολύ ανοιχτόχρωμα ούρα σχετίζονται με αυξημένη πρόσληψη υγρών ή με καταστάσεις μειωμένης ικανότητας συμπύκνωσης. Παθολογικές χρωματικές αλλοιώσεις, όπως ερυθρό ή καστανό χρώμα, μπορεί να σχετίζονται με αιματουρία, αιμοσφαιρινουρία, μυοσφαιρινουρία ή και εξωγενείς παράγοντες, όπως τροφές και φάρμακα (Gounden et al., 2024).

Η διαύγεια των ούρων αξιολογείται μακροσκοπικά σε νωπό δείγμα. Φυσιολογικά, τα ούρα συνήθως είναι διαυγή, ενώ θολερότητα μπορεί να οφείλεται σε κύτταρα, μικροοργανισμούς, βλέννη, κρυστάλλους ή αυξημένη ποσότητα πρωτεϊνών. Η θολερότητα δεν είναι ειδικό εύρημα, αλλά μπορεί να προσφέρει χρήσιμες πρώτες ενδείξεις για λοίμωξη, κρυσταλλουρία ή αυξημένο κυτταρικό φορτίο στο ίζημα (Simerville et al., 2005; Σκορίλας, 2020).

### 3.2.2 Οσμή

Η οσμή των ούρων είναι συνήθως ήπια και χαρακτηριστική. Μεταβολές στην οσμή μπορεί να σχετίζονται με τη συγκέντρωση των ούρων, τη διατροφή, τη λήψη φαρμάκων και το

χρόνο παραμονής του δείγματος πριν από την ανάλυση. Ωστόσο, η οσμή έχει περιορισμένη ειδικότητα και συνεπώς, χρησιμοποιείται μόνο ως συμπληρωματική παρατήρηση και όχι ως αυτόνομο διαγνωστικό εύρημα (Simerville et al., 2005).

### **3.2.3 Όγκος ούρων**

Ο όγκος των ούρων αποτελεί βασική παράμετρο της νεφρικής αξιολόγησης, καθώς αντανακλά την ικανότητα των νεφρών να ρυθμίζουν την αποβολή ύδατος και τη διατήρηση της υδατικής ισορροπίας. Η ημερήσια διούρηση επηρεάζεται από την πρόληψη υγρών, τη νεφρική λειτουργία, την ορμονική ρύθμιση και τις μεταβολικές ή παθολογικές καταστάσεις που ακολουθούν. Η πολυουρία, η олиγουρία και η ανουρία αποτελούν κλινικά σημαντικές μεταβολές που μπορεί να αντανакλούν διαταραχές στην αιμάτωση των νεφρών, στη σωληναριακή λειτουργία ή στη δράση της αντιδιουρητικής ορμόνης. Αν και ο ακριβής όγκος εκτιμάται καλύτερα σε συλλογή 24ώρου ή σε συστηματική παρακολούθηση διούρησης, η συνολική εκτίμηση του παραμένει σημαντική παράμετρος στη γενική αξιολόγηση της νεφρικής κατάστασης.

### **3.2.4 Ειδικό βάρος και ωσμωτικότητα/συγκέντρωση ούρων**

Το ειδικό βάρος των ούρων εκφράζει τη σχετική πυκνότητα τους σε σύγκριση με το νερό και χρησιμοποιείται ως πρακτικός δείκτης της ικανότητας των νεφρών να συμπυκνώνουν ή να αραιώνουν τα ούρα. Χαμηλό ειδικό βάρος μπορεί να παρατηρηθεί σε αυξημένη πρόσληψη υγρών, διαταραχή της σωληναριακής λειτουργίας ή μειωμένη ανταπόκριση στην αντιδιουρητική ορμόνη. Αντίθετα, υψηλό ειδικό βάρος παρατηρείται συχνά σε αφυδάτωση ή σε αυξημένο φορτίο διαλυμένων ουσιών, όπως γλυκόζη ή πρωτεΐνες. Η ερμηνεία του επιτρέπει να γίνεται σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα και τα υπόλοιπα ευρήματα της γενικής εξέτασης ούρων. Σε διαβήτη insipidus ή σε μειωμένη σωληναριακή ικανότητα συμπύκνωσης, ενώ υψηλό ειδικό βάρος παρατηρείται συχνότερα σε αφυδάτωση ή σε αυξημένη παρουσία διαλυμένων ουσιών (Souza et al., 2015).

Η ωσμωτικότητα των ούρων αποτελεί ακριβέστερο δείκτη της πραγματικής συγκέντρωσης του δείγματος, ιδίως όταν υπάρχουν μεγάλες ποσότητες ουσιών όπως γλυκόζη ή πρωτεΐνες που μπορούν να επηρεάσουν τη σχετική πυκνότητα. Μεταβάλλεται ανάλογα με την κατάσταση ενυδάτωσης, τη δράση της αντιδιουρητικής ορμόνης και τη λειτουργική

ακεραιότητα των σωληναριακών μηχανισμών. Μειωμένη ικανότητα μεταβολής της ωσμωτικότητας μπορεί να υποδηλώνει σωληναριακή δυσλειτουργία, διαταραχή της μυελώδους ωσμωτικής βαθμίδας ή διαταραχές της ορμονικής ρύθμισης της υδατικής ισορροπίας (Souza et al., 2015).

### 3.2.5 Κλινική σημασία των φυσικών χαρακτηριστικών

Τα φυσικά χαρακτηριστικά των ούρων δεν αρκούν από μόνα τους για τη διάγνωση συγκεκριμένης νεφρικής νόσου, όμως αποτελούν πολύτιμο πρώτο επίπεδο αξιολόγησης. Το χρώμα, η διαύγεια, η οσμή, ο όγκος και το ειδικό βάρος μπορούν να κατευθύνουν τη διαγνωστική σκέψη προς διαταραχές της ενυδάτωσης, της σωληναριακής ικανότητας συμπύκνωσης, της παρουσίας αίματος ή λοίμωξης και της γενικότερης νεφρικής λειτουργίας. Η σωστή αξιολόγηση τους αποκτά ουσιαστική σημασία όταν εντάσσεται στο συνολικό πλαίσιο της γενικής εξέτασης ούρων και ερμηνεύεται σε συνδυασμό με τα χημικά και μικροσκοπικά ευρήματα (Souza et al., 2015).

**Πίνακας 5: Βασικά φυσικά χαρακτηριστικά των ούρων και ενδεικτική κλινική σημασία**

| Παράμετρος          | Φυσιολογικό /<br>συνήθης εικόνα      | Ενδεικτική κλινική σημασία<br>παθολογικής μεταβολής                                                                                                           |
|---------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Χρώμα               | Ανοιχτό κίτρινο έως<br>κεχριμπαρένιο | Σκούρα ούρα σε αφυδάτωση ή<br>αυξημένη συγκέντρωση<br>Ερυθρό ή καστανό χρώμα μπορεί<br>να παρατηρηθεί σε αιματουρία,<br>αιμοσφαιρινουρία ή<br>μυοσφαιρινουρία |
| Διαύγεια/θολερότητα | Συνήθως διαυγή σε<br>νωπό δείγμα     | Θολερότητα μπορεί να σχετίζεται<br>με κύτταρα, βακτήρια, βλέννη,<br>κρυστάλλους ή πρωτεΐνες                                                                   |
| Οσμή                | Ήπια χαρακτηριστική                  | Έντονη ή ασυνήθιστη οσμή μπορεί<br>να εμφανιστεί σε συγκεντρωμένα<br>ούρα, λοίμωξη, κετονουρία                                                                |

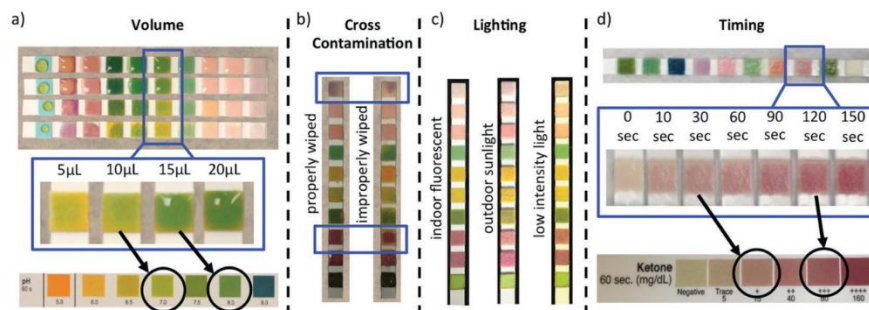
| Παράμετρος                        | Φυσιολογικό /<br>συνήθης εικόνα                                                | Ενδεικτική κλινική σημασία<br>παθολογικής μεταβολής                                                                                                                |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ειδικό βάρος                      | Αντανακλά το βαθμό<br>συγκέντρωσης των<br>ούρων                                | Χαμηλό ειδικό βάρος σε μειωμένη<br>ικανότητα συμπύκνωσης ή<br>αυξημένη πρόσληψη υγρών<br>υψηλό ειδικό βάρος σε αφυδάτωση<br>ή αυξημένο φορτίο διαλυμένων<br>ουσιών |
| Όγκος ούρων                       | Εξαρτάται από<br>πρόσληψη υγρών,<br>ορμονική ρύθμιση και<br>νεφρική λειτουργία | Πολυουρία, ολιγουρία ή ανουρία<br>μπορεί να υποδηλώνουν διαταραχές<br>στην ενυδάτωση, στη νεφρική<br>αιμάτωση, στη σωληναριακή<br>λειτουργία ή στη δράση της ADH   |
| Ωσμωτικότητα/συγκέντρωση<br>ούρων | Μεταβάλλεται<br>ανάλογα με την<br>ενυδάτωση και την<br>ADH                     | Μειωμένη ικανότητα συμπύκνωσης<br>ή αραίωσης μπορεί να σχετίζεται με<br>σωληναριακή δυσλειτουργία ή<br>διαταραχές της ορμονικής ρύθμισης                           |

Ο πίνακας 5 συνοψίζει τα βασικά φυσικά χαρακτηριστικά των ούρων και την ενδεικτική κλινική σημασία πιθανών παθολογικών μεταβολών τους. Παρότι οι παραπάνω παράμετροι δεν επαρκούν από μόνες τους για τη διάγνωση συγκεκριμένης νεφρικής νόσου, αποτελούν χρήσιμο πρώτο επίπεδο αξιολόγησης και αποκτούν ιδιαίτερη σημασία όταν συνδυάζονται με τη χημική και μικροσκοπική εξέταση των ούρων.

### 3.3 Χημική εξέταση ούρων

Η χημική εξέταση ούρων αποτελεί βασικό τμήμα της γενικής ανάλυσης και πραγματοποιείται συνήθως με τη χρήση αντιδραστηριακών ταινιών (dipsticks), οι οποίες επιτρέπουν ταχεία ημιποσοτική εκτίμηση πολλών παραμέτρων. Οι σημαντικότερες από αυτές είναι το pH, η πρωτεΐνη, η γλυκόζη, οι κετόνες, το αίμα, τα νιτρώδη, η λευκοκυτταρική εστεράση, η χολερυθρίνη και το ουροχολινογόνο. Η μέθοδος αυτή έχει το

πλεονέκτημα της ταχύτητας, της ευκολίας και του χαμηλού κόστους, όμως η σωστή ερμηνεία της απαιτεί γνώση των περιορισμών και των πιθανών ψευδώς θετικών ή ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων (Hitzeman et al., 2022).



Εικόνα 7: Αντιδραστηριακή ταινία ούρων για ημιποσοτική χημική αξιολόγηση παραμέτρων της γενικής εξέτασης ούρων (Προσαρμοσμένο από: Smith et al., 2016)

### 3.3.1 pH ούρων

Το pH των ούρων αντανακλά τη συγκέντρωση ιόντων υδρογόνου και παρέχει πληροφορίες για την οξοεβασική κατάσταση, τη διατροφή, τη νεφρική σωληναριακή λειτουργία και ορισμένες παθολογικές καταστάσεις. Φυσιολογικά, τα ούρα είναι συνήθως ελαφρώς όξινα, αν και το pH μπορεί να μεταβάλλεται σημαντικά ανάλογα με την πρόσληψη τροφής, τη μεταβολική κατάσταση και τη νεφρική προσαρμογή. Αλκαλικά ούρα μπορεί να παρατηρηθούν σε ουρολοιμώξεις ή σε ορισμένες μορφές νεφρικής σωληναριακής οξέωσης, ενώ πολύ όξινα ούρα μπορεί να σχετίζονται με μεταβολική οξέωση ή κετοξέωση (Hitzeman et al., 2022; Σκορίλας, 2020).

### 3.3.2 Πρωτεΐνη

Η ανίχνευση πρωτεΐνης στα ούρα αποτελεί μια από τις σημαντικότερες παραμέτρους της χημικής εξέτασης, επειδή μπορεί να υποδηλώνει νεφρική βλάβη. Οι αντιδραστηριακές ταινίες είναι ιδιαίτερα ευαίσθητες κυρίως στη λευκωματίνη, γεγονός που τις καθιστά χρήσιμο εργαλείο αρχικού ελέγχου για σπειραματική βλάβη, αλλά ενδέχεται να οδηγήσει σε υποεκτίμηση άλλων μορφών πρωτεϊνουρίας. Όταν το αποτέλεσμα είναι θετικό, απαιτείται περαιτέρω ποσοτικοποίηση, ιδίως με τον λόγο λευκωματίνης προς κρεατινίνη ούρων (uACR) ή με μετρήσεις συνολικής πρωτεΐνης ούρων. Ψευδώς θετικά αποτελέσματα

μπορεί να εμφανιστούν σε πολύ αλκαλικά ή πολύ συμπυκνωμένα ούρα (Hitzeman et al., 2022).

### **3.3.3 Γλυκόζη**

Η παρουσία γλυκόζης στα ούρα υποδηλώνει ότι η συγκέντρωση της στο διήθημα υπερβαίνει τη δυνατότητα σωληναριακής επαναρρόφησης ή ότι υπάρχει διαταραχή της σωληναριακής λειτουργίας. Η γλυκοζουρία παρατηρείται συχνότερα σε σακχαρώδη διαβήτη με υπεργλυκαιμία, αλλά μπορεί να εμφανιστεί και σε σωληναριακές διαταραχές, όπου επηρεάζεται η επαναρρόφηση γλυκόζης στο εγγύς σωληνάριο. Αν και η εύρεση γλυκόζης στα ούρα δεν είναι ειδική για νεφρική νόσο, μπορεί να προσφέρει σημαντικές ενδείξεις για μεταβολική ή σωληναριακή δυσλειτουργία (Hitzeman et al., 2022).

### **3.3.4 Κετόνες**

Οι κετόνες στα ούρα αντανakλούν αυξημένη παραγωγή κετονικών σωμάτων, συνήθως λόγω αυξημένου λιπιδικού καταβολισμού. Εντοπίζονται συχνότερα σε διαβητική κετοξέωση, παρατεταμένη νηστεία, εμετό ή σοβαρό καταβολισμό. Η παρουσία τους δεν είναι ειδικός δείκτης νεφρικής βλάβης, αλλά αποτελεί σημαντικό εύρημα στη συνολική αξιολόγηση του ασθενούς και μπορεί να συνυπάρχει με μεταβολικές καταστάσεις που επηρεάζουν και τη νεφρική λειτουργία.

### **3.3.5 Αίμα / αιμοσφαιρίνη**

Η θετικότητα της αντιδραστηριακής ταινία για αίμα βασίζεται σε αντίδραση τύπου υπεροξειδάσης και μπορεί να οφείλεται στην παρουσία ακέραιων ερυθροκυττάρων, ελεύθερης αιμοσφαιρίνης ή μυοσφαιρίνης. Για τον λόγο αυτό, ένα θετικό αποτέλεσμα στην ταινία δεν ισοδυναμεί πάντα με αιματουρία και πρέπει να επιβεβαιώνεται με μικροσκοπική εξέταση ιζήματος. Στο πλαίσιο της νεφρικής νόσου, η αιματουρία έχει ιδιαίτερη σημασία, ιδίως όταν συνδέεται με σπειραματοπάθειες ή φλεγμονώδεις βλάβες του ουροποιητικού.

### **3.3.6 Νιτρώδη και λευκοκυτταρική εστεράση**

Τα νιτρώδη και η λευκοκυτταρική εστεράση αποτελούν βασικούς χημικούς δείκτες που σχετίζονται κυρίως με ουρολοίμωξη. Τα νιτρώδη προκύπτουν από τη μετατροπή νιτρικών σε νιτρώδη από ορισμένα βακτήρια, ενώ η λευκοκυτταρική εστεράση υποδηλώνει παρουσία λευκοκυττάρων στο δείγμα. Η συνδυαστική παρουσία τους αυξάνει την πιθανότητα λοίμωξης του ουροποιητικού, χωρίς όμως να αποκλείει άλλες καταστάσεις φλεγμονής ή επιμόλυνσης. Σε νεφρικούς ασθενείς, τα ευρήματα αυτά είναι σημαντικά, καθώς λοιμώξεις του ουροποιητικού μπορεί να επιδεινώσουν την υποκείμενη νεφρική δυσλειτουργία ή να επηρεάσουν την ερμηνεία άλλων παραμέτρων (Mambatta et al., 2015).

### **3.3.7 Χολερυθρίνη και ουροχολινογόνο**

Η χολερυθρίνη και το ουροχολινογόνο δε σχετίζονται άμεσα με την πρωτοπαθή νεφρική λειτουργία, αλλά αποτελούν χρήσιμες παραμέτρους στη συνολική βιοχημική αξιολόγηση. Η παρουσία χολερυθρίνης στα ούρα μπορεί να υποδηλώνει ηπατοχολική νόσο, ενώ μεταβολές του ουροχολινογόνου μπορεί να σχετίζονται με ηπατική ή αιμολυτική διαταραχή. Αν και οι παράμετροι αυτές δεν αποτελούν ειδικούς δείκτες νεφρικής νόσου, διατηρούν τη θέση τους στη γενική εξέταση ούρων ως μέρος της συνολικής εργαστηριακής εικόνας του ασθενούς.

### **3.3.8 Κλινική αξία και περιορισμοί της χημικής εξέτασης ούρων**

Η χημική εξέταση ούρων αποτελεί πρακτικό, ταχύ και ευρέως διαθέσιμο εργαλείο διαγνωστικής προσέγγισης. Μπορεί να παρέχει πολύτιμες ενδείξεις για σπειραματική βλάβη, σωληναριακή δυσλειτουργία, μεταβολικές διαταραχές και λοιμώξεις του ουροποιητικού. Ωστόσο, πρόκειται κυρίως για ημι-ποσοτική μέθοδο, με αποτέλεσμα να απαιτείται επιβεβαίωση ή συμπλήρωση των ευρημάτων όταν υπάρχει κλινική υποψία σημαντικής παθολογίας. Επιπλέον, διάφοροι προαναλυτικοί και αναλυτικοί παράγοντες, όπως η καθυστέρηση στην εξέταση, το ακατάλληλο δείγμα, το πολύ αλκαλικό pH ή η παρουσία παρεμβαλλουσών ουσιών, μπορούν να οδηγήσουν σε ψευδώς θετικά ή ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Για τον λόγο αυτό, η σωστή ερμηνεία των χημικών ευρημάτων προϋποθέτει πάντα συνδυασμό με τα φυσικά χαρακτηριστικά, τη μικροσκοπική εξέταση και το κλινικό πλαίσιο του ασθενούς (Bacârea et al., 2021).



**Πίνακας 6: Βασικές χημικές παράμετροι της γενικής εξέτασης ούρων και κλινική σημασία τους**

| Παράμετρος        | Τι ανιχνεύει                                   | Κλινική σημασία                                                              | Περιορισμοί                                                                                                 |
|-------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| pH                | Οξύτητα/αλκαλικότητα                           | Οξέωση, ουρολοιμώξεις                                                        | Επηρεάζεται από διατροφή, χρόνο παραμονής δείγματος και μικροβιακή ανάπτυξη                                 |
| Πρωτεΐνη          | Κυρίως λευκοματίνη                             | Ένδειξη πιθανής σπειραματικής βλάβης ή πρωτεϊνουρίας                         | Ψευδώς θετικά αποτελέσματα σε συμπτωκνωμένα ούρα                                                            |
| Γλυκόζη           | Παρουσία γλυκόζης στα ούρα                     | Σχετίζεται με υπεργλυκαιμία ή διαταραχή σωληναριακής επαναρρόφησης           | Επηρεάζεται από νεφρικό κατώφλι                                                                             |
| Κετόνες           | Κετονικά σώματα                                | Μπορεί να σχετίζονται με διαβητική κετοξέωση, νηστεία ή αυξημένο καταβολισμό | Δεν αξιολογούν πάντα όλα τα κετονικά σώματα με την ίδια ευαισθησία                                          |
| Αίμα/αιμοσφαιρίνη | Ερυθρά αιμοσφαίρια, αιμοσφαιρίνη ή μυοσφαιρίνη | Ένδειξη αιματοουρίας, αιμόλυσης ή μυϊκής βλάβης                              | Δεν διακρίνει πάντα αιματοουρία από αιμοσφαιρινουρία ή μυοσφαιρινουρία. Απαιτείται μικροσκοπική επιβεβαίωση |
| Νιτρώδη           | Βακτήρια που ανάγουν νιτρικά σε νιτρώδη        | Εύρημα για ουρολοίμωξη                                                       | Ψευδώς αρνητικά σε μικρό χρόνο παραμονής ούρων στην κύστη ή σε                                              |

| Παράμετρος              | Τι ανιχνεύει                         | Κλινική σημασία                                      | Περιορισμοί                                                           |
|-------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
|                         |                                      |                                                      | μικρόβια που δεν παράγουν νιτρώδη                                     |
| Λευκοκυτταρική εστεράση | Παρουσία λευκοκυττάρων               | Ένδειξη φλεγμονής ή λοίμωξης του ουροποιητικού       | Μπορεί να δώσει ψευδώς θετικά ή αρνητικά αποτελέσματα                 |
| Χολερυθρίνη             | Συζευγμένη χολερυθρίνη στα ούρα      | Μπορεί να σχετίζεται με ηπατοχολική νόσο             | Επηρεάζεται από το φως, χρόνο αποθήκευσης και σταθερότητα δείγματος   |
| Ουροχολινογόνο          | Προϊόν μεταβολισμού της χολερυθρίνης | Χρήσιμο σε εκτίμηση ηπατικής λειτουργίας ή αιμόλυσης | Χαμηλή ειδικότητα και απαιτεί συσχέτιση με άλλα εργαστηριακά δεδομένα |
| Ειδικό βάρος            | Συγκέντρωση ούρων                    | Ενυδάτωση                                            | Επηρεάζεται από ουσίες                                                |

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 6, η χημική εξέταση ούρων παρέχει χρήσιμες πληροφορίες αρχικού ελέγχου, αλλά τα αποτελέσματά της πρέπει να ερμηνεύονται σε συνδυασμό με τα φυσικά χαρακτηριστικά, τη μικροσκοπική εξέταση του ιζήματος και το κλινικό ιστορικό του ασθενούς.

### 3.4 Μικροσκοπική εξέταση ιζήματος ούρων

Η μικροσκοπική εξέταση του ιζήματος ούρων αποτελεί θεμελιώδες τμήμα της ανάλυσης ούρων και διατηρεί σημαντική διαγνωστική αξία στη νεφρολογική πράξη. Παρά την πρόοδο των αυτοματοποιημένων τεχνικών και των νεότερων βιοδεικτών, η άμεση αξιολόγηση του ιζήματος εξακολουθεί να προσφέρει πληροφορίες που δύσκολα

αντικαθίστανται, ιδίως σε ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη, σπειραματοπάθειες και φλεγμονώδεις διαταραχές του νεφρικού παρεγχύματος (Becker et al., 2016)

Η μικροσκοπική εξέταση επιτρέπει την ανίχνευση και αξιολόγηση κυτταρικών και μη στοιχείων, όπως ερυθρά αιμοσφαίρια, λευκοκύτταρα, επιθηλιακά κύτταρα, κύλινδροι, κρύσταλλοι, μικροοργανισμοί και βλέννη. Η παρουσία, ο αριθμός και η μορφολογία των στοιχείων αυτών μπορούν να προσφέρουν πληροφορίες για την πιθανή προέλευση της βλάβης, τον τύπο της νεφρικής ή ουρολογικής διαταραχής και τη βαρύτητα της παθολογικής διεργασίας. Για τον λόγο αυτό, η μικροσκοπική εξέταση δεν πρέπει να αντιμετωπίζεται ως απλή συμπληρωματική δοκιμασία, αλλά ως ουσιώδες διαγνωστικό εργαλείο (Parikh et al., 2025; Gaggar & Raju, 2024).

#### **3.4.1 Ερυθρά αιμοσφαίρια**

Η παρουσία ερυθρών αιμοσφαιρίων στο ίζημα των ούρων υποδηλώνει αιματοουρία και μπορεί να οφείλεται σε ποικίλες καταστάσεις, από καλοήθεις παροδικές αιτίες έως σοβαρή νεφρική ή ουρολογική παθολογία. Η μικροσκοπική αξιολόγηση των ερυθρών δεν περιορίζεται στην απλή καταμέτρηση τους, αλλά περιλαμβάνει και τη μορφολογία τους, η οποία μπορεί να προσφέρει σημαντικές πληροφορίες για την προέλευση της αιμορραγίας. Ιδιαίτερη σημασία έχει η διάκριση μεταξύ ισομορφικών και δυσμορφικών ερυθρών αιμοσφαιρίων (Gaggar & Raju, 2024).

Τα δυσμορφικά ερυθρά, και ιδιαίτερα τα ακανθοκύτταρα, θεωρούνται ενδεικτικά σπειραματικής αιματοουρίας, καθώς προκύπτουν από τη διέλευση των ερυθροκυττάρων μέσα από αλλοιωμένο σπειραματικό φραγμό και από την έκθεση τους στο μεταβαλλόμενο ωσμωτικό περιβάλλον των σωληναρίων. Αντίθετα, η παρουσία ισομορφικών ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι ενδεικτική αιμορραγίας από κατώτερα τμήματα του ουροποιητικού συστήματος, όπως λιθίαση, λοίμωξη, όγκους ή άλλες βλάβες του κατώτερου ουροποιητικού. Επομένως, η μορφολογική αξιολόγηση των ερυθρών αιμοσφαιρίων μπορεί να συμβάλλει ουσιαστικά στη διάκριση μεταξύ σπειραματικής και μη σπειραματικής αιματοουρίας (Gaggar & Raju, 2024).

### 3.4.2 Λευκοκύτταρα και επιθηλιακά κύτταρα

Η παρουσία αυξημένου αριθμού λευκοκυττάρων στο ίζημα των ούρων, δηλαδή η λευκοκυτταρουρία ή πυουρία, αποτελεί συχνό εύρημα σε λοιμώξεις ή φλεγμονώδεις καταστάσεις του ουροποιητικού συστήματος. Η λευκοκυτταρουρία μπορεί να εμφανιστεί σε ουρολοιμώξεις, διάμεση νεφρίτιδα, φλεγμονώδεις νεφρικής παθήσεις ή ακόμα και σε επιμόλυνση του δείγματος. Η διαγνωστική της σημασία αυξάνεται όταν συσχετίζεται με άλλα ευρήματα, όπως βακτηριουρία, θετική λευκοκυτταρική εστεράση ή κυλίνδρους λευκοκυττάρων (Gaggar & Raju, 2024; Hitzeman et al., 2022).

Η μικροσκοπική ανίχνευση βακτηρίων ή άλλων μικροοργανισμών μπορεί να υποστηρίξει τη διάγνωση ουρολοίμωξης, ιδιαίτερα όταν συνδυάζεται με κλινικά συμπτώματα και θετικά ευρήματα στη χημική εξέταση ούρων. Ωστόσο, η παρουσία βακτηρίων πρέπει να ερμηνεύεται προσεκτικά, καθώς μπορεί να οφείλεται και σε επιμόλυνση του δείγματος κατά τη συλλογή. Για τον λόγο αυτό, σε ύποπτες ή κλινικά σημαντικές περιπτώσεις απαιτείται καλλιέργεια ούρων για επιβεβαίωση και ταυτοποίηση του παθογόνου μικροοργανισμού. (Gaggar & Raju, 2024).

### 3.4.3 Κύλινδροι

Οι κύλινδροι είναι επιμήκεις δομές που σχηματίζονται μέσα στον αυλό των νεφρικών σωληναρίων και αποτελούνται κυρίως από πρωτεΐνη Tamm–Horsfall, στην οποία μπορεί να ενσωματώνονται κύτταρα, κυτταρικά υπολείμματα, λιπίδια ή κοκκώδες υλικό. Η παρουσία τους στο ίζημα των ούρων έχει ιδιαίτερη διαγνωστική σημασία, επειδή υποδηλώνει ενδονεφρική προέλευση του ευρήματος.

Η μορφολογία και η σύσταση τους αντανακλούν τον τύπο της υποκείμενης βλάβης. Οι υαλώδεις κύλινδροι μπορεί να παρατηρηθούν ακόμη και σε φυσιολογικές ή ήπιες καταστάσεις, όπως αφυδάτωση ή άσκηση, ενώ οι κοκκώδεις ερυθροκυτταρικοί, λευκοκυτταρικοί, επιθηλιακοί και κηρώδεις κύλινδροι συνδέονται με παθολογικές καταστάσεις (Becker et al., 2016; Gaggar & Raju, 2024).

Οι ερυθροκυτταρικοί κύλινδροι αποτελούν ισχυρό εύρημα σπειραματικής φλεγμονής και υποστηρίζουν τη διάγνωση σπειραματονεφρίτιδας. Οι λευκοκυτταρικοί κύλινδροι σχετίζονται κυρίως με φλεγμονώδεις ή λοιμώδεις διεργασίες του νεφρικού παρεγχύματος, όπως πυελονεφρίτιδα ή διάμεση νεφρίτιδα. Οι κοκκώδεις και οι επιθηλιακοί κύλινδροι,

εμφανίζονται συχνά σε σωληναριακή βλάβη, ιδίως σε οξεία σωληναριακή νέκρωση, ενώ οι κηρώδεις κύλινδροι συνδέονται περισσότερο με προχωρημένη χρόνια νεφρική νόσο και σοβαρή στάση της ροής μέσα στα σωληνάρια (Gaggar & Raju, 2024).

#### **3.4.4 Κρύσταλλοι**

Η παρουσία κρυστάλλων στο ίζημα των ούρων δεν είναι πάντοτε παθολογική, καθώς ορισμένοι τύποι μπορούν να εμφανιστούν και σε φυσιολογικά δείγματα, ανάλογα με το pH, τη θερμοκρασία και τη συγκέντρωση των διαλυμένων ουσιών. Ωστόσο, η αναγνώριση τους μπορεί να αποκτήσει κλινική σημασία, ιδιαίτερα όταν σχετίζεται με μεταβολικές διαταραχές, νεφρολιθίαση ή φαρμακευτικά κατάλοιπα. Για παράδειγμα, κρύσταλλοι ουρικού οξέος, οξαλικού ασβεστίου ή φωσφορικών μπορεί να σχετίζονται με συγκεκριμένο χημικό περιβάλλον των ούρων ή με προδιάθεση για λιθίαση (Hitzeman et al., 2022).

Παρότι οι κρύσταλλοι δεν αποτελούν ειδικό δείκτη νεφρικής βλάβης, η παρουσία και ο τύπος τους μπορούν να προσφέρουν συμπληρωματικές πληροφορίες για τη μεταβολική κατάσταση του ασθενούς, την τάση για σχηματισμό λίθων και σε ορισμένες περιπτώσεις, για την έκθεση σε φάρμακα ή τοξικές ουσίες. Η ερμηνεία τους πρέπει πάντοτε να γίνεται σε συνδυασμό με το pH των ούρων, τη χημική εξέταση και το κλινικό ιστορικό (Hitzeman et al., 2022).

#### **3.4.5 Διαγνωστική αξία της μικροσκοπικής εξέτασης ιζήματος**

Η μικροσκοπική εξέταση του ιζήματος ούρων παρέχει πληροφορίες που συμπληρώνουν ουσιαστικά τα φυσικά και χημικά χαρακτηριστικά της γενικής εξέτασης ούρων. Η παρουσία δυσμορφικών, ερυθρών, κυλίνδρων ή κρυστάλλων μπορεί να κατευθύνει τη διαγνωστική σκέψη προς συγκεκριμένες νεφρικές ή ουρολογικές καταστάσεις. Ιδιαίτερα οι κύλινδροι και η μορφολογία των ερυθρών αιμοσφαιρίων έχουν μεγάλη αξία στη διάκριση μεταξύ σπειραματικής, σωληναριακής και κατώτερης ουρολογικής προέλευσης των ευρημάτων (Gaggar & Raju, 2024).

Παρά τη διαγνωστική της σημασία, η μικροσκοπική εξέταση παρουσιάζει και περιορισμούς, όπως η εξάρτηση από την εμπειρία του εξεταστή, η πιθανότητα μεταβολής του δείγματος με την πάροδο του χρόνου και ενίοτε περιορισμένη αναπαραγωγιμότητα μεταξύ διαφορετικών παρατηρητών. Συνεπώς, τα μικροσκοπικά ευρήματα πρέπει να

ερμηνεύονται σε συνδυασμό με τη χημική εξέταση, τους βιοδείκτες νεφρικής λειτουργίας και το κλινικό ιστορικό του ασθενούς (Becker et al., 2016).

### **3.5 Διαγνωστική σημασία της ανάλυσης ούρων στη νεφρική νόσο**

Η ανάλυση ούρων αποτελεί ένα από τα πιο βασικά και ταυτόχρονα πιο χρήσιμα εργαλεία στη διαγνωστική προσέγγιση της νεφρικής νόσου. Παρότι πρόκειται για απλή, οικονομική και μη επεμβατική εξέταση, μπορεί να προσφέρει πληροφορίες μεγάλης παθοφυσιολογικής σημασίας σχετικά με τη σπειραματική λειτουργία, τη σωληναριακή ακεραιότητα, την παρουσία φλεγμονής ή λοίμωξης και τη συμμετοχή του κατώτερου ουροποιητικού (Cavanaugh & Perazella, 2019; Perazella, 2015).

Η ανάλυση ούρων περιλαμβάνει τη μελέτη φυσικών και χημικών χαρακτηριστικών, καθώς και τη μικροσκοπική εξέταση του ιζήματος. Μέσω αυτών των παραμέτρων μπορούν να εντοπιστούν ευρήματα όπως λευκωματουρία, πρωτεϊνουρία, αιματουρία, λευκοκυτταρουρία, κυλινδρουρία και παρουσία κρυστάλλων ή επιθηλιακών κυττάρων. Τα ευρήματα αυτά παρέχουν πολύτιμες πληροφορίες για την ύπαρξη, τον τύπο και την πιθανή εντόπιση της νεφρικής ή ουρολογικής διαταραχής. Ιδιαίτερα στη νεφρική νόσο, η εξέταση ούρων δεν αποτελεί απλώς συνοδευτική εργαστηριακή δοκιμασία, αλλά βασικό διαγνωστικό εργαλείο που λειτουργεί συμπληρωματικά προς τους βιοδείκτες νεφρικής λειτουργίας και βλάβης (Cavanaugh & Perazella, 2025; Gaggar & Raju, 2024).

Παρά τη σημαντική διαγνωστική της αξία, η ανάλυση ούρων πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή. Η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων επηρεάζεται από παράγοντες όπως ο τρόπος και ο χρόνος συλλογής, η ενυδάτωση, η καθυστέρηση στην επεξεργασία, η πιθανή επιμόλυνση του δείγματος και οι περιορισμοί των ημιποσοτικών μεθόδων. Πέραν της διαγνωστικής της σημασίας, η ανάλυση ούρων έχει και αξία παρακολούθησης. Μεταβολές στη λευκωματουρία, στην πρωτεϊνουρία ή στο ίζημα μπορούν να αντανakλούν επιδείνωση, ύφεση ή ανταπόκριση στη θεραπεία σε διάφορες νεφρικές παθήσεις. Ιδιαίτερα στη χρόνια νεφρική νόσο και στις σπειραματοπάθειες, η επαναλαμβανόμενη αξιολόγηση των ούρων αποτελεί σημαντικό μέρος της κλινικής παρακολούθησης, καθώς επιτρέπει δυναμική αποτίμηση της νεφρικής βλάβης σε συνδυασμό με τους βιοδείκτες λειτουργίας (Cavanaugh & Perazella, 2019).

Συνολικά, η ανάλυση ούρων παραμένει εξέταση υψηλής διαγνωστικής αξίας στη νεφρολογία, διότι συνδυάζει απλότητα, χαμηλό κόστος και ουσιαστική παθοφυσιολογική πληροφορία. Η σημασία της είναι ιδιαίτερα μεγάλη, όταν αξιοποιείται συστηματικά, σε συνδυασμό με τη χημική εξέταση, τη μικροσκοπία ιζήματος, τους παραδοσιακούς δείκτες νεφρικής λειτουργίας και τους νεότερους βιοδείκτες βλάβης. Με τον τρόπο αυτό, η εξέταση ούρων δε λειτουργεί μόνο ως αρχικό screening test, αλλά ως βασικό εργαλείο ολοκληρωμένης νεφρικής αξιολόγησης (Cavanaugh & Perazella, 2019; Perazella, 2015; Becker et al., 2016).

### **3.6 Προαναλυτικοί παράγοντες, περιορισμοί και σφάλματα**

Η αξιοπιστία της ανάλυσης ούρων δεν εξαρτάται μόνο από τη σωστή εργαστηριακή μέτρηση, αλλά και από την ορθή προαναλυτική διαχείριση του δείγματος. Η προαναλυτική φάση περιλαμβάνει τη σωστή προετοιμασία του ασθενούς, τον τρόπο συλλογής, τον χρόνο και τις συνθήκες μεταφοράς, την αποθήκευση και την έγκαιρη επεξεργασία του δείγματος. Στην περίπτωση των ούρων, οι παράγοντες αυτοί έχουν ιδιαίτερη σημασία, επειδή πολλά στοιχεία του δείγματος είναι ασταθή και μπορούν να μεταβληθούν γρήγορα μετά τη συλλογή, επηρεάζοντας τόσο τη χημική εξέταση όσο και τη μικροσκοπική αξιολόγηση του ιζήματος (Delanghe & Speeckaert, 2014; Bacârea et al., 2021).

#### **3.6.1 Παράγοντες που σχετίζονται με τη συλλογή του δείγματος**

Η σωστή συλλογή του δείγματος αποτελεί βασική προϋπόθεση για την εγκυρότητα της ανάλυσης. Η χρήση καθαρού δείγματος μέσης ούρησης είναι η προτιμώμενη πρακτική για τη γενική εξέταση ούρων, καθώς μειώνει τον κίνδυνο επιμόλυνσης από κύτταρα, βακτήρια και εκκρίσεις του έξω γεννητικού συστήματος. Η επιμόλυνση μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς παθολογικά ευρήματα, όπως αυξημένα επιθηλιακά κύτταρα, βακτηριουρία και να δυσχεράνει την ερμηνεία της εξέτασης (Delanghe & Speeckaert, 2014; LaRocco et al., 2016).

Εξίσου σημαντικοί είναι και οι παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή, όπως η έντονη σωματική άσκηση, η πρόσφατη λήψη τροφής ή υγρών, η εμμηνορρυσία και ορισμένα

φάρμακα, που μπορούν να μεταβάλουν τη σύσταση των ούρων ή να προκαλέσουν παροδικά παθολογικά ευρήματα. (Delanghe & Speeckaert, 2014; LaRocco et al., 2016).

### **3.6.2 Χρόνος μεταφοράς και αποθήκευση του δείγματος**

Η καθυστέρηση στην επεξεργασία του δείγματος μπορεί να αλλοιώσει σημαντικά τα χαρακτηριστικά των ούρων. Με την πάροδο του χρόνου είναι δυνατόν να προκύψουν λύση κυττάρων και κυλίνδρων, πολλαπλασιασμός βακτηρίων, μεταβολές στο pH, καταβύθιση κρυστάλλων και αλλοίωση χημικών παραμέτρων. Για τον λόγο αυτό, η εξέταση πρέπει ιδανικά να πραγματοποιείται όσο το δυνατόν συντομότερα μετά τη συλλογή. Όταν αυτό δεν είναι εφικτό, η ψύξη του δείγματος μπορεί να περιορίσει ορισμένες από τις αλλοιώσεις, χωρίς όμως να εξαλείφει πλήρως τον κίνδυνο μεταβολής του ιζήματος και των αναλυτών (Bacârea et al., 2021; LaRocco et al., 2016).

Οι μεταβολές που μπορεί να προκύψουν είναι ιδιαίτερα σημαντικές στη μικροσκοπική εξέταση, επειδή ερυθρά αιμοσφαίρια, λευκοκύτταρα και κύλινδροι μπορεί να υποστούν φθορά ή να μειωθούν σε αριθμό με την παρατεταμένη παραμονή του δείγματος. Αντίστοιχα, σε ερευνητικό επίπεδο, η αποθήκευση και οι συνθήκες επεξεργασίας επηρεάζουν και τη σταθερότητα νεότερων ουρικών βιοδεικτών, γεγονός που καθιστά απαραίτητη την τυποποίηση των πρωτοκόλλων χειρισμού (Chang et al., 2021).

### **3.6.3 Αναλυτικοί περιορισμοί της γενικής εξέτασης ούρων**

Η χημική εξέταση ούρων με αντιδραστηριακές ταινίες είναι ταχεία και πρακτική, αλλά παραμένει ημιποσοτική μέθοδος και υπόκειται σε παρεμβολές. Παράγοντες όπως το pH, ακατάλληλη αποθήκευση, η συγκέντρωση των ούρων, η παρουσία φαρμάκων ή άλλων ουσιών μπορούν να επηρεάσουν το αποτέλεσμα. Για αυτό, θετικά ή αμφίβολα ευρήματα πρέπει να επιβεβαιώνονται, όταν απαιτείται, με ειδικότερες ποσοτικές ή μικροσκοπικές μεθόδους.

Αντίστοιχα, η μικροσκοπική εξέταση του ιζήματος επηρεάζεται σε σημαντικό βαθμό από την εμπειρία του εξεταστή, τη σωστή προετοιμασία του δείγματος και τον χρόνο που μεσολάβησε από τη συλλογή μέχρι την αξιολόγηση. Αυτοί οι περιορισμοί εξηγούν γιατί η ανάλυση ούρων, αν και ιδιαίτερα χρήσιμη, πρέπει να ερμηνεύονται πάντοτε σε συνδυασμό με τα υπόλοιπα εργαστηριακά και κλινικά δεδομένα (Bacârea et al., 2021).



### **3.6.4 Συνολική αποτίμηση των περιορισμών**

Παρά τους περιορισμούς της, η γενική εξέταση ούρων παραμένει ένα από τα πιο χρήσιμα, άμεσα εργαλεία στην αξιολόγηση της νεφρικής νόσου. Η διαγνωστική της αξία δε μειώνεται από την ύπαρξη προαναλυτικών και αναλυτικών παραγόντων, αλλά εξαρτάται από το κατά πόσο αυτοί αναγνωρίζονται και ελέγχονται. Η επίγνωση των πιθανών σφαλμάτων είναι ουσιώδης για να αποφεύγονται λανθασμένες ερμηνείες και να αξιοποιείται σωστά το πλήρες δυναμικό της εξέτασης (Bacârea et al., 2021; Delanghe & Speeckaert, 2014).

## **Κεφάλαιο 4: Μέθοδοι προσδιορισμού βιοδεικτών νεφρικής λειτουργίας**

### **4.1 Βασικές αρχές βιοαναλυτικών μεθόδων**

Η αξιολόγηση των βιοδεικτών νεφρικής λειτουργίας και βλάβης δεν εξαρτάται μόνο από τη βιολογική σημασία του κάθε δείκτη, αλλά και από την αξιοπιστία της μεθόδου με την οποία προσδιορίζεται. Ένας βιοδείκτης μπορεί να έχει σημαντική παθοφυσιολογική αξία, όμως η κλινική του χρησιμότητα περιορίζεται όταν η μέτρηση του χαρακτηρίζεται από ανεπαρκή ακρίβεια, ελλιπή τυποποίηση ή σημαντικές αναλυτικές παρεμβολές. Για τον λόγο αυτό, η κατανόηση των βασικών χαρακτηριστικών των μεθόδων αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την ορθή ερμηνεία των εργαστηριακών αποτελεσμάτων και τη σωστή αξιοποίηση των βιοδεικτών στην κλινική πράξη (Tiwari & Tiwari, 2010).

Στις βιοαναλυτικές μεθόδους, βασικά χαρακτηριστικά αξιολόγησης είναι η ορθότητα, η ακρίβεια, η επαναληψιμότητα, η αναπαραγωγιμότητα, η αναλυτική ευαισθησία, η αναλυτική ειδικότητα, το όριο ανίχνευσης, το όριο ποσοτικοποίησης, η γραμμικότητα, η σταθερότητα και η ανθεκτικότητα της μεθόδου. Οι παράμετροι αυτές καθορίζουν κατά πόσο μια μέθοδος μπορεί να δώσει αξιόπιστα και κλινικά αξιοποιήσιμα αποτελέσματα, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για βιοδείκτες που ανιχνεύονται σε χαμηλές συγκεντρώσεις ή όταν οι τιμές τους βρίσκονται κοντά σε διαγνωστικά όρια (Tiwari & Tiwari, 2010; European Medicines Agency, EMA, 2011).

Η ορθότητα αναφέρεται στο βαθμό συμφωνίας του μετρούμενου αποτελέσματος με την πραγματική τιμή, ενώ η ακρίβεια εκφράζει τη συμφωνία μεταξύ επαναλαμβανόμενων μετρήσεων του ίδιου δείγματος. Η επαναληψιμότητα αφορά τη σταθερότητα των αποτελεσμάτων όταν η μέτρηση πραγματοποιείται υπό τις ίδιες συνθήκες, ενώ η αναπαραγωγιμότητα αφορά τη συμφωνία των αποτελεσμάτων όταν η μέτρηση γίνεται σε διαφορετικές ημέρες, από διαφορετικούς αναλυτές, εργαστήρια ή αναλυτικές πλατφόρμες (Tiwari & Tiwari, 2010; EMA, 2011).

Η αναλυτική ευαισθησία συνδέεται με την ικανότητα της μεθόδου να ανιχνεύει μικρές ποσότητες του αναλυτή, ενώ η αναλυτική ειδικότητα αφορά την ικανότητα της μεθόδου να μετρά τον επιθυμητό αναλυτή χωρίς σημαντική επίδραση από άλλες ουσίες του δείγματος. Η ειδικότητα είναι ιδιαίτερα σημαντική στους νεφρικούς βιοδείκτες καθώς τόσο ο ορός όσο

και τα ούρα αποτελούν σύνθετα βιολογικά υλικά, στα οποία μπορεί να υπάρχουν ενδογενείς ή εξωγενείς ουσίες που παρεμβαίνουν στη μέτρηση. Οι παρεμβολές αυτές μπορούν να οδηγήσουν σε ψευδώς αυξημένα ή ψευδώς μειωμένα αποτελέσματα, επηρεάζοντας τη διάγνωση, τη σταδιοποίηση ή την παρακολούθηση της νεφρικής νόσου (Weber & van Zanten, 1991; Schmidt et al., 2015).

Ιδιαίτερη σημασία έχουν επίσης το όριο ανίχνευσης και το όριο ποσοτικοποίησης. Το όριο ανίχνευσης εκφράζει τη μικρότερη ποσότητα ή συγκέντρωση ενός αναλύτη που μπορεί να ανιχνευθεί αξιόπιστα από τη μέθοδο, χωρίς απαραίτητα να μπορεί να ποσοτικοποιηθεί με αποδεκτή ακρίβεια. Αντίθετα, το όριο ποσοτικοποίησης αντιστοιχεί στη μικρότερη συγκέντρωση που μπορεί να μετρηθεί με επαρκή ακρίβεια και ορθότητα. Τα χαρακτηριστικά αυτά είναι ιδιαίτερα σημαντικά για νεότερους βιοδείκτες, όπως η NGAL, η KIM-1, η IL-18 και η L-FABP, οι οποίοι μπορεί να ανιχνεύονται σε χαμηλές συγκεντρώσεις, ιδίως στα πρώιμα στάδια της νεφρικής βλάβης (van Duijl et al., 2022).

Η γραμμικότητα της μεθόδου αναφέρεται στην ικανότητα παραγωγής αποτελεσμάτων ανάλογων προς τη συγκέντρωση του αναλύτη μέσα σε συγκεκριμένο εύρος τιμών. Αντίστοιχα, η σταθερότητα του αναλύτη στο δείγμα επηρεάζεται από παράγοντες όπως ο χρόνος αποθήκευσης, η θερμοκρασία, οι κύκλοι ψύξης-απόψυξης και οι συνθήκες μεταφοράς. Η σωστή προαναλυτική διαχείριση είναι επομένως απαραίτητη για την αξιοπιστία της μέτρησης, ιδιαίτερα σε ουρικούς βιοδείκτες και πρωτεϊνικούς δείκτες βλάβης (EMA, 2011).

Συνολικά, η επιλογή της κατάλληλης μεθόδου προσδιορισμού ενός νεφρικού βιοδείκτη πρέπει να βασίζεται σε συνδυασμό βιολογικών, αναλυτικών και κλινικών κριτηρίων. Η ακρίβεια, η ορθότητα, η ειδικότητα, η τυποποίηση, οι παρεμβολές, το κόστος, η διαθεσιμότητα και ο χρόνος ανάλυσης καθορίζουν το κατά πόσο ένας βιοδείκτης μπορεί να χρησιμοποιηθεί αξιόπιστα στην κλινική πράξη. Επομένως, οι μέθοδοι προσδιορισμού δεν αποτελούν απλώς τεχνική λεπτομέρεια, αλλά κρίσιμο παράγοντα που επηρεάζει άμεσα τη διαγνωστική και προγνωστική αξία των βιοδεικτών.

## 4.2 Κλασικές βιοχημικές μέθοδοι

Οι κλασικές βιοχημικές μέθοδοι αποτελούν τη βάση του εργαστηριακού προσδιορισμού παραδοσιακών δεικτών νεφρικής λειτουργίας, όπως η κρεατινίνη και η ουρία. Οι μέθοδοι αυτές χρησιμοποιούνται ευρέως στα κλινικά εργαστήρια λόγω της σχετικά χαμηλής δαπάνης, της ταχύτητας και της δυνατότητας αυτοματοποίησης. Παράλληλα, όμως, παρουσιάζουν αναλυτικούς περιορισμούς και πιθανές παρεμβολές, οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν την ακρίβεια των αποτελεσμάτων και κατ' επέκταση, την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας. Η σημασία αυτών των περιορισμών είναι ιδιαίτερα μεγάλη, επειδή η κρεατινίνη χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του eGFR και επομένως επηρεάζει άμεσα τη διάγνωση και τη σταδιοποίηση της ONB και της ΧΝΝ (Boss et al., 2023; Srivastava et al., 2009).

### 4.2.1 Προσδιορισμός κρεατινίνης με τη μέθοδο Jaffe

Η κρεατινίνη αποτελεί έναν από τους πιο ευρέως χρησιμοποιούμενους δείκτες νεφρικής λειτουργίας και ο προσδιορισμός της έχει κεντρική θέση στην καθημερινή κλινική εργαστηριακή πράξη. Η συγκέντρωσή της στον ορό χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας και αποτελεί βασική παράμετρο στις εξισώσεις υπολογισμού του eGFR. Για τον λόγο αυτό, η αξιοπιστία των μεθόδων προσδιορισμού της κρεατινίνης έχει άμεση επίδραση στην ερμηνεία της νεφρικής λειτουργίας και στη σταδιοποίηση της νεφρικής νόσου (Srivastava et al., 2009).

Η μέθοδος Jaffe αποτελεί την κλασική και ιστορικά πιο διαδεδομένη μέθοδο προσδιορισμού της κρεατινίνης. Βασίζεται στην αντίδραση της κρεατινίνης με αλκαλικό πικρικό οξύ, κατά την οποία σχηματίζεται έγχρωμο σύμπλοκο πορτοκαλοκόκκινης απόχρωσης. Η ένταση του παραγόμενου χρώματος μετράται φωτομετρικά και είναι ανάλογη της συγκέντρωσης της κρεατινίνης στο δείγμα. Η μέθοδος χρησιμοποιήθηκε ευρέως λόγω της απλότητας, του χαμηλού κόστους και της ευκολίας αυτοματοποίησης στα αναλυτικά συστήματα των κλινικών εργαστηρίων (Srivastava et al., 2009).

Παρά τα πλεονεκτήματά της, η μέθοδος Jaffe παρουσιάζει σημαντικούς περιορισμούς ως προς την αναλυτική της ειδικότητα. Η αντίδραση δεν είναι απόλυτα ειδική για την κρεατινίνη, καθώς διάφορες ουσίες που υπάρχουν στον ορό ή στα ούρα μπορούν να επηρεάσουν το φωτομετρικό αποτέλεσμα. Τέτοιες ουσίες περιλαμβάνουν κετόνες, γλυκόζη,

πρωτεΐνες, χολερυθρίνη, ασκορβικό οξύ και ορισμένα φάρμακα, όπως κεφαλοσπορίνες. Οι παρεμβολές αυτές μπορεί να οδηγήσουν σε ψευδώς αυξημένες ή ψευδώς μειωμένες τιμές κρεατινίνης, ανάλογα με τη φύση της ουσίας και τη μορφή της μεθόδου που χρησιμοποιείται (Srivastava et al., 2009).

#### **4.2.2 Ενζυμικές μέθοδοι προσδιορισμού κρεατινίνης**

Οι ενζυμικές μέθοδοι προσδιορισμού της κρεατινίνης αναπτύχθηκαν με στόχο τη βελτίωση της ειδικότητας και τη μείωση των παρεμβολών που χαρακτηρίζουν τη μέθοδο Jaffe. Οι μέθοδοι αυτές βασίζονται στη διαδοχική δράση ενζύμων που μετατρέπουν την κρεατινίνη σε ενδιάμεσα προϊόντα, τα οποία τελικά οδηγούν σε μετρήσιμο φωτομετρικό ή χρωματομετρικό σήμα. Ανάλογα με το αναλυτικό σύστημα, χρησιμοποιούνται ένζυμα όπως η κρεατινινάση, η κρεατινάση, η σαρκοσινοξειδάση και η υπεροξειδάση, με τελικό αποτέλεσμα την παραγωγή έγχρωμου προϊόντος ή μεταβολής απορρόφησης που σχετίζεται με τη συγκέντρωση της κρεατινίνης (Küme et al., 2018)

Σε σύγκριση με τη μέθοδο Jaffe, οι ενζυμικές μέθοδοι εμφανίζουν γενικά υψηλότερη αναλυτική ειδικότητα και μικρότερη ευαισθησία σε παρεμβολές από μη κρεατινινικές ουσίες. Για τον λόγο αυτό θεωρούνται πιο κατάλληλες σε περιπτώσεις όπου απαιτείται αυξημένη ακρίβεια, όπως σε χαμηλές συγκεντρώσεις κρεατινίνης, σε παιδιατρικούς ή ειδικούς πληθυσμούς. Ωστόσο, το υψηλότερο κόστος και η πιθανότητα λιγότερο συχνών αλλά υπαρκτών παρεμβολών αποτελούν περιορισμούς που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη (Schmidt et al., 2015).

Παρά τη βελτιωμένη αναλυτική τους απόδοση, οι ενζυμικές μέθοδοι δεν εξαλείφουν πλήρως την ανάγκη για τυποποίηση και ποιοτικό έλεγχο. Η χρήση μεθόδων ιχνηλατήσιμων σε πρότυπες μεθόδους αναφοράς, όπως η isotope dilution mass spectrometry (IDMS), είναι σημαντική για τη μείωση των αποκλίσεων μεταξύ εργαστηρίων και για την αξιόπιστη χρήση της κρεατινίνης στον υπολογισμό του eGFR. (Srivastava et al., 2009).

#### **4.2.3 Σύγκριση Jaffe και ενζυμικών μεθόδων**

Η επιλογή μεταξύ της μεθόδου Jaffe και των ενζυμικών μεθόδων εξαρτάται από το κλινικό πλαίσιο, τις απαιτήσεις ακρίβειας, τη διαθεσιμότητα της μεθόδου και το κόστος. Η μέθοδος Jaffe έχει το πλεονέκτημα του χαμηλού κόστους και της τεχνικής απλότητας, αλλά

παρουσιάζει χαμηλή ειδικότητα που μπορεί να οδηγήσει σε αποκλίσεις, ιδιαίτερα σε δείγματα με παρεμβαλλόμενες ουσίες. Αντίθετα, οι ενζυμικές μέθοδοι εμφανίζουν γενικά καλύτερη ειδικότητα και μικρότερη πιθανότητα λανθασμένων αποτελεσμάτων, αλλά είναι ακριβότερες (Schmidt et al., 2015; Küme et al., 2018).

Η ακριβής μέτρηση της κρεατινίνης έχει ιδιαίτερη σημασία, επειδή μικρές διαφορές στη συγκέντρωσή της μπορούν να επηρεάσουν τον υπολογισμό του eGFR και, κατά συνέπεια, τη σταδιοποίηση της χρόνιας νεφρικής νόσου. Για τον λόγο αυτό, η τυποποίηση των μεθόδων και η ιχνηλασιμότητα σε μεθόδους αναφοράς αποτελούν βασικές προϋποθέσεις για τη συγκρισιμότητα των αποτελεσμάτων μεταξύ διαφορετικών εργαστηρίων (Srivastava et al., 2009; Piéroni et al., 2017).

Συνολικά, οι ενζυμικές μέθοδοι υπερτερούν ως προς την αναλυτική ειδικότητα, ενώ η μέθοδος Jaffe παραμένει πρακτική επιλογή για εργαστήρια όπου η ταχύτητα, το κόστος και η αυτοματοποίηση αποτελούν βασικά κριτήρια. Η επιλογή της κατάλληλης μεθόδου πρέπει, επομένως, να βασίζεται σε ισορροπία μεταξύ αναλυτικής αξιοπιστίας, κλινικής ανάγκης και διαθέσιμων εργαστηριακών πόρων (Piéroni et al., 2017).

#### **4.2.4 Προσδιορισμός ουρίας**

Η ουρία αποτελεί τελικό προϊόν του μεταβολισμού των πρωτεϊνών και παράγεται στο ήπαρ μέσω του κύκλου της ουρίας. Ο προσδιορισμός της στο αίμα, συχνά ως άζωτο ουρίας αίματος (blood urea nitrogen, BUN), χρησιμοποιείται παραδοσιακά ως συμπληρωματικός δείκτης νεφρικής λειτουργίας. Αν και η ουρία είναι λιγότερο ειδική από την κρεατινίνη, η μέτρηση της παραμένει χρήσιμη σε συνδυασμό με άλλους δείκτες, ιδίως για την εκτίμηση της νεφρικής απέκκρισης αζωτούχων προϊόντων, της κατάστασης ενυδάτωσης και πιθανών προνεφρικών παραγόντων (Washington & Van Hoosier, 2012).

Οι σύγχρονες μέθοδοι προσδιορισμού της ουρίας βασίζονται κυρίως σε ενζυμικές αντιδράσεις με ουρεάση. Στην κλασική ενζυμική προσέγγιση, η ουρία υδrolύεται από την ουρεάση σε αμμωνία και διοξείδιο του άνθρακα. Στη συνέχεια, η παραγόμενη αμμωνία μπορεί να προσδιοριστεί με διαφορετικούς τρόπους. Μια από τις συχνότερες μεθόδους είναι η συζευγμένη αντίδραση ουρεάσης–γλουταμικής αφυδρογονάσης (glutamate dehydrogenase, GLDH), κατά την οποία η αμμωνία αντιδρά με α–κετογλουταρικό παρουσία NADH, σχηματίζοντας γλουταμικό και NAD<sup>+</sup>. Η μείωση της απορρόφησης του

NADH στα 340 nm είναι ανάλογη της συγκέντρωσης της ουρίας στο δείγμα και μπορεί να μετρηθεί φωτομετρικά (Burtis & Bruns, 2014).

Οι ενζυμικές μέθοδοι προσδιορισμού της ουρίας έχουν το πλεονέκτημα της ταχύτητας, της δυνατότητας αυτοματοποίησης και της καλής αναλυτικής απόδοσης. Παρ' όλα αυτά, η κλινική ερμηνεία της ουρίας περιορίζεται από το γεγονός ότι η συγκέντρωση της επηρεάζεται από πολλούς μη νεφρικούς παράγοντες. Η αυξημένη πρόσληψη πρωτεΐνης, ο αυξημένος καταβολισμός, η γαστρεντερική αιμορραγία, η αφυδάτωση και η ηπατική λειτουργία μπορούν να μεταβάλουν τα επίπεδα της ανεξάρτητα από τη σπειραματική διήθηση. Επομένως, η ουρία δε θεωρείται αυτόνομος ειδικός δείκτης νεφρικής λειτουργίας, αλλά διατηρεί συμπληρωματική αξία που πρέπει να ερμηνεύεται στο συνολικό κλινικό και εργαστηριακό πλαίσιο (Burtis & Bruns, 2014).

#### **4.2.5 Κλινική σημασία των κλασικών βιοχημικών μεθόδων**

Οι κλασικές βιοχημικές μέθοδοι παραμένουν αναντικατάστατες στην καθημερινή εργαστηριακή πράξη, επειδή επιτρέπουν γρήγορο, οικονομικό και επαναλήψιμο προσδιορισμό βασικών δεικτών νεφρικής λειτουργίας. Η μέτρηση της κρεατινίνης, ιδιαίτερα όταν είναι τυποποιημένη και συνδέεται με εξισώσεις eGFR, αποτελεί θεμέλιο της αξιολόγησης της ΧΝΝ και της ΟΝΒ. Αντίστοιχα, η μέτρηση της ουρίας διατηρεί συμπληρωματικό ρόλο στην αξιολόγηση της αζωθαιμίας<sup>7</sup> και της αιμοδυναμικής ή μεταβολικής κατάστασης του ασθενούς (Srivastava et al., 2009).

Ωστόσο, η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων εξαρτάται άμεσα από την αναλυτική μέθοδο, την τυποποίηση, τις πιθανές παρεμβολές και τη σωστή ερμηνεία στο κλινικό πλαίσιο. Για τον λόγο αυτό, οι κλασικές βιοχημικές μέθοδοι δεν πρέπει να αντιμετωπίζονται ως απλές τεχνικές ρουτίνας, αλλά ως κρίσιμο μέρος της εργαστηριακής αξιολόγησης της νεφρικής λειτουργίας.

---

<sup>7</sup> Αζωθαιμία: εργαστηριακή κατάσταση κατά την οποία παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα αζωτούχων ενώσεων

**Πίνακας 7: Κλασικές βιοχημικές μέθοδοι προσδιορισμού παραδοσιακών δεικτών νεφρικής λειτουργίας**

| Δείκτης     | Μέθοδος                          | Αρχή μεθόδου                                                                                                                                                                 | Πλεονεκτήματα                                                                                                                                      | Περιορισμοί / παρεμβολές                                                                                                                |
|-------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Κρεατινίνη  | Μέθοδος Jaffe                    | Η κρεατινίνη αντιδρά με αλκαλικό πικρικό οξύ και σχηματίζει έγχρωμο σύμπλοκο, του οποίου η απορρόφηση μετράται φωτομετρικά.                                                  | Απλή, ταχεία, χαμηλού κόστους, εύκολα αυτοματοποιήσιμη, ευρέως διαθέσιμη στα κλινικά εργαστήρια.                                                   | Μειωμένη ειδικότητα, παρεμβολές από μη κρεατινινικές χρωμογόνες ουσίες, μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς αυξημένες ή μειωμένες τιμές.       |
| Κρεατινίνη  | Ενζυμικές μέθοδοι                | Διαδοχικές ενζυμικές αντιδράσεις μετατρέπουν την κρεατινίνη σε προϊόντα που οδηγούν σε μετρήσιμο φωτομετρικό ή χρωματομετρικό σήμα                                           | Υψηλότερη ειδικότητα, μικρότερη επίδραση παρεμβολών, καλύτερη ακρίβεια, ιδιαίτερα σε χαμηλές συγκεντρώσεις κρεατινίνης και σε ειδικούς πληθυσμούς. | Υψηλότερο κόστος σε σχέση με τη μέθοδο Jaffe, εξάρτηση από τον τύπο της αναλυτικής πλατφόρμας, πιθανές αλλά σαφώς λιγότερες παρεμβολές. |
| Ουρία / BUN | Ενζυμική μέθοδος ουρεάσης - GLDH | Η ουρία υδρολύεται από την ουρεάση σε αμμωνία και CO <sub>2</sub> . Η αμμωνία συμμετέχει στη συζευγμένη αντίδραση με γλουταμική αφυδρογονάση (GLDH), οδηγώντας σε κατανάλωση | Καλή αναλυτική απόδοση, ταχεία και αυτοματοποιήσιμη μέθοδος, ευρεία χρήση σε κλινικά εργαστήρια.                                                   | Η ουρία επηρεάζεται από μη νεφρικούς παράγοντες, όπως διατροφή και αφυδάτωση                                                            |



| Δείκτης | Μέθοδος | Αρχή μεθόδου                                   | Πλεονεκτήματα | Περιορισμοί / παρεμβολές |
|---------|---------|------------------------------------------------|---------------|--------------------------|
|         |         | NADH, η οποία μετράται φωτομετρικά στα 340 nm. |               |                          |

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 7, οι κλασικές βιοχημικές μέθοδοι διατηρούν κεντρικό ρόλο στην καθημερινή εργαστηριακή πράξη, όμως η ερμηνεία των αποτελεσμάτων τους απαιτεί γνώση των αναλυτικών περιορισμών και των πιθανών παρεμβολών κάθε μεθόδου.

### 4.3 Ανοσοχημικές μέθοδοι

Οι ανοσοχημικές μέθοδοι αποτελούν βασική κατηγορία αναλυτικών τεχνικών για τον προσδιορισμό πρωτεϊνικών βιοδεικτών σε βιολογικά δείγματα, όπως ο ορός, το πλάσμα και τα ούρα. Η αρχή τους βασίζεται στην ειδική σύνδεση αντιγόνου–αντισώματος, δηλαδή στην αναγνώριση του υπό μέτρηση αναλυτή από ειδικά αντισώματα. Η υψηλή ειδικότητα της ανοσολογικής αντίδρασης καθιστά τις μεθόδους αυτές ιδιαίτερα χρήσιμες για δείκτες που υπάρχουν σε χαμηλές συγκεντρώσεις ή δεν μπορούν να προσδιοριστούν αξιόπιστα με απλές χρωματομετρικές ή κλασικές βιοχημικές μεθόδους (Benoit et al., 2020; Devarajan, 2011).

Στο πεδίο της νεφρολογίας, οι ανοσοχημικές μέθοδοι εφαρμόζονται ευρέως στον προσδιορισμό της λευκωματίνης ούρων, της cystatin C και νεότερων βιοδεικτών όπως η NGAL, η KIM-1 και η IL-18. Η αξιοπιστία τους εξαρτάται από την ποιότητα των αντισωμάτων, τη βαθμονόμηση, την τυποποίηση της μεθόδου, τη σταθερότητα του δείγματος και την ύπαρξη κατάλληλων υλικών αναφοράς (Benoit et al., 2020; Devarajan, 2011).

#### 4.3.1 ELISA

Η μέθοδος ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) είναι μία από τις πιο διαδεδομένες ανοσοενζυμικές τεχνικές και χρησιμοποιείται εκτενώς στον ερευνητικό και

κλινικό προσδιορισμό πρωτεϊνικών βιοδεικτών. Βασίζεται στη σύνδεση του αναλύτη με ειδικό αντίσωμα και στην παραγωγή μετρήσιμου σήματος μέσω ενζυμικής αντίδρασης. Συνήθως, το ένζυμο που συνδέεται με το αντίσωμα ή το αντιγόνο καταλύει μια χρωματομετρική, φθορισμομετρική ή χημειοφωταυγική αντίδραση, της οποίας η ένταση είναι ανάλογη της συγκέντρωσης του αναλύτη στο δείγμα (Σκορίλας, 2020).

Στους νεφρικούς βιοδείκτες, η ELISA έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για τον προσδιορισμό δεικτών οξείας και χρόνιας νεφρικής βλάβης, όπως η NGAL, η KIM-1, η IL-18 και η L-FABP. Οι δείκτες αυτοί είναι πρωτεΐνες που συχνά ανιχνεύονται σε χαμηλές συγκεντρώσεις στα ούρα ή στον ορό και απαιτούν ευαίσθητες μεθόδους μέτρησης. Για τον λόγο αυτό, η ELISA αποτελεί σημαντικό εργαλείο στην έρευνα των νεφρικών βιοδεικτών και σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε εξειδικευμένα κλινικά εργαστήρια. (Szumilas et al., 2024).

Παρά τα πλεονεκτήματά της, η ELISA παρουσιάζει περιορισμούς. Απαιτεί συνήθως μεγαλύτερο χρόνο ανάλυσης σε σχέση με πλήρως αυτοματοποιημένες ανοσοχημικές πλατφόρμες, ενώ η αναλυτική της απόδοση επηρεάζεται από την ποιότητα των αντισωμάτων, τη βαθμονόμηση, την προετοιμασία του δείγματος και τις συνθήκες επώασης. Επιπλέον, διαφορετικά εμπορικά kits μπορεί να δίνουν μη πλήρως συγκρίσιμα αποτελέσματα, γεγονός που δυσκολεύει την άμεση σύγκριση μεταξύ μελετών, ιδιαίτερα για νεότερους βιοδείκτες στους οποίους η τυποποίηση παραμένει περιορισμένη (Szumilas et al., 2024).

#### **4.3.2 Νεφελομετρία και θολερομετρία**

Η νεφελομετρία και η θολερομετρία είναι ανοσοχημικές μέθοδοι που βασίζονται στον σχηματισμό ανοσοσυμπλεγμάτων μεταξύ αντιγόνου και αντισώματος. Όταν ο αναλύτης συνδεθεί με το ειδικό αντίσωμα, σχηματίζονται σωματίδια ή ανοσοσυμπλέγματα που σκεδάζουν ή απορροφούν το φως μέσα από το δείγμα. Στη νεφελομετρία μετράται κυρίως το φως που σκεδάζεται υπό συγκεκριμένη γωνία, ενώ στη θολερομετρία μετράται η μείωση της έντασης του διερχόμενου φωτός λόγω της θολερότητας του διαλύματος (Σκορίλας, 2020).

Οι μέθοδοι αυτές χρησιμοποιούνται ευρέως σε αυτοματοποιημένα αναλυτικά συστήματα και είναι ιδιαίτερα χρήσιμες για τον προσδιορισμό πρωτεϊνών, όπως η cystatin C, η

λευκωματίνη ούρων και άλλες πρωτεΐνες ορού ή ούρων. Σε σύγκριση με την ELISA, μπορούν να είναι ταχύτερες και πιο κατάλληλες για εργαστήρια ρουτίνας, καθώς προσαρμόζονται εύκολα σε αυτοματοποιημένες πλατφόρμες (Seegmiller et al., 2017).

Στη νεφρολογική εργαστηριακή πράξη, η νεφελομετρία και η θολερομετρία χρησιμοποιούνται ιδιαίτερα για τον προσδιορισμό της λευκωματίνης ούρων και της cystatin C. Η λευκωματίνη ούρων, κυρίως όταν εκφράζεται ως λόγος λευκωματίνης προς κρεατινίνη ούρων, αποτελεί βασικό δείκτη πειραματικής βλάβης και πρόγνωσης στη χρόνια νεφρική νόσο. Η ανάγκη για αξιόπιστες και συγκρίσιμες μετρήσεις έχει οδηγήσει σε προσπάθειες βελτίωσης της τυποποίησης των μεθόδων προσδιορισμού της λευκωματίνης ούρων (Martin, 2011; Seegmiller et al., 2017).

Η cystatin C προσδιορίζεται επίσης συχνά με σωματιδιακά ενισχυμένες ανοσομεθόδους, όπως particle-enhanced nephelometric immunoassay (PENIA) και particle-enhanced turbidimetric immunoassay (PETIA). Η μέτρησης της έχει ιδιαίτερη σημασία επειδή χρησιμοποιείται ως εναλλακτικός ή συμπληρωματικός δείκτης εκτίμησης του GFR, ιδίως σε περιπτώσεις όπου η κρεατινίνη επηρεάζεται από τη μυϊκή μάζα ή άλλους μη νεφρικούς παράγοντες. Η τυποποίηση της cystatin C με κατάλληλα υλικά αναφοράς έχει συμβάλλει στη βελτίωση της συγκρισιμότητας μεταξύ μεθόδων, αν και διαφορές μεταξύ αναλυτικών πλατφορμών εξακολουθούν να έχουν σημασία (Voskoboev et al., 2012).

Πλεονέκτημα της νεφελομετρίας και της θολερομετρίας είναι η δυνατότητα αυτοματοποίησης, η ταχύτητα και η καταλληλότητα τους για εργαστήρια ρουτίνας. Ωστόσο, η ακρίβεια τους εξαρτάται από την ποιότητα των αντιδραστηρίων, τη βαθμονόμηση, τη γραμμικότητα της μεθόδου και την απουσία παρεμβολών από θολά ή λιπαιμικά δείγματα. Επιπλέον, οι διαφορές μεταξύ PENIA και PETIA για την cystatin C ή μεταξύ διαφορετικών μεθόδων προσδιορισμού λευκωματίνης ούρων μπορούν να επηρεάσουν την ερμηνεία των αποτελεσμάτων, ειδικά σε τιμές κοντά σε κλινικά όρια απόφασης (Voskoboev et al., 2012).

#### **4.3.3 Χημειοφωταύγεια και άλλες αυτοματοποιημένες ανοσοχημικές τεχνικές**

Η χημειοφωταύγεια αποτελεί σύγχρονη ανοσοχημική τεχνική, στην οποία η ανίχνευση του αναλύτη βασίζεται στην παραγωγή φωτεινού σήματος μέσω χημικής αντίδρασης. Το παραγόμενο φως είναι ανάλογο της συγκέντρωσης του υπό μέτρηση αναλύτη και μπορεί να καταγραφεί με υψηλή ευαισθησία από ειδικούς ανιχνευτές. Η αρχή αυτή έχει αξιοποιηθεί

σε αυτοματοποιημένες ανοσοχημικές πλατφόρμες, οι οποίες επιτρέπουν ταχεία, ευαίσθητη και επαναλήψιμη μέτρηση πρωτεϊνικών βιοδεικτών. Οι μέθοδοι αυτές χαρακτηρίζονται από υψηλή ευαισθησία, ευρύ δυναμικό εύρος και δυνατότητα αυτοματοποίησης, γεγονός που τις καθιστά ιδιαίτερα χρήσιμες για τον προσδιορισμό χαμηλών συγκεντρώσεων πρωτεϊνικών βιοδεικτών (Szumilas et al., 2024).

Στο πεδίο των νεφρικών βιοδεικτών, τεχνικές χημειοφωταύγειας μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον προσδιορισμό δεικτών, όπως η cystatin C, η λευκωματίνη ούρων και ορισμένοι νεότεροι βιοδείκτες νεφρικής βλάβης, ανάλογα με τη διαθεσιμότητα των αντίστοιχων αντιδραστηρίων και αναλυτικών συστημάτων. Το βασικό τους πλεονέκτημα είναι ο συνδυασμός υψηλής ευαισθησίας, αυτοματοποίησης και δυνατότητας επεξεργασίας μεγάλου αριθμού δειγμάτων (Devarajan, 2011; Szumilas et al., 2024).

Ωστόσο, όπως και στις άλλες ανοσοχημικές τεχνικές, η αξιοπιστία της χημειοφωταύγειας εξαρτάται από την ειδικότητα των αντισωμάτων, τη βαθμονόμηση, την ποιότητα του δείγματος και την ύπαρξη κατάλληλων ελέγχων. Επιπλέον, οι διαφορές μεταξύ αναλυτικών πλατφορμών μπορούν να περιορίσουν τη συγκρισιμότητα των αποτελεσμάτων, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για νεότερους βιοδείκτες που δεν έχουν πλήρως τυποποιηθεί (Devarajan, 2011).

#### **4.3.4 Πλεονεκτήματα και περιορισμοί των ανοσοχημικών μεθόδων**

Το βασικό πλεονέκτημα των ανοσοχημικών μεθόδων είναι η υψηλή ειδικότητα που προκύπτει από την αναγνώριση αντιγόνου–αντισώματος. Αυτό τις καθιστά ιδιαίτερα κατάλληλες για τον προσδιορισμό πρωτεϊνικών βιοδεικτών, οι οποίοι δεν μπορούν να μετρηθούν εύκολα με απλές χημικές μεθόδους. Επιπλέον, αρκετές ανοσοχημικές μέθοδοι είναι αυτοματοποιήσιμες και μπορούν να ενσωματωθούν σε αναλυτικές πλατφόρμες ρουτίνας, ιδιαίτερα όταν αφορούν καθιερωμένους δείκτες όπως η λευκωματίνη ούρων και η cystatin C (Seegmiller et al., 2017).

Ωστόσο, οι ανοσοχημικές μέθοδοι παρουσιάζουν και σημαντικούς περιορισμούς. Η αξιοπιστία τους εξαρτάται από την ποιότητα και την ειδικότητα των αντισωμάτων, τη βαθμονόμηση, τη σταθερότητα του δείγματος, τη γραμμικότητα της μεθόδου και την ύπαρξη κατάλληλων υλικών αναφοράς. Επιπλέον, διαφορετικά αντιδραστήρια, εμπορικά kits ή αναλυτικές πλατφόρμες μπορεί να δώσουν μη πλήρως συγκρίσιμα αποτελέσματα,

γεγονός που περιορίζει τη δυνατότητα άμεσης σύγκρισης μεταξύ εργαστηρίων και μελετών (Seegmiller et al., 2017).

Το πρόβλημα αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για νεότερους βιοδείκτες, όπως η NGAL, η KIM-1, η IL-18 και η L-FABP, για τους οποίους η τυποποίηση παραμένει περιορισμένη και η κλινική εφαρμογή δεν είναι πλήρως καθιερωμένη. Επομένως, οι ανοσοχημικές μέθοδοι αποτελούν ισχυρά εργαλεία για τον προσδιορισμό πρωτεϊνικών νεφρικών βιοδεικτών, αλλά τα αποτελέσματα τους πρέπει να ερμηνεύονται με βάση τα αναλυτικά χαρακτηριστικά της εκάστοτε μεθόδου και το συνολικό κλινικό πλαίσιο (Seegmiller et al., 2017).

**Πίνακας 8: Ανοσοχημικές μέθοδοι προσδιορισμού πρωτεϊνικών νεφρικών βιοδεικτών**

| Μέθοδος      | Αρχή μεθόδου                                                                                                               | Ενδεικτική νεφρικοί βιοδείκτες                      | Πλεονεκτήματα                                                                                  | Περιορισμοί                                                                                |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| ELISA        | Ειδική σύνδεση αντιγόνου–αντισώματος και παραγωγή μετρήσιμου ενζυμικού σήματος, συνήθως χρωματομετρικού ή φθορισμομετρικού | NGAL, KIM-1, IL-18, L-FABP, cystatin C              | Υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, κατάλληλη για ερευνητικό προσδιορισμό πρωτεϊνικών βιοδεικτών. | Μεγάλος χρόνος ανάλυσης, εξάρτηση από την ποιότητα, πιθανές διαφορές μεταξύ εμπορικών kits |
| Νεφελομετρία | Μέτρηση του φωτός που σκεδάζεται από ανοσοσυμπλέγματα αντιγόνου–αντισώματος                                                | Cystatin C, λευκωματίνη ούρων, πρωτεΐνες ορού/ούρων | Ταχεία, αυτοματοποιήσιμη, κατάλληλη για εργαστήρια ρουτίνας.                                   | Επηρεάζεται από θολά ή λιπαιμικά δείγματα, απαιτεί σωστή βαθμονόμηση και τυποποίηση        |

| Μέθοδος         | Αρχή μεθόδου                                                                                            | Ενδεικτική<br>νεφρικοί<br>βιοδείκτες                         | Πλεονεκτήματα                                                                  | Περιορισμοί                                                                                               |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Θολερομετρία    | Μέτρηση της μείωσης της έντασης του διερχόμενου φωτός λόγω σχηματισμού ανοσοσυμπλεγμάτων                | Cystatin C, λευκωματίνη ούρων, πρωτεΐνες ούρων               | Γρήγορη, αυτοματοποιήσιμη και εύκολα εφαρμόσιμη σε αναλυτές κλινικής ρουτίνας. | Χαμηλότερη ευαισθησία σε σχέση με ορισμένες άλλες μεθόδους, πιθανές παρεμβολές από τη μήτρα του δείγματος |
| Χημειοφωταύγεια | Η σύνδεση αντιγόνου–αντισώματος οδηγεί σε χημική αντίδραση που εκπέμπει φως, το οποίο μετράται ως σήμα. | NGAL, KIM-1, cystatin C και άλλοι πρωτεϊνικοί δείκτες βλάβης | Υψηλή ευαισθησία, ευρύ δυναμικό εύρος, δυνατότητα αυτοματοποίησης.             | Απαιτεί ειδικό εξοπλισμό και έλεγχο πιθανών παρεμβολών                                                    |

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 8, οι ανοσοχημικές μέθοδοι είναι ιδιαίτερα χρήσιμες για πρωτεϊνικούς βιοδείκτες, όμως η αξιοπιστία τους εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ποιότητα των αντισωμάτων, τη βαθμονόμηση, την τυποποίηση και τον έλεγχο των αναλυτικών παρεμβολών.

#### 4.4 Χρωματογραφικές και φασματομετρικές τεχνικές

Οι χρωματογραφικές και φασματομετρικές τεχνικές αποτελούν προηγμένες αναλυτικές προσεγγίσεις που χρησιμοποιούνται για τον διαχωρισμό, την ταυτοποίηση και την

ποσοτικοποίηση μορίων σε σύνθετα βιολογικά δείγματα. Σε αντίθεση με τις κλασικές χρωματομετρικές και τις ανοσοχημικές μεθόδους, οι τεχνικές αυτές προσφέρουν υψηλότερη αναλυτική ειδικότητα και δυνατότητα ταυτόχρονου προσδιορισμού πολλών αναλυτών, γεγονός που τις καθιστά ιδιαίτερα χρήσιμες τόσο στην επιβεβαιωτική ανάλυση όσο και στην ανάπτυξη νέων βιοδεικτών (Van Duijl et al., 2021)

Στο πεδίο της νεφρολογίας, η υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (High Performance Liquid Chromatography, HPLC) και η υγρή χρωματογραφία σε συνδυασμό με φασματομετρία μάζας tandem (Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry, LC–MS/MS) έχουν εφαρμογή στον προσδιορισμό μικρών μορίων, μεταβολιτών και πολυπαραμετρικών panels νεφρικών βιοδεικτών. Οι τεχνικές αυτές είναι ιδιαίτερα σημαντικές σε περιπτώσεις όπου απαιτείται υψηλή ειδικότητα, περιορισμός αναλυτικών παρεμβολών ή ταυτόχρονη μέτρηση πολλαπλών μορίων σε μικρό όγκο δείγματος (Aitekenov et al., 2021; Van Duijl et al., 2021)

#### **4.4.1 Υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης**

Η υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης, HPLC, βασίζεται στο διαχωρισμό των συστατικών ενός δείγματος κατά τη διέλευση τους μέσα από χρωματογραφική στήλη. Ο διαχωρισμός προκύπτει από τη διαφορετική κατανομή των μορίων μεταξύ της στατικής και της κινητής φάσης και επηρεάζεται από φυσικοχημικές ιδιότητες όπως η πολικότητα, το μέγεθος, το φορτίο και η συγγένεια προς τη στατική φάση. Μετά το διαχωρισμό, οι αναλύτες μπορούν να ανιχνευθούν με UV, φθορισμομετρικούς, ηλεκτροχημικούς ή άλλους ανιχνευτές, ανάλογα με τη φύση της ένωσης και το σκοπό της ανάλυσης.

Το βασικό της πλεονέκτημα είναι ότι μπορεί να διαχωρίζει τον αναλύτη από ουσίες που ενδέχεται να παρεμβαίνουν στις απλούστερες φωτομετρικές ή χρωματομετρικές μεθόδους. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για βιολογικά υλικά όπως τα ούρα και ο ορός, τα οποία έχουν σύνθετη χημική σύσταση. Μελέτες για τον προσδιορισμό κρεατινίνης σε ορό και ούρα με HPLC ή HPLC–MS/MS δείχνουν ότι οι τεχνικές αυτές μπορούν να προσφέρουν υψηλή ειδικότητα και καλή αναλυτική απόδοση, αν και δεν αποτελούν την πιο συνήθη επιλογή για εργαστήρια ρουτίνας (Zahoor et al., 2019).

Παρά τα αναλυτικά της πλεονεκτήματα, η HPLC έχει περιορισμένη εφαρμογή στην καθημερινή κλινική πράξη σε σύγκριση με τις αυτοματοποιημένες βιοχημικές και

ανοσοχημικές μεθόδους. Αυτό οφείλεται στο μεγαλύτερο κόστος, στον αυξημένο χρόνο προετοιμασίας και ανάλυσης, στην ανάγκη εξειδικευμένου εξοπλισμού και προσωπικού, καθώς και στη μικρότερη καταλληλότητα για πολύ μεγάλο αριθμό δειγμάτων. Για τον λόγο αυτό, χρησιμοποιείται κυρίως σε εξειδικευμένες εφαρμογές, σε ερευνητικά πρωτόκολλα ή ως μέθοδος υψηλής ειδικότητας όταν οι συμβατικές μέθοδοι εμφανίζουν παρεμβολές (Zahoor et al., 2019).

#### **4.4.2 Φασματομετρία μάζας και LC–MS/MS**

Η φασματομετρία μάζας είναι τεχνική που βασίζεται στη δημιουργία ιόντων και στη μέτρηση του λόγου μάζας προς φορτίο τους. Όταν συνδυάζεται με υγρή χρωματογραφία, ως LC–MS ή LC–MS/MS, επιτρέπει αρχικά το διαχωρισμό των συστατικών του δείγματος και στη συνέχεια την ταυτοποίηση και ποσοτικοποίηση τους με υψηλή ειδικότητα. Η LC–MS/MS είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για τον προσδιορισμό μικρών μορίων, μεταβολιτών και πολλαπλών αναλυτών σε σύνθετα βιολογικά δείγματα.

Στους νεφρικούς βιοδείκτες, η LC – MS/MS έχει ενδιαφέρον τόσο για την ακριβή μέτρηση παραδοσιακών δεικτών, όπως η κρεατινίνη, όσο και για την ανάπτυξη multiplex μεθόδων μέτρησης νεότερων δεικτών βλάβης. Για παράδειγμα, έχουν αναπτυχθεί multiplex LC–MRM–MS (Liquid Chromatography – Multiple Reaction Monitoring – Mass Spectrometry) μέθοδοι για ταυτόχρονη ποσοτικοποίηση ουρικών βιοδεικτών νεφρικής βλάβης σε χαμηλές συγκεντρώσεις, όπως NGAL, KIM–1, IGFBP7 και TIMP–2. Τέτοιες τεχνικές είναι ιδιαίτερα σημαντικές επειδή η νεφρική βλάβη δεν αντανάκλαται από έναν μόνο μηχανισμό, αλλά από συνδυασμό σωληναριακού τραυματισμού, φλεγμονής, κυτταρικού stress και λειτουργικής έκπτωσης (van Duijl et al., 2021).

Ένα βασικό πλεονέκτημα της LC–MS/MS είναι η δυνατότητα χρήσης εσωτερικών προτύπων, συχνά ισοτοπικά επισημασμένων, τα οποία βελτιώνουν την ακρίβεια και την αναπαραγωγικότητα της μέτρησης. Επιπλέον, η τεχνική επιτρέπει καλύτερη διάκριση μεταξύ μορίων με παρόμοια χημική συμπεριφορά, μειώνοντας την πιθανότητα παρεμβολών. Ωστόσο, η εφαρμογή της απαιτεί ακριβό εξοπλισμό, εξειδικευμένο προσωπικό, αυστηρά πρωτόκολλα προετοιμασίας δείγματος και πλήρη επικύρωση της μεθόδου. Η επεξεργασία των δεδομένων είναι επίσης πιο απαιτητική σε σχέση με τις κλασικές βιοχημικές μεθόδους. Επομένως, αν και η LC–MS/MS έχει υψηλή αναλυτική αξία, η χρήση της σε καθημερινή ρουτίνα παραμένει επιλεκτική και εξαρτάται από το



κλινικό ερώτημα, τη διαθεσιμότητα και το αν η αυξημένη αναλυτική ακρίβεια μεταφράζεται σε πραγματικό κλινικό όφελος (van Duijl et al., 2022; van Duijl et al., 2021).

#### **4.4.3 Μεταβολομική και πρωτεομική προσέγγιση**

Πέρα από τις στοχευμένες μεθόδους προσδιορισμού, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι τεχνικές μεταβολομικής και πρωτεομικής, οι οποίες επιτρέπουν τη μελέτη μεγάλου αριθμού μεταβολικών, πεπτιδίων και πρωτεϊνών σε βιολογικά δείγματα. (Joshi et al., 2024).

Η μεταβολομική των ούρων μπορεί να συμβάλλει στην ανακάλυψη νέων βιοδεικτών και στην καλύτερη κατανόηση των μεταβολικών διαταραχών που συνοδεύουν τη χρόνια νεφρική νόσο. Αντί να εξετάζεται ένας μόνο αναλύτης, η μεταβολομική επιτρέπει τη δημιουργία προφίλ μεταβολιτών που μπορεί να σχετίζονται με το στάδιο της νόσου, την εξέλιξη της ΧΝΝ ή συγκεκριμένες παθοφυσιολογικές διαταραχές. Σύγχρονες μελέτες έχουν δείξει ότι συγκεκριμένα μεταβολικά πρότυπα σε ούρα ή πλάσμα μπορούν να συσχετιστούν με τον eGFR, το λόγο λευκωματίνης/κρεατινίνης ούρων και τον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου (Joshi et al., 2024).

Αντίστοιχα, η ουρική πρωτεομική επιτρέπει την ανάλυση μεγάλου αριθμού πρωτεϊνών και πεπτιδίων που μπορεί να λειτουργούν ως δείκτης νεφρικής βλάβης, ίνωσης, φλεγμονής ή εξέλιξης της ΧΝΝ. Ανασκοπήσεις της ουρικής πρωτεομικής δείχνουν ότι τέτοιες προσεγγίσεις έχουν συμβάλλει στην αναγνώριση υποψήφιων βιοδεικτών για χρόνια νεφρική νόσο και άλλες νεφροπάθειες. Παρ' όλα αυτά, η μετάβαση από την ανακάλυψη υποψήφιων βιοδεικτών στην καθημερινή κλινική εφαρμογή απαιτεί ανεξάρτητη επικύρωση, τυποποίηση και απόδειξη ότι οι δείκτες βελτιώνουν ουσιαστικά τη διαγνωστική ή προγνωστική απόδοση (Joshi et al., 2024; Catanese et al., 2023).

Παρά την ερευνητική τους αξία, οι μεταβολομικές και πρωτεομικές μέθοδοι έχουν περιορισμούς. Η πολυπλοκότητα των δεδομένων, η ανάγκη βιοπληροφορικής ανάλυσης, η επίδραση της προαναλυτικής φάσης και η ετερογένεια των ασθενών δυσχεραίνουν την άμεση ένταξη τους στη ρουτίνα. Συνεπώς, οι τεχνικές αυτές είναι σήμερα κυρίως εργαλεία ανακάλυψης και επικύρωσης βιοδεικτών, με σημαντική προοπτική για μελλοντική εξατομικευμένη νεφρολογική αξιολόγηση (Catanese et al., 2023).

#### **4.4.4 Πλεονεκτήματα και περιορισμοί**

Οι χρωματογραφικές και φασματομετρικές μέθοδοι προσφέρουν σημαντικά αναλυτικά πλεονεκτήματα στον προσδιορισμό και την ανακάλυψη νεφρικών βιοδεικτών. Η υψηλή ειδικότητα, η δυνατότητα ταυτόχρονης μέτρησης πολλών αναλυτών και καλύτερη διάκριση από παρεμβλλόμενες ουσίες τις καθιστούν ιδιαίτερα χρήσιμες τόσο σε ερευνητικό επίπεδο όσο και σε επιβεβαιωτικές αναλύσεις. Ειδικά η LC–MS/MS έχει ιδιαίτερη σημασία σε περιπτώσεις όπου απαιτείται υψηλή ακρίβεια, περιορισμός παρεμβολών ή ανάπτυξη multiplex panels βιοδεικτών. (van Duijl et al., 2021)

Ωστόσο, οι μέθοδοι αυτές δεν αντικαθιστούν τις κλασικές βιοχημικές και ανοσοχημικές τεχνικές στην καθημερινή εργαστηριακή πράξη. Το υψηλό κόστος, η ανάγκη εξειδικευμένου εξοπλισμού, η πολυπλοκότητα της προετοιμασίας του δείγματος και οι απαιτήσεις επικύρωσης περιορίζουν τη χρήση τους στη ρουτίνα.

Συνολικά, οι χρωματογραφικές και φασματομετρικές μέθοδοι δεν αντικαθιστούν τις κλασικές βιοχημικές ή ανοσοχημικές μεθόδους, αλλά τις συμπληρώνουν. Η κύρια σημασία τους εντοπίζεται στην αυξημένη αναλυτική ειδικότητα, στην επιβεβαίωση αποτελεσμάτων και στην ανάπτυξη νέων βιοδεικτών. Η ευρεία κλινική τους εφαρμογή, ωστόσο, προϋποθέτει περαιτέρω τυποποίηση, απλούστευση πρωτοκόλλων, μείωση κόστους και τεκμηρίωση της πραγματικής κλινικής χρησιμότητας.

**Πίνακας 9: Χρωματογραφικές, φασματομετρικές προσεγγίσεις στην ανάλυση νεφρικών βιοδεικτών**

| Μέθοδος               | Κύρια εφαρμογή                                                                                       | Πλεονεκτήματα                                                                                                                                | Περιορισμοί                                                                                                        |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HPLC                  | Προσδιορισμός μικρών μορίων και μεταβολιτών                                                          | Καλός διαχωρισμός αναλυτών από παρεμβαλλόμενες ουσίες, αυξημένη ειδικότητα σε σχέση με απλούστερες φωτομετρικές μεθόδους                     | Μεγαλύτερος χρόνος ανάλυσης, ανάγκη εξειδικευμένου εξοπλισμού και προσωπικού, περιορισμένη εφαρμογή στη ρουτίνα    |
| LC-MS/MS              | Ακριβής ποσοτικοποίηση μικρομορίων, μεταβολιτών και multiplex panels νεφρικών βιοδεικτών             | Υψηλή αναλυτική ειδικότητα και ευαισθησία, δυνατότητα χρήσης ισοτοπικά επισημασμένων εσωτερικών προτύπων, ταυτόχρονη μέτρηση πολλών αναλυτών | Υψηλό κόστος, σύνθετη προετοιμασία δείγματος, ανάγκη εξειδικευμένου προσωπικού, απαιτητική επικύρωση μεθόδου       |
| Μεταβολική προσέγγιση | Ανάλυση προφίλ μεταβολιτών σε ούρα ή πλάσμα για ανακάλυψη ή αξιολόγηση βιοδεικτών XNN/ONB            | Επιτρέπει την αναγνώριση μεταβολικών προτύπων και πιθανών νέων βιοδεικτών                                                                    | Κυρίως ερευνητική χρήση, μεγάλη πολυπλοκότητα δεδομένων, ανάγκη βιοπληροφορικής ανάλυσης και εξωτερικής επικύρωσης |
| Πρωτεομική προσέγγιση | Ανάλυση πρωτεϊνών και πεπτιδίων ούρων για ανακάλυψη δεικτών βλάβης, ίνωσης, φλεγμονής ή εξέλιξης XNN | Επιτρέπει multiplex αξιολόγηση και ανακάλυψη νέων υποψήφιων βιοδεικτών                                                                       | Περιορισμένη εφαρμογή στη ρουτίνα, ανάγκη τυποποίησης, επικύρωσης και εξειδικευμένης ανάλυσης δεδομένων            |

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 9, οι χρωματογραφικές και φασματομετρικές μέθοδοι προσφέρουν υψηλή αναλυτική ειδικότητα και δυνατότητα πολυπαραμετρικής αξιολόγησης, ωστόσο η χρήση τους στην καθημερινή κλινική πράξη παραμένει επιλεκτική λόγω κόστους, τεχνικής πολυπλοκότητας και ανάγκης εξειδικευμένης επικύρωσης.

## 4.5 Σύγχρονες και ταχείες τεχνολογίες

Η ανάγκη για ταχύτερη, ευκολότερη και πιο προσβάσιμη αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη σύγχρονων τεχνολογιών, όπως οι point-of-care δοκιμασίες, οι βιοαισθητήρες και μικρορευστονικές πλατφόρμες. Οι τεχνολογίες αυτές στοχεύουν στη μείωση του χρόνου από τη λήψη του δείγματος έως την έκδοση αποτελέσματος, στην απλούστευση της διαδικασίας μέτρησης και στη δυνατότητα εφαρμογής εκτός κεντρικού εργαστηρίου. Η σημασία τους είναι ιδιαίτερα μεγάλη σε περιβάλλοντα όπου η γρήγορη εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να επηρεάσει άμεσα την κλινική απόφαση, όπως σε επείγοντα περιστατικά, μονάδες εντατικής θεραπείας, χορήγηση σκιαγραφικών ή παρακολούθηση ασθενών υψηλού κινδύνου (Liu et al., 2024).

Οι βιοαισθητήρες βασίζονται στη χρήση ενός βιολογικού στοιχείου αναγνώρισης, το οποίο αλληλοεπιδρά ειδικά με τον υπό μέτρηση αναλύτη, και ενός μετατροπέα που μετατρέπει την αλληλεπίδραση αυτή σε μετρίσιμο σήμα. Ανάλογα με τον τύπο του μετατροπέα, οι βιοαισθητήρες μπορεί να είναι ηλεκτροχημικοί, οπτικοί ή πιεζοηλεκτρικοί. Στο πεδίο των νεφρικών βιοδεικτών, έχουν μελετηθεί κυρίως για τον προσδιορισμό δεικτών όπως η κρεατινίνη, η ουρία, η λευκωματίνη και ορισμένοι νεότεροι πρωτεϊνικοί δείκτες βλάβης (Saddique et al., 2023).

Οι μικρορευστονικές πλατφόρμες επιτρέπουν τον χειρισμό πολύ μικρών όγκων δείγματος μέσα σε μικροκανάλια και μπορούν να συνδυαστούν με βιοαισθητήρες ή ανοσοχημικές αντιδράσεις. Το πλεονέκτημα τους είναι ότι μειώνουν την απαιτούμενη ποσότητα δείγματος, τον χρόνο ανάλυσης και την κατανάλωση αντιδραστηρίων. Παράλληλα, μπορούν να υποστηρίξουν την ανάπτυξη φορητών ή ημιαυτοματοποιημένων συστημάτων για ταχεία αξιολόγηση βιοδεικτών σε αποκεντρωμένα περιβάλλοντα (Yang et al., 2022).

Παρά τις σημαντικές προοπτικές τους, οι σύγχρονες ταχείες τεχνολογίες παρουσιάζουν ακόμη περιορισμούς που σχετίζονται με την αναλυτική αξιοπιστία, την επαναληψιμότητα, τη βαθμονόμηση, τη σταθερότητα των αισθητήρων, το κόστος και την ανάγκη κλινικής επικύρωσης. Για αυτό, η ένταξή τους στην καθημερινή κλινική πράξη προϋποθέτει τεκμηρίωση ότι τα αποτελέσματά τους είναι συγκρίσιμα με τις καθιερωμένες εργαστηριακές μεθόδους και ότι συμβάλλουν ουσιαστικά στη βελτίωση της διαγνωστικής ή θεραπευτικής απόφασης (Wu et al., 2018).

#### 4.5.1 Point-of-care testing

Το point-of-care testing (POCT) αναφέρεται σε εργαστηριακές ή ημιεργαστηριακές μετρήσεις που πραγματοποιούνται κοντά στον ασθενή, χωρίς να απαιτείται πλήρης αποστολή και επεξεργασία του δείγματος σε κεντρικό εργαστήριο. Στο πεδίο της νεφρικής λειτουργίας, οι πιο χαρακτηριστικές εφαρμογές αφορούν τη γρήγορη μέτρηση της κρεατινίνης και τον άμεσο υπολογισμό ή εκτίμηση του eGFR. Τέτοιες συσκευές μπορούν να είναι χρήσιμες πριν από τη χορήγηση σκιαγραφικών, σε εξωτερικά ιατρεία, σε επείγουσες καταστάσεις ή σε περιβάλλοντα περιορισμένων πόρων. Πρόσφατες μελέτες για point-of-care συστήματα κρεατινίνης δείχνουν ότι μπορούν να παρουσιάζουν καλή συμφωνία με εργαστηριακές μεθόδους, αν και η απόδοσή τους πρέπει να αξιολογείται ανάλογα με τον πληθυσμό, τη μέθοδο αναφοράς και το κλινικό πλαίσιο (Liu et al., 2024).

Το βασικό πλεονέκτημα του POCT είναι η ταχύτητα. Σε καταστάσεις όπου η καθυστέρηση του αποτελέσματος μπορεί να επηρεάσει την απόφαση, η άμεση μέτρηση της κρεατινίνης ή άλλων δεικτών μπορεί να βελτιώσει τη ροή της κλινικής διαδικασίας. Ωστόσο, οι point-of-care μετρήσεις δεν είναι αυτόματα ισοδύναμες με τις εργαστηριακές μεθόδους αναφοράς. Απαιτούν ποιοτικό έλεγχο, σωστή βαθμονόμηση, εκπαίδευση του προσωπικού και γνώση των πιθανών αποκλίσεων από τις κεντρικές εργαστηριακές μεθόδους. Επομένως, το POCT πρέπει να θεωρείται χρήσιμο εργαλείο ταχείας εκτίμησης, αλλά η αξιοπιστία του εξαρτάται από τη συσκευή, το είδος του δείγματος, το πρωτόκολλο χρήσης και το κλινικό περιβάλλον στο οποίο εφαρμόζεται. (Liu et al., 2024).

#### 4.5.2 Βιοαισθητήρες

Οι βιοαισθητήρες είναι αναλυτικές διατάξεις που συνδυάζουν ένα στοιχείο βιοαναγνώρισης με έναν μετατροπέα σήματος. Το στοιχείο βιοαναγνώρισης μπορεί να είναι ένζυμο, αντίσωμα, απταμερές ή άλλο μόριο που αλληλεπιδρά ειδικά με τον αναλυτή, ενώ ο μετατροπέας μετατρέπει αυτή την αλληλεπίδραση σε μετρήσιμο σήμα. Ανάλογα με τον τύπο του μετατροπέα, οι βιοαισθητήρες μπορεί να είναι ηλεκτροχημικοί, οπτικοί, θερμικοί ή πιεζοηλεκτρικοί (Saddique et al., 2023).

Στο πεδίο των νεφρικών βιοδεικτών, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι ηλεκτροχημικοί βιοαισθητήρες, κυρίως για την ανίχνευση κρεατινίνης, ουρίας,

λευκωματίνης και άλλων μικρών μορίων ή πρωτεϊνικών δεικτών. Η λειτουργία τους βασίζεται στη μετατροπή της βιοχημικής αλληλεπίδρασης σε ηλεκτρικό σήμα, όπως μεταβολή ρεύματος, δυναμικού ή αγωγιμότητας. Το βασικό τους πλεονέκτημα είναι η δυνατότητα ταχείας μέτρησης, η χρήση μικρού όγκου δείγματος και η προοπτική ενσωμάτωσης τους σε φορητές ή point-of-care διαγνωστικές πλατφόρμες (Saddique et al., 2023).

Παρά τη σημαντική πρόοδο, οι βιοαισθητήρες εξακολουθούν να αντιμετωπίζουν προκλήσεις πριν από την ευρεία κλινική χρήση. Η σταθερότητα του αισθητήρα, η επίδραση της μήτρας του δείγματος, η αναπαραγωγιμότητα, η βαθμονόμηση, η διάρκεια ζωής, η διαχείριση παρεμβολών και η σύγκριση με καθιερωμένες εργαστηριακές μεθόδους αποτελούν κρίσιμα ζητήματα. Επομένως, οι βιοαισθητήρες αποτελούν πολλά υποσχόμενη τεχνολογία, αλλά η μετάβασή τους από το εργαστήριο ανάπτυξης στην καθημερινή κλινική πράξη απαιτεί αυστηρή επικύρωση (Saddique et al., 2023; Liu et al., 2024).

#### **4.5.3 Μικρορευστονικές πλατφόρμες και lab-on-a-chip**

Οι μικρορευστονικές πλατφόρμες και τα συστήματα lab-on-a-chip αποτελούν αναλυτικές διατάξεις που βασίζονται στο χειρισμό πολύ μικρών όγκων υγρών μέσα σε μικροκανάλια. Η τεχνολογία αυτή επιτρέπει την ενσωμάτωση πολλών σταδίων της ανάλυσης, όπως η προετοιμασία δείγματος, η ανάμιξη αντιδραστηρίων, η αντίδραση, ο διαχωρισμός και η ανίχνευση, σε μία μικρή και συχνά φορητή συσκευή. Η μικρορευστονική έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον για point-of-care διαγνωστικές εφαρμογές, επειδή μπορεί να μειώσει τον απαιτούμενο όγκο δείγματος, τον χρόνο ανάλυσης και την κατανάλωση αντιδραστηρίων (Behera et al., 2023).

Στην αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας, οι μικρορευστονικές πλατφόρμες μπορούν δυνητικά να χρησιμοποιηθούν για την ταυτόχρονη ανίχνευση πολλών δεικτών, όπως η κρεατινίνη, η ουρία, η λευκωματίνη και ορισμένοι νεότεροι δείκτες βλάβης. Ο συνδυασμός τους με ηλεκτροχημικούς, οπτικούς ή ανοσοχημικούς μηχανισμούς ανίχνευσης μπορεί να επιτρέψει γρήγορη και ευαίσθητη μέτρηση, με μειωμένη κατανάλωση αντιδραστηρίων και μικρότερη ανάγκη για μεγάλο όγκο βιολογικού δείγματος. Επιπλέον, η δυνατότητα ενσωμάτωσης πολλαπλών αναλυτικών βημάτων σε μια πλατφόρμα τις καθιστά ιδιαίτερα ενδιαφέρουσες για την ανάπτυξη συστημάτων lab-on-a-chip (Behera et al., 2023).

Ωστόσο, η κλινική εφαρμογή των lab-on-a-chip συστημάτων παραμένει πιο περιορισμένη από το ερευνητικό τους δυναμικό. Η μετάβαση από πρωτότυπες διατάξεις σε αξιόπιστα κλινικά προϊόντα απαιτεί αναλυτική επικύρωση, σταθερή παραγωγή, ανθεκτικότητα, εύχρηστο σχεδιασμό, έλεγχο ποιότητας και συμμόρφωση με ρυθμιστικές απαιτήσεις. Επομένως, ενώ η τεχνολογία είναι πολλά υποσχόμενη ως πιθανή μελλοντική συμπληρωματική προσέγγιση (Wu et al., 2018).

#### **4.5.4 Φορητές και συνεχείς τεχνολογίες παρακολούθησης**

Νεότερη κατεύθυνση αποτελούν η ανάπτυξη φορητών ή ακόμη και wearable αισθητήρων για την παρακολούθηση δεικτών που σχετίζονται με τη χρόνια νεφρική νόσο. Η λογική αυτών των τεχνολογιών είναι μη επεμβατική ή ελάχιστα επεμβατική παρακολούθηση βιοδεικτών σε βιολογικά υγρά όπως ιδρώτας, σάλιο ή ούρα, με στόχο τη συχνότερη ή συνεχή αξιολόγηση της κατάστασης του ασθενούς. Θεωρητικά, τέτοιες τεχνολογίες θα μπορούσαν να υποστηρίξουν εξατομικευμένη παρακολούθηση και έγκαιρη ανίχνευση μεταβολών, ιδιαίτερα σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (Han et al., 2024).

Παρά το ενδιαφέρον τους, οι wearable τεχνολογίες για νεφρική παρακολούθηση βρίσκονται ακόμη σε πρώιμο στάδιο σε σχέση με άλλες εφαρμογές, όπως η συνεχής μέτρηση γλυκόζης. Η αξιοπιστία των μη συμβατικών βιολογικών υγρών, η σταθερότητα του σήματος και η αποδοχή από τους ασθενείς αποτελούν σημαντικές προκλήσεις. Επομένως, στο παρόν στάδιο έχουν περισσότερο χαρακτήρα μελλοντικής προοπτικής παρά καθιερωμένης κλινικής πρακτικής (Han et al., 2024).

#### **4.5.5 Συνολική αξιολόγηση των σύγχρονων τεχνολογιών**

Οι σύγχρονες και ταχείες τεχνολογίες έχουν τη δυνατότητα να βελτιώσουν σημαντικά την πρόσβαση, την ταχύτητα και την ευελιξία της νεφρικής διαγνωστικής. Τα point-of-care συστήματα μπορούν να επιταχύνουν τη λήψη αποφάσεων, οι βιοαισθητήρες μπορούν να προσφέρουν μικρές, φορητές και οικονομικότερες λύσεις, ενώ οι μικρορευστονικές πλατφόρμες μπορούν να επιτρέψουν multiplex ανάλυση με μικρό όγκο δείγματος. Παρ' όλα αυτά, η βασική πρόκληση παραμένει η ίδια: η αναλυτική αξιοπιστία πρέπει να συνοδεύεται από αποδεδειγμένη κλινική χρησιμότητα.

Συνολικά, οι τεχνολογίες αυτές δεν αντικαθιστούν ακόμη τις καθιερωμένες εργαστηριακές μεθόδους, αλλά αποτελούν σημαντική κατεύθυνση εξέλιξης. Η μελλοντική τους αξία θα εξαρτηθεί από την ικανότητά τους να παρέχουν αξιόπιστα, τυποποιημένα, οικονομικά και κλινικά χρήσιμα αποτελέσματα σε πραγματικές συνθήκες χρήσης. Με άλλα λόγια, το ζητούμενο είναι μετράνε σωστά, γρήγορα και με τρόπο που να αλλάζει ουσιαστικά την κλινική απόφαση (Saddique et al., 2023; Liu et al., 2024; Wu et al., 2018).

## **4.6 Αναλυτικά χαρακτηριστικά και αξιολόγηση μεθόδων**

Η επιλογή της κατάλληλης μεθόδου προσδιορισμού ενός νεφρικού βιοδείκτη δεν εξαρτάται μόνο από το είδος του αναλύτη, αλλά και από τα αναλυτικά χαρακτηριστικά της μεθόδου. Μια τεχνικά προηγμένη μέθοδος μπορεί να μην είναι κατάλληλη για καθημερινή κλινική χρήση όταν είναι ακριβή, χρονοβόρα, δύσκολη στην τυποποίηση ή επιρρεπής σε παρεμβολές. Αντίστοιχα, μια απλούστερη μέθοδος μπορεί να παραμένει ιδιαίτερα χρήσιμη όταν προσφέρει επαρκή ακρίβεια, ταχύτητα και αξιοπιστία για το συγκεκριμένο κλινικό ερώτημα. Για τον λόγο αυτό, η αξιολόγηση των μεθόδων πρέπει να λαμβάνει υπόψη τόσο τα αναλυτικά όσο και τα πρακτικά χαρακτηριστικά τους (Tiwari & Tiwari, 2010).

Η ορθή αξιολόγηση μιας μεθόδου περιλαμβάνει παραμέτρους όπως η ακρίβεια, η ορθότητα, η επαναληψιμότητα, η αναπαραγωγικότητα, η αναλυτική ευαισθησία, η αναλυτική ειδικότητα, τα όρια ανίχνευσης και ποσοτικοποίησης, η γραμμικότητα, η τυποποίηση, η σταθερότητα του δείγματος και η πιθανότητα αναλυτικών παρεμβολών. Οι παράμετροι αυτές είναι ιδιαίτερα σημαντικές στους νεφρικούς βιοδείκτες, επειδή οι μετρήσεις τους συχνά επηρεάζουν τη διάγνωση, τη σταδιοποίηση, την παρακολούθηση και την πρόγνωση της νεφρικής νόσου (Tiwari & Tiwari, 2010).

### **4.6.1 Ακρίβεια, ορθότητα και επαναληψιμότητα**

Η ακρίβεια, η ορθότητα και η επαναληψιμότητα αποτελούν βασικά χαρακτηριστικά αξιολόγησης κάθε βιοαναλυτικής μεθόδου. Η ορθότητα εκφράζει το βαθμό συμφωνίας του μετρούμενου αποτελέσματος με την πραγματική ή αποδεκτή τιμή αναφοράς, ενώ η ακρίβεια εκφράζει τη συμφωνία μεταξύ επαναλαμβανόμενων μετρήσεων του ίδιου



δείγματος. Η επαναληψιμότητα αφορά τη σταθερότητα των αποτελεσμάτων όταν η μέτρηση πραγματοποιείται υπό τις ίδιες συνθήκες, ενώ η αναπαραγωγιμότητα αφορά τη συμφωνία των αποτελεσμάτων υπό διαφορετικές συνθήκες, όπως διαφορετικές ημέρες, διαφορετικούς αναλυτές, όργανα ή εργαστήρια (Tiwari & Tiwari, 2010).

Στον προσδιορισμό νεφρικών βιοδεικτών, οι παράμετροι αυτές είναι κρίσιμες επειδή ακόμη και μικρές αποκλίσεις μπορούν να επηρεάσουν την κλινική ερμηνεία, ιδίως όταν τα αποτελέσματα βρίσκονται κοντά σε διαγνωστικά όρια (Tiwari & Tiwari, 2010).

#### **4.6.2 Ευαισθησία, ειδικότητα και όρια ανίχνευσης**

Η αναλυτική ευαισθησία αφορά την ικανότητα μιας μεθόδου να ανιχνεύει μικρές συγκεντρώσεις του αναλύτη, ενώ η αναλυτική ειδικότητα αφορά την ικανότητά της να μετρά τον επιθυμητό αναλύτη χωρίς σημαντικές παρεμβολές από άλλες ουσίες του δείγματος. Το όριο ανίχνευσης εκφράζει τη μικρότερη συγκέντρωση που μπορεί να ανιχνευθεί αξιόπιστα, χωρίς απαραίτητα να μπορεί να ποσοτικοποιηθεί με αποδεκτή ακρίβεια. Αντίθετα, το όριο ποσοτικοποίησης αντιστοιχεί στη μικρότερη συγκέντρωση που μπορεί να μετρηθεί με αποδεκτή ακρίβεια και ορθότητα (Tiwari & Tiwari, 2010).

Οι παράμετροι αυτές αποκτούν ιδιαίτερη σημασία στους νεότερους βιοδείκτες, όπως η NGAL, η KIM-1, η IL-18 και η L-FABP, οι οποίοι μπορεί να εμφανίζονται σε χαμηλές συγκεντρώσεις στα πρώιμα στάδια της νεφρικής βλάβης. Ωστόσο, η υψηλή ευαισθησία δεν αρκεί από μόνη της για να καταστήσει μια μέθοδο κλινικά χρήσιμη. Η μέθοδος πρέπει επίσης να διαθέτει επαρκή ειδικότητα, ώστε να περιορίζονται τα ψευδώς θετικά ή ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα και να αποφεύγεται η λανθασμένη ερμηνεία της νεφρικής κατάστασης. (Tiwari & Tiwari, 2010; Murray et al., 2014).

#### **4.6.3 Γραμμικότητα, εύρος μέτρησης, παρεμβολές και επίδραση της μήτρας**

Η γραμμικότητα μιας αναλυτικής μεθόδου αναφέρεται στην ικανότητα της να παρέχει αποτελέσματα ανάλογα προς τη συγκέντρωση του αναλύτη μέσα σε συγκεκριμένο εύρος τιμών. Το εύρος μέτρησης είναι ιδιαίτερα σημαντικό στους νεφρικούς βιοδείκτες, επειδή οι συγκεντρώσεις τους μπορεί να διαφέρουν σημαντικά ανάλογα με τη βαρύτητα της νεφρικής δυσλειτουργίας, το στάδιο της νόσου και το είδος του βιολογικού δείγματος. Μια μέθοδος

που δεν είναι γραμμική σε κλινικά σημαντικό εύρος τιμών μπορεί να οδηγήσει σε υποεκτίμηση ή υπερεκτίμηση του αποτελέσματος (Píeroni et al., 2017).

Εξίσου σημαντικές είναι οι αναλυτικές παρεμβολές και η επίδραση της μήτρας του δείγματος. Παρεμβολές μπορεί να προκύψουν από ενδογενείς ουσίες, όπως αιμοσφαιρίνη, χολερυθρίνη, λιπίδια, πρωτεΐνες ή μεταβολίτες, αλλά και από εξωγενείς παράγοντες, όπως φάρμακα, αντιπηκτικά ή πρόσθετα συλλογής. Στα ούρα, η μεταβλητή αραιώση, το pH, η ωσμωτικότητα, η παρουσία κυττάρων, πρωτεϊνών, αλάτων ή μικροοργανισμών μπορούν επίσης να επηρεάσουν την αναλυτική διαδικασία (Küme et al., 2018).

Χαρακτηριστικό παράδειγμα αναλυτικών παρεμβολών αποτελεί η μέθοδος Jaffe για την κρεατινίνη, η οποία μπορεί να επηρεαστεί από μη κρεατινινικές χρωμογόνες ουσίες. Συγκριτικές μελέτες μεταξύ της μεθόδου Jaffe και των ενζυμικών μεθόδων έχουν δείξει ότι οι ενζυμικές μέθοδοι έχουν γενικά καλύτερη ειδικότητα, αν και ούτε αυτές είναι πλήρως απαλλαγμένες από παρεμβολές. Η επιλογή της μεθόδου μπορεί επομένως να επηρεάσει όχι μόνο τη μετρούμενη τιμή της κρεατινίνης, αλλά και την εκτίμηση του eGFR και τη σταδιοποίηση της νεφρικής νόσου (Küme et al., 2018).

Η επίδραση της μήτρας είναι σημαντική και στις ανοσοχημικές ή φασματομετρικές τεχνικές. Στις ανοσοχημικές μεθόδους, η σύσταση του δείγματος μπορεί να επηρεάσει τη σύνδεση αντιγόνου–αντισώματος ή να προκαλέσει παρεμβολές από ετεροφιλικά αντισώματα. Στις τεχνικές LC–MS/MS, ουσίες της μήτρας μπορούν να επηρεάσουν την ιοντοποίηση και να οδηγήσουν σε καταστολή ή ενίσχυση του σήματος. Για τον λόγο αυτό, η αξιολόγηση των παρεμβολών και της επίδρασης της μήτρας αποτελεί απαραίτητο στάδιο κατά την ανάπτυξη, επικύρωση και εφαρμογή μιας μεθόδου.

#### **4.6.4 Τυποποίηση, βαθμονόμηση και συγκρισιμότητα**

Η τυποποίηση και η σωστή βαθμονόμηση αποτελούν βασικές προϋποθέσεις για τη συγκρισιμότητα των αποτελεσμάτων μεταξύ διαφορετικών εργαστηρίων και μεθόδων. Η κρεατινίνη αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα, καθώς η τυποποίηση μεθόδων προσδιορισμού της έναντι της IDMS βελτίωσε σημαντικά την αξιοπιστία των μετρήσεων και τη χρήση τους σε εξισώσεις υπολογισμού του eGFR. Ωστόσο, ακόμη και μετά την τυποποίηση, διαφορές μεταξύ αναλυτικών πλατφορμών μπορούν να παραμένουν, ειδικά σε χαμηλές συγκεντρώσεις ή σε ειδικούς πληθυσμούς (Píeroni et al., 2017).

Για τους νεότερους βιοδείκτες, η τυποποίηση αποτελεί ακόμη μεγαλύτερη πρόκληση. Πολλοί δείκτες, όπως η NGAL, η KIM-1 και η IL-18, προσδιορίζονται με διαφορετικά ανοσοχημικά kits ή ερευνητικές πλατφόρμες, με αποτέλεσμα τα όρια αναφοράς και τα κλινικά όρια απόφασης (cut-offs) να μην είναι πάντα συγκρίσιμα. Η έλλειψη πλήρους εναρμόνισης περιορίζει τη δυνατότητα μεταφοράς των αποτελεσμάτων από ερευνητικές μελέτες στην καθημερινή κλινική πράξη και αναδεικνύει την ανάγκη για κοινά πρωτόκολλα και επαρκή εξωτερική επικύρωση (Murray et al., 2014; Ostermann et al., 2024).

#### **4.6.5 Προαναλυτικοί παράγοντες και σταθερότητα δείγματος**

Η αξιοπιστία μιας μεθόδου επηρεάζεται και από την προαναλυτική φάση. Ο τρόπος συλλογής, ο χρόνος μεταφοράς, η θερμοκρασία αποθήκευσης, οι κύκλοι ψύξης-απόψυξης και η καθυστέρηση στην ανάλυση μπορούν να μεταβάλουν τη συγκέντρωση ή τη σταθερότητα ορισμένων βιοδεικτών. Στα ούρα, η μεταβλητή αραίωση του δείγματος αποτελεί επιπλέον παράγοντα που συχνά απαιτεί διόρθωση ως προς την κρεατινίνη ούρων ή προσεκτική επιλογή του τύπου δείγματος (Parikh et al., 2014).

Μελέτες σταθερότητας ουρικών βιοδεικτών, όπως η NGAL, η KIM-1, η L-FABP και η cystatin C, δείχνουν ότι οι συνθήκες αποθήκευσης και επεξεργασίας μπορούν να επηρεάσουν την αξιοπιστία των μετρήσεων, ειδικά σε ερευνητικά πρωτόκολλα και πολυκεντρικές μελέτες. Η προαναλυτική μεταβλητότητα είναι ιδιαίτερα σημαντική όταν συγκρίνονται αποτελέσματα από διαφορετικά εργαστήρια ή όταν παρακολουθείται ένας ασθενής διαχρονικά. Για τον λόγο αυτό, η χρήση σταθερών πρωτοκόλλων συλλογής και επεξεργασίας είναι απαραίτητη ιδίως για νεότερους δείκτες που δεν έχουν ακόμη καθιερωθεί πλήρως στην καθημερινή εργαστηριακή πράξη (Parikh et al., 2014).

#### **4.6.6 Κόστος, χρόνος ανάλυσης και καταλληλότητα για κλινική χρήση**

Η καταλληλότητα μιας μεθόδου για την κλινική πράξη δεν καθορίζεται μόνο από την αναλυτική της απόδοση. Παράγοντες όπως το κόστος, ο χρόνος ανάλυσης, η ευκολία αυτοματοποίησης, η ανάγκη εξειδικευμένου προσωπικού και η διαθεσιμότητα του απαιτούμενου εξοπλισμού παίζουν καθοριστικό ρόλο. Οι κλασικές βιοχημικές μέθοδοι, όπως οι προσδιορισμοί κρεατινίνης και ουρίας, παραμένουν βασικές στην καθημερινή εργαστηριακή πράξη, επειδή είναι ταχείες, οικονομικές και εύκολα αυτοματοποιήσιμες.

Αντίθετα, τεχνικές όπως η LC-MS/MS προσφέρουν υψηλή ειδικότητα και δυνατότητα multiplex ανάλυσης, αλλά απαιτούν εξειδικευμένο εξοπλισμό και προσωπικό (Gbinigie et al., 2015).

Τα point-of-care συστήματα μπορούν να μειώσουν σημαντικά τον χρόνο έκδοσης αποτελέσματος και να διευκολύνουν τη λήψη αποφάσεων σε επείγοντα ή αποκεντρωμένα περιβάλλοντα. Ωστόσο, η χρήση τους απαιτεί σύγκριση με κεντρικές εργαστηριακές μεθόδους, συστηματικό ποιοτικό έλεγχο και σαφή γνώση των περιορισμών τους. Ανασκοπήσεις για point-of-care μετρήσεις κρεατινίνης δείχνουν ότι οι συσκευές αυτές μπορούν να είναι χρήσιμες, αλλά η αξιοπιστία τους εξαρτάται από τη συσκευή, τον τύπο δείγματος και το κλινικό περιβάλλον (Gbinigie et al., 2015).

#### **4.6.7 Συνολική αξιολόγηση μεθόδων**

Συνολικά, η αξιολόγηση μιας μεθόδου προσδιορισμού νεφρικών βιοδεικτών πρέπει να είναι πολυπαραμετρική. Δεν αρκεί μια μέθοδος να είναι ευαίσθητη ή τεχνικά προηγμένη, πρέπει να είναι κατάλληλη για το συγκεκριμένο βιοδείκτη, το είδος δείγματος, το κλινικό ερώτημα και το εργαστηριακό περιβάλλον. Για την καθημερινή κλινική πράξη, οι πιο χρήσιμες μέθοδοι είναι εκείνες που συνδυάζουν επαρκή αναλυτική απόδοση, ταχύτητα, χαμηλό κόστος, αυτοματοποίηση και τυποποίηση. Για ερευνητικές ή εξειδικευμένες εφαρμογές, μεγαλύτερη σημασία μπορεί να έχει η υψηλή ειδικότητα, η πολυπλεκτική δυνατότητα και η ανακάλυψη νέων βιοδεικτών.

Επομένως, η βέλτιστη επιλογή μεθόδου δεν είναι ίδια για όλους τους δείκτες. Η κρεατινίνη και η ουρία μπορούν να μετρώνται αξιόπιστα με αυτοματοποιημένες βιοχημικές μεθόδους, η λευκωματίνη και η cystatin C προσδιορίζονται συχνά με ανοσοχημικές τεχνικές, ενώ οι νεότεροι δείκτες βλάβης μπορεί να απαιτούν ELISA, χημειοφωταύγεια ή πιο προηγμένες πλατφόρμες. Οι χρωματογραφικές και φασματομετρικές τεχνικές έχουν μεγαλύτερη αξία όταν απαιτείται υψηλή ειδικότητα ή πολυπαραμετρική ανάλυση, ενώ οι point – of – care τεχνολογίες είναι χρήσιμες όταν η ταχύτητα του αποτελέσματος είναι κρίσιμη. Με αυτή τη λογική, η μέθοδος προσδιορισμού αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της κλινικής αξίας κάθε βιοδείκτη και όχι απλώς τεχνική λεπτομέρεια.

Συνολικά, η αξιολόγηση των μεθόδων προσδιορισμού νεφρικών βιοδεικτών απαιτεί συνδυαστική εκτίμηση αναλυτικών, προαναλυτικών και πρακτικών παραμέτρων. Η υψηλή

ευαισθησία ή ειδικότητα μιας μεθόδου δεν αρκεί από μόνη της, εάν τα αποτελέσματα δεν είναι επαναλήψιμα, συγκρίσιμα, τυποποιημένα και κλινικά ερμηνεύσιμα. Για τον λόγο αυτό, η επιλογή της κατάλληλης μεθόδου πρέπει να βασίζεται όχι μόνο στην τεχνική της απόδοση, αλλά και στο είδος του βιοδείκτη, το βιολογικό δείγμα, το κλινικό ερώτημα, τη διαθεσιμότητα, το κόστος και τη δυνατότητα εφαρμογής στην καθημερινή εργαστηριακή πράξη.

**Πίνακας 10: Βασικά αναλυτικά και πρακτικά κριτήρια αξιολόγησης μεθόδων προσδιορισμού νεφρικών βιοδεικτών**

| Κριτήριο                            | Τι αξιολογεί                                                                     | Κλινική σημασία                                                                   |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Ακρίβεια και ορθότητα               | Τη συμφωνία των μετρήσεων μεταξύ τους και με την πραγματική τιμή                 | Επηρεάζουν την αξιοπιστία διάγνωσης, σταδιοποίησης και παρακολούθησης             |
| Ευαισθησία και ειδικότητα           | Την ικανότητα ανίχνευσης χαμηλών συγκεντρώσεων και τη μέτρηση του σωστού αναλύτη | Ιδιαίτερα σημαντικές για πρώιμους ή χαμηλής συγκέντρωσης βιοδείκτες               |
| Όρια ανίχνευσης και ποσοτικοποίησης | Τη μικρότερη ανιχνεύσιμη και αξιόπιστη ποσοτικοποιήσιμη συγκέντρωση              | Καθορίζουν τη χρησιμότητα της μεθόδου σε πρώιμη νεφρική βλάβη                     |
| Γραμμικότητα και εύρος μέτρησης     | Την αξιοπιστία της μέτρησης σε διαφορετικές συγκεντρώσεις                        | Απαραίτητα όταν οι τιμές μεταβάλλονται σημαντικά ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου |
| Παρεμβολές και μήτρα δείγματος      | Την επίδραση ουσιών ή χαρακτηριστικών του δείγματος στο αποτέλεσμα               | Μειώνουν τον κίνδυνο ψευδών ή μη συγκρίσιμων αποτελεσμάτων                        |
| Τυποποίηση και βαθμονόμηση          | Τη συγκρισιμότητα μεταξύ μεθόδων, εργαστηρίων και αναλυτικών πλατφορμών          | Κρίσιμες για χρήση σε κλινικά όρια απόφασης και εξισώσεις eGFR                    |
| Προαναλυτικοί παράγοντες            | Τη συλλογή, μεταφορά, αποθήκευση και σταθερότητα του δείγματος                   | Επηρεάζουν ιδιαίτερα τους ουρικούς και πρωτεϊνικούς βιοδείκτες                    |
| Κόστος και χρόνος ανάλυσης          | Την πρακτική δυνατότητα εφαρμογής της μεθόδου                                    | Καθορίζουν αν μια μέθοδος μπορεί να ενταχθεί στη ρουτίνα                          |

## 4.7 Συνολική αξιολόγηση των αναλυτικών χαρακτηριστικών

Η συγκριτική αξιολόγηση των μεθόδων προσδιορισμού νεφρικών βιοδεικτών δείχνει ότι καμία τεχνική δεν είναι ιδανική για όλους τους δείκτες, όλα τα δείγματα και όλα τα κλινικά ερωτήματα. Κάθε μέθοδος παρουσιάζει διαφορετικό συνδυασμό πλεονεκτημάτων και περιορισμών ως προς την ακρίβεια, την ειδικότητα, την ευαισθησία, την ταχύτητα, το κόστος, την τυποποίηση και τη δυνατότητα εφαρμογής σε εργαστήρια ρουτίνας. Επομένως, η επιλογή της κατάλληλης μεθόδου πρέπει να βασίζεται τόσο στη φύση του βιοδείκτη όσο και στον σκοπό της μέτρησης, δηλαδή αν πρόκειται για καθημερινή κλινική αξιολόγηση, επιβεβαιωτική ανάλυση, ερευνητική εφαρμογή ή ανάπτυξη multiplex panels (Küme et al., 2018).

Οι κλασικές βιοχημικές μέθοδοι, όπως η μέθοδος Jaffe και οι ενζυμικές μέθοδοι προσδιορισμού της κρεατινίνης, παραμένουν βασικές στην καθημερινή εργαστηριακή πράξη λόγω της ταχύτητας, του χαμηλού κόστους, της αυτοματοποίησης και της ευρείας διαθεσιμότητάς τους. Ωστόσο, η μέθοδος Jaffe παρουσιάζει χαμηλότερη αναλυτική ειδικότητα λόγω παρεμβολών από μη κρεατινινικές ουσίες, ενώ οι ενζυμικές μέθοδοι εμφανίζουν γενικά καλύτερη ειδικότητα, αλλά συνοδεύονται από υψηλότερο κόστος. Η επιλογή της μεθόδου μπορεί να επηρεάσει τη μετρούμενη τιμή της κρεατινίνης και, κατά συνέπεια, τον υπολογισμό του eGFR, ιδιαίτερα σε χαμηλές ή οριακές συγκεντρώσεις (Ou et al., 2015; Küme et al., 2018).

Οι ανοσοχημικές μέθοδοι έχουν ιδιαίτερη αξία για πρωτεϊνικούς βιοδείκτες, όπως η λευκωματίνη ούρων, η cystatin C, η NGAL, η KIM-1 και η IL-18. Η ELISA είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε ερευνητικό επίπεδο λόγω της υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητας, ενώ η νεφελομετρία, η θολερομετρία και οι αυτοματοποιημένες ανοσοχημικές πλατφόρμες είναι συχνά καταλληλότερες για εφαρμογές ρουτίνας. Παρ' όλα αυτά, η αξιοπιστία των ανοσοχημικών μεθόδων εξαρτάται από την ποιότητα των αντισωμάτων, τη βαθμονόμηση, την τυποποίηση και τον έλεγχο ανοσολογικών ή προαναλυτικών παρεμβολών (Gupta et al., 2024; López-Giacoman & Madero, 2015).

Οι χρωματογραφικές και φασματομετρικές τεχνικές, ιδιαίτερα η LC-MS/MS, προσφέρουν υψηλή αναλυτική ειδικότητα και δυνατότητα ταυτόχρονου προσδιορισμού πολλών αναλυτών. Για τον λόγο αυτό, είναι ιδιαίτερα χρήσιμες σε επιβεβαιωτικές μετρήσεις, στην ανάπτυξη νέων βιοδεικτών και σε multiplex ή πολυπαραμετρικές αναλύσεις. Παράλληλα, οι μεταβολομικές και πρωτεομικές προσεγγίσεις συμβάλλουν στην ανακάλυψη νέων

μοριακών προτύπων που σχετίζονται με τη νεφρική νόσο. Ωστόσο, το υψηλό κόστος, η σύνθετη προετοιμασία του δείγματος, η ανάγκη εξειδικευμένου προσωπικού, η βιοπληροφορική ανάλυση και η απαιτητική επικύρωση περιορίζουν την ευρεία εφαρμογή τους στην καθημερινή κλινική πράξη (Ou et al., 2015).

Οι σύγχρονες ταχείες τεχνολογίες, όπως τα point-of-care συστήματα, οι βιοαισθητήρες, οι μικρορευστικές πλατφόρμες και οι φορητές τεχνολογίες παρακολούθησης, προσφέρουν μια διαφορετική προοπτική, με έμφαση στην ταχύτητα, τη φορητότητα και τη δυνατότητα εφαρμογής κοντά στον ασθενή. Είναι ιδιαίτερα ελκυστικές σε περιπτώσεις όπου απαιτείται άμεση κλινική απόφαση, όπως σε επείγοντα περιστατικά, πριν από τη χορήγηση σκιαγραφικών ή σε περιβάλλοντα με περιορισμένη πρόσβαση σε κεντρικό εργαστήριο. Παρά τις προοπτικές τους, η κλινική τους αξία εξαρτάται από την απόδειξη επαρκούς ακρίβειας, επαναληψιμότητας, σταθερότητας, ευκολίας χρήσης και συμφωνίας με καθιερωμένες εργαστηριακές μεθόδους.

Συνολικά, οι μέθοδοι ρουτίνας υπερέχουν σε πρακτικότητα, κόστος και διαθεσιμότητα, ενώ οι προηγμένες τεχνικές υπερέχουν σε ειδικότητα, δυνατότητα multiplex ανάλυσης και ερευνητικό δυναμικό. Οι ανοσοχημικές μέθοδοι βρίσκονται ενδιάμεσα, καθώς μπορούν να εφαρμοστούν τόσο σε ερευνητικό όσο και σε κλινικό επίπεδο, ιδίως για πρωτεϊνικούς δείκτες. Επομένως, η βέλτιστη προσέγγιση δεν είναι η επιλογή της πιο πολύπλοκης μεθόδου, αλλά της καταλληλότερης μεθόδου για τον εκάστοτε βιοδείκτη, το είδος του δείγματος και το κλινικό ερώτημα.

Ένας βιοδείκτης δεν είναι κλινικά χρήσιμος μόνο επειδή έχει βιολογική σημασία, αλλά επειδή μπορεί να μετρηθεί αξιόπιστα, επαναλήψιμα, οικονομικά και με τρόπο που επηρεάζει ουσιαστικά τη διαγνωστική ή θεραπευτική απόφαση. Συνεπώς, η μελλοντική εξέλιξη στον τομέα των νεφρικών βιοδεικτών δεν θα εξαρτηθεί μόνο από την ανακάλυψη νέων μορίων, αλλά και από την ανάπτυξη καλύτερα τυποποιημένων, πιο προσβάσιμων και κλινικά επικυρωμένων μεθόδων προσδιορισμού. Με αυτή τη βάση, στο επόμενο κεφάλαιο εξετάζεται η κλινική αξιοποίηση των βιοδεικτών στη διάγνωση, την πρόγνωση και την παρακολούθηση της οξείας και χρόνιας νεφρικής νόσου.



## **Κεφάλαιο 5: Κλινική αξιολόγηση και εφαρμογή των νεφρικών βιοδεικτών**

### **5.1 Ρόλος των βιοδεικτών στην κλινική αξιολόγηση της νεφρικής νόσου**

Οι νεφρικοί βιοδείκτες αποτελούν βασικά εργαλεία για την κλινική αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας και βλάβης. Η χρησιμότητά τους δεν περιορίζεται στη διάγνωση, αλλά επεκτείνεται στη σταδιοποίηση, την πρόγνωση, την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου και την αξιολόγηση της ανταπόκρισης σε θεραπευτικές παρεμβάσεις. Η κλινική τους αξία εξαρτάται από την ικανότητά τους να παρέχουν πληροφορίες για διαφορετικές πτυχές της νεφρικής παθοφυσιολογίας, όπως η σπειραματική διήθηση, η σπειραματική διαπερατότητα, η σωληναριακή βλάβη, η φλεγμονή και η συνολική λειτουργική εφεδρεία των νεφρών (Zhang & Parikh, 2019; Ostermann et al., 2024).

Στην καθημερινή κλινική πράξη, παραδοσιακοί δείκτες όπως η κρεατινίνη ορού, η ουρία, ο eGFR και η λευκωματουρία παραμένουν κεντρικοί στην αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας. Οι δείκτες αυτοί είναι ευρέως διαθέσιμοι, οικονομικοί και ενσωματωμένοι σε καθιερωμένα διαγνωστικά και προγνωστικά σχήματα. Ωστόσο, παρουσιάζουν περιορισμούς, καθώς επηρεάζονται από μη νεφρικούς παράγοντες και συχνά μεταβάλλονται αφού έχει ήδη εγκατασταθεί σημαντική λειτουργική ή δομική βλάβη (Edelstein, 2008; KDIGO Acute Kidney Injury Work Group, 2012; KDIGO CKD Work Group, 2024).

Αντίθετα, οι νεότεροι βιοδείκτες, όπως η NGAL, η KIM-1, η IL-18 και η L-FABP, παρέχουν πληροφορίες που σχετίζονται περισσότερο με κυτταρική, σωληναριακή, φλεγμονώδη ή ισχαιμική βλάβη. Η σημασία τους είναι ιδιαίτερα μεγάλη σε καταστάσεις όπου η λειτουργική έκπτωση δεν έχει ακόμη αποτυπωθεί πλήρως από τους κλασικούς δείκτες, όπως συμβαίνει συχνά στην πρώιμη οξεία νεφρική βλάβη. Παρ' όλα αυτά, η χρήση τους πρέπει να γίνεται με προσοχή, καθώς δεν έχουν όλοι οι νεότεροι δείκτες πλήρως τυποποιημένες μεθόδους προσδιορισμού ή καθιερωμένα κλινικά όρια απόφασης (Zdziechowska et al., 2020; Ostermann et al., 2024).

Η αξιολόγηση των νεφρικών βιοδεικτών πρέπει επομένως να γίνεται συνδυαστικά και με βάση το κλινικό πλαίσιο. Ένας δείκτης μπορεί να έχει διαφορετική σημασία στην οξεία νεφρική βλάβη, στη χρόνια νεφρική νόσο, σε διαβητική νεφροπάθεια, σε σπειραματοπάθεια

ή σε καταστάσεις συστηματικής φλεγμονής. Για τον λόγο αυτό, η ερμηνεία των βιοδεικτών δεν πρέπει να βασίζεται αποκλειστικά σε μία μεμονωμένη τιμή, αλλά στη συνολική εικόνα του ασθενούς, στη χρονική μεταβολή των αποτελεσμάτων, στο είδος του βιολογικού δείγματος και στη μέθοδο προσδιορισμού που χρησιμοποιείται (Zhang & Parikh, 2019; Ostermann et al., 2024).

Συνολικά, η κλινική αξιοποίηση των νεφρικών βιοδεικτών βασίζεται στη συμπληρωματική χρήση δεικτών λειτουργίας και δεικτών βλάβης. Οι παραδοσιακοί δείκτες εξακολουθούν να αποτελούν τη βάση της καθημερινής νεφρολογικής αξιολόγησης, ενώ οι νεότεροι δείκτες μπορούν να ενισχύσουν την πρόγνωση, την πρόγνωση και την κατανόηση του τύπου της νεφρικής βλάβης. Με αυτή τη λογική, στις επόμενες ενότητες εξετάζεται η εφαρμογή των βιοδεικτών στην οξεία νεφρική βλάβη και στη χρόνια νεφρική νόσο.

## **5.2 Βιοδείκτες στην οξεία νεφρική βλάβη**

Η οξεία νεφρική βλάβη (ONB) αποτελεί σύνδρομο ταχείας έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας, το οποίο μπορεί να εμφανιστεί μέσα σε ώρες ή ημέρες και συνδέεται με αυξημένη νοσηρότητα, θνητότητα και κίνδυνο μελλοντικής εξέλιξης σε χρόνια νεφρική νόσο. Η έγκαιρη αναγνώριση της έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία, καθώς επιτρέπει την ταχύτερη αντιμετώπιση αναστρέψιμων αιτιών, την αποφυγή νεφροτοξικών παραγόντων και τη στενότερη παρακολούθηση ασθενών υψηλού κινδύνου. Σύμφωνα με τα καθιερωμένα κριτήρια KDIGO, η διάγνωση της ONB βασίζεται κυρίως σε μεταβολές της κρεατινίνης ορού και της διούρησης, δηλαδή σε δείκτες λειτουργικής έκπτωσης και όχι άμεσα κυτταρικής βλάβης (KDIGO Acute Kidney Injury Work Group, 2012).

Παρότι η κρεατινίνη ορού παραμένει βασικό εργαλείο στη διάγνωση και σταδιοποίηση της ONB, παρουσιάζει σημαντικούς περιορισμούς. Η αύξηση της συχνά εμφανίζεται καθυστερημένα σε σχέση με την πραγματική έναρξη της νεφρικής βλάβης, επειδή αντανακλά κυρίως μείωση της σπειραματικής διήθησης. Επιπλέον, επηρεάζεται από παράγοντες όπως η ηλικία, η μυϊκή μάζα και ο όγκος κατανομής, γεγονός που μπορεί να δυσχεράνει την πρόγνωση ερμηνεία της σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Αντίστοιχα, η διούρηση αποτελεί χρήσιμο αλλά μη ειδικό δείκτη, καθώς μπορεί να επηρεαστεί από

αιμοδυναμικούς παράγοντες, φάρμακα, διουρητικά ή καταστάσεις κατακράτησης υγρών (Ostermann et al., 2024; KDIGO Acute Kidney Injury Work Group, 2012).

Οι περιορισμοί των παραδοσιακών δεικτών έχουν οδηγήσει στην αναζήτηση νεότερων βιοδεικτών που αντανakλούν πιο άμεσα σωληναριακή, ισχαιμική ή φλεγμονώδη βλάβη. Η NGAL αποτελεί έναν από τους περισσότερο μελετημένους βιοδείκτες στην ONB και έχει συσχετιστεί με πρώιμη σωληναριακή βλάβη μετά από ισχαιμικά ή τοξικά ερεθίσματα. Η αύξηση της στον ορό ή στα ούρα μπορεί να προηγείται της αύξησης της κρεατινίνης γεγονός που την καθιστά ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα για την πρώιμη ανίχνευση οξείας βλάβης. Ωστόσο, η NGAL δεν είναι απόλυτα ειδική για νεφρικό τραυματισμό, καθώς μπορεί να αυξηθεί και σε φλεγμονώδεις καταστάσεις, λοιμώξεις ή συστηματικά νοσήματα. Επομένως, η ερμηνεία της απαιτεί σύνδεση με το κλινικό πλαίσιο και όχι απομονωμένη αξιολόγηση (Ostermann et al., 2024; Zdziechowska et al., 2020).

Η KIM-1 έχει ιδιαίτερη σημασία ως δείκτης βλάβης του εγγύς σωληναρίου, καθώς η έκφραση της αυξάνεται σημαντικά μετά από σωληναριακό τραυματισμό. Η παρουσία της στα ούρα μπορεί να υποδηλώνει κυτταρική βλάβη πριν αυτή αποτυπωθεί πλήρως στους παραδοσιακούς δείκτες λειτουργίας. Αντίστοιχα, η IL-18 αντανakλά περισσότερο τη φλεγμονώδη συνιστώσα της νεφρικής βλάβης, ενώ η L-FABP έχει συνδεθεί με ισχαιμία, οξειδωτικό stress και σωληναριακή καταπόνηση (Zdziechowska et al., 2020).

Η κλινική αξία των νεότερων βιοδεικτών στην οξεία νεφρική βλάβη είναι κυρίως συμπληρωματική. Μπορούν να συμβάλουν στην πρώιμη αναγνώριση ασθενών υψηλού κινδύνου, στην καλύτερη εκτίμηση της βαρύτητας της βλάβης και πιθανώς στην πρόγνωση της εξέλιξης. Η χρήση τους είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα σε καταστάσεις όπου η έγκαιρη διάγνωση μπορεί να επηρεάσει άμεσα τη θεραπευτική στρατηγική, όπως μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, σε σήψη, σε μονάδες εντατικής θεραπείας, μετά από χορήγηση νεφροτοξικών φαρμάκων ή πριν και μετά από έκθεση σε σκιαγραφικά μέσα (Ostermann et al., 2024; Koyner et al., 2020).

Ωστόσο, η ευρεία εφαρμογή των νεότερων βιοδεικτών στην καθημερινή κλινική πράξη παραμένει περιορισμένη. Η απόδοσή τους μπορεί να διαφέρει ανάλογα με τον πληθυσμό, το είδος της οξείας νεφρικής βλάβης, τον χρόνο λήψης του δείγματος, τη μέθοδο προσδιορισμού και την παρουσία συννοσηροτήτων ή συστηματικής φλεγμονής. Επιπλέον, αρκετοί από αυτούς δεν διαθέτουν πλήρως καθιερωμένα όρια απόφασης ή ενιαία τυποποίηση μεταξύ διαφορετικών εργαστηρίων και αναλυτικών πλατφορμών. Για τον λόγο

αυτό, δεν πρέπει να θεωρούνται αντικαταστάτες της κρεατινίνης ή της κλινικής αξιολόγησης, αλλά συμπληρωματικά εργαλεία που μπορούν να βελτιώσουν την έγκαιρη και ολοκληρωμένη εκτίμηση του ασθενούς (Zhang & Parikh, 2019; Ostermann et al., 2024).

Συνολικά, στην οξεία νεφρική βλάβη η ιδανική προσέγγιση δε βασίζεται σε έναν μόνο δείκτη, αλλά στη συνδυαστική αξιολόγηση λειτουργικών και βιοχημικών παραμέτρων. Η κρεατινίνη ορού και η διούρηση παραμένουν οι βασικοί δείκτες διάγνωσης και σταδιοποίησης, ενώ οι νεότεροι βιοδείκτες μπορούν να προσφέρουν πρόσθετες πληροφορίες για τον τύπο, τον χρόνο και τη βαρύτητα της νεφρικής βλάβης. Έτσι, η ενσωμάτωσή τους σε πολυπαραμετρικά σχήματα αξιολόγησης μπορεί μελλοντικά να ενισχύσει την πρόωπη διάγνωση, την πρόγνωση και την εξατομικευμένη διαχείριση της οξείας νεφρικής βλάβης. (Ostermann et al., 2024; Zdziechowska et al., 2020).

### **5.3 Βιοδείκτες στη χρόνια νεφρική νόσο**

Η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) χαρακτηρίζεται από επίμονη διαταραχή της νεφρικής δομής ή λειτουργίας με σημαντικές επιπτώσεις στην υγεία. Σε αντίθεση με την οξεία νεφρική βλάβη, όπου η έμφαση δίνεται στην πρόωπη αναγνώριση μια ταχείας μεταβολής, στη XNN η αξιολόγηση των βιοδεικτών στοχεύει κυρίως στη διάγνωση, στη σταδιοποίηση, στην παρακολούθηση της εξέλιξης και στην εκτίμηση του κινδύνου νεφρικής και καρδιαγγειακής επιδείνωσης. Οι βασικοί δείκτες που χρησιμοποιούνται στη σύγχρονη κλινική πράξη είναι ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) και η λευκωματουρία, κυρίως μέσω του λόγου λευκωματίνης προς κρεατινίνη ούρων (uACR) (KDIGO CKD Work Group, 2024).

Ο eGFR αποτελεί τον βασικό δείκτη εκτίμησης της συνολικής νεφρικής λειτουργίας στη XNN. Χρησιμοποιείται για τη διάγνωση, τη σταδιοποίηση και την παρακολούθηση της νόσου, καθώς αντανακλά τη λειτουργική ικανότητα των νεφρών να διηθούν το πλάσμα. Οι κατηγορίες GFR επιτρέπουν την ταξινόμηση της βαρύτητας της XNN και βοηθούν στην παρακολούθηση της μεταβολής της νεφρικής λειτουργίας με την πάροδο του χρόνου. Ωστόσο, επειδή ο eGFR βασίζεται συχνά στην κρεατινίνη ορού, μπορεί να επηρεάζεται από μη νεφρικούς παράγοντες. Για τον λόγο αυτό, η ερμηνεία του πρέπει να γίνεται πάντοτε μέσα στο κλινικό πλαίσιο του ασθενούς (Iatrídi et al., 2025; Gupta et al., 2024).

Η λευκωματουρία και ειδικότερα ο λόγος λευκωματίνης προς κρεατινίνη ούρων αποτελούν βασικούς δείκτες νεφρικής βλάβης στη χρόνια νεφρική νόσο. Η παρουσία λευκωματίνης στα ούρα αντανakλά διαταραχή της εκλεκτικότητας του σπειραματικού φραγμού και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης της νεφρικής νόσου. Ο uACR χρησιμοποιείται ευρέως επειδή επιτρέπει την ποσοτική εκτίμηση της λευκωματουρίας σε τυχαίο, κατά προτίμηση πρωινό, δείγμα ούρων, αποφεύγοντας σε πολλές περιπτώσεις τις δυσκολίες της 24ωρης συλλογής ούρων. Η αξία του είναι ιδιαίτερα σημαντική σε ασθενείς με διαβήτη, υπέρταση και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (KDIGO CKD Work Group, 2024; Provenzano et al., 2020).

Οι νεότεροι δείκτες σωληναριακής βλάβης, όπως η NGAL, η KIM-1, η NAG και η L-FABP, έχουν μελετηθεί και στη χρόνια νεφρική νόσο, κυρίως ως δείκτες σωληναριακής συμμετοχής, φλεγμονής ή προοδευτικής βλάβης. Σε αντίθεση όμως με την ONB, όπου η πρώιμη ανίχνευση κυτταρικού τραυματισμού είναι κεντρικός στόχος, στη ΧΝΝ η κλινική χρήση αυτών των δεικτών δεν έχει ακόμη εδραιωθεί πλήρως. Η αξία τους παραμένει κυρίως ερευνητική ή συμπληρωματική, ιδιαίτερα σε μελέτες που εξετάζουν την πρόγνωση, την εξέλιξη της νόσου και τη σωληναριακή διάσταση της χρόνιας νεφρικής βλάβης (Gupta et al., 2024; Iatrudi et al., 2025).

Η κλινική αξιοποίηση των βιοδεικτών στη χρόνια νεφρική νόσο δεν αφορά μόνο τη διάγνωση, αλλά και τη διαστρωμάτωση κινδύνου. Η συνδυαστική αξιολόγηση eGFR και uACR επιτρέπει την καλύτερη εκτίμηση της πιθανότητας εξέλιξης προς τελικό στάδιο νεφρικής νόσου, καθώς και του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου. Ένας ασθενής με σχετικά διατηρημένο eGFR αλλά αυξημένη λευκωματουρία μπορεί να έχει σημαντικό κίνδυνο εξέλιξης, ενώ ένας ασθενής με μειωμένο eGFR χωρίς έντονη λευκωματουρία μπορεί να παρουσιάζει διαφορετικό παθοφυσιολογικό υπόβαθρο και διαφορετική πρόγνωση. Επομένως, η αξιολόγηση της χρόνιας νεφρικής νόσου πρέπει να βασίζεται σε συνδυασμό λειτουργικών και δομικών δεικτών και όχι σε έναν μεμονωμένο εργαστηριακό δείκτη.

Συνολικά, η αξιολόγηση μέσω των βιοδεικτών στη χρόνια νεφρική νόσο στηρίζεται κυρίως στο συνδυασμό eGFR και λευκωματουρίας, με τη cystatin C να λειτουργεί ως χρήσιμο συμπληρωματικό εργαλείο σε ειδικές περιπτώσεις. Οι νεότεροι δείκτες βλάβης μπορούν να προσφέρουν πρόσθετες πληροφορίες για την παθοφυσιολογία και την εξέλιξη της νόσου, αλλά δεν έχουν αντικαταστήσει τους καθιερωμένους δείκτες στη ρουτίνα. Έτσι, η πιο

ολοκληρωμένη προσέγγιση στη XNN βασίζεται στη συνδυαστική ερμηνεία δεικτών λειτουργίας, δεικτών δομικής βλάβης και κλινικών παραμέτρων, ώστε να εκτιμηθεί με μεγαλύτερη ακρίβεια ο κίνδυνος και η πορεία του ασθενούς (Gupta et al., 2024; Iatrídi et al., 2025).

#### **5.4 Συνδυαστική χρήση παραδοσιακών και νεότερων δεικτών**

Η νεφρική νόσος αποτελεί πολυπαραγοντική κατάσταση, στην οποία μπορούν να συνυπάρχουν λειτουργική έκπτωση, πειραματική βλάβη, σωληναριακός τραυματισμός, φλεγμονή, ισχαιμία και ίνωση. Για τον λόγο αυτό, κανένας μεμονωμένος βιοδείκτης δεν μπορεί να αποτυπώσει πλήρως το σύνολο των παθοφυσιολογικών διεργασιών. Η συνδυαστική αξιολόγηση παραδοσιακών και νεότερων δεικτών επιτρέπει πιο ολοκληρωμένη εκτίμηση της νεφρικής κατάστασης, καθώς συνδυάζει πληροφορίες για τη λειτουργική ικανότητα των νεφρών και για την παρουσία κυτταρικής ή δομικής βλάβης (Zhang & Parikh, 2019; Ostermann et al., 2024).

Οι παραδοσιακοί δείκτες, όπως η κρεατινίνη, η ουρία, ο eGFR και η λευκωματουρία, παρέχουν πληροφορίες που είναι άμεσα αξιοποιήσιμες στην καθημερινή κλινική πράξη. Είναι εύκολα διαθέσιμοι, οικονομικοί και ενσωματωμένοι σε καθιερωμένα διαγνωστικά συστήματα. Ωστόσο, δεν είναι πάντα επαρκείς για την πρόωπη αναγνώριση βλάβης ή για τον ακριβή εντοπισμό του τύπου της νεφρικής διαταραχής. Αντίθετα, οι νεότεροι βιοδείκτες μπορούν να αποκαλύψουν κυτταρική, σωληναριακή ή φλεγμονώδη βλάβη πριν από την πλήρη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (Zhang & Parikh, 2019).

Η χρήση συνδυαστικών προσεγγίσεων μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Για παράδειγμα, σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς ή σε ασθενείς μετά από χειρουργικές επεμβάσεις, η ταυτόχρονη αξιολόγηση της κρεατινίνης, της διούρησης και νεότερων δεικτών σωληναριακής βλάβης μπορεί να βοηθήσει στην πρόωπη αναγνώριση της οξείας νεφρικής βλάβης. Αντίστοιχα, στη χρόνια νεφρική νόσο, ο συνδυασμός eGFR, uACR και πιθανών δεικτών σωληναριακής βλάβης μπορεί να προσφέρει πληρέστερη εικόνα της εξέλιξης της νόσου και του κινδύνου επιδείνωσης (Ostermann et al., 2024).

Παρά τη θεωρητική και ερευνητική αξία των πολυπαραμετρικών προσεγγίσεων, η εφαρμογή τους στην καθημερινή κλινική πράξη παραμένει περιορισμένη. Απαιτείται σαφής

τεκμηρίωση ότι η προσθήκη νέων βιοδεικτών βελτιώνει ουσιαστικά τη διάγνωση, την πρόγνωση ή τη θεραπευτική απόφαση σε σχέση με τη χρήση των καθιερωμένων δεικτών. Επιπλέον, η κλινική εφαρμογή τέτοιων συνδυαστικών μοντέλων προϋποθέτει τυποποιημένες μεθόδους, σαφή όρια αναφοράς, επαναληψιμότητα και αξιολόγηση κόστους-οφέλους (Zdziechowska et al., 2020; Ostermann et al., 2024).

Επομένως, η σύγχρονη τάση στη νεφρολογική αξιολόγηση δεν είναι η αντικατάσταση των παραδοσιακών δεικτών από νεότερους, αλλά η ορθολογική συνδυαστική χρήση τους. Οι κλασικοί δείκτες εξακολουθούν να αποτελούν τη βάση της αξιολόγησης, ενώ οι νεότεροι βιοδείκτες μπορούν να προσφέρουν πρόσθετη πληροφορία όταν το κλινικό ερώτημα απαιτεί πρώιμη ανίχνευση, καλύτερη πρόγνωση ή πιο ακριβή παθοφυσιολογικό χαρακτηρισμό της βλάβης.

## **5.5 Προγνωστική αξία και παρακολούθηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης**

Πέρα από τη διαγνωστική τους χρήση, οι νεφρικοί βιοδείκτες έχουν σημαντική προγνωστική αξία. Η μεταβολή τους στον χρόνο μπορεί να προσφέρει πληροφορίες για την εξέλιξη της νεφρικής νόσου, τον κίνδυνο επιδείνωσης, την πιθανότητα ανάγκης νεφρικής υποκατάστασης και τη συνολική πρόγνωση του ασθενούς. Ιδιαίτερα στη χρόνια νεφρική νόσο, η παρακολούθηση του eGFR και της λευκωματουρίας επιτρέπει την εκτίμηση της ταχύτητας εξέλιξης και του κινδύνου επιπλοκών (KDIGO CKD Work Group, 2024).

Η λευκωματουρία αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους προγνωστικούς δείκτες στη χρόνια νεφρική νόσο. Η αύξησή της συνδέεται με μεγαλύτερο κίνδυνο εξέλιξης της νεφρικής δυσλειτουργίας και με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Αντίστοιχα, η μείωση της λευκωματουρίας μετά από θεραπευτικές παρεμβάσεις μπορεί να υποδηλώνει βελτίωση της νεφρικής και αγγειακής κατάστασης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια ή υπέρταση. Για τον λόγο αυτό, ο uACR δεν χρησιμοποιείται μόνο για διάγνωση και σταδιοποίηση, αλλά και για παρακολούθηση της πορείας της νόσου.

Στην οξεία νεφρική βλάβη, οι βιοδείκτες μπορούν να συμβάλουν στην εκτίμηση της βαρύτητας και της πιθανότητας εξέλιξης. Η αύξηση δεικτών σωληναριακής βλάβης, όπως η NGAL, η KIM-1 ή η IL-18, μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο παρατεταμένης

νεφρικής δυσλειτουργίας, ανάγκης εντατικότερης παρακολούθησης ή δυσμενέστερης έκβασης. Ωστόσο, η προγνωστική τους αξία εξαρτάται από το κλινικό πλαίσιο, τον χρόνο μέτρησης και τον πληθυσμό στον οποίο εφαρμόζονται (Ostermann et al., 2024).

Η παρακολούθηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης απαιτεί επαναλαμβανόμενες μετρήσεις και όχι μεμονωμένη αξιολόγηση. Η σταθεροποίηση ή βελτίωση του eGFR, η μείωση της λευκωματουρίας, η υποχώρηση της σωληναριακής βλάβης και η βελτίωση των ευρημάτων της ανάλυσης ούρων μπορούν να προσφέρουν χρήσιμες πληροφορίες για την αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής προσέγγισης. Παράλληλα, η επιμονή ή επιδείνωση παθολογικών δεικτών μπορεί να υποδηλώνει ανάγκη τροποποίησης της θεραπείας ή στενότερης παρακολούθησης (Ostermann et al., 2024).

Συνεπώς, οι βιοδείκτες δεν πρέπει να αντιμετωπίζονται μόνο ως εργαλεία διάγνωσης, αλλά και ως δυναμικές παράμετροι παρακολούθησης. Η αξία τους αυξάνεται όταν αξιολογούνται διαχρονικά, σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα, τη φαρμακευτική αγωγή, την αρτηριακή πίεση, το ιστορικό του ασθενούς και τα υπόλοιπα εργαστηριακά ευρήματα.

Εκτός από τους καθιερωμένους δείκτες, όπως ο eGFR και ο uACR, αυξανόμενο ενδιαφέρον παρουσιάζουν και οι μεταβολομικοί δείκτες για την προγνωστική αξιολόγηση της χρόνιας νεφρικής νόσου. Οι τεχνικές μεταβολομικής, ιδιαίτερα όταν βασίζονται σε υγρή χρωματογραφία σε συνδυασμό με φασματομετρία μάζας, επιτρέπουν την ταυτόχρονη ανάλυση μεγάλου αριθμού μικρών μορίων και μεταβολιτών σε βιολογικά δείγματα. Με τον τρόπο αυτό μπορούν να αναδειχθούν μεταβολικά πρότυπα που σχετίζονται όχι μόνο με την υπάρχουσα νεφρική λειτουργία, αλλά και με τον κίνδυνο μελλοντικής εξέλιξης της νόσου.

Ενδεικτικά, στη μελέτη των Wen et al. (2022), εφαρμόστηκε μεταβολομικό προφίλ βασισμένο σε LC-MS σε ασθενείς της μελέτης Chronic Renal Insufficiency Cohort, με στόχο την αναγνώριση μεταβολιτών που σχετίζονται με την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου. Ως εξέλιξη της νόσου ορίστηκε η εμφάνιση τελικού σταδίου νεφρικής νόσου ή ο υποδιπλασιασμός του eGFR. Στη συγκεκριμένη μελέτη, μεταβολίτες όπως η ψευδουριδίνη, η methylimidazoleacetate και η homocitrulline συσχετίστηκαν με την εξέλιξη της XNN και αναδείχθηκαν ως πιθανοί δείκτες που σχετίζονται με τη σπειραματική διήθηση, τον μεταβολισμό της ισταμίνης και την αζωθαιμία, αντίστοιχα. Επιπλέον, η N-acetylserine προτάθηκε ως πιθανός δείκτης σωληναριακής λειτουργίας. Ωστόσο, οι δείκτες αυτοί παραμένουν κυρίως ερευνητικοί και απαιτείται περαιτέρω επικύρωση πριν αποκτήσουν θέση στην καθημερινή κλινική πράξη.



Συνολικά, οι προγνωστικές εφαρμογές των νεφρικών βιοδεικτών φαίνεται να εξελίσσονται από την αξιολόγηση μεμονωμένων δεικτών προς πιο σύνθετες και πολυπαραμετρικές προσεγγίσεις. Οι καθιερωμένοι δείκτες, όπως ο eGFR και ο uACR, παραμένουν η βάση της κλινικής εκτίμησης, ενώ οι νεότεροι σωληναριακοί και μεταβολομικοί δείκτες μπορούν να προσφέρουν πρόσθετη πληροφορία για τη βαρύτητα, τον μηχανισμό και τον κίνδυνο εξέλιξης της νεφρικής βλάβης. Παρ' όλα αυτά, η αξιοποίησή τους στην καθημερινή πράξη απαιτεί περαιτέρω επικύρωση, τυποποίηση και απόδειξη ότι βελτιώνουν την προγνωστική ακρίβεια πέρα από τους ήδη καθιερωμένους δείκτες.

## 5.6 Περιορισμοί της τρέχουσας κλινικής χρήσης

Παρά τη σημαντική πρόοδο στην ανακάλυψη και αξιολόγηση νεφρικών βιοδεικτών η ενσωμάτωση τους στην καθημερινή κλινική πράξη παραμένει περιορισμένη. Οι παραδοσιακοί δείκτες, όπως η κρεατινίνη, ο eGFR και η λευκωματουρία, εξακολουθούν να αποτελούν τη βάση της νεφρικής αξιολόγησης, κυρίως λόγω της ευρείας διαθεσιμότητας, της χαμηλής δαπάνης και της καθιερωμένης ερμηνείας τους. Ωστόσο, ακόμη και αυτοί παρουσιάζουν περιορισμούς, καθώς επηρεάζονται από εξωνεφρικούς παράγοντες και δεν αντανακλούν πάντοτε άμεσα το είδος ή την εντόπιση της βλάβης (López-Giacoman & Madero, 2015; Ostermann et al., 2024).

Ένας βασικός περιορισμός των νεότερων βιοδεικτών είναι η έλλειψη πλήρους τυποποίησης των μεθόδων προσδιορισμού. Διαφορετικά εργαστηριακά πρωτόκολλα, διαφορετικές πλατφόρμες μέτρησης και διαφορετικές μονάδες ή όρια αναφοράς μπορούν να οδηγήσουν σε ασυμφωνίες μεταξύ μελετών και να δυσκολέψουν τη σύγκριση των αποτελεσμάτων. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για δείκτες όπως η NGAL, η KIM-1, η IL-18, η L-FABP και η NAG, οι οποίοι έχουν μελετηθεί εκτενώς, αλλά δεν έχουν ακόμη αποκτήσει ενιαία και ευρέως αποδεκτά όρια κλινικής απόφασης (Ostermann et al., 2024).

Επιπλέον, η ειδικότητα αρκετών νεότερων βιοδεικτών δεν είναι απόλυτη. Για παράδειγμα, δείκτες όπως η NGAL μπορεί να αυξηθούν όχι μόνο λόγω νεφρικού σωληναριακού τραυματισμού, αλλά και σε καταστάσεις φλεγμονής, λοίμωξης ή συστηματικής νόσου. Αντίστοιχα, ορισμένοι δείκτες φλεγμονώδους ή ισχαιμικής βλάβης μπορεί να επηρεάζονται από το συνολικό κλινικό περιβάλλον του ασθενούς, ιδιαίτερα σε βαρέως πάσχοντες ή σε ασθενείς σε σήψη. Επομένως, η αύξηση ενός νεότερου βιοδείκτη δεν πρέπει να ερμηνεύεται αυτόματα ως ειδική ένδειξη νεφρικής βλάβης χωρίς συσχέτιση με την κλινική εικόνα (Ostermann et al., 2024; Yang et al., 2025).

Ένας ακόμη πρακτικός περιορισμός αφορά τη διαθεσιμότητα και το κόστος. Πολλοί νεότεροι δείκτες παραμένουν διαθέσιμοι κυρίως σε ερευνητικά ή εξειδικευμένα εργαστηριακά περιβάλλοντα και όχι σε όλα τα κλινικά εργαστήρια ρουτίνας. Αυτό περιορίζει τη δυνατότητα άμεσης εφαρμογής τους, ιδιαίτερα σε μικρότερες μονάδες υγείας ή σε περιβάλλοντα με περιορισμένους πόρους. Ακόμη και όταν ένας δείκτης παρουσιάζει καλή διαγνωστική απόδοση σε μελέτες, η κλινική του αξία εξαρτάται από το αν μπορεί να μετρηθεί γρήγορα, αξιόπιστα και με κόστος που να δικαιολογεί την ένταξη του στην καθημερινή πράξη (Lu et al., 2025).

Σημαντικό ζήτημα αποτελεί επίσης η ετερογένεια των ασθενών και των κλινικών καταστάσεων. Η οξεία νεφρική βλάβη και η χρόνια νεφρική νόσος δεν αποτελούν ενιαίες παθολογικές οντότητες, αλλά σύνθετα σύνδρομα με διαφορετικά αίτια, μηχανισμούς και ρυθμούς εξέλιξης. Ένας βιοδείκτης μπορεί να έχει υψηλή αξία σε ένα συγκεκριμένο περιβάλλον, όπως μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση ή σε συγκεκριμένους πληθυσμούς υψηλού κινδύνου, αλλά μικρότερη αξία σε ετερογενείς ομάδες ασθενών, όπως σε μονάδες εντατικής θεραπείας με πολλαπλές συννοσηρότητες. Για το λόγο αυτό, τα αποτελέσματα των μελετών δε μεταφέρονται πάντοτε εύκολα στην καθημερινή πράξη (Ostermann et al., 2024).

Παράλληλα, η διαγνωστική ακρίβεια ενός βιοδείκτη δε συνεπάγεται απαραίτητα και βελτίωση της έκβασης του ασθενούς. Για να ενταχθεί ένας νέος δείκτης στην κλινική πρακτική, δεν αρκεί να ανιχνεύει νωρίτερα τη βλάβη, πρέπει να αποδεικνύεται ότι η χρήση του οδηγεί σε αλλαγές στη διαχείριση του ασθενούς και τελικά σε καλύτερα κλινικά αποτελέσματα. Αυτό αποτελεί μία από τις σημαντικότερες προκλήσεις στην εφαρμογή των νεότερων βιοδεικτών, ιδιαίτερα στην ONB, όπου η πρόωμη ανίχνευση έχει αξία μόνο αν συνοδεύεται από αποτελεσματικές παρεμβάσεις (Ostermann et al., 2024).

Στη χρόνια νεφρική νόσο, οι νεότεροι δείκτες μπορούν να προσφέρουν πληροφορίες για σωληναριακή βλάβη, φλεγμονή, ίνωση ή καρδιαγγειακό κίνδυνο, αλλά η θέση τους στη ρουτίνα δεν είναι ακόμη πλήρως καθορισμένη. Οι καθιερωμένοι δείκτες, δηλαδή ο eGFR και η λευκωματουρία παραμένουν οι βασικοί πυλώνες της διάγνωσης, σταδιοποίησης και παρακολούθησης. Οι νεότεροι βιοδείκτες είναι πολλά υποσχόμενοι, αλλά χρειάζονται περαιτέρω επικύρωση, προτυποποίηση και αξιολόγηση σε διαφορετικούς πληθυσμούς πριν χρησιμοποιηθούν ευρέως ως εργαλεία καθημερινής κλινικής απόφασης (Gupta et al., 2024).

Συνολικά, οι περιορισμοί της τρέχουσας κλινικής χρήσης των νεφρικών βιοδεικτών δεν μειώνουν την αξία τους, αλλά αναδεικνύουν την ανάγκη για προσεκτική και στοχευμένη εφαρμογή. Η μελλοντική πρόοδος πιθανότατα θα βασιστεί στη συνδυαστική χρήση βιοδεικτών, στην ανάπτυξη τυποποιημένων μεθόδων, στη σαφέστερη καθιέρωση ορίων απόφασης και στην αξιολόγηση της πραγματικής επίδρασης των βιοδεικτών στην έκβαση των ασθενών. Μέχρι τότε, οι βιοδείκτες πρέπει να χρησιμοποιούνται ως συμπληρωματικά εργαλεία που ενισχύουν, αλλά δεν αντικαθιστούν, την κλινική κρίση και τη συνολική εργαστηριακή αξιολόγηση (Zhang & Parikh, 2019; Lu et al., 2025).

## **5.7 Καρκίνος του νεφρού και νεφρικοί βιοδείκτες**

Ο καρκίνος του νεφρού, με συχνότερη μορφή το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (renal cell carcinoma, RCC), αποτελεί ιδιαίτερη κλινική πάθηση στην οποία η αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας έχει διπλή σημασία. Από τη μια πλευρά, η νεφρική μάζα και η θεραπευτική αντιμετώπιση, όπως η μερική ή ριζική νεφρεκτομή, μπορεί να επηρεάσουν το λειτουργικό νεφρικό απόθεμα. Από την άλλη πλευρά, πολλοί ασθενείς έχουν ήδη παράγοντες κινδύνου για χρόνια νεφρική νόσο, όπως ηλικία, υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, μονήρη νεφρό ή προϋπάρχουσα λευκωματουρία. Για τον λόγο αυτό, η μέτρηση της κρεατινίνης, ο υπολογισμός του eGFR και η αξιολόγηση της λευκωματουρίας ή πρωτεϊνουρίας παραμένουν βασικά εργαλεία πριν και μετά τη θεραπευτική παρέμβαση (European Association of Urology, 2026; KDIGO CKD Work Group, 2024).

Σε αντίθεση με άλλες νεφρικές παθήσεις, η διάγνωση του καρκίνου του νεφρού δε βασίζεται κυρίως σε έναν κλασικό βιοχημικό δείκτη αίματος ή ούρων. Η απεικόνιση και η ιστολογική επιβεβαίωση έχουν κεντρικό ρόλο στη διάγνωση και σταδιοποίηση. Παρ' όλα αυτά, οι εργαστηριακοί δείκτες νεφρικής λειτουργίας είναι απαραίτητοι για την εκτίμηση της συνολικής κατάστασης του ασθενούς, τον σχεδιασμό της θεραπείας και τη μακροχρόνια παρακολούθηση. Η γενική ούρων μπορεί να αναδείξει αιματουρία ή πρωτεϊνουρία, ευρήματα τα οποία δεν είναι ειδικά για καρκίνο, αλλά μπορούν να αποτελέσουν αφορμή για περαιτέρω διερεύνηση όταν συνδυάζονται με κλινικά ή απεικονιστικά δεδομένα.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης η σχέση των νεότερων βιοδεικτών νεφρικής βλάβης με την ογκολογία. Για παράδειγμα, η KIM – 1 είναι γνωστή ως δείκτης σωληναριακής βλάβης, αλλά έχει μελετηθεί και ως κυκλοφορούν βιοδείκτης στο

νεφροκυτταρικό καρκίνωμα. Μελέτες έχουν δείξει ότι αυξημένα επίπεδα KIM – 1 στο πλάσμα μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής μετά από νεφρεκτομή σε εντοπισμένο RCC, ενώ νεότερα δεδομένα εξετάζουν τον ρόλο της ως προγνωστικού ή προβλεπτικού δείκτη σε προχωρημένη νόσο (Xu et al., 2021; Saliby et al., 2024). Η παρατήρηση αυτή είναι σημαντική, επειδή δείχνει ότι ορισμένοι δείκτες που αρχικά μελετήθηκαν ως δείκτες νεφρικής βλάβης μπορεί να έχουν ευρύτερη παθολογική αξία.

Ωστόσο, οι ογκολογικοί βιοδείκτες στο RCC δεν έχουν ακόμη ενταχθεί ευρέως στην καθημερινή κλινική ρουτίνα με τον ίδιο τρόπο που χρησιμοποιούνται ο eGFR ή ο uACR στη χρόνια νεφρική νόσο. Δείκτες όπως η PD – L1 έκφραση, το φορτίο μεταλλάξεων του όγκου, τα κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα, το κυκλοφορούν καρκινικό DNA, τα εξωκυττάρια κυστίδια και τα μοριακά προφίλ ιστού παρουσιάζουν ερευνητικό ενδιαφέρον, αλλά η κλινική τους χρησιμότητα περιορίζεται από την ετερογένεια του όγκου, τη μεταβλητότητα των μεθόδων και την ανάγκη για εξωτερική επικύρωση (Zieren et al., 2024; Saliby et al., 2024).

Συνεπώς, στο πλαίσιο της παρούσας εργασίας, ο καρκίνος του νεφρού αναδεικνύει δύο βασικά σημεία. Πρώτον, οι κλασικοί νεφρικοί δείκτες είναι απαραίτητοι για την αξιολόγηση της λειτουργικής επάρκειας του νεφρού σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ογκολογική θεραπεία. Δεύτερον οι νεότερες μοριακές προσεγγίσεις ανοίγουν προοπτικές για την ανάπτυξη προγνωστικών και προβλεπτικών βιοδεικτών, χωρίς όμως να έχουν ακόμη αντικαταστήσει την κλινική, απεικονιστική και ιστοπαθολογική αξιολόγηση.

Μελλοντικά, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν κυκλοφορούντες και μοριακοί βιοδείκτες στο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, όπως το κυκλοφορούν καρκινικό DNA (ctDNA), τα κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα (CTCs), τα εξωκυττάρια κυστίδια (EVs), η KIM – 1 και οι πολυομικές υπογραφές ιστού ή βιολογικών υγρών. Οι δείκτες αυτοί διερευνώνται για την εκτίμηση κινδύνου υποτροπής, την παρακολούθηση ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου και την πιθανή πρόβλεψη ανταπόκρισης σε ανοσοθεραπεία ή στοχευμένη θεραπεία. Ωστόσο, η χρήση τους παραμένει κυρίως ερευνητική, καθώς απαιτούνται τυποποίηση, αναπαραγωγιμότητα και κλινική επικύρωση πριν ενταχθούν συστηματικά στην καθημερινή πράξη (Saliby et al., 2024; Zieren et al., 2024).

## Κεφάλαιο 6: Συζήτηση – Συμπεράσματα

### 6.1 Συνολική αποτίμηση

Η νεφρική λειτουργία αποτελεί σύνθετη βιολογική διεργασία, η οποία εξαρτάται από τη συντονισμένη δράση της πειραματικής διήθησης, της σωληναριακής επαναρρόφησης, της σωληναριακής έκκρισης, της νεφρικής αιμάτωσης και των ενδοκρινικών μηχανισμών του νεφρού. Η κατανόηση αυτών των μηχανισμών είναι απαραίτητη για την ερμηνεία των βιοχημικών μεταβολών που παρατηρούνται σε καταστάσεις νεφρικής δυσλειτουργίας. Για τον λόγο αυτό, η μελέτη των βιοδεικτών νεφρικής λειτουργίας και βλάβης δεν μπορεί να αποσυνδεθεί από το φυσιολογικό και παθοβιοχημικό υπόβαθρο της νεφρικής λειτουργίας.

Οι παραδοσιακοί βιοδείκτες, όπως η κρεατινίνη ορού, η ουρία και ο εκτιμώμενος ρυθμός πειραματικής διήθησης εξακολουθούν να αποτελούν βασικά εργαλεία στην καθημερινή κλινική πράξη. Ωστόσο, η ερμηνεία τους απαιτεί προσοχή, καθώς επηρεάζονται από μη νεφρικούς παράγοντες και συχνά μεταβάλλονται αφού έχει ήδη εγκατασταθεί σημαντική λειτουργική ή δομική βλάβη. Αντίθετα, οι νεότεροι βιοδείκτες, όπως η NGAL, η KIM-1 και η L-FABP μπορούν να προσφέρουν συμπληρωματικές πληροφορίες για πρόιμη σωληναριακή, φλεγμονώδη ή ισχαιμική βλάβη.

Παράλληλα, η ανάλυση ούρων παραμένει διαχρονικά σημαντικό εργαλείο στη νεφρική αξιολόγηση. Η χημική εξέταση, η μικροσκοπική αξιολόγηση του ιζήματος και η ποσοτική εκτίμηση της λευκωματουρίας ή πρωτεϊνουρίας παρέχουν πληροφορίες που συμπληρώνουν τους δείκτες ορού. Ιδιαίτερα η μικροσκοπική εξέταση του ιζήματος μπορεί να προσφέρει μορφολογικές ενδείξεις για πειραματική, σωληναριακή ή φλεγμονώδη βλάβη, ενισχύοντας τη διαγνωστική προσέγγιση.

### 6.2 Παραδοσιακοί και νεότεροι βιοδείκτες: συγκριτική αξία

Οι παραδοσιακοί δείκτες νεφρικής λειτουργίας διατηρούν κεντρική θέση στην καθημερινή κλινική πράξη. Η κρεατινίνη ορού και ο eGFR χρησιμοποιούνται ευρέως για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας, ενώ η λευκωματουρία και ο λόγος λευκωματίνης προς κρεατινίνη

ούρων έχουν καθιερωθεί ως σημαντικοί δείκτες νεφρικής βλάβης και πρόγνωσης, ιδιαίτερα στη χρόνια νεφρική νόσο. Τα βασικά πλεονεκτήματα των παραδοσιακών δεικτών είναι η ευρεία διαθεσιμότητα, η χαμηλή δαπάνη, η ευκολία μέτρησης και η μακροχρόνια κλινική εμπειρία στη χρήση τους.

Ωστόσο, οι δείκτες αυτοί παρουσιάζουν σημαντικούς περιορισμούς. Η κρεατινίνη επηρεάζεται από παράγοντες όπως η μυϊκή μάζα, η ηλικία, το φύλο, η διατροφή και η κατάσταση ενυδάτωσης, ενώ στην οξεία νεφρική βλάβη αυξάνεται συχνά καθυστερημένα σε σχέση με την εγκατάσταση της κυτταρικής βλάβης. Αντίστοιχα, η ουρία επηρεάζεται από την πρόσληψη πρωτεΐνης, τον καταβολισμό, την αφυδάτωση και την ηπατική λειτουργία, γεγονός που περιορίζει την ειδικότητα της. Αυτοί οι περιορισμοί αναδεικνύουν την ανάγκη συμπληρωματικής χρήσης νεότερων βιοδεικτών, ιδίως σε καταστάσεις όπου απαιτείται πρόωμη ανίχνευση βλάβης.

Οι νεότεροι βιοδείκτες, όπως η NGAL, η KIM-1, η IL-18 και η NAG έχουν συμβάλλει σημαντικά στην κατανόηση της νεφρικής βλάβης σε κυτταρικό και σωληναριακό επίπεδο. Η αξία τους είναι ιδιαίτερα εμφανής στην οξεία νεφρική βλάβη όπου μπορούν να αυξηθούν νωρίτερα από την κρεατινίνη και να υποδηλώσουν πρόωμο σωληναριακό ή ισχαιμικό τραυματισμό. Παρ' όλα αυτά, η χρήση τους στην καθημερινή πράξη παραμένει περιορισμένη, κυρίως λόγω ζητημάτων τυποποίησης, κόστους, διαθεσιμότητας και ειδικότητας.

Επομένως, η σύγκριση μεταξύ παραδοσιακών και νεότερων δεικτών δεν πρέπει να αντιμετωπίζεται ως σχέση αντικατάστασης, αλλά ως σχέση συμπληρωματικότητας. Οι παραδοσιακοί δείκτες εξακολουθούν να αποτελούν τη βάση της νεφρικής αξιολόγησης, ενώ οι νεότεροι βιοδείκτες μπορούν να προσφέρουν πρόσθετες πληροφορίες για την πρόωμη βλάβη, την εντόπιση του τραυματισμού και την πρόγνωση.

### **6.3 Σημασία των αναλυτικών μεθόδων**

Η αξιοπιστία ενός βιοδείκτη εξαρτάται όχι μόνο από τη βιολογική του σημασία, αλλά και από τη μέθοδο προσδιορισμού του. Παράμετροι όπως η ακρίβεια, η ευαισθησία, η ειδικότητα, η επαναληψιμότητα, τα όρια ανίχνευσης και η τυποποίηση της μεθόδου

επηρεάζουν καθοριστικά την ερμηνεία του αποτελέσματος. Για τον λόγο αυτό, οι μέθοδοι προσδιορισμού των βιοδεικτών αποτελούν κρίσιμο τμήμα της εργαστηριακής αξιολόγησης.

Οι κλασικές βιοχημικές μέθοδοι, όπως η μέθοδος Jaffe και οι ενζυμικές μέθοδοι προσδιορισμού της κρεατινίνης, παραμένουν ευρέως διαδεδομένες, αλλά εμφανίζουν διαφορετικούς βαθμούς ειδικότητας και πιθανές αναλυτικές παρεμβολές. Αντίστοιχα, οι ανοσοχημικές μέθοδοι, όπως η ELISA, η νεφελομετρία, η θολερομετρία και η χημειοφωταύγεια, είναι ιδιαίτερα χρήσιμες για τον προσδιορισμό πρωτεϊνικών βιοδεικτών, αλλά απαιτούν επαρκή τυποποίηση και συστηματικό έλεγχο ποιότητας. Πιο εξειδικευμένες τεχνικές, όπως η HPLC και η LC-MS/MS, προσφέρουν υψηλή αναλυτική ακρίβεια, αλλά συνοδεύονται από αυξημένο κόστος και απαιτούν εξειδικευμένο εξοπλισμό και προσωπικό.

Η εξέλιξη των point-of-care τεχνολογιών και βιοαισθητήρων μπορεί να διευκολύνει την ταχεία ανίχνευση βιοδεικτών σε κλινικά περιβάλλοντα όπου ο χρόνος είναι κρίσιμος, όπως στην οξεία νεφρική βλάβη. Παρ' όλα αυτά, η ευρεία εφαρμογή τέτοιων τεχνολογιών προϋποθέτει αξιολόγηση της αναλυτικής αξιοπιστίας, της κλινικής χρησιμότητας και της σχέσης κόστους-οφέλους. Συνεπώς, η επιλογή της κατάλληλης μεθόδου δεν αποτελεί αποκλειστικά τεχνικό ζήτημα, αλλά επηρεάζει άμεσα τη διαγνωστική και κλινική αξία του βιοδείκτη.

## 6.4 Περιορισμοί και μελλοντικές προοπτικές

Παρά την πρόοδο στον τομέα των νεφρικών βιοδεικτών, εξακολουθούν να υπάρχουν σημαντικοί περιορισμοί. Κανένας μεμονωμένος δείκτης δεν μπορεί να αποτυπώσει πλήρως τη νεφρική λειτουργία, τη δομική βλάβη, τη φλεγμονή, την ισχαιμία και την πρόγνωση. Η εργαστηριακή αξιολόγηση της νεφρικής νόσου απαιτεί συνδυασμό πληροφοριών από δείκτες ορού, δείκτες ούρων, απεικονιστικά ή κλινικά δεδομένα και, όπου χρειάζεται, ιστολογική αξιολόγηση.

Ένας σημαντικός περιορισμός των νεότερων βιοδεικτών είναι η ετερογένεια των μελετών και των πληθυσμών στους οποίους έχουν αξιολογηθεί. Ένας δείκτης μπορεί να παρουσιάζει υψηλή διαγνωστική απόδοση σε συγκεκριμένο περιβάλλον, όπως μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση, αλλά μικρότερη αξία σε ετερογενείς ομάδες ασθενών, όπως

ασθενείς με σήψη ή πολλαπλές συννοσηρότητες,. Επιπλέον, η απουσία ενιαίων ορίων απόφασης και πλήρως τυποποιημένων μεθόδων περιορίζει την άμεση ενσωμάτωση πολλών δεικτών στην καθημερινή κλινική πράξη.

Μελλοντικά, η αξιολόγηση της νεφρικής νόσου αναμένεται να στραφεί περισσότερο προς τη χρήση συνδυαστικών panels βιοδεικτών, τα οποία θα περιλαμβάνουν δείκτες λειτουργίας, βλάβης, φλεγμονής και πρόγνωσης. Η προσέγγιση αυτή μπορεί να επιτρέψει πιο εξατομικευμένη εκτίμηση του ασθενούς, καλύτερη διαστρωμάτωση κινδύνου και πιο έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση. Παράλληλα, οι νεότερες αναλυτικές τεχνολογίες, οι ταχείες διαγνωστικές μέθοδοι και οι βιοαισθητήρες ενδέχεται να βελτιώσουν την προσβασιμότητα και την ταχύτητα των μετρήσεων.

Ωστόσο, η μελλοντική αξιοποίηση των βιοδεικτών δε θα πρέπει να βασίζεται μόνο στην ανακάλυψη νέων μορίων, αλλά και στην κλινική τους επικύρωση. Ένας βιοδείκτης είναι πραγματικά χρήσιμος μόνο όταν η μέτρηση του οδηγεί σε καλύτερη διαγνωστική απόφαση, ουσιαστική αλλαγή στη διαχείριση του ασθενούς ή βελτίωση της κλινικής έκβασης.

## 6.5 Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, οι βιοδείκτες νεφρικής λειτουργίας και βλάβης αποτελούν θεμελιώδη εργαλεία για την αξιολόγηση της νεφρικής κατάστασης. Η κρεατινίνη, η ουρία, ο eGFR και η λευκωματουρία παραμένουν οι βασικοί και πιο καθιερωμένοι δείκτες της καθημερινής κλινικής πράξης, παρέχοντας σημαντικές πληροφορίες για τη λειτουργική ικανότητα και τη δομική βλάβη των νεφρών. Παρά τους περιορισμούς τους, εξακολουθούν να αποτελούν τη βάση της διάγνωσης, της σταδιοποίησης και της παρακολούθησης της νεφρικής νόσου.

Οι νεότεροι βιοδείκτες, όπως η NGAL, η KIM-1, η IL-18, η L-FABP, η NAG και η cystatin C, έχουν διευρύνει τις δυνατότητες πρώιμης ανίχνευσης και καλύτερου χαρακτηρισμού της νεφρικής βλάβης. Η κύρια αξία τους εντοπίζεται στην αναγνώριση σωληναριακού, φλεγμονώδους ή ισχαιμικού τραυματισμού. Ωστόσο, η χρήση τους απαιτεί προσεκτική ερμηνεία και δεν μπορεί να αποσυνδεθεί από το συνολικό κλινικό και εργαστηριακό πλαίσιο.



Η ανάλυση ούρων και οι αναλυτικές μέθοδοι προσδιορισμού αποτελούν επίσης κρίσιμους παράγοντες στην αξιολόγηση των νεφρικών βιοδεικτών. Η αξιοπιστία κάθε δείκτη εξαρτάται όχι μόνο από τη βιολογική του σημασία, αλλά και από την ακρίβεια, την ευαισθησία, την ειδικότητα και την τυποποίηση της μεθόδου μέτρησης. Επομένως, η σωστή επιλογή και ερμηνεία των εργαστηριακών μεθόδων είναι απαραίτητη για την κλινική αξιοποίηση των βιοδεικτών.

Τελικά, η σύγχρονη προσέγγιση στη νεφρική αξιολόγηση δε βασίζεται στην αναζήτηση ενός μοναδικού ιδανικού βιοδείκτη, αλλά στη συνδυαστική χρήση πολλαπλών παραμέτρων. Η ορθότερη αξιολόγηση της νεφρικής νόσου, προκύπτει από τη σύνθεση δεικτών λειτουργίας, δεικτών βλάβης, ανάλυσης ούρων, κλινικών δεδομένων και κατάλληλων αναλυτικών μεθόδων. Με αυτή τη λογική, οι βιοδείκτες αποτελούν όχι απλώς εργαστηριακές μετρήσεις, αλλά ουσιαστικά εργαλεία κατανόησης, διάγνωσης, παρακολούθησης και πρόγνωσης της νεφρικής νόσου.

## Βιβλιογραφία

- Σκορίλας, Α. (2020). *Κλινική βιοχημεία και μοριακή διαγνωστική: Βασικές αρχές και σύγχρονες προσεγγίσεις*. Broken Hill.
- Aitekenov, S., Gaipov, A., & Bukasov, R. (2021). Review: Detection and quantification of proteins in human urine. *Talanta*, 223, 121718. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.121718>
- Ávila, M., Mora Sánchez, M. G., Bernal Amador, A. S., & Paniagua, R. (2025). The metabolism of creatinine and its usefulness to evaluate kidney function and body composition in clinical practice. *Biomolecules*, 15(1), 41. <https://doi.org/10.3390/biom15010041>
- Bacărea, A., Fekete, G. L., Grigorescu, B. L., & Bacărea, V. C. (2021). Discrepancy in results between dipstick urinalysis and urine sediment microscopy. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 21(5), 538. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.9971>
- Becker, G. J., Garigali, G., & Fogazzi, G. B. (2016). Advances in urine microscopy. *American Journal of Kidney Diseases*, 67(6), 954–964. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.11.011>
- Beernink, J. M., van Mil, D., Laverman, G. D., Heerspink, H. J. L., & Gansevoort, R. T. (2025). Developments in albuminuria testing: A key biomarker for detection, prognosis and surveillance of kidney and cardiovascular disease: A practical update for clinicians. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 27(S8), 15–33. <https://doi.org/10.1111/dom.16359>
- Behera, P. P., Singh, S. K., Anilkumar, C., & Bhardwaj, N. (2023). *Integrated microfluidic devices for point-of-care detection of bio-analytes and disease biomarkers*. *Sensors & Diagnostics*. <https://doi.org/10.1039/D3SD00170A>
- Benoit, S. W., Ciccia, E. A., & Devarajan, P. (2020). Cystatin C as a biomarker of chronic kidney disease: Latest developments. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 20(10), 1019–1026. <https://doi.org/10.1080/14737159.2020.1768849>
- Bertram, J. F., Douglas-Denton, R. N., Diouf, B., Hughson, M. D., & Hoy, W. E. (2011). Human nephron number: Implications for health and disease. *Pediatric Nephrology*, 26(9), 1529–1533. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-1843-8>
- Boron, W. F., & Boulpaep, E. L. (2017). *Medical physiology* (3rd ed.). Elsevier.

- Boss, K., Stolpe, S., Müller, A., Wagner, B., Wichert, M., Assert, R., Volbracht, L., Stang, A., Kowall, B., & Kribben, A. (2023). Effect of serum creatinine difference between the Jaffe and the enzymatic method on kidney disease detection and staging. *Clinical Kidney Journal*, 16(11), 2147–2155. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfad178>
- Burtis, C. A., & Bruns, D. E. (Eds.). (2014). *Tietz fundamentals of clinical chemistry and molecular diagnostics* (7th ed.). Elsevier.
- Catanese, L., Siwy, J., Mischak, H., Wendt, R., Beige, J., & Rupprecht, H. (2023). Recent advances in urinary peptide and proteomic biomarkers in chronic kidney disease: A systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(11), 9156. <https://doi.org/10.3390/ijms24119156>
- Cavanaugh, C., & Perazella, M. A. (2019). Urine sediment examination in the diagnosis and management of kidney disease: Core Curriculum 2019. *American Journal of Kidney Diseases*, 73(2), 258–272. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.07.012>
- Chang, J., Pais, G. M., Barreto, E. F., Young, B., Scott, H., Schwartz, Z., Cartwright, C., Jubrail, R., Srivastava, A., & Scheetz, M. H. (2024). Past, present, and future biomarkers of kidney function and injury: The relationship with antibiotics. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 64(5), 107332. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2024.107332>
- Chen, T. K., Knicely, D. H., & Grams, M. E. (2019). Chronic kidney disease diagnosis and management: A review. *JAMA*, 322(13), 1294–1304. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.14745>
- Daehn, I. S., & Duffield, J. S. (2021). The glomerular filtration barrier: A structural target for novel kidney therapies. *Nature Reviews Drug Discovery*, 20(10), 770–788. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00242-0>
- Delanghe, J., & Speeckaert, M. (2014). Preanalytical requirements of urinalysis. *Biochemia Medica*, 24(1), 89–104. <https://doi.org/10.11613/BM.2014.011>
- Devarajan, P. (2011). Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Current Opinion in Pediatrics*, 23(2), 194–200. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e328343f4dd>
- Eaton, D. C., & Pooler, J. P. (2013). *Vander's renal physiology* (8th ed.). McGraw-Hill Education.

- Edelstein, C. L. (2008). Biomarkers of acute kidney injury. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 15(3), 222–234. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2008.04.003>
- European Association of Urology. (2026). EAU guidelines on renal cell carcinoma. European Association of Urology. <https://uroweb.org/guidelines/renal-cell-carcinoma>
- European Medicines Agency. (2011). *Guideline on bioanalytical method validation*. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/bioanalytical-method-validation-scientific-guideline>
- Fufaa, G. D., Weil, E. J., Nelson, R. G., Hanson, R. L., Bonventre, J. V., Sabbisetti, V., Waikar, S. S., Mifflin, T. E., Zhang, X., Xie, D., Hsu, C.-Y., Feldman, H. I., Coresh, J., Vasan, R. S., Kimmel, P. L., & Liu, K. D. (2015). Association of urinary KIM-1, L-FABP, NAG and NGAL with incident end-stage renal disease and mortality in American Indians with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 58(1), 188–198. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3389-3>
- Gaggar, P., & Raju, S. B. (2024). Diagnostic utility of urine microscopy in kidney diseases. *Indian Journal of Nephrology*, 34, 213–221. [https://doi.org/10.25259/ijn\\_362\\_23](https://doi.org/10.25259/ijn_362_23)
- Garza, F. A., & Leslie, S. W. (2025). Anatomy, abdomen, and pelvis: Kidneys. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482385/>
- Gbinigie, O., Price, C. P., Heneghan, C., Van den Bruel, A., & Plüddemann, A. (2015). Creatinine point-of-care testing for detection and monitoring of chronic kidney disease: Primary care diagnostic technology update. *British Journal of General Practice*, 65(640), 608–609. <https://doi.org/10.3399/bjgp15X687613>
- Gembillo, G., Sessa, C., & Santoro, D. (2025). Cystatin C-based equations: Enhancing accuracy in kidney function tests for type 2 diabetes. *World Journal of Nephrology*, 14(3), 102756. <https://doi.org/10.5527/wjn.v14.i3.102756>
- Gounden, V., Bhatt, H., & Jialal, I. (2024). Renal function tests. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507821/>
- Grebe, S. K. G., & Singh, R. J. (2011). LC-MS/MS in the clinical laboratory—Where to from here? *The Clinical Biochemist Reviews*, 32(1), 5–31.
- Guder, W. G., & Hofmann, W. (2008). Clinical role of urinary low molecular weight proteins: Their diagnostic and prognostic implications. *Scandinavian Journal of Clinical and*

*Laboratory Investigation*, 68(sup241), 95–98.

<https://doi.org/10.1080/00365510802150158>

- Guh, J.-Y. (2010). Proteinuria versus albuminuria in chronic kidney disease. *Nephrology*, 15(Suppl. 2), 53–56. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2010.01314.x>
- Gupta, A., Sontakke, T., Acharya, S., Kumar, S., Giri, K. R., Tanwar, P., & Kasturkar, P. R. (2024). A comprehensive review of biomarkers for chronic kidney disease in older individuals: Current perspectives and future directions. *Cureus*, 16(9), e70262. <https://doi.org/10.7759/cureus.70262>
- Hall, J. E. (2021). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (14th ed.). Elsevier.
- Han, S., Lee, Y., & Kim, D.-H. (2024). Wearable sensors for monitoring chronic kidney disease. *Communications Materials*, 5, Article 168. <https://doi.org/10.1038/s43246-024-00606-0>
- Haraldsson, B., Nyström, J., & Deen, W. M. (2008). Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria. *Physiological Reviews*, 88(2), 451–487. <https://doi.org/10.1152/physrev.00055.2006>
- Hitzeman, N., Greer, D., & Carpio, E. (2022). Office-based urinalysis: A comprehensive review. *American Family Physician*, 106(1), 27–35B.
- Hosten, A. O. (1990). BUN and creatinine. In H. K. Walker, W. D. Hall, & J. W. Hurst (Eds.), *Clinical methods: The history, physical, and laboratory examinations* (3rd ed., Chapter 193). Butterworths.
- Iatridi, F., Carrero, J. J., Cornec-Le Gall, E., Kanbay, M., Luyckx, V., Shroff, R., & Ferro, C. J. (2025). KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease in children and adults: A commentary from the European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrology Dialysis Transplantation*, 40(2), 273–282. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfae209>
- Joshi, N., Garapati, K., Ghose, V., Kandasamy, R. K., & Pandey, A. (2024). Recent progress in mass spectrometry-based urinary proteomics. *Clinical Proteomics*, 21, 14. <https://doi.org/10.1186/s12014-024-09462-z>
- Khader, N. A., Kamath, V. G., Kamath, S. U., Rao, I. R., & Prabhu, A. R. (2025). Kidney function estimation equations: A narrative review. *Irish Journal of Medical Science*, 194(2), 725–743. <https://doi.org/10.1007/s11845-025-03874-y>

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. (2012). KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International Supplements*, 2(1), 1–138. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.1>
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. (2024). KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International*, 105(4S), S117–S314. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>
- Koeppen, B. M., & Stanton, B. A. (2018). *Renal physiology* (5th ed.). Elsevier.
- Kovesdy, C. P. (2022). Epidemiology of chronic kidney disease: An update 2022. *Kidney International Supplements*, 12(1), 7–11. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.11.003>
- Koyner, J. L., Zarbock, A., Basu, R. K., & Ronco, C. (2020). The impact of biomarkers of acute kidney injury on individual patient care. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 35(8), 1295–1305. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz188>
- Krstic, D., Tomic, N., Radosavljevic, B., Avramovic, N., & Dragutinovic, V. (2016). Biochemical markers of renal function. *Current Medicinal Chemistry*, 23(19), 2018–2040. <https://doi.org/10.2174/0929867323666160115130241>
- Küme, T., Sağlam, B., Ergon, C., & Sisman, A. R. (2018). Evaluation and comparison of Abbott Jaffe and enzymatic creatinine methods: Could the old method meet the new requirements? *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 32(1), e22168. <https://doi.org/10.1002/jcla.22168>
- LaRocco, M. T., Franek, J., Leibach, E. K., Weissfeld, A. S., Kraft, C. S., Sautter, R. L., Baselski, V., Rodahl, D., Peterson, E. J., & Cornish, N. E. (2016). Effectiveness of preanalytic practices on contamination and diagnostic accuracy of urine cultures: A laboratory medicine best practices systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology Reviews*, 29(1), 105–147. <https://doi.org/10.1128/CMR.00030-15>
- Liu, Y., Zhao, X., Liao, M., Ke, G., & Zhang, X.-B. (2024). Point-of-care biosensors and devices for diagnostics of chronic kidney disease. *Sensors & Diagnostics*, 3, 1789–1806. <https://doi.org/10.1039/D4SD00241E>
- Lu, Z., Ni, W., Wu, Y., Zhai, B., Zhao, Q., Zheng, T., Liu, Q., & Ding, D. (2025). Application of biomarkers in the diagnosis of kidney disease. *Frontiers in Medicine*, 12, 1560222. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1560222>

- Lumen Learning. (n.d.). *Gross anatomy of the kidney*. In *Anatomy and Physiology II*. Retrieved May 12, 2026, from <https://courses.lumenlearning.com/suny-ap2/chapter/gross-anatomy-of-the-kidney/>
- López-Giacoman, S., & Madero, M. (2015). Biomarkers in chronic kidney disease, from kidney function to kidney damage. *World Journal of Nephrology*, 4(1), 57–73.  
<https://doi.org/10.5527/wjn.v4.i1.57>
- Martin, H. (2011). Laboratory measurement of urine albumin and urine total protein in screening for proteinuria in chronic kidney disease. *Clinical Biochemist Reviews*, 32(2), 97–102.
- McMahon, G. M., & Waikar, S. S. (2013). Biomarkers in nephrology: Core Curriculum 2013. *American Journal of Kidney Diseases*, 62(1), 165–178.  
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.12.022>
- McMahon, R. S., Penfold, D., & Bashir, K. (2024). *Anatomy, abdomen, and pelvis: Kidney collecting ducts*. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549766/>
- Murray, P. T., Mehta, R. L., Shaw, A., Ronco, C., Endre, Z., Kellum, J. A., Chawla, L. S., Cruz, D., Ince, C., Okusa, M. D., & ADQI 10 Workgroup. (2014). Potential use of biomarkers in acute kidney injury: Report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. *Kidney International*, 85(3), 513–521.  
<https://doi.org/10.1038/ki.2013.374>
- Noiri, E., Doi, K., Negishi, K., Tanaka, T., Hamasaki, Y., Fujita, T., Portilla, D., & Sugaya, T. (2009). Urinary fatty acid-binding protein 1: An early predictive biomarker of kidney injury. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 296(4), F669–F679.  
<https://doi.org/10.1152/ajprenal.90513.2008>
- OpenStax. (2022). *Left kidney* [Figure]. In *Anatomy and Physiology 2e*.
- Ostermann, M., Legrand, M., Meersch, M., Srisawat, N., Zarbock, A., & Kellum, J. A. (2024). Biomarkers in acute kidney injury. *Annals of Intensive Care*, 14, 145.  
<https://doi.org/10.1186/s13613-024-01360-9>
- Ou, M., Zhang, X., Chen, J., Wang, S., Wang, H., & Zhang, X. (2015). LC-MS/MS method for serum creatinine: Comparison with enzymatic method and Jaffe method. *PLOS ONE*, 10(7), e0133912. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133912>

- Pan, H.-C., Yang, S.-Y., Chiou, T. T.-Y., Shiao, C.-C., Wu, C.-H., Huang, C.-T., Wang, T.-J., Chen, J.-Y., Liao, H.-W., Chen, S.-Y., Huang, T.-M., Yang, Y.-F., Lin, H.-Y., Chan, M.-J., Sun, C.-Y., Chen, Y.-T., Chen, Y.-C., & Wu, V.-C. (2022). Comparative accuracy of biomarkers for the prediction of hospital-acquired acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, 26, 349. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04223-6>
- Pannabecker, T. L. (2012). Structure and function of the thin limbs of the loop of Henle. *Comprehensive Physiology*, 2(3), 2063–2086. <https://doi.org/10.1002/cphy.c110019>
- Parikh, C. R., Butrymowicz, I., Yu, A., Chinchilli, V. M., Park, M., Hsu, C.-Y., Reeves, W. B., Devarajan, P., Kimmel, P. L., Siew, E. D., & Liu, K. D. (2014). Urine stability studies for novel biomarkers of acute kidney injury. *American Journal of Kidney Diseases*, 63(4), 567–572. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.09.013>
- Perazella, M. A. (2015). The urine sediment as a biomarker of kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 66(5), 748–755. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.02.342>
- Piéroni, L., Bargnoux, A.-S., Cristol, J.-P., Cavalier, E., & Delanaye, P. (2017). Did creatinine standardization give benefits to the evaluation of glomerular filtration rate? *EJIFCC*, 28(4), 251–257.
- Pottel, H., Delanaye, P., & Cavalier, E. (2024). Exploring renal function assessment: Creatinine, cystatin C, and estimated glomerular filtration rate focused on the European Kidney Function Consortium equation. *Annals of Laboratory Medicine*, 44(2), 135–143. <https://doi.org/10.3343/alm.2023.0237>
- Provenzano, M., Rotundo, S., Chiodini, P., Gagliardi, I., Michael, A., Angotti, E., Borrelli, S., Serra, R., Foti, D., De Sarro, G., & Andreucci, M. (2020). Contribution of predictive and prognostic biomarkers to clinical research on chronic kidney disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(16), 5846. <https://doi.org/10.3390/ijms21165846>
- Radi, Z. A. (2019). Kidney pathophysiology, toxicology, and drug-induced injury in drug development. *International Journal of Toxicology*, 38(3), 215–227. <https://doi.org/10.1177/1091581819831701>
- Saddique, Z., Faheem, M., Habib, A., UIHasan, I., Mujahid, A., & Afzal, A. (2023). Electrochemical creatinine (bio) sensors for point-of-care diagnosis of renal malfunction



and chronic kidney disorders. *Diagnostics*, 13(10), 1737.

<https://doi.org/10.3390/diagnostics13101737>

- Saliby, R. M., Saad, E., Kashima, S., Schoenfeld, D. A., & Braun, D. A. (2024). Update on biomarkers in renal cell carcinoma. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 44(2), e430734. [https://doi.org/10.1200/EDBK\\_430734](https://doi.org/10.1200/EDBK_430734)
- Schmidt, R. L., Straseski, J. A., Raphael, K. L., Adams, A. H., & Lehman, C. M. (2015). A risk assessment of the Jaffe vs enzymatic method for creatinine measurement in an outpatient population. *PLOS ONE*, 10(11), e0143205. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143205>
- Seegmiller, J. C., Miller, W. G., & Bachmann, L. M. (2017). Moving toward standardization of urine albumin measurements. *EJIFCC*, 28(4), 258–267.
- Shahbaz, H., Rout, P., & Gupta, M. (2024). Creatinine clearance. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544228/>
- Simerville, J. A., Maxted, W. C., & Pahira, J. J. (2005). Urinalysis: A comprehensive review. *American Family Physician*, 71(6), 1153–1162.
- Souza, A. C. P., Zatz, R., de Oliveira, R. B., Santinho, M. A. R., Ribalta, M., Romão, J. E., Jr., & Elias, R. M. (2015). Is urinary density an adequate predictor of urinary osmolality? *BMC Nephrology*, 16, 46. <https://doi.org/10.1186/s12882-015-0038-0>
- Smith, G. T., Dwork, N., Khan, S. A., Millet, M., Magar, K., Javanmard, M., & Martinez, A. W. (2016). Robust dipstick urinalysis using a low-cost, micro-volume slipping manifold and mobile phone platform. *Lab on a Chip*, 16(11), 2069–2078. <https://doi.org/10.1039/C6LC00340K>
- Srivastava, T., Alon, U. S., Althahabi, R., & Garg, U. (2009). Impact of standardization of creatinine methodology on the assessment of glomerular filtration rate in children. *Pediatric Research*, 65(1), 113–116. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e318189a6e8>
- Szumilas, D., Owczarek, A. J., Brzozowska, A., Niemir, Z. I., Olszanecka-Glinianowicz, M., & Chudek, J. (2024). The value of urinary NGAL, KIM-1, and IL-18 measurements in the early detection of kidney injury in oncologic patients treated with cisplatin-based chemotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(2), 1074. <https://doi.org/10.3390/ijms25021074>

- Tiwari, G., & Tiwari, R. (2010). Bioanalytical method validation: An updated review. *Pharmaceutical Methods*, 1(1), 25–38. <https://doi.org/10.4103/2229-4708.72226>
- van Duijl, T. T., Ruhaak, L. R., Smit, N. P. M., Pieterse, M. M., Romijn, F. P. H. T. M., Dolezal, N., Drijfhout, J. W., de Fijter, J. W., & Cobbaert, C. M. (2021). Development and provisional validation of a multiplex LC-MRM-MS test for timely kidney injury detection in urine. *Journal of Proteome Research*, 20(12), 5304–5314. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.1c00532>
- van Duijl, T. T., Ruhaak, L. R., van Kooten, C., de Fijter, J. W., & Cobbaert, C. M. (2022). Multiplex LC-MS/MS testing for early detection of kidney injury: A next-generation alternative to conventional immunoassays? *The Journal of Applied Laboratory Medicine*, 7(4), 923–930. <https://doi.org/10.1093/jalm/jfac024>
- Verma, A., Schmidt, I. M., Claudel, S. E., Palsson, R., Waikar, S. S., & Srivastava, A. (2024). Association of albuminuria with chronic kidney disease progression in persons with chronic kidney disease and normoalbuminuria: A cohort study. *Annals of Internal Medicine*, 177(4), 467–475. <https://doi.org/10.7326/M23-2814>
- Voskoboev, N. V., Larson, T. S., Rule, A. D., & Lieske, J. C. (2012). Analytic and clinical validation of a standardized cystatin C particle enhanced turbidimetric assay (PETIA) to estimate glomerular filtration rate. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 50(9), 1591–1596. <https://doi.org/10.1515/cclm-2012-0063>
- Washington, I. M., & Van Hoosier, G. L. (2012). Clinical biochemistry and hematology. In M. A. Suckow, K. A. Stevens, & R. P. Wilson (Eds.), *The laboratory rabbit, guinea pig, hamster, and other rodents* (pp. 57–116). Academic Press.
- Weber, J. A., & van Zanten, A. P. (1991). Interferences in current methods for measurements of creatinine. *Clinical Chemistry*, 37(5), 695–700. <https://doi.org/10.1093/clinchem/37.5.695>
- Wen, D., Zheng, Z., Surapaneni, A., Yu, B., Zhou, L., Zhou, W., Xie, D., Shou, H., Avila-Pacheco, J., Kalim, S., He, J., Hsu, C.-Y., Parsa, A., Rao, P., Sondheimer, J., Townsend, R., Waikar, S. S., Rebholz, C. M., Denburg, M. R., ... Rhee, E. P. (2022). *Metabolite profiling of CKD progression in the Chronic Renal Insufficiency Cohort study*. JCI Insight, 7(20), e161696. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.161696>
- Wu, J., Dong, M., Rigatto, C., Liu, Y., & Lin, F. (2018). Lab-on-chip technology for chronic disease diagnosis. *npj Digital Medicine*, 1, 7. <https://doi.org/10.1038/s41746-017-0014-0>

- Xu, W., Puligandla, M., Halbert, B., Haas, N. B., Flaherty, K. T., Uzzo, R. G., Dutcher, J. P., DiPaola, R. S., Sabbisetti, V., & Bhatt, R. S. (2021). Plasma KIM-1 is associated with recurrence risk after nephrectomy for localized renal cell carcinoma: A trial of the ECOG-ACRIN Research Group (E2805). *Clinical Cancer Research*, 27(12), 3397–3403. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-0025>
- Yang, H., Chen, Y., He, J., Li, Y., & Feng, Y. (2025). Advances in the diagnosis of early biomarkers for acute kidney injury: A literature review. *BMC Nephrology*, 26, 115. <https://doi.org/10.1186/s12882-025-04040-3>
- Zahoor, N., Danilenko, U., & Vesper, H. W. (2019). A fully automated high-throughput liquid chromatography tandem mass spectrometry method for measuring creatinine in urine. *Clinical Mass Spectrometry*, 11, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.clinms.2018.11.002>
- Zdziechowska, M., Gluba-Brzózka, A., Poliwczyak, A. R., Franczyk, B., Kidawa, M., Zielińska, M., & Rysz, J. (2020). Serum NGAL, KIM-1, IL-18, L-FABP: New biomarkers in the diagnostics of acute kidney injury (AKI) following invasive cardiology procedures. *International Urology and Nephrology*, 52(11), 2135–2143. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02530-x>
- Zieren, R. C., Zondervan, P. J., Pienta, K. J., Bex, A., de Reijke, T. M., & Bins, A. D. (2024). Diagnostic liquid biopsy biomarkers in renal cell cancer. *Nature Reviews Urology*, 21(3), 133–157. <https://doi.org/10.1038/s41585-023-00818-y>
- Zhang, W. R., & Parikh, C. R. (2019). Biomarkers of acute and chronic kidney disease. *Annual Review of Physiology*, 81, 309–333. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-020518-114605>
- Zhuo, J. L., & Li, X. C. (2013). Proximal nephron. *Comprehensive Physiology*, 3(3), 1079–1123. <https://doi.org/10.1002/cphy.c11006>

Υπεύθυνη Δήλωση Συγγραφέα:

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν.1599/1986, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής μου εργασίας, δεν προσβάλλει κάθε μορφής δικαιώματα διανοητικής ιδιοκτησίας, προσωπικότητας και προσωπικών δεδομένων τρίτων, δεν περιέχει έργα/εισφορές τρίτων για τα οποία απαιτείται άδεια των δημιουργών/δικαιούχων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον και πληρούν τους κανόνες της επιστημονικής παράθεσης.