

# eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate) Anatomia di una equazione

*"La metodologia statistica che oggi prevale in medicina diffonde un'idea sbagliata del ragionamento medico, cioè che la spiegazione biomedica sia riducibile a una correlazione statisticamente significativa."*

*(Gilberto Corbellini)*

*"Non v'è errore più comune che l'assumere che, solo perché sono stati compiuti lunghi e accurati calcoli matematici, l'applicazione dei risultati a un qualche evento di natura lo renda assolutamente certo."*

*(Alfred North Whitehead)*

## 1. Premessa

Questo scritto presuppone che vi sia un minimo di familiarità con i concetti di base di anatomia, di fisiologia e di fisiopatologia del rene. Ai pazienti e in generale ai non addetti ai lavori interessati all'argomento consiglio di accedere al sito <http://www.renalgate.it/>, che nella parte riservata ai pazienti riporta tra l'altro un opuscolo informativo ben fatto dal titolo "Conoscere i reni" della Fondazione Italiana del Rene <http://www.fondazioneitalianadelrene.org/>. In alternativa, per coloro che non hanno difficoltà con la lingua inglese, consiglio il sito della National Kidney Foundation <http://www.kidney.org/>, che ha un'area per i pazienti, e un'area con la spiegazione delle malattie renali che contiene varie brochure multi-lingue, fra le quali si possono facilmente reperire quelle in lingua italiana.

Inoltre assumo che i lettori abbiano un minimo di familiarità con il teorema di Bayes, che eventualmente possono trovare trattato sul mio sito nella ampia parte a lui riservata che va dalla pagina *Teorema di Bayes* ([http://www.bayes.it/html/teorema\\_di\\_bayes.html](http://www.bayes.it/html/teorema_di_bayes.html)) alla pagina *Decisioni mediche* ([http://www.bayes.it/html/decisioni\\_mediche.html](http://www.bayes.it/html/decisioni_mediche.html)). Queste pagine includono anche alcuni file per OpenOffice® calc ed Excel® che possono essere utilizzati per simulare le situazioni e per verificare le affermazioni che andrò facendo.

Per omogeneità di scrittura delle varie parti del testo, come separatore delle cifre decimali utilizzo, come fanno gli anglosassoni, il punto “.” anziché la virgola “,” che sarebbe prevista dalle norme che regolano l'espressione dei risultati nel sistema SI ([http://www.bayes.it/pdf/Appendice\\_A.pdf](http://www.bayes.it/pdf/Appendice_A.pdf)).

Non avrei potuto scrivere questa nota in pochi giorni senza **R**, il linguaggio e ambiente per lo sviluppo del calcolo statistico per il quale nessun ringraziamento è adeguato al genio e all'impegno dell'R Development Core Team (2009). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>.

## 2. GFR e clearance della creatinina

Lo studio della fisiopatologia renale si concentra sul nefrone, l'unità elementare del rene dotata di capacità filtrante. Tuttavia dal punto di vista clinico è fondamentale disporre di misure semplici e praticabili della capacità filtrante globale del rene, poiché ciascuno dei due reni comprende circa un milione di (microscopici) nefroni.

La capacità filtrante globale del rene (o “capacità di escrezione” del rene) viene misurata dalla velocità di filtrazione glomerulare (**Glomerular Filtration Rate, GFR**), che è la velocità di flusso (o più semplicemente il flusso) del liquido che viene filtrato attraverso il rene (ovvero la quantità di filtrato glomerulare prodotta nell’unità di tempo). La GFR può essere calcolata misurando una sostanza che si trova a una concentrazione stazionaria (costante) nel sangue e che viene liberamente filtrata dal rene e compare nelle urine, ma che non viene né riassorbita né secreta attivamente dal rene. In questo modo la GFR è il flusso che corrisponde alla quantità di sostanza presente nelle urine che si è originata da un volume calcolabile di sangue. Tipicamente la GFR viene misurata (nell’uomo) in millilitri per minuto (*mL/min*).

Il problema cruciale nella misura della GFR è rappresentato dalla necessità di infondere in continuo la sostanza da misurare in modo che la sua concentrazione nel sangue rimanga stazionaria, a fronte della sua continua rimozione dal sangue da parte del rene. Per le necessità pratiche questo problema può essere aggirato sfruttando una sostanza prodotta naturalmente dall’organismo, e che quindi non è necessario infondere, e cioè la creatinina (il prodotto di degradazione del creatin-fosfato che si trova nel muscolo), la cui concentrazione nel sangue è stazionaria. A causa del fatto che viene anche secreta in piccole quantità dal rene, utilizzando la creatinina la GFR viene sovrastimata del 10-20% circa. Ma questo appare un compromesso accettabile per l’utilizzo clinico, ambito nel quale il dato di laboratorio viene comunque integrato con altre informazioni sul paziente. Quando è invece necessario determinare la GFR con una accuratezza molto maggiore, adeguata per esempio agli scopi di ricerca, si ricorre alla misura della clearance urinaria di altre sostanze, come, in passato, l’inulina, e oggi lo iotalamato marcato con iodio-125 (<sup>125</sup>I-iotalamato, sale sodico).

Supponiamo che il rene rimuova dal sangue 1440 mg di creatinina in 24 ore (cioè in 1440 minuti). Questo equivale a rimuovere dal sangue 1 mg di creatinina al minuto (1 *mg/min*). Se la concentrazione della creatinina nel sangue è di 1 milligrammo per decilitro (1 *mg/dL*), si può affermare che nel corso di 1 minuto il rene ha “ripulito” (“cleared”) dalla creatinina un decilitro (100 *mL*) di sangue: la clearance delle creatinina è pari a 100 *mL/min*.

Il paziente deve raccogliere accuratamente tutte le urine nell’arco di 24 ore, e deve effettuare un prelievo di sangue. In laboratorio viene misurato il volume delle urine, e la concentrazione della creatinina viene determinata nel campione di sangue (*CreaS*) e nelle urine (*CreaU*), quindi la clearance della creatinina (*CreaClea*) viene calcolata come:

$$CreaClea \text{ (in } mL/min) = \frac{CreaU \text{ (in } mg/dL) \cdot (\text{volume delle urine delle 24 ore in } mL / 1440 \text{ minuti})}{CreaS \text{ (in } mg/dL)}$$

Per un approfondimento di questo tema propedeutico alla discussione che seguirà vedere <http://www.bayes.it/pdf/CreaClea.pdf>.

### 3. eGFR e creatinina nel siero

Nel 1976 D.W. Cockcroft e M. H. Gault pubblicano un lavoro dal titolo “*Prediction of creatinine clearance from serum creatinine*” [1]. Come dire che, se la clearance della creatinina è una stima della GFR, e la creatinina nel siero è a sua volta una stima della clearance della creatinina, qui viene proposto di utilizzare la stima della stima, una idea abbastanza ardita. Riprendendo formule proposte negli anni precedenti, gli autori arrivano alla seguente equazione:

$$CreaClea \text{ (in mL/min)} = \frac{(140 - \text{età in anni}) \cdot (\text{peso in chilogrammi})}{72 \cdot CreaS \text{ (in mg/dL)}}$$

equazione valida per soggetti del sesso maschile. Il risultato deve essere ridotto del 15% (moltiplicato per 0.85) nei soggetti di sesso femminile.

L'equazione di Cockcroft e Gault viene da allora citata in continuazione (anche se credo di essere uno dei pochi ad avere una copia dell'articolo originale), e risulta utile in particolare per aggiustare la dose di farmaci escreti dal rene e per valutare l'efficacia della terapia nella malattie renali progressive (potete vedere nella **Appendice A** l'abstract dell'articolo di Cockcroft e Gault ricavato dalla copia originale)

Il lavoro più significativo sull'argomento appare solamente 23 anni dopo, nel 1999. Nell'ambito di uno studio multicentrico denominato MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) e teso a valutare gli effetti di un ridotto apporto di proteine con la dieta e del controllo della pressione arteriosa sulla progressione della malattia renale A. S. Levey e collaboratori [2] sviluppano una nuova equazione, che, confrontata con molte altre, tra cui quella di Cockcroft e Gault, sembra dare migliori risultati. In questo lavoro la creatinina nel siero, l'età e il sesso sono messi in relazione con il GFR ottenuto dalla misura della clearance renale del  $^{125}\text{I}$ -iotalamato. Ma l'equazione che sembra fornire i migliori risultati contiene, oltre ai dati demografici, anche la concentrazione dell'urea (espressa come BUN, cioè come azoto ureico) e dell'albumina nel siero e risulta pertanto dipendente da troppi fattori. L'equazione viene semplificata un anno dopo dagli stessi autori [ma il riferimento che cita questa semplificazione della formula [3] è a un abstract (!) introvabile, NdA], e di fatto la formula semplificata viene ricavata dalla citazione che ne viene fatta la J. Lin e collaboratori [4]. L'equazione semplificata, che diventa nota con l'eponimo di MDRD, con il GFR stimato indicato come eGFR, è questa:

$$eGFR = 186 \cdot CreaS^{-1.154} \cdot Eta^{-0.203}$$

con le precisazioni che seguono:

- moltiplicare il risultato per 0.742 se donna;
- moltiplicare il risultato per 1.212 se afro-americano;
- utilizzare solamente in pazienti con età superiore a 18 anni ;
- utilizzare solamente con i metodi di determinazione della creatinina che non sono stati ricalibrati rispetto alla diluizione isotopica-spettrometria di massa;
- riportare i valori al di sopra di 60 mL/min per  $1.73 \text{ m}^2$  semplicemente come “superiore a 60 mL/min per  $1.73 \text{ m}^2$ ” e non come valore esatto

Va notato che i criteri che hanno portato alla semplificazione dell'equazione originale di A. S. Levey e colleghi, a quindi all'equazione riportata sopra e ormai universalmente utilizzata come equazione MDRD, si sono persi nell'abstract che la ha proposta, insieme ad una eventuale documentazione del sacrificio in termini di accuratezza della stima che questa semplificazione ha comportato. Ma intanto la saga dell'eGFR è iniziata. Anche se per fortuna qualche voce critica di dissenso si fa subito sentire.

Un gruppo della Mayo Clinic dimostra che l'equazione MDRD sottostima la GFR del 6,2% nei pazienti con malattia renale cronica e del 29% nelle persone sane. E sviluppa una equazione in grado di migliorare le stime della GFR nei soggetti sani [5].

Un gruppo islandese conclude che “... le equazioni impiegate per stimare la GFR ... sono state derivate da una popolazione che malattia renale nota, e possono non essere utilizzabili nella

*popolazione generale...” aggiungendo che “... forniscono risultati diversi in sottopopolazioni differenti, e quindi sono di utilità dubbia negli studi epidemiologici...” [6].*

I lavori si susseguono. Confrontando l’equazione di Cockcroft e Gault con l’equazione MDRD, V. Rigalleau e collaboratori concludono, pur mostrando entrambe alcune imperfezioni, la seconda è più accurata per la diagnosi e la stratificazione dell’insufficienza renale in pazienti diabetici [7]. Sempre Rigalleau e collaboratori optano però subito dopo per l’equazione sopra citata [5] della Mayo Clinic e riportano l’evidenza utilizzando le curve ROC [8].

Un articolo di P. M. Rayney sul Clinical Chemistry [9] si riallaccia alla affermazione, nell’ambito del NKDEP (National Kidney Disease Education Program), che “...i laboratori sono fortemente incoraggiati a riportare automaticamente l’eGFR quando viene riportata [nel referto] la creatinina nel siero...” (<http://www.nkdep.nih.gov/labprofessionals/index.htm>). E suggerisce la prudenza: “... l’obiettivo di identificare i soggetti con malattia renale in fase iniziale nella speranza di rallentarne la progressione è opportuno... tuttavia la sua implementazione riportando l’eGFR con ogni determinazione della creatinina è prematura, sia che l’eGFR venga determinato con una della equazioni dello studio MDRD sia che venga determinato con altre equazioni...”. Ma ormai il pasticcio (così lo definisco io) è fatto. Nonostante un gruppo della Mayo Clinic lo stesso anno ribadisca che “... una stima robusta della prevalenza di GFR ridotta nella popolazione generale non può essere fatta con le equazioni esistenti basate sulla creatinina...” [10], nelle “Clinical Laboratory News” (<http://www.aacc.org/publications/cln/Pages/default.aspx>) compare, a firma di Glen Hortin, un articolo dal titolo “Estimated Glomular Filtration Rates”, nel quale faccio perfidamente notare il clamoroso refuso “Glomular” nel titolo, tra l’altro scritto a caratteri cubitali (l’articolo è a disposizione di chi me lo richiedesse, perché è stato fatto sparire dal sito). Insomma, dice Hortin “... come prima cosa, i laboratori dovrebbero incominciare a riportare l’eGFR [calcolata con l’equazione MDRD, NdA] ogni volta che viene richiesta la creatinina...” [11].

Ma qui le cose incominciano a complicarsi. AS Levey, sì, proprio lui, quello della formula MDRD [2], ritorna sull’argomento, e propone una versione lievemente diversa della formula [12]:

$$eGFR (MDRD) = 175 \cdot CreaS^{1.154} \cdot Eta^{-0.203}$$

da utilizzare quando il metodo per la determinazione della creatinina è stato standardizzato con la diluizione isotopica-spettrometria di massa, e con i soliti correttivi:

- moltiplicare il risultato per 0.742 se donna;
- moltiplicare il risultato per 1.212 se afro-americano.

Nel lavoro viene riportata la curva ROC delle equazioni verificate con i relativi valori di sensibilità e di specificità, e il valore predittivo di un test positivo e il valore predittivo di un test negativo, assumendo un valore soglia tra sani e malati di  $60 \text{ mL/min per } 1.73 \text{ m}^2$ . Ma come potete vedere nel mio sito, nella parte dedicata al teorema di Bayes, e più precisamente nella pagina <http://www.bayes.it/html/informazione.html>, dove si tratta anche delle curve ROC, il valore predittivo di un test positivo e il valore predittivo di un test negativo in questo caso sono calcolati assumendo una prevalenza del 50% della malattia, ovviamente irrealistica, che li rende non significativi (una critica serrata a questo comune sbaglio, che vizia gravemente l’interpretazione dei dati, è riportata da W. Gerhardt e H. Keller [13]). Potete utilizzare il mio file [http://www.bayes.it/download/Bayes\\_p.xls](http://www.bayes.it/download/Bayes_p.xls) per simulare con OpenOffice© calc o con Excel© che cosa accade al valore predittivo di un test positivo e al valore predittivo di un test negativo se, a parità di sensibilità e di specificità, la prevalenza della malattia è riportata a valori più realistici. Per esempio se la prevalenza della malattia è del 5% (0.05) il risultato è questo:

Sensibilità	Specificità	Prevalenza	VPT+	VPT-
0.970	0.670	0.050	0.134	0.998

Un valore predittivo del test positivo del 13.4% significa che la probabilità di essere ammalato per un soggetto con un test positivo è del 13.4%, ovvero che su 100 soggetti con un test positivo 13 saranno gli ammalati, mentre ben 87 saranno i sani (13 veri positivi e 87 falsi positivi). Come accade sempre per i test di laboratorio che hanno una bassa specificità, il valore predittivo del test negativo è molto elevato (0.998), tanto che su 1000 soggetti con il test negativo 998 saranno i sani e solamente 2 i malati (998 veri negativi e 2 falsi negativi). Scegliere una soglia tra sani e malati uguale a  $60 \text{ mL/min per } 1.73 \text{ m}^2$  non è in sé né giusto né sbagliato: tutto dipende dalla strategia diagnostica che si sceglie (<http://www.bayes.it/html/strategie.html>). Disponendo di un test di secondo livello, potrebbe anche essere accettabile avere molti falsi positivi, che possono essere poi riclassificati correttamente come sani con il test di secondo livello. Tutto sta a vedere se valga la pena di fare questa scelta, o se, in alternativa, non valga più la pena di utilizzare un valore soglia che riduca molto i falsi positivi e, contestualizzando il dato (cioè calandolo nella specificità del paziente e della clinica), ricavare dal contesto clinico l'informazione aggiuntiva. In altre parole: vale più la pena automatizzare l'eGFR (cosa che ha a che fare con la sola efficienza del processo) e peccare di presunzione assumendo che l'informazione pertinente sia ricavabile in prima istanza solo dal dato di laboratorio, o lavorare in una logica di rete relazionale che consente di ricavare informazione passo-passo in modo progressivo dall'integrazione del dato di laboratorio con il contesto clinico? Personalmente credo che la scelta di automatizzare l'eGFR sia il frutto avvelenato di un riduzionismo medico (nato a fin di bene ma oggi giorno degenerato) che non affronta il vero problema (perché si tratta di un problema computazionalmente irriducibile utilizzando l'approccio logico e matematico/analitico tradizionale): il valore aggiunto in termini di informazione diagnostica, finalizzata alla conoscenza dello stato di salute del paziente, non deriva dalla somma algebrica dei dati specialistici che compongono una diagnosi, ma dalle relazioni che intercorrono tra di loro, e che intercorrono tra questi e il contesto clinico.

Detto questo va precisato che nel lavoro [12] Levey sembra arrivare a conclusioni che sono più pacate di quelle degli estimatori dell'equazione MDRD, diventati rapidamente, soprattutto nel laboratorio clinico, “più realisti del re”. Dice infatti nella conclusione che “...i clinici dovrebbero misurare la concentrazione della creatinina per stimare la GFR nelle persone con malattia renale cronica o in quelle con rischio aumentato per la malattia...” [con questa selezione da parte del clinico, aumenta la prevalenza della malattia nella casistica, e il valore predittivo del test positivo aumenta conseguentemente, NdA]. Ma aggiunge subito dopo “... I clinici dovrebbero essere consapevoli delle limitazioni dell'equazione della studio MDRD e di altre equazioni per la stima della GFR in soggetti apparentemente sani con basse eGFR e in pazienti con bassa produzione di creatinina. Se in questi soggetti fosse necessaria una maggiore accuratezza, può essere eseguita una misura di clearance con marcatori esogeni della filtrazione o con la clearance della creatinina...”. Udite, udite: dice “maggior accuratezza” e la associa alla “clearance della creatinina”! Veramente inaudito.

Sempre nel 2006 compare una review sull'argomento alla quale contribuisce ancora Levey [14]. Da questa colgo solamente una affermazione chiave “... l'eGFR appare un sostanziale miglioramento rispetto alla sola misura della creatinina nella valutazione clinica della funzione renale...”. Perché il problema risiede proprio qui, in questa affermazione di principio senza adeguata evidenza. Ed è sul “The Medical Journal of Australia” che compare finalmente la contro-affermazione chiave “...le equazioni MDRD e di Cockcroft-Gault sono essenzialmente concentrazioni della creatinina nel siero riscalate [cambiate di scala, NdA]...“ [15]. Proprio quello che io dimostrerò più avanti.

Conferma i problemi di applicazione alle varie sottopolazioni uno studio giapponese [16]. E non poteva essere diversamente: chi potrebbe essere così ingenuo da ritenere che il fattore da applicare ai soggetti afro-americani con l'equazione MDRD fosse limitato solo a questo gruppo? Lo studio giapponese conclude che “...l'equazione MDRD non funziona bene per la stima del GFR nella popolazione giapponese e non è utile per identificare i pazienti con malattia renale cronica nella popolazione generale...” e pertanto “... è urgentemente sollecitato lo sviluppo di una nuova equazione ... per migliorare l'accuratezza della stima della GFR nella popolazione giapponese e nelle popolazioni asiatiche...”.

### NOTA 1

Io dirigo un laboratorio a Milano, e ogni giorno accedono al nostro laboratorio decine di pazienti di tutte, dicasì tutte le razze del mondo. Alla luce dello studio giapponese, il fattore di correzione per gli afro-americani è evidentemente insufficiente. Comunque cosa dovrei fare? Selezionare l'equazione in base (mi aspetto, quando e se gli studi relativi saranno completati) a tutte le possibili razze? Ma non è che poi dovrò passare alle etnie? E per i discendenti di genitori, padre e madre, di razze ed etnie differenti, dovremo sviluppare nuove equazioni? Cosa faranno in Brasile, dove il gradiente etnico va dall'europeo all'afro-americano senza soluzioni di continuo? Effettueranno l'analisi del genoma e calcoleranno un fattore di correzione interpolandolo su una retta di regressione del gradiente etnico? [Tra il serio e il faceto sto cercando di fare riflettere su quello che accade se si incomincia ad affrontare in modo logico e razionale una verifica del significato e delle implicazioni dell'equazione MDRD].

Da Levey viene, nel 2007, la conferma del fatto che se la determinazione delle creatinina utilizzata dal laboratorio è stata standardizzata rispetto al metodo di diluizione isotopica-spettrometria di massa deve essere impiegata l'equazione MDRD modificata [17]

$$eGFR = 175 \cdot CreaS^{-1.154} \cdot Eta^{-0.203}$$

Nel settembre del 2005 il New Jersey è diventato il secondo Stato degli USA (dopo il Tennessee) a imporre con una legge che i laboratorio clinici riportino l'eGFR ogni volta che viene richiesta la determinazione della creatinina. Le prime considerazioni sull'esperienza fatta compaiono nel 2007 [18]. La conclusione è molto diplomatica: “...sono necessari ulteriori studi per stabilire se ... è stato raggiunto... l'intento del legislatore di “aiutare i professionisti della sanità nella diagnosi precoce della malattia renale”, con un conseguente miglioramento dell'efficacia [outcome, NdA] del trattamento.” Come dire, in linguaggio diplomatico, che forse sarebbe stato meglio essere meno precipitosi. E che manca la prova definitiva, quella dell'efficacia.

In un lavoro dal titolo significativo, “Age- and gender-specific reference values of estimated GFR in Caucasians: the Nijmegen biomedical study” [19] sono pubblicati nel 2007, separatamente per soggetti di sesso maschile e soggetti di sesso femminile, i percentili della distribuzione dell'eGFR calcolato mediante l'equazione MDRD (sono riportati i valori corrispondenti al quinto, al venticinquesimo, al cinquantesimo, al settantacinquesimo e al novantacinquesimo percentile) suddivisi per classe di età, in soggetti sani di razza caucasica.

Decisamente più provocatorio domandarsi “Formula estimation of glomerular filtration rate: have we gone wrong?” come fanno Giles e Fitzmaurice [20]. Dopo avere ribadito “... la debole associazione esistente tra eGFR e GFR misurato con metodi di riferimento in soggetti con funzione renale normale o quasi normale...” e ribadito che “... è necessario un indicatore della perdita iniziale di GFR... più attendibile della creatinina...” concludono che “... l'introduzione acritica

*della determinazione dell'eGFR ... negli adulti con creatinina nel siero normale e senza altre indicazioni di malattia renale manca di una adeguata base scientifica...”.*

Ancora Glasscock e Winearls scrivono [21] su Nature Nephrology “*...E’ in atto un movimento a livello mondiale per obbligare i laboratori a fornire una stima della velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) ogni volta che la concentrazione della creatinina viene determinata sulla base di una richiesta del medico. Noi guardiamo questi sviluppi con preoccupazione...”* e concludono “*... sollecitiamo le società mediche ad utilizzare l’approccio più prudente e scientificamente difendibile...*” anche se “*... non vanno sottovalutati i benefici nell’utilizzare [...]l’eGFR... NdA] nel contesto di una insufficienza renale certa...”.*

Conclude questa trilogia critica un lavoro di Kellner e collaboratori [22] dal titolo “*Does eGFR improve the diagnostic capability of S-Creatinine concentration results? A retrospective population based study*”. La domanda è quasi retorica, vista la conclusione lapidaria che “*... la capacità diagnostica della MDRD-eGFR ... non possiede valore aggiunto rispetto alla determinazione della S-Creatinina...”.* Non potrebbe essere altrimenti, come dimostrerò.

## NOTA 2

Ricordate questi riferimenti, perché sono fondamentali:

- “*...le equazioni MDRD e di Cockcroft-Gault sono essenzialmente concentrazioni della creatinina nel siero riscalate [cambiate di scala, NdA]...”*, Toussaint e coll. [15];
- “*... l’introduzione acritica della determinazione dell’eGFR ... negli adulti con creatinina nel siero normale e senza altre indicazioni di malattia renale manca di una adeguata base scientifica...”*, Giles e Fitzmaurice [20];
- “*...E’ in atto un movimento a livello mondiale per obbligare i laboratori a fornire una stima della velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) ogni volta che la concentrazione della creatinina viene determinata sulla base di una richiesta del medico. Noi guardiamo questi sviluppi con preoccupazione...”*, Glasscock e Winearls [21];
- “*... la capacità diagnostica della MDRD-eGFR ... non possiede valore aggiunto rispetto alla determinazione della S-Creatinina...”*, Kellner e coll. [22].

Pur mantenendo la tesi di fondo dell’eGFR e dell’equazione MDRD, forse qualche dubbio si sta facendo strada anche nei suoi ideatori, se nel “Position Statement” della NKF (National Kidney Foundation) [23] si sostiene che “*... nella maggioranza dei pazienti la malattia renale cronica può essere rivelata con 2 semplici test. Un test sulle urine per la rilevazione della proteinuria e un test sul sangue per la stima della velocità di filtrazione glomerulare (GFR)...”*. Insomma, ci stiamo avviando verso l’acquisizione di informazione che incrementa passo-passo. Due test sono meglio di uno.

## 4. Alcune considerazioni basate sull’analisi di dati reali

Ho voluto verificare i risultati dell’applicazione dell’equazione MDRD utilizzando i dati (sono riportati nella **Appendice B**) relativi a 833 soggetti (425 di sesso femminile e 408 di sesso maschile), di età compresa tra 18 e 75 anni, e per i quali erano disponibili:

- sesso (variabile “**Sesso**”, femmine indicate con “**F**” e maschi indicati con “**M**”)
- età in anni (variabile “**Eta**”)
- concentrazione della creatinina nel siero (in *mg/dL*, variabile “**CreaS**”)
- clearance della creatinina (in *mL/min per 1.73 m<sup>2</sup>* di superficie corporea, variabile “**CreaClea**”).

Per ciascuno dei soggetti è stato calcolato l'eGFR (variabile “**eGFR**”, espressa in ) con l'equazione MDRD:

→ come  $eGFR = 186 \cdot CreaS^{-1.154} \cdot Eta^{-0.203}$  nei soggetti di sesso **M**

→ come  $eGFR = 186 \cdot CreaS^{-1.154} \cdot Eta^{-0.203} \cdot 0.742$  nei soggetti di sesso **F**

Per ciascuno dei soggetti è stata quindi calcolata la nuova grandezza “creatinina nel siero normalizzata” (variabile “**nCreaS**”):

→ come  $nCreaS = k / eGFR$

con  $k = 66.02$  nei soggetti di sesso **M** e  $k = 69.87$  nei soggetti di sesso **F**

### NOTA 3

Dal punto di vista dimensionale ([http://en.wikipedia.org/wiki/Dimensional\\_analysis](http://en.wikipedia.org/wiki/Dimensional_analysis)) l'eGFR calcolata con l'equazione MDRD (permettetemi di trascurare per semplicità l'età) è l'inverso di una concentrazione. Questo in quanto la sola misura che viene effettuata è la misura di concentrazione della creatinina e la concentrazione della creatinina in  $mg/dL$  elevata a una potenza negativa ( $CreaS^{-1.154}$ ) diventa il suo inverso,  $dL/mg$ . Gli altri sono solo fattori di moltiplicazione che cambiano la scala in cui sono espressi i risultati ma che non ne cambiano le dimensioni fisiche.

E' semplicemente errato esprimere il risultato di una correlazione (statistica) cambiando la dimensione fisica delle grandezze in gioco in quanto i due membri dell'equazione

$$eGFR = 186 \cdot CreaS^{-1.154} \cdot Eta^{-0.203} [i]$$

devono per definizione avere la stessa grandezza fisica. L'equazione MDRD invece prevede che l'eGFR sia espresso in  $mL/min$  per  $1.73\text{ m}^2$ , ed essendo “*per  $1.73\text{ m}^2$* ” semplicemente un suffisso, dovrebbe essere valida da punto di vista dimensionale l'equazione:

$$mL/min = dL/mg$$

il che è “confrontare le mele con le pere” ovvero, ribadisco, concettualmente errato!

Per un opportuno approfondimento vedere il mio documento “*Quali sono le unità di misura nelle quali è espressa la clearance della creatinina?*” su <http://www.bayes.it/pdf/CreaClea.pdf>. Da notare inoltre, per i più attenti e puntigliosi, che l'età in anni della [i] è un fattore adimensionale (vedere <http://www.bayes.it/pdf/eGFRpercheNo.pdf>) cioè semplicemente un numero (questo fatto dà un senso all'espressione largamente utilizzata nella lingua italiana di “numero degli anni”).

Pertanto:

→ l'**eGFR** è, dal punto di vista della dimensione della grandezza fisica, semplicemente l'inverso della concentrazione della creatinina (corretta per il sesso e per l'età) e non è un flusso;

→ la “creatinina nel siero normalizzata”, **nCreaS**, inverso dell'**eGFR**, è, dal punto di vista della dimensione della grandezza fisica, semplicemente la concentrazione della creatinina corretta per il peso della creatinina, per il sesso e per l'età esattamente come indicato dalla equazione MDRD.

Oltre a calcolare la **eGFR** con l'equazione MDRD e la **nCreaS** ho voluto verificare l'effetto sui risultati della correzione per l'età e della correzione per il sesso. Per questo la eGFR è stata ricalcolata con l'equazione MDRD includendo passo-passo i fattori creatinina, età e sesso presenti nell'equazione MDRD, come segue:

$$\begin{aligned}\rightarrow \mathbf{eGFR}_{\mathbf{cs}} &= 186 \cdot \mathbf{CreaS}^{-1.154} \text{ nei soggetti di sesso M} \\ \rightarrow \mathbf{eGFR}_{\mathbf{cs}} &= 186 \cdot \mathbf{CreaS}^{-1.154} \cdot 0.742 \text{ nei soggetti di sesso F} \\ \rightarrow \mathbf{eGFR}_{\mathbf{ce}} &= 186 \cdot \mathbf{CreaS}^{-1.154} \cdot \mathbf{Eta}^{-0.203} \\ \rightarrow \mathbf{eGFR}_{\mathbf{c}} &= 186 \cdot \mathbf{CreaS}^{-1.154}\end{aligned}$$

ove i suffissi **cs**, **ce** e **c** indicano l'**eGFR** calcolato includendo rispettivamente solo i fattori creatinina e sesso, solo i fattori creatinina ed età, e solo il fattore creatinina dell'equazione MDRD.

La creatinina nel siero normalizzata è stata ricalcolata con l'equazione MDRD includendo passo-passo i fattori creatinina, età e sesso presenti nell'equazione MDRD, come segue:

$$\begin{aligned}\rightarrow \mathbf{nCreaScs} &= 66.02 / \mathbf{eGFR}_{\mathbf{cs}} \text{ nei soggetti di sesso M} \\ \rightarrow \mathbf{nCreaScs} &= 69.87 / \mathbf{eGFR}_{\mathbf{cs}} \text{ nei soggetti di sesso F} \\ \rightarrow \mathbf{nCreaSce} &= 66.02 / \mathbf{eGFR}_{\mathbf{ce}} \text{ nei soggetti di sesso M} \\ \rightarrow \mathbf{nCreaSce} &= 69.87 / \mathbf{eGFR}_{\mathbf{ce}} \text{ nei soggetti di sesso F} \\ \rightarrow \mathbf{nCreaSc} &= 66.02 / \mathbf{eGFR}_{\mathbf{c}} \text{ nei soggetti di sesso M} \\ \rightarrow \mathbf{nCreaSc} &= 69.87 / \mathbf{eGFR}_{\mathbf{c}} \text{ nei soggetti di sesso F}\end{aligned}$$

Per i suffissi vale quanto precisato sopra.

Lo script in **R** (<http://www.r-project.org/>) impiegato per l'analisi di questi dati è riportato nella **Appendice C**. Un corso di base destinato a chi per la prima volta si accinge a utilizzare **R** si trova sul mio sito alla pagina [http://www.bayes.it/html/statistica\\_con\\_r.html](http://www.bayes.it/html/statistica_con_r.html) mentre utilissimo risulterà, a chi voglia affrontare questo straordinario (e gratuito) strumento per l'analisi statistica dei dati, il sito di Robert I. Kabacoff "Quick-R for SAS/SPSS/Stata Users" (<http://www.statmethods.net/>).

Innanzitutto riporto le statistiche (non-parametriche) dei dati nella **Tabella 1**.

Tutti i casi	Eta	CreaS	CreaClea	eGFR	nCreaS	Eff_Eta	Eff_Creas
Minimo	18	0.5	11	10	0.37	0.4163	0.1196
1° quartile	55	0.8	67	64	0.75	0.4221	0.8958
Mediana	63	0.9	88	77	0.90	0.4313	1.1293
3° quartile	70	1.1	109	91	1.06	0.4433	1.2937
Massimo	75	6.3	206	176	6.65	0.5561	2.2253

Solo F	Eta	CreaS	CreaClea	eGFR	nCreaS	Eff_Eta	Eff_Creas
Minimo	22	0.5	11	12	0.46	0.4163	0.1809
1° quartile	54	0.7	69	67	0.77	0.4221	1.1293
Mediana	63	0.8	88	78	0.90	0.4313	1.2937
3° quartile	70	0.9	108	90	1.05	0.4450	1.5092
Massimo	75	4.4	206	152	5.92	0.5339	2.2253

Solo M	Eta	CreaS	CreaClea	eGFR	nCreaS	Eff_Eta	Eff_Creas
Minimo	18	0.5	12	10	0.37	0.4163	0.1196
1° quartile	55	0.9	63	59	0.73	0.4209	0.7388
Mediana	64	1.1	89	73	0.90	0.4299	0.8958
3° quartile	71	1.3	111	91	1.12	0.4433	1.1293
Massimo	75	6.3	200	176	6.65	0.5561	2.2253

F vs M	Eta	CreaS	CreaClea	eGFR	nCreaS
Wilcoxon		33 657	89 010	96 088	86 603
p		<0.00001	0.5059	0.0068	0.9778
significativo		si	no	si	no

**Tabella 1**

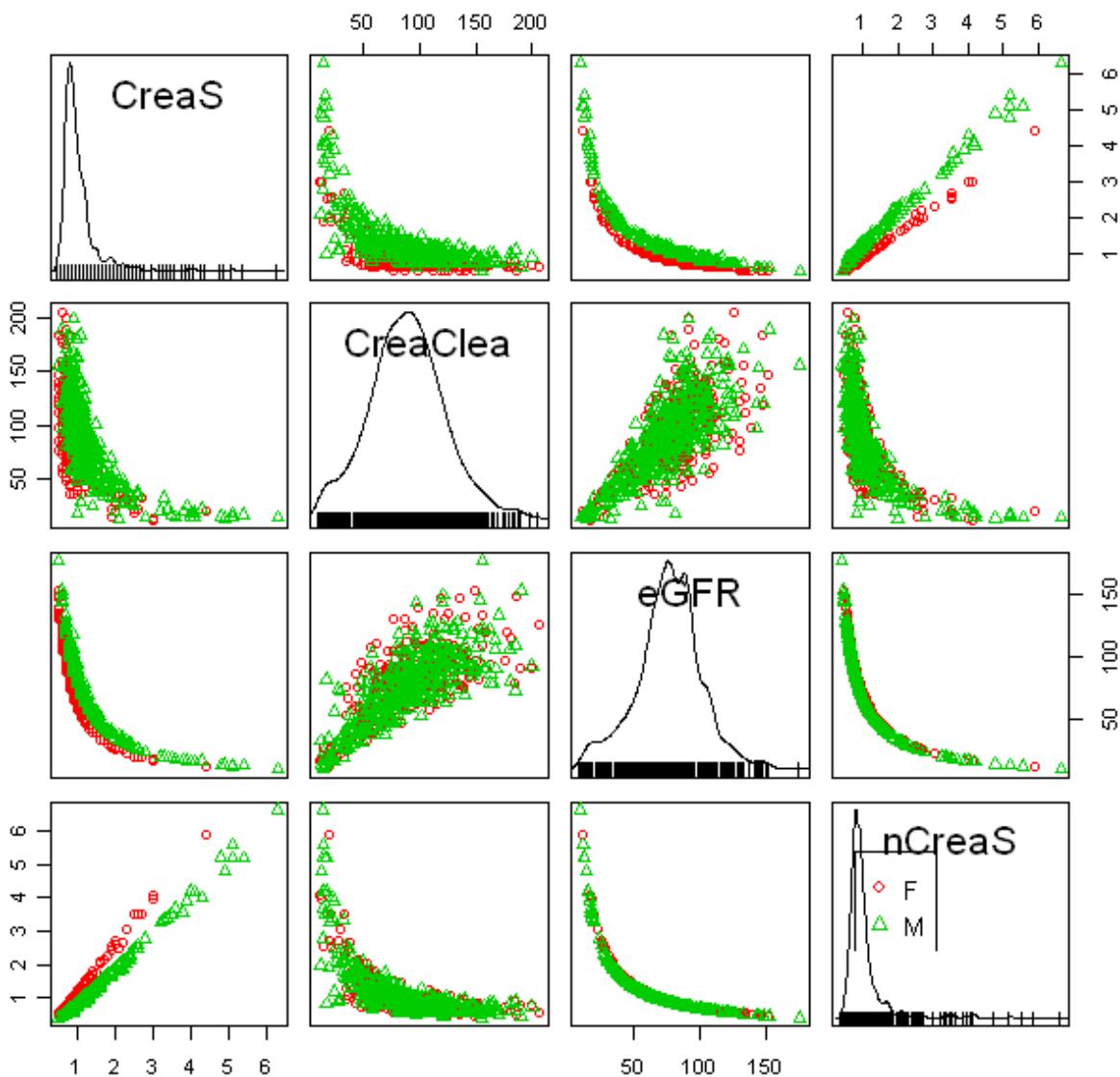
I risultati della **Tabella 1** saranno utili tra poco anche per discutere quanto ricavato dall'analisi con **R** dei dati.

Nella **Figura 1** nella diagonale compaiono i diagrammi di densità (delle distribuzioni) delle variabili studiate (in **R** “density plot”). Sopra e sotto la diagonale sono rappresentati i diagrammi di distribuzione (in **R** “scatterplot”) delle varie combinazioni tra variabili.

Così per esempio nell’angolo superiore destro il diagramma riporta in ascisse la **nCreaS**, e in ordinate la **CreaS**, mentre nell’angolo inferiore sinistro il diagramma riporta in ascisse la **CreaS** e in ordinate la **nCreaS**. Globalmente in **R** l’insieme di tutti i diagrammi è una matrice di scatterplot (“scatterplot matrix”). Ho ordinato le variabili in modo che siano significativi, per il modo in cui intendo presentano i dati, i diagrammi che si trovano al di sopra della diagonale. Il dato forse più evidente è che la **CreaS** mostra un distribuzione ben distinta per il sesso rispetto a **eGFR** e **nCreaS**.

**Figura 1.**

**Matrice di scatterplot, MDRD originale**

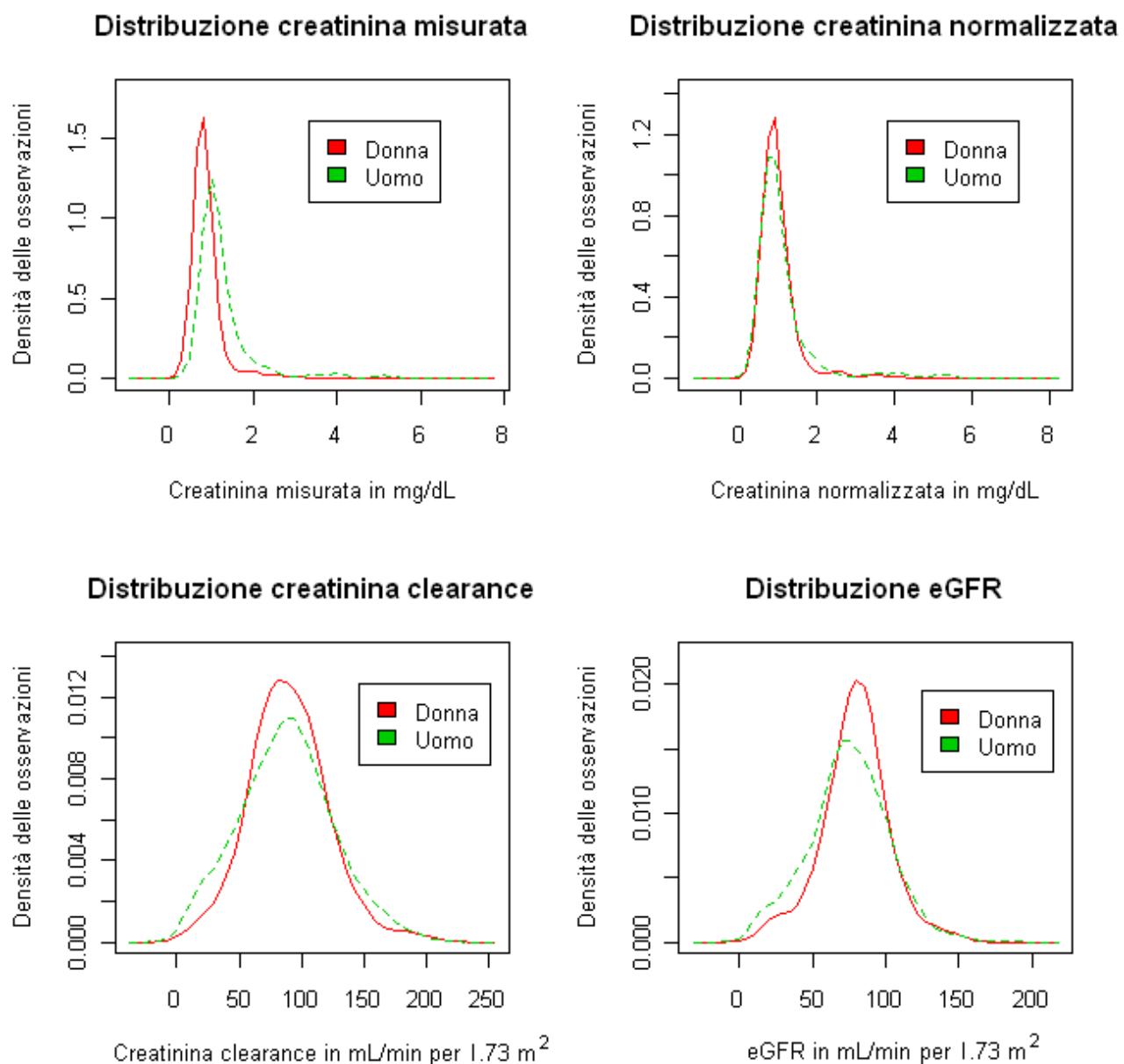


Questo è dovuto al fatto che la **CreaS** ha una distribuzione diversa nei due sessi, come vedete chiaramente nel diagramma in alto a sinistra della **Figura 2**.

Nella **Tabella 1** la differente distribuzione della creatinina nei due sessi è confermata dalle statistiche (mediana 0.8 mg/dL per **F** e mediana 1.1 mg/dL per **M**) e corroborata dal test di Wilcoxon ( $p < 0.00001$ ).

Nella **Figura 2** (diagramma in alto a destra) appare evidente come **nCreaS** corregge perfettamente per la differenza tra i sessi, cosa confermata dal test di Wilcoxon nella **Tabella 1** ( $p = 0.9778$ ).

**Figura 2.**

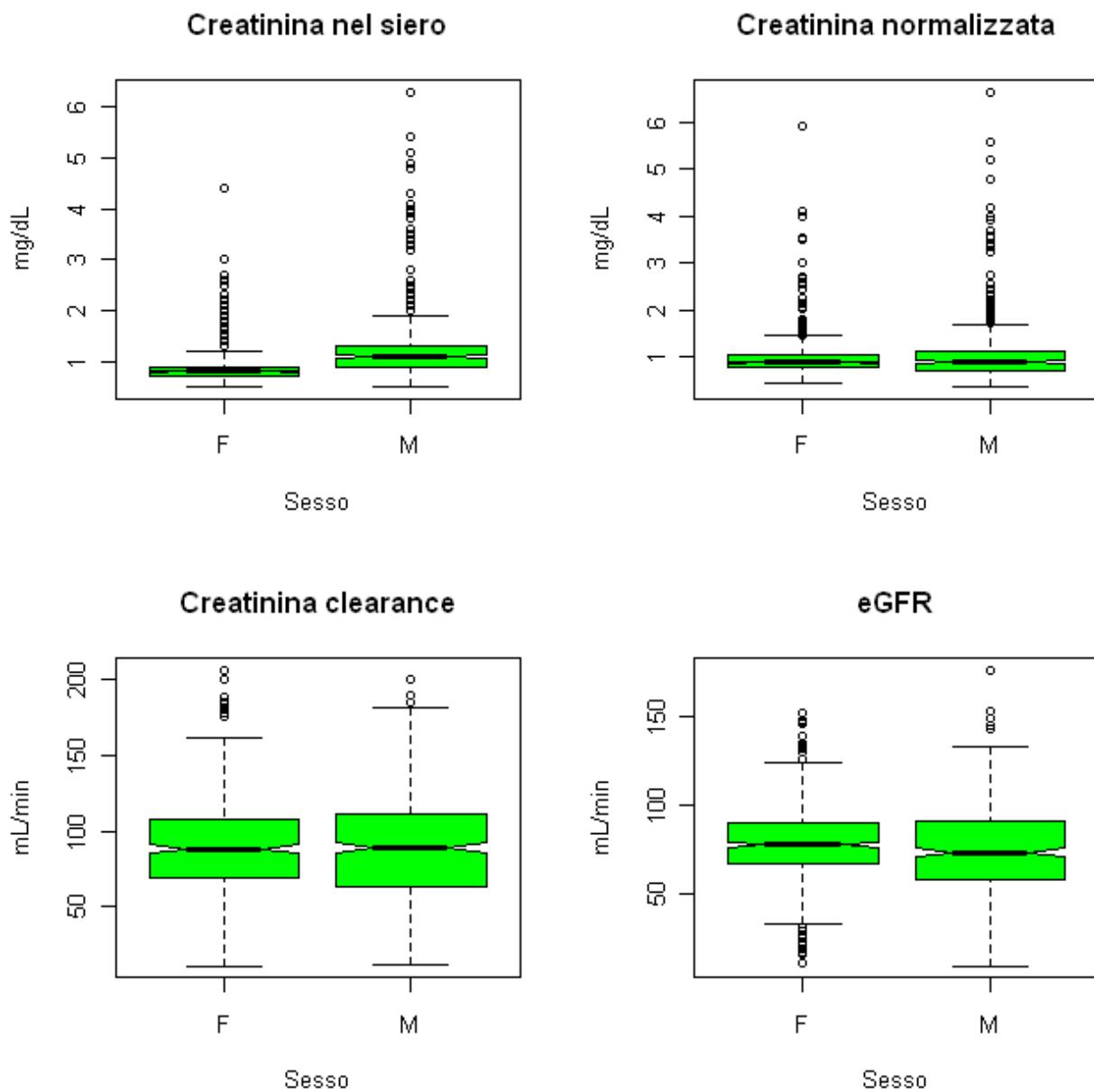


Un fatto notevole è che, come risulta evidente nella **Tabella 1**, la **CreaClea** (che include la correzione per la superficie corporea) corregge per la differenza tra i sessi (test di Wilcoxon,  $p = 0.5059$ ), mentre per l'**eGFR** calcolato mediante l'equazione MDRD residua una differenza significativa tra i sessi (test di Wilcoxon,  $p = 0.0068$ ). Questo fatto risulta meno evidente nell'analisi grafica dei dati (**Figura 2**, i due grafici in basso) ma è dimostrato numericamente con la necessità, per ricavare la **nCreaS** dall'**eGFR** (calcolata, ricordo, come  $\mathbf{nCreaS} = k / \mathbf{eGFR}$ ), di

adottare un fattore  $k = 66.02$  nei soggetti di sesso **M** e  $k = 69.87$  nei soggetti di sesso **F** per annullare la differenze tra i due sessi (**Tabella 1**, test di Wilcoxon,  $p = 0.9778$ ).

A integrazione di questa analisi nella **Figura 3** è riportato il diagramma a “scatole e baffi” (in **R** “boxplot”) con le incisure (in **R** “notch”) che descrivono i limiti di confidenza della mediana.

**Figura 3.**



Se le incisure non si sovrappongono le differenze tra le mediane sono significative (è l’equivalente grafico del test di Wilcoxon). Come si vede chiaramente per quanto riguarda la neutralizzazione delle differenze tra i due sessi i migliori risultati sono forniti da **CreaClea** e **nCreaS**.

Ma nella **Tabella 1** compaiono anche due altre variabili, **Eff\_eta** e **Eff\_CreaS** che devono essere illustrate.

La variabile **Eff\_eta** è stata calcolata, per ciascun caso, come  $\text{Eta}^{-0.203}$  e cioè elevando l'età del soggetto alla potenza -0.203 come indicato nella equazione MDRD. Questo significa che l'età dei pazienti, compresa tra i numeri (in anni) 18 e 75, dopo applicazione dell'esponente indicato, viene compressa fino a un fattore di 0.4163 (corrispondente ai 18 anni) e di 0.5561 (corrispondente ai 75 anni). Tra 75 e 18 intercorre un fattore di 4:1, mentre tra 0.5561 e 0.4163 intercorre un fattore di 1.33:1. Questo significa che l'equazione MDRD comprime notevolmente l'effetto sul risultato dell'età del paziente.

La variabile **Eff\_CreaS** è stata calcolata, per ciascun caso, come  $\text{CreaS}^{-1.154}$  e cioè elevando la concentrazione della creatinina nel siero alla potenza -1.154 come indicato nella equazione MDRD. Questo significa che la concentrazione della creatinina nel siero, compresa tra i numeri 0.5 e 6.3 (mg/dL), dopo applicazione dell'esponente indicato, viene espansa fino a un fattore di 0.1196 (corrispondente ai 0.5 mgdL) e di 2.2253 (corrispondente ai 6.3 mg/dL). Tra 6.3 e 0.5 intercorre un fattore di 12.6:1, mentre tra 2.2253 e 0.1196 intercorre un fattore di 18.6:1. Questo significa che l'equazione MDRD espande l'effetto dovuto alla concentrazione della creatinina nel siero di circa 1.5 volte. Cosa che ha un minimo di logica, se in effetti la creatinina è la sola misura "fisica" dell'andamento dei processi fisiopatologici del rene di cui disponiamo per calcolare l'eGFR (l'alternativa, senza questa unica misura, è di ricorrere a qualche chiromante).

#### NOTA 4

Dall'analisi presentata si ricava che:

- l'**eGFR** calcolato con la formula MDRD non corregge completamente le differenze di concentrazione della creatinina nel siero presenti tra i due sessi;
- l'inverso dell'**eGFR** calcolato con la formula MDRD, cioè la **nCreaS**, è semplicemente la concentrazione della creatinina nel siero con incorporati gli stessi identici correttivi per creatina, età e sesso dell'**eGFR** calcolato con la formula MDRD;
- modificando leggermente nella **nCreaS** i fattori legati al sesso, questa misura "normalizzata" della concentrazione della creatinina nel siero corregge completamente le differenze di concentrazione presenti tra i due sessi;
- l'effetto correttivo legato all'età previsto nell'equazione MDRD è molto contenuto.

Restano da fare le ultime considerazioni, e queste riguardano la **nCreaS** e la **eGFR** ricalcolate con l'equazione MDRD includendo passo-passo i fattori creatinina, età e sesso presenti nell'equazione MDRD.

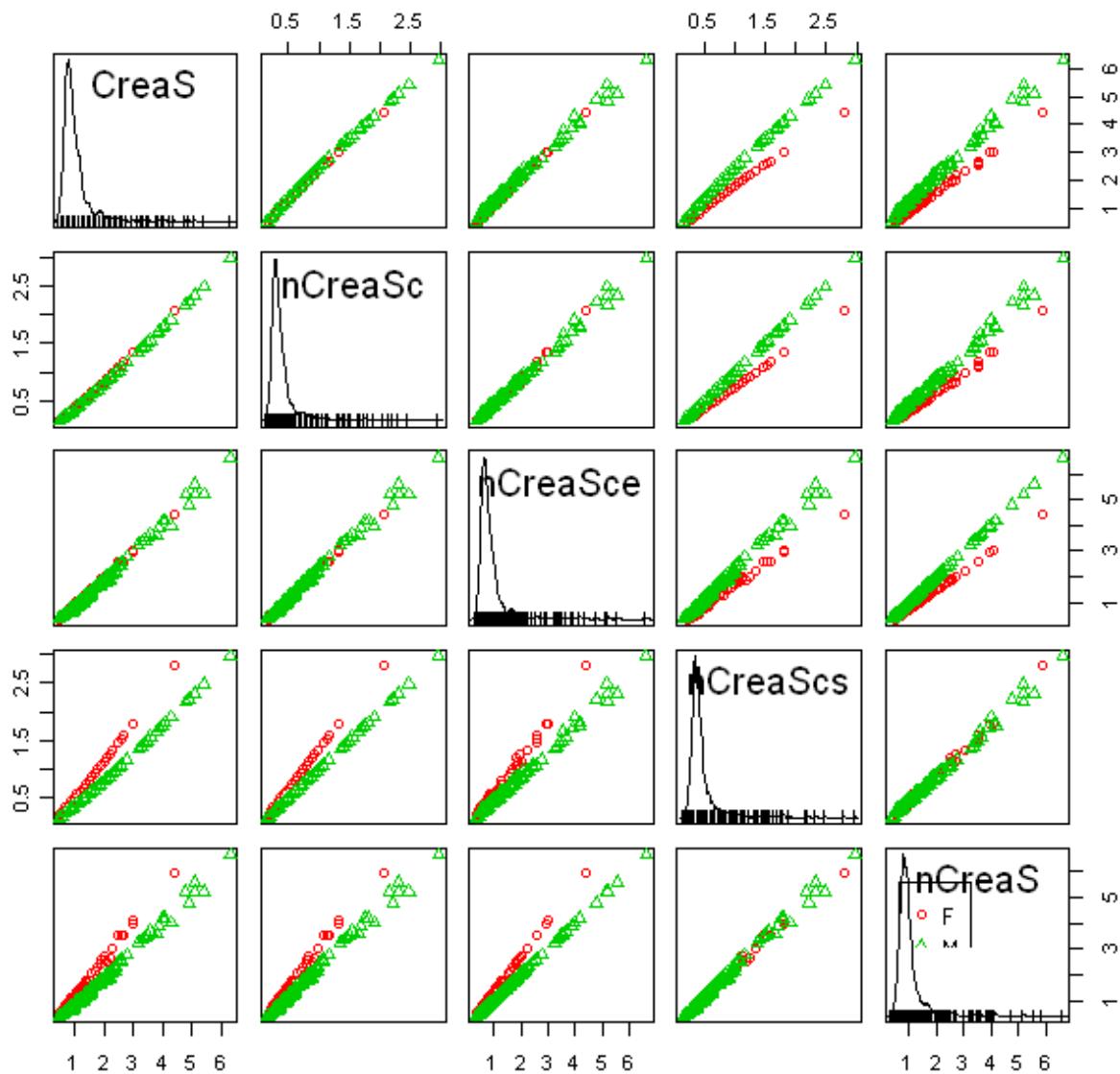
Nella **Figura 4**, nella prima riga in alto, da sinistra verso destra, vedete riportati i diagrammi di dispersione tra creatinina nel siero (in ordinate, **CreaS**) e la creatinina nel siero normalizzata (**nCreaS**, in ascisse) ove i suffissi **c**, **ce** e **cs** indicano la **nCreaS** calcolata includendo rispettivamente solo i fattori creatinina, solo i fattori creatinina ed età, e i fattori creatinina e sesso dell'equazione MDRD, mentre ovviamente la **nCreaS** senza suffissi li include tutti come previsto dalla equazione MDRD.

La sola creatinina (primo diagramma di dispersione in alto a sinistra) spiega ovviamente quasi per intero la relazione tra le due variabili. Nel secondo diagramma di dispersione l'aggiunta alla creatinina dell'età determina solamente una maggiore dispersione dei dati nell'ambito della stessa identica relazione. Se (terzo diagramma di dispersione) aggiungiamo alla creatinina il fattore legato

al sesso (0.742 nei soggetti di sesso **F**) otteniamo la separazione tra i risultati dei due sessi (dovuta al fatto che la **CreaS** non è corretta per le differenze tra i due sessi), mentre se (quarto diagramma della prima riga) utilizziamo tutti i fattori previsti dall'equazione MDRD (quindi a creatinina e sesso aggiungiamo anche l'età), otteniamo lo stesso risultato del diagramma precedente, solo con una maggiore dispersione dei dati.

**Figura 4.**

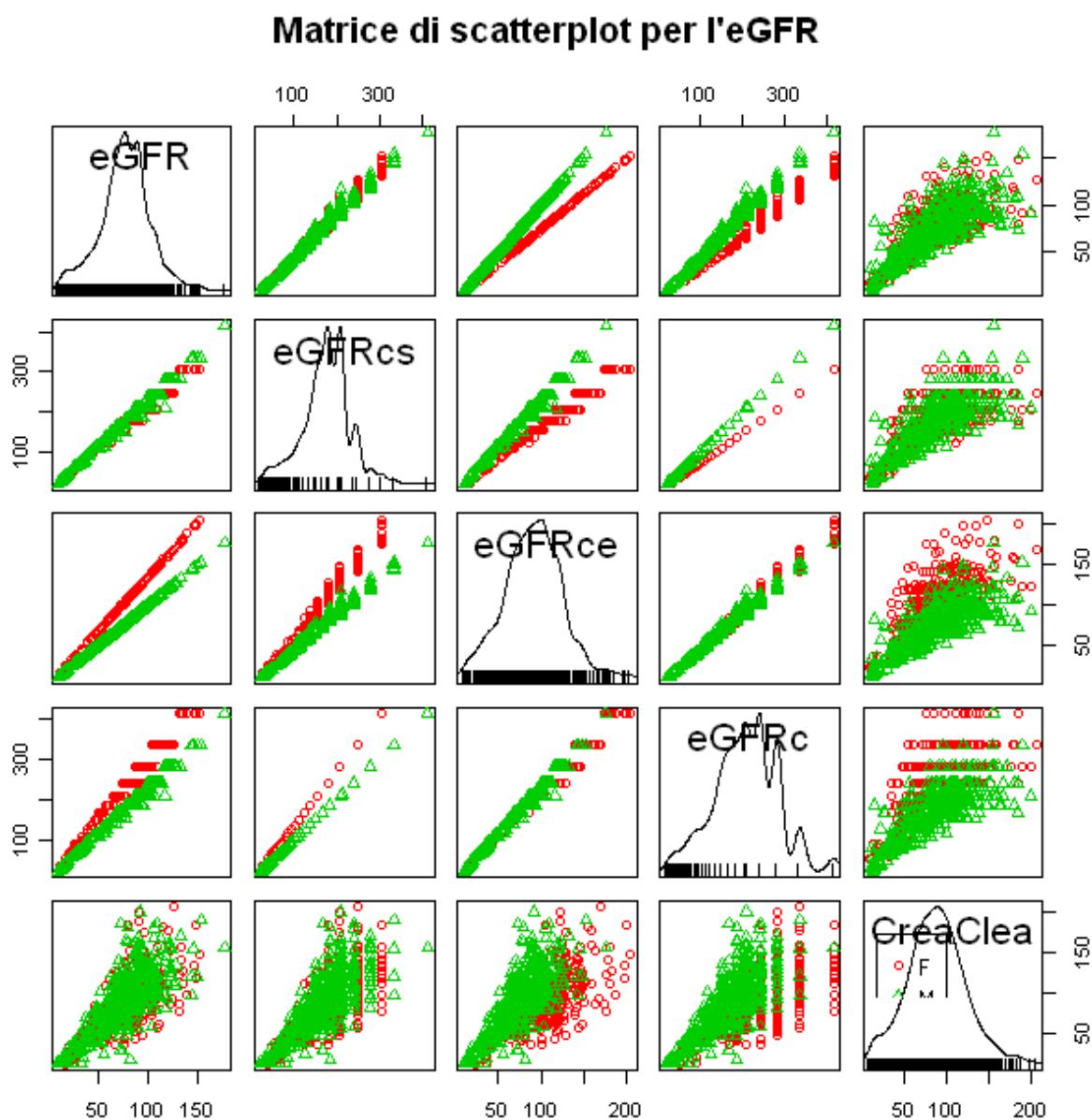
### Matrice di scatterplot per la creatinina



Nella **Figura 5**, nell'ultima colonna a destra, vedete riportati i diagrammi di dispersione tra creatinina clearance (**CreaClea**, in ascisse) e l'**eGFR** (in ordinate) ove, andando dal basso verso l'alto, i suffissi **c**, **ce** e **cs** indicano l'**eGFR** calcolato includendo rispettivamente solo i fattori creatinina, solo i fattori creatinina ed età, e i fattore creatinina e sesso dell'equazione MDRD, mentre ovviamente l'**eGFR** senza suffissi li include tutti come previsto dalla equazione MDRD.

La sola creatinina (primo diagramma di dispersione in basso a destra) spiega ovviamente quasi per intero la relazione tra le due variabili. Nel secondo diagramma di dispersione l'aggiunta alla creatinina dell'età si comporta come un "rumore", riducendo le discontinuità nella misura della creatinina (che va da 0.1 in 01 mg/dL) che sono amplificate dall'equazione MDRD e che risultano fastidiose. Se (terzo diagramma di dispersione dal basso verso l'alto) si toglie l'età e aggiungiamo alla creatinina il fattore legato al sesso (0.742 nei soggetti di sesso F) otteniamo la normalizzazione tra i risultati dei due sessi (è l'inverso di quello che accade tra **CreaS** e **nCreas**), mentre se (ultimo diagramma in alto) utilizziamo tutti i fattori previsti dall'equazione MDRD (quindi a creatinina e sesso aggiungiamo anche l'età), otteniamo lo stesso risultato del diagramma precedente, solo con una maggiore dispersione dei dati.

**Figura 5.**



### NOTA 5

Sia una analisi grafica qualitativa sia una analisi quantitativa confermano che l'effetto correttivo legato all'età ( $\text{Eta}^{-0.203}$ ) previsto nell'equazione MDRD è contenuto, anche se linearmente correlato con l'età. Questo osservazione è coerente con il fatto che la creatinina nel siero tende ad aumentare con l'età, ma che la contemporanea diminuzione con l'età della massa muscolare maschera in gran parte questo aumento.

Ora escludiamo il fattore di correzione moltiplicativo legato al sesso (0.742 nei soggetti di sesso **F**), e calcoliamo la regressione lineare tra **CreaS** (in ascisse) e la **nCreaSce** (la creatinina nel siero ricavata dell'eGFR) includendo in questa solamente i fattori di correzione per la creatinina e per **età** e utilizzando il fattore di moltiplicazione 159 invece del 186 previsto, cioè calcolando

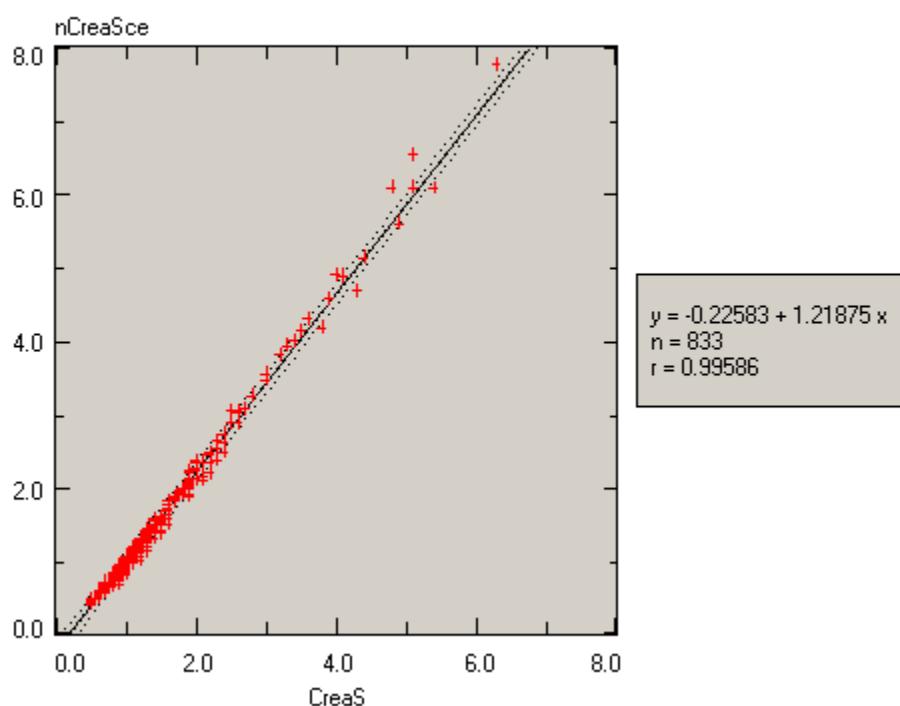
$$\mathbf{nCreaSce} = k / \mathbf{eGFRce} = k / (159 \cdot \mathbf{CreaS}^{-1.154} \cdot \mathbf{Eta}^{-0.203})$$

con  $k = 66.02$  nei soggetti di sesso **M** e  $k = 69.87$  nei soggetti di sesso **F** (questa trasformazione non è inclusa nei dati forniti in appendice). Il fattore 159 in luogo del fattore 186 serve semplicemente per correggere la mediana della **nCreaSce** in modo che diventi identica a quella della **CreaS**.

**CreaS** e **nCreaSce** (entrambe espresse in *mg/dL*) possono ora essere direttamente confrontate mediante la regressione lineare, come indicato nella **Figura 6** (ho utilizzato il mio programma Ministat ([http://www.bayes.it/download/Ministat\\_211.zip](http://www.bayes.it/download/Ministat_211.zip)). Il tratteggio indica i limiti di confidenza al 95% della regressione lineare.

**Figura 6.**

Regressione lineare x variabile indipendente



### NOTA 6

Dopo avere notato che intercetta e coefficiente angolare nella equazione della retta di regressione  $nCreaSce = -0.22583 + 1.21785 \cdot CreaS$  sono legati alle correzioni introdotte dall'equazione MDRD per la creatinina e per l'età, quanto sopra conferma che:

→ **a meno di due banali operazioni aritmetiche**, cioè il calcolo dell'inverso di un numero e la sua moltiplicazione per un fattore, l'eGFR calcolato con l'equazione MDRD è semplicemente la concentrazione della creatinina nel siero elevata alla 1.154 e corretta per il sesso e per l'età.

Va da sé che introdurre effettivamente l'ulteriore fattore moltiplicativo per il sesso (0.742 nei soggetti di sesso F) non cambia nulla di quanto sopra abbiamo confermato se non il fatto che la regressione lineare si spezza in due sottoinsiemi (vedere le figure 1, 4 e 5).

### 5. Conclusioni in merito al GFR stimato (eGFR) mediante l'equazione MDRD

L'equazione MDRD per l'eGFR è stata ricavata mediante un procedimento banale: la regressione lineare multipla ([http://it.wikipedia.org/wiki/Regressione\\_lineare](http://it.wikipedia.org/wiki/Regressione_lineare)) tra GFR (variabile dipendente) e le variabili indipendenti creatinina ed età, dopo trasformazione di queste misure nei relativi logaritmi (in R basta scrivere una sola riga del tipo: `fit <- lm(GFR ~ CreaS + Eta, data=mydata)`). Il sesso è semplicemente il fattore di moltiplicazione che è necessario adottare per rendere identiche le mediane ottenute nei soggetti di sesso femminile e nei soggetti di sesso maschile, come evidenziato nella **Tabella 1** e nella **Figura 2**.

I problemi sollevato da una eventuale adozione “ex-lege” dell'eGFR (calcolato con l'equazione MDRD assumendo che questa sia la migliore in assoluto tra le numerose disponibili) sono vari e soprattutto pesanti:

- il fattore di correzione “se afro-americano” indica una dipendenza dell'eGFR da fattori che in una popolazione multi-etnica diventano ingestibili (nota 1);
- la effettiva capacità dell'eGFR di fornire valore aggiunto in termini diagnostici rimane non dimostrata (nota 2);
- dal punto di vista dimensionale l'equazione MDRD è errata (nota 3) in quanto viola il principio base per cui possono essere moltiplicate e divise tra loro le grandezze non omogenee (posso dividere i *grammi* per i *dL*, cioè ha senso scrivere *g/dL*) mentre solamente le grandezze omogenee possono essere sommate, sottratte, confrontate e uguagliate quindi non posso sottrarre dai *litri* i *grammi*, quindi l'espressione “*32 L – 12 g*” non ha senso, non posso scrivere “*8 metri > 3 litri*”, e non posso scrivere un'equazione dalla quale risulti che “*mL/min per 1.73m<sup>2</sup> = dL/mg*” (i due membri di una equazione devono avere le stesse dimensioni fisiche);
- dal punto di vista dell'informazione non posso ricavare informazioni relative a un flusso misurando una concentrazione, anche se a questo correlata (vedere la frase di Gilberto Corbellini);
- **a meno di due banali operazioni aritmetiche**, cioè il calcolo dell'inverso di un numero e la sua moltiplicazione per un fattore, l'eGFR calcolato con l'equazione MDRD è semplicemente la concentrazione della creatinina nel siero elevata alla 1.154 e corretta per il sesso e per l'età.

### NOTA 7

Va pertanto esclusa la possibilità di riportare nel referto un eGFR espresso in *mL/min per 1.73 m<sup>2</sup>*, cioè una misura di flusso, avendo effettuato in laboratorio solamente la misura della concentrazione della creatinina nel siero espressa in *mg/dL*.

Dato che, come dimostrato dallo studio MDRD, la concentrazione della creatinina dipende dall'età e dal sesso, per accogliere il messaggio dei nefrologi sono possibili due soluzioni:

→ adottare intervalli di riferimento della creatinina nel siero differenziati per sesso e per età (considerando anche la necessità di differenziarli ulteriormente per gruppi razziali);

→ esprimere la concentrazione della creatinina nel siero come “creatinina normalizzata [per sesso e per età]” e adottare un intervallo di riferimento unico (con i correttivi per la differenziazione per gruppi razziali).

Personalmente propendo per la prima soluzione, perché la normalizzazione della concentrazione della creatinina lascia comunque irrisolti alcuni problemi (in particolare perché, a causa della propagazione dell'errore, l'operazione di normalizzazione determina un aumento dell'incertezza globale delle conclusioni, un fatto che richiederebbe un trattato a parte). Ma su questo (e solo su questo) voglio restare possibilista. E comunque in nessun modo potranno essere superati i limiti intrinseci alla informazione che può essere ottenuta dalla determinazione della creatinina nel siero.

Invece il fatto che il laboratorio clinico sia tentato di allinearsi acriticamente allo pseudo-concetto di eGFR, dimentico della grande lezione degli intervalli di riferimento, è un segnale gravissimo dei tempi che stiamo vivendo (“Mala tempora currunt” direbbe Marco Tullio Cicerone).

## 5. Bibliografia

1. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976;16:31-41.
2. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Ann Intern Med 1999;130:461-470.
3. Levey AS, Greene T, Kusek J, Beck GJ, Group MS. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine [Abstract]. J Am Soc Nephrol 11: A0828, 2000.
4. Lin J, Knight EL, Hogan ML, Singh AK. A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. J Am Soc Nephrol 2003;14:2573-2580.
5. Rule AD, Larson TS, Bergstrahl EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. Ann Intern Med 2004;141:929-937.
6. Viktorskottir O, Palsson R, Andresdottir MB, Aspelund T, Gudnason V, Indridason OS. Prevalence of chronic kidney disease based on estimated glomerular filtration rate and proteinuria in Icelandic adults. Nephrol Dial Transplant 2005;20:1799-1807.
7. Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C, Barthe N, Riffaitin C, Liu C, Chauveau P, Baillet-Blanco L, Beauvieux MC, Combe C, Gin H. Estimation of glomerular filtration rate in diabetic subjects. Cockcroft formula or Modification of Diet in Renal Disease study. Diabetes Care 2005;28:838-843.
8. Rigalleau V, Lasseur C, Riffaitin C, Perlemoine C, Barthe N, Chauveau P, Combe C, Gin H. The Mayo Clinic Quadratic equation improves the prediction of glomerular filtration rate in diabetic subjects. Nephrol Dial Transplant 2006 (doi:10.1093/ndt/gfl649).

9. Rainey PM. Automatic reporting of estimated glomerular filtration rate - Jumping the gun? *Clin Chem* 2006;52:2184-2187.
10. Rule AD, Rodeheffer RJ, Larson TS, Burnett JC, Cosio FG, Turner ST, Jacobsen SJ. Limitations of estimating glomerular filtration rate from serum creatinine in the general population. *Mayo Clinic Proc* 2006;81:1427-1434.
11. Hortin GL. Estimated Glomular Filtration Rates. A key role in addressing the epidemic of chronic kidney disease. *Clinical Laboratory News*, November 2006. [ “Glomular” non è un mio refuso ma compare nell’originale].
12. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang Y, Hendriksen S, Kusek JW, Van Lente F. Using standardized serum creatinine values in the Modification of the Diet in Renal Disease study equation for estimating Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 2006;145:247-254.
13. Gerhardt W, Keller H. “Evaluation of Test Data from Clinical Studies. I. Terminology, Graphic Interpretation, Diagnostic Strategies, and Selection of Sample Groups. II. Critical Review of the Concept of Efficiency, Receiver Operated Characteristics (ROC), and Likelihood Ratios”. *Scand J Clin Lab Invest* 1986;46 [Supplement 181].
14. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function – Measured and estimated Glomerular Filtration Rate. *N Engl J Med* 2006;354:2473-2483.
15. Toussaint ND, Agar JW, D’Intini V. Calculating glomerular filtration rate in a young man with a large muscle mass. *The Medical Journal of Australia* 2006;185:221-222.
16. Imai E, Horio M, Nitta K, Yamagata K, Iseki K, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Hirakata H, Watanabe T, Moriyama T, Ando Y, Inaguma D, Narita I, Iso H, Wakai K, Yasuda Y, Tsukamoto Y, Ito S, Makino H, Hishida A, Matsuo S. Estimation of glomerular filtration rate by MDRD study equation modified for Japanese patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2007;11:41-50.
17. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, Van Lente F. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease study equation for estimating Glomerular Filtration Rate with standardized serum values. *Clin Chem* 2007;53:766-772.
18. McDonough DP. New Jersey’s experience: mandatory estimated glomerular filtration rate reporting. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:1355-1359.
19. Wetzel JFM, Kiemeney LALM, Swinkels DW, Willemse HL, den Heijer M. Age- and gender-specific reference values of estimated GFR in Caucasians: the Nijmegen biomedical study. *Kidney International* 2007;72:632-637.
20. Giles PD, Fitzmaurice DA. Formula estimation of glomerular filtration rate: have we gone wrong? *BMJ* 2007;334:1198-1200.
21. Glasscock RJ, Winearls CG. Routine reporting of estimated glomerular filtration rate: not ready for prime time. *Nature Clinical Practice – Nephrology* 2008;4:422-423.
22. Kallner A, Ayling PA, Khatami Z. Does eGFR improve the diagnostic capability of S-Creatinine concentration results? A retrospective population based study. *Int J Med Sci* 2008;9:17.

23. Vassalotti JA, Stevens LA, Levey AS. Testing for chronic kidney disease: a Position Statement from the National Kidney Foundation. [http://www.medscape.com/viewarticle/580901\\_print](http://www.medscape.com/viewarticle/580901_print)

## Appendice A – Abstract del lavoro di Cockcroft e Gault

Nephron 16: 31–41 (1976)

### Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine<sup>1</sup>

DONALD W. COCKCROFT and M. HENRY GAULT

Departments of Medicine, Queen Mary Veterans' Hospital, Montreal, Quebec,  
and Memorial University, St. John's, Newfoundland

*Abstract.* A formula has been developed to predict creatinine clearance ( $C_{er}$ ) from serum creatinine ( $S_{er}$ ) in adult males:

$$C_{er} = \frac{(140 - \text{age}) (\text{wt kg})}{72 \times S_{er} (\text{mg}/100 \text{ ml})}$$

(15% less in females). Derivation included the relationship found between age and 24-hour creatinine excretion/kg in 249 patients aged 18–92. Values for  $C_{er}$  were predicted by this formula and four other methods and the results compared with the means of two 24-hour  $C_{er}$ 's measured in 236 patients. The above formula gave a correlation coefficient between predicted and mean measured  $C_{er}$ 's of 0.83; on average, the difference between predicted and mean measured values was no greater than that between paired clearances. Factors for age and body weight must be included for reasonable prediction.

<sup>1</sup> This study was supported in part by Department of Veterans' Affairs research grant 11-62. Dr. G. LIDDLE and staff assisted with statistical analysis, and Mrs. M. STEELE provided valuable secretarial assistance.

---

Received: November 29, 1974; accepted: January 28, 1975.

## Appendice B – I dati utilizzati

### NOTA

I dati possono essere copiati e incollati in OpenOffice<sup>©</sup> calc ed Excel<sup>©</sup>. Per l'esecuzione dello script (**Appendice C**) è previsto che siano salvati in formato csv in un file denominato "MDRD.csv". Controllate con un editor di testo il separatore dei decimali della vostra versione di OpenOffice<sup>©</sup> calc ed Excel<sup>©</sup> ed eventualmente modificalo al bisogno nello script correggendo opportunamente il parametro *sep=";"* in *sep="."* o in *sep=","*.

Sesso	Eta	CreaS	CreaClea	eGFR	nCreaS	eGFRcs	nCreaScs	eGFRce	nCreaSce	eGFRc	nCreaSc
1 F	22	0.8	122	95	0.733	179	0.391	128	0.544	241	0.290
2 F	24	0.7	103	109	0.639	208	0.335	147	0.474	281	0.249
3 F	25	0.7	106	108	0.645	208	0.335	146	0.478	281	0.249
4 F	26	0.7	94	108	0.650	208	0.335	145	0.482	281	0.249
5 F	27	1.1	111	63	1.103	124	0.565	85	0.819	167	0.419
6 F	28	0.8	127	91	0.770	179	0.391	122	0.571	241	0.290
7 F	29	0.6	206	126	0.556	249	0.281	169	0.413	335	0.208
8 F	30	0.7	82	104	0.669	208	0.335	141	0.496	281	0.249
9 F	31	0.6	93	124	0.564	249	0.281	167	0.418	335	0.208
10 F	31	0.8	102	89	0.786	179	0.391	120	0.583	241	0.290
11 F	32	0.5	148	152	0.460	307	0.228	205	0.341	414	0.169
12 F	32	0.9	79	77	0.906	156	0.448	104	0.672	210	0.333
13 F	32	1.0	87	68	1.023	138	0.506	92	0.759	186	0.376
14 F	34	0.6	152	122	0.574	249	0.281	164	0.426	335	0.208
15 F	34	0.9	78	76	0.917	156	0.448	103	0.681	210	0.333
16 F	34	0.9	98	76	0.917	156	0.448	103	0.681	210	0.333
17 F	35	0.6	87	121	0.578	249	0.281	163	0.429	335	0.208
18 F	35	0.7	114	101	0.690	208	0.335	136	0.512	281	0.249
19 F	35	0.9	95	76	0.923	156	0.448	102	0.685	210	0.333
20 F	36	0.5	185	148	0.471	307	0.228	200	0.349	414	0.169
21 F	36	2.1	36	28	2.467	59	1.192	38	1.830	79	0.884
22 F	37	0.7	139	100	0.698	208	0.335	135	0.518	281	0.249
23 F	37	0.8	42	86	0.814	179	0.391	116	0.604	241	0.290
24 F	37	0.8	81	86	0.814	179	0.391	116	0.604	241	0.290
25 F	38	0.5	119	147	0.476	307	0.228	198	0.353	414	0.169
26 F	38	0.6	178	119	0.588	249	0.281	160	0.436	335	0.208
27 F	38	0.6	159	119	0.588	249	0.281	160	0.436	335	0.208
28 F	38	0.7	119	100	0.702	208	0.335	134	0.521	281	0.249
29 F	39	0.5	135	146	0.479	307	0.228	197	0.355	414	0.169
30 F	39	0.6	111	118	0.591	249	0.281	159	0.438	335	0.208
31 F	39	0.8	100	85	0.823	179	0.391	114	0.611	241	0.290
32 F	40	4.4	19	12	5.917	25	2.798	16	4.391	34	2.076
33 F	41	0.8	103	84	0.832	179	0.391	113	0.617	241	0.290
34 F	41	0.8	108	84	0.832	179	0.391	113	0.617	241	0.290
35 F	41	0.9	54	73	0.953	156	0.448	99	0.707	210	0.333
36 F	41	0.9	104	73	0.953	156	0.448	99	0.707	210	0.333
37 F	41	2.2	38	26	2.673	56	1.258	35	1.983	75	0.933
38 F	42	0.7	127	98	0.716	208	0.335	131	0.532	281	0.249
39 F	42	0.7	87	98	0.716	208	0.335	131	0.532	281	0.249
40 F	42	0.8	112	84	0.836	179	0.391	113	0.620	241	0.290
41 F	43	0.7	126	97	0.720	208	0.335	131	0.534	281	0.249
42 F	43	0.8	108	83	0.840	179	0.391	112	0.623	241	0.290
43 F	43	0.8	143	83	0.840	179	0.391	112	0.623	241	0.290
44 F	43	0.8	111	83	0.840	179	0.391	112	0.623	241	0.290
45 F	43	0.8	131	83	0.840	179	0.391	112	0.623	241	0.290
46 F	43	0.9	110	73	0.962	156	0.448	98	0.714	210	0.333
47 F	43	1.0	68	64	1.086	138	0.506	87	0.806	186	0.376

48	F	43	1.5	38	40	1.735	86	0.808	54	1.287	116	0.600
49	F	44	0.6	181	115	0.605	249	0.281	156	0.449	335	0.208
50	F	45	0.7	124	96	0.726	208	0.335	130	0.539	281	0.249
51	F	45	0.7	105	96	0.726	208	0.335	130	0.539	281	0.249
52	F	45	0.7	91	96	0.726	208	0.335	130	0.539	281	0.249
53	F	45	0.7	142	96	0.726	208	0.335	130	0.539	281	0.249
54	F	45	0.7	118	96	0.726	208	0.335	130	0.539	281	0.249
55	F	45	0.8	109	82	0.848	179	0.391	111	0.629	241	0.290
56	F	45	0.8	78	82	0.848	179	0.391	111	0.629	241	0.290
57	F	46	0.7	176	96	0.730	208	0.335	129	0.541	281	0.249
58	F	46	0.7	132	96	0.730	208	0.335	129	0.541	281	0.249
59	F	46	0.7	150	96	0.730	208	0.335	129	0.541	281	0.249
60	F	46	0.8	113	82	0.851	179	0.391	111	0.632	241	0.290
61	F	46	0.8	152	82	0.851	179	0.391	111	0.632	241	0.290
62	F	47	0.7	129	95	0.733	208	0.335	128	0.544	281	0.249
63	F	47	0.7	127	95	0.733	208	0.335	128	0.544	281	0.249
64	F	47	0.7	48	95	0.733	208	0.335	128	0.544	281	0.249
65	F	47	0.8	92	82	0.855	179	0.391	110	0.634	241	0.290
66	F	48	0.8	72	81	0.859	179	0.391	110	0.637	241	0.290
67	F	48	0.9	108	71	0.984	156	0.448	96	0.730	210	0.333
68	F	48	1.1	67	56	1.240	124	0.565	76	0.920	167	0.419
69	F	49	0.5	98	139	0.501	307	0.228	188	0.372	414	0.169
70	F	49	0.7	153	95	0.739	208	0.335	127	0.548	281	0.249
71	F	49	0.7	139	95	0.739	208	0.335	127	0.548	281	0.249
72	F	49	0.8	95	81	0.862	179	0.391	109	0.640	241	0.290
73	F	50	0.6	113	112	0.621	249	0.281	152	0.461	335	0.208
74	F	50	0.8	82	81	0.866	179	0.391	109	0.642	241	0.290
75	F	50	0.8	103	81	0.866	179	0.391	109	0.642	241	0.290
76	F	50	0.8	121	81	0.866	179	0.391	109	0.642	241	0.290
77	F	50	1.0	96	62	1.120	138	0.506	84	0.831	186	0.376
78	F	50	2.7	33	20	3.524	44	1.593	27	2.615	59	1.182
79	F	50	3.0	13	18	3.980	39	1.799	24	2.953	52	1.335
80	F	51	0.7	95	94	0.745	208	0.335	126	0.553	281	0.249
81	F	51	0.7	65	94	0.745	208	0.335	126	0.553	281	0.249
82	F	51	0.7	73	94	0.745	208	0.335	126	0.553	281	0.249
83	F	51	0.8	62	80	0.869	179	0.391	108	0.645	241	0.290
84	F	51	0.8	94	80	0.869	179	0.391	108	0.645	241	0.290
85	F	51	1.2	51	50	1.388	112	0.625	68	1.030	151	0.464
86	F	52	0.6	88	112	0.626	249	0.281	150	0.465	335	0.208
87	F	52	0.7	128	93	0.748	208	0.335	126	0.555	281	0.249
88	F	52	0.7	109	93	0.748	208	0.335	126	0.555	281	0.249
89	F	52	0.8	81	80	0.873	179	0.391	108	0.648	241	0.290
90	F	52	0.8	97	80	0.873	179	0.391	108	0.648	241	0.290
91	F	52	0.8	107	80	0.873	179	0.391	108	0.648	241	0.290
92	F	52	1.0	115	62	1.129	138	0.506	83	0.838	186	0.376
93	F	52	1.1	68	55	1.260	124	0.565	75	0.935	167	0.419
94	F	52	1.2	48	50	1.393	112	0.625	68	1.034	151	0.464
95	F	53	0.7	162	93	0.751	208	0.335	125	0.557	281	0.249
96	F	53	0.7	113	93	0.751	208	0.335	125	0.557	281	0.249
97	F	53	0.8	100	80	0.876	179	0.391	107	0.650	241	0.290
98	F	53	0.8	122	80	0.876	179	0.391	107	0.650	241	0.290
99	F	53	1.1	49	55	1.265	124	0.565	74	0.939	167	0.419
100	F	54	0.6	109	111	0.631	249	0.281	149	0.468	335	0.208
101	F	54	0.6	96	111	0.631	249	0.281	149	0.468	335	0.208
102	F	54	0.7	96	93	0.754	208	0.335	125	0.559	281	0.249
103	F	54	0.8	84	79	0.879	179	0.391	107	0.653	241	0.290
104	F	54	0.8	95	79	0.879	179	0.391	107	0.653	241	0.290
105	F	54	0.8	80	79	0.879	179	0.391	107	0.653	241	0.290
106	F	54	0.8	119	79	0.879	179	0.391	107	0.653	241	0.290
107	F	54	0.8	85	79	0.879	179	0.391	107	0.653	241	0.290
108	F	54	0.9	86	69	1.008	156	0.448	93	0.748	210	0.333
109	F	54	1.0	72	61	1.138	138	0.506	83	0.844	186	0.376

110	F	54	1.4	50	42	1.678	94	0.746	56	1.245	126	0.554
111	F	55	0.6	125	110	0.633	249	0.281	149	0.470	335	0.208
112	F	55	0.6	121	110	0.633	249	0.281	149	0.470	335	0.208
113	F	55	0.7	86	92	0.757	208	0.335	124	0.561	281	0.249
114	F	56	0.6	61	110	0.636	249	0.281	148	0.472	335	0.208
115	F	56	0.7	108	92	0.759	208	0.335	124	0.564	281	0.249
116	F	56	0.7	115	92	0.759	208	0.335	124	0.564	281	0.249
117	F	56	0.7	123	92	0.759	208	0.335	124	0.564	281	0.249
118	F	56	0.7	109	92	0.759	208	0.335	124	0.564	281	0.249
119	F	56	0.7	84	92	0.759	208	0.335	124	0.564	281	0.249
120	F	56	0.7	115	92	0.759	208	0.335	124	0.564	281	0.249
121	F	56	0.7	101	92	0.759	208	0.335	124	0.564	281	0.249
122	F	56	0.8	109	79	0.886	179	0.391	106	0.657	241	0.290
123	F	56	0.8	90	79	0.886	179	0.391	106	0.657	241	0.290
124	F	56	0.8	184	79	0.886	179	0.391	106	0.657	241	0.290
125	F	56	0.8	96	79	0.886	179	0.391	106	0.657	241	0.290
126	F	56	0.8	106	79	0.886	179	0.391	106	0.657	241	0.290
127	F	56	0.9	98	69	1.015	156	0.448	93	0.753	210	0.333
128	F	56	1.0	91	61	1.146	138	0.506	82	0.850	186	0.376
129	F	57	0.6	107	110	0.638	249	0.281	148	0.473	335	0.208
130	F	57	0.7	132	92	0.762	208	0.335	124	0.566	281	0.249
131	F	57	0.7	120	92	0.762	208	0.335	124	0.566	281	0.249
132	F	57	0.7	115	92	0.762	208	0.335	124	0.566	281	0.249
133	F	57	0.9	85	69	1.019	156	0.448	92	0.756	210	0.333
134	F	57	3.0	11	17	4.087	39	1.799	23	3.033	52	1.335
135	F	58	0.5	126	135	0.519	307	0.228	182	0.385	414	0.169
136	F	58	0.6	130	109	0.640	249	0.281	147	0.475	335	0.208
137	F	58	0.7	87	91	0.765	208	0.335	123	0.568	281	0.249
138	F	58	0.7	77	91	0.765	208	0.335	123	0.568	281	0.249
139	F	58	0.7	200	91	0.765	208	0.335	123	0.568	281	0.249
140	F	58	0.7	189	91	0.765	208	0.335	123	0.568	281	0.249
141	F	58	0.7	107	91	0.765	208	0.335	123	0.568	281	0.249
142	F	58	0.8	99	78	0.892	179	0.391	106	0.662	241	0.290
143	F	58	0.8	89	78	0.892	179	0.391	106	0.662	241	0.290
144	F	58	0.9	72	68	1.022	156	0.448	92	0.758	210	0.333
145	F	58	1.0	43	61	1.154	138	0.506	82	0.857	186	0.376
146	F	58	1.2	63	49	1.425	112	0.625	66	1.057	151	0.464
147	F	58	1.8	33	31	2.275	70	0.998	41	1.688	94	0.740
148	F	59	0.6	156	109	0.642	249	0.281	147	0.477	335	0.208
149	F	59	0.7	100	91	0.768	208	0.335	123	0.570	281	0.249
150	F	59	0.8	106	78	0.895	179	0.391	105	0.664	241	0.290
151	F	59	0.9	79	68	1.026	156	0.448	92	0.761	210	0.333
152	F	59	0.9	80	68	1.026	156	0.448	92	0.761	210	0.333
153	F	59	0.9	124	68	1.026	156	0.448	92	0.761	210	0.333
154	F	59	1.3	61	45	1.568	102	0.685	60	1.163	137	0.508
155	F	59	2.3	30	23	3.029	53	1.324	31	2.247	71	0.982
156	F	60	0.5	112	134	0.522	307	0.228	180	0.388	414	0.169
157	F	60	0.6	117	108	0.645	249	0.281	146	0.478	335	0.208
158	F	60	0.7	96	91	0.770	208	0.335	122	0.571	281	0.249
159	F	60	0.7	69	91	0.770	208	0.335	122	0.571	281	0.249
160	F	60	0.7	99	91	0.770	208	0.335	122	0.571	281	0.249
161	F	60	0.8	62	78	0.898	179	0.391	105	0.667	241	0.290
162	F	60	0.8	63	78	0.898	179	0.391	105	0.667	241	0.290
163	F	60	0.8	108	78	0.898	179	0.391	105	0.667	241	0.290
164	F	60	0.8	84	78	0.898	179	0.391	105	0.667	241	0.290
165	F	60	1.0	71	60	1.162	138	0.506	81	0.862	186	0.376
166	F	60	1.7	45	33	2.144	75	0.934	44	1.591	101	0.693
167	F	60	1.9	33	29	2.438	66	1.062	39	1.809	89	0.788
168	F	60	2.0	35	27	2.587	62	1.127	36	1.919	84	0.836
169	F	60	2.6	21	20	3.501	46	1.525	27	2.598	62	1.132
170	F	61	0.5	156	133	0.524	307	0.228	180	0.389	414	0.169
171	F	61	0.6	105	108	0.647	249	0.281	146	0.480	335	0.208

172	F	61	0.6	124	108	0.647	249	0.281	146	0.480	335	0.208
173	F	61	0.7	128	90	0.773	208	0.335	122	0.573	281	0.249
174	F	61	0.7	115	90	0.773	208	0.335	122	0.573	281	0.249
175	F	61	0.7	129	90	0.773	208	0.335	122	0.573	281	0.249
176	F	61	0.7	86	90	0.773	208	0.335	122	0.573	281	0.249
177	F	61	0.8	71	78	0.901	179	0.391	104	0.669	241	0.290
178	F	61	0.8	90	78	0.901	179	0.391	104	0.669	241	0.290
179	F	61	0.8	105	78	0.901	179	0.391	104	0.669	241	0.290
180	F	61	0.8	82	78	0.901	179	0.391	104	0.669	241	0.290
181	F	61	0.9	73	68	1.033	156	0.448	91	0.766	210	0.333
182	F	61	0.9	80	68	1.033	156	0.448	91	0.766	210	0.333
183	F	61	0.9	81	68	1.033	156	0.448	91	0.766	210	0.333
184	F	61	0.9	82	68	1.033	156	0.448	91	0.766	210	0.333
185	F	61	1.0	46	60	1.166	138	0.506	81	0.865	186	0.376
186	F	61	1.0	79	60	1.166	138	0.506	81	0.865	186	0.376
187	F	61	1.0	63	60	1.166	138	0.506	81	0.865	186	0.376
188	F	62	0.6	140	108	0.649	249	0.281	145	0.482	335	0.208
189	F	62	0.6	56	108	0.649	249	0.281	145	0.482	335	0.208
190	F	62	0.7	69	90	0.775	208	0.335	121	0.575	281	0.249
191	F	62	0.7	89	90	0.775	208	0.335	121	0.575	281	0.249
192	F	62	0.7	108	90	0.775	208	0.335	121	0.575	281	0.249
193	F	62	0.7	55	90	0.775	208	0.335	121	0.575	281	0.249
194	F	62	0.7	90	90	0.775	208	0.335	121	0.575	281	0.249
195	F	62	0.7	109	90	0.775	208	0.335	121	0.575	281	0.249
196	F	62	0.8	105	77	0.904	179	0.391	104	0.671	241	0.290
197	F	62	0.8	77	77	0.904	179	0.391	104	0.671	241	0.290
198	F	62	0.8	136	77	0.904	179	0.391	104	0.671	241	0.290
199	F	62	0.8	64	77	0.904	179	0.391	104	0.671	241	0.290
200	F	62	0.8	80	77	0.904	179	0.391	104	0.671	241	0.290
201	F	62	0.8	69	77	0.904	179	0.391	104	0.671	241	0.290
202	F	62	0.8	95	77	0.904	179	0.391	104	0.671	241	0.290
203	F	62	0.8	89	77	0.904	179	0.391	104	0.671	241	0.290
204	F	62	0.9	87	67	1.036	156	0.448	91	0.769	210	0.333
205	F	62	0.9	127	67	1.036	156	0.448	91	0.769	210	0.333
206	F	62	0.9	92	67	1.036	156	0.448	91	0.769	210	0.333
207	F	62	0.9	82	67	1.036	156	0.448	91	0.769	210	0.333
208	F	62	0.9	68	67	1.036	156	0.448	91	0.769	210	0.333
209	F	62	1.0	86	60	1.170	138	0.506	80	0.868	186	0.376
210	F	62	1.0	82	60	1.170	138	0.506	80	0.868	186	0.376
211	F	62	1.0	61	60	1.170	138	0.506	80	0.868	186	0.376
212	F	63	0.5	140	132	0.528	307	0.228	178	0.391	414	0.169
213	F	63	0.6	104	107	0.651	249	0.281	145	0.483	335	0.208
214	F	63	0.6	103	107	0.651	249	0.281	145	0.483	335	0.208
215	F	63	0.7	116	90	0.778	208	0.335	121	0.577	281	0.249
216	F	63	0.7	103	90	0.778	208	0.335	121	0.577	281	0.249
217	F	63	0.7	116	90	0.778	208	0.335	121	0.577	281	0.249
218	F	63	0.7	90	90	0.778	208	0.335	121	0.577	281	0.249
219	F	63	0.8	75	77	0.907	179	0.391	104	0.673	241	0.290
220	F	63	0.8	95	77	0.907	179	0.391	104	0.673	241	0.290
221	F	63	0.8	100	77	0.907	179	0.391	104	0.673	241	0.290
222	F	63	0.8	80	77	0.907	179	0.391	104	0.673	241	0.290
223	F	63	0.8	81	77	0.907	179	0.391	104	0.673	241	0.290
224	F	63	0.9	82	67	1.040	156	0.448	91	0.771	210	0.333
225	F	63	1.0	73	60	1.174	138	0.506	80	0.871	186	0.376
226	F	64	0.6	110	107	0.653	249	0.281	144	0.485	335	0.208
227	F	64	0.6	98	107	0.653	249	0.281	144	0.485	335	0.208
228	F	64	0.7	103	90	0.780	208	0.335	121	0.579	281	0.249
229	F	64	0.7	110	90	0.780	208	0.335	121	0.579	281	0.249
230	F	64	0.7	78	90	0.780	208	0.335	121	0.579	281	0.249
231	F	64	0.7	72	90	0.780	208	0.335	121	0.579	281	0.249
232	F	64	0.7	109	90	0.780	208	0.335	121	0.579	281	0.249
233	F	64	0.7	88	90	0.780	208	0.335	121	0.579	281	0.249

234	F	64	0.8	112	77	0.910	179	0.391	103	0.675	241	0.290
235	F	64	0.8	120	77	0.910	179	0.391	103	0.675	241	0.290
236	F	64	0.8	61	77	0.910	179	0.391	103	0.675	241	0.290
237	F	64	0.9	72	67	1.043	156	0.448	90	0.774	210	0.333
238	F	64	0.9	105	67	1.043	156	0.448	90	0.774	210	0.333
239	F	64	0.9	73	67	1.043	156	0.448	90	0.774	210	0.333
240	F	64	1.0	69	59	1.178	138	0.506	80	0.874	186	0.376
241	F	64	1.1	51	53	1.315	124	0.565	72	0.975	167	0.419
242	F	64	1.2	43	48	1.453	112	0.625	65	1.078	151	0.464
243	F	65	0.7	88	89	0.783	208	0.335	120	0.581	281	0.249
244	F	65	0.7	101	89	0.783	208	0.335	120	0.581	281	0.249
245	F	65	0.7	74	89	0.783	208	0.335	120	0.581	281	0.249
246	F	65	0.7	89	89	0.783	208	0.335	120	0.581	281	0.249
247	F	65	0.7	117	89	0.783	208	0.335	120	0.581	281	0.249
248	F	65	0.7	145	89	0.783	208	0.335	120	0.581	281	0.249
249	F	65	0.7	105	89	0.783	208	0.335	120	0.581	281	0.249
250	F	65	0.8	82	77	0.913	179	0.391	103	0.678	241	0.290
251	F	65	0.8	116	77	0.913	179	0.391	103	0.678	241	0.290
252	F	65	0.8	137	77	0.913	179	0.391	103	0.678	241	0.290
253	F	65	0.9	62	67	1.046	156	0.448	90	0.776	210	0.333
254	F	65	0.9	98	67	1.046	156	0.448	90	0.776	210	0.333
255	F	65	0.9	66	67	1.046	156	0.448	90	0.776	210	0.333
256	F	65	0.9	92	67	1.046	156	0.448	90	0.776	210	0.333
257	F	65	1.0	58	59	1.181	138	0.506	80	0.877	186	0.376
258	F	65	1.1	35	53	1.319	124	0.565	71	0.979	167	0.419
259	F	65	1.6	53	34	2.032	80	0.871	46	1.508	108	0.646
260	F	66	0.6	100	106	0.657	249	0.281	143	0.488	335	0.208
261	F	66	0.7	99	89	0.785	208	0.335	120	0.583	281	0.249
262	F	66	0.7	98	89	0.785	208	0.335	120	0.583	281	0.249
263	F	66	0.7	99	89	0.785	208	0.335	120	0.583	281	0.249
264	F	66	0.7	150	89	0.785	208	0.335	120	0.583	281	0.249
265	F	66	0.8	73	76	0.916	179	0.391	103	0.680	241	0.290
266	F	66	0.8	67	76	0.916	179	0.391	103	0.680	241	0.290
267	F	66	0.8	68	76	0.916	179	0.391	103	0.680	241	0.290
268	F	66	0.8	120	76	0.916	179	0.391	103	0.680	241	0.290
269	F	66	0.8	97	76	0.916	179	0.391	103	0.680	241	0.290
270	F	66	0.8	77	76	0.916	179	0.391	103	0.680	241	0.290
271	F	66	0.8	113	76	0.916	179	0.391	103	0.680	241	0.290
272	F	66	0.9	81	67	1.049	156	0.448	90	0.779	210	0.333
273	F	66	0.9	102	67	1.049	156	0.448	90	0.779	210	0.333
274	F	67	0.6	122	106	0.659	249	0.281	143	0.489	335	0.208
275	F	67	0.6	121	106	0.659	249	0.281	143	0.489	335	0.208
276	F	67	0.7	118	89	0.788	208	0.335	120	0.584	281	0.249
277	F	67	0.7	69	89	0.788	208	0.335	120	0.584	281	0.249
278	F	67	0.7	70	89	0.788	208	0.335	120	0.584	281	0.249
279	F	67	0.7	91	89	0.788	208	0.335	120	0.584	281	0.249
280	F	67	0.8	66	76	0.919	179	0.391	102	0.682	241	0.290
281	F	67	0.8	90	76	0.919	179	0.391	102	0.682	241	0.290
282	F	67	0.8	103	76	0.919	179	0.391	102	0.682	241	0.290
283	F	67	0.8	82	76	0.919	179	0.391	102	0.682	241	0.290
284	F	67	0.9	71	66	1.053	156	0.448	89	0.781	210	0.333
285	F	67	0.9	72	66	1.053	156	0.448	89	0.781	210	0.333
286	F	67	0.9	60	66	1.053	156	0.448	89	0.781	210	0.333
287	F	67	0.9	74	66	1.053	156	0.448	89	0.781	210	0.333
288	F	67	0.9	76	66	1.053	156	0.448	89	0.781	210	0.333
289	F	67	1.2	49	48	1.467	112	0.625	64	1.089	151	0.464
290	F	68	0.5	76	130	0.536	307	0.228	176	0.398	414	0.169
291	F	68	0.5	122	130	0.536	307	0.228	176	0.398	414	0.169
292	F	68	0.6	113	106	0.661	249	0.281	142	0.491	335	0.208
293	F	68	0.7	91	88	0.790	208	0.335	119	0.586	281	0.249
294	F	68	0.7	120	88	0.790	208	0.335	119	0.586	281	0.249
295	F	68	0.7	124	88	0.790	208	0.335	119	0.586	281	0.249

296	F	68	0.7	82	88	0.790	208	0.335	119	0.586	281	0.249
297	F	68	0.7	95	88	0.790	208	0.335	119	0.586	281	0.249
298	F	68	0.7	95	88	0.790	208	0.335	119	0.586	281	0.249
299	F	68	0.8	87	76	0.922	179	0.391	102	0.684	241	0.290
300	F	68	0.9	68	66	1.056	156	0.448	89	0.783	210	0.333
301	F	69	0.5	86	130	0.537	307	0.228	175	0.399	414	0.169
302	F	69	0.6	110	105	0.663	249	0.281	142	0.492	335	0.208
303	F	69	0.6	137	105	0.663	249	0.281	142	0.492	335	0.208
304	F	69	0.6	82	105	0.663	249	0.281	142	0.492	335	0.208
305	F	69	0.6	118	105	0.663	249	0.281	142	0.492	335	0.208
306	F	69	0.8	76	76	0.924	179	0.391	102	0.686	241	0.290
307	F	69	0.8	70	76	0.924	179	0.391	102	0.686	241	0.290
308	F	69	0.8	92	76	0.924	179	0.391	102	0.686	241	0.290
309	F	69	0.9	105	66	1.059	156	0.448	89	0.786	210	0.333
310	F	69	0.9	93	66	1.059	156	0.448	89	0.786	210	0.333
311	F	69	0.9	36	66	1.059	156	0.448	89	0.786	210	0.333
312	F	70	0.7	76	88	0.795	208	0.335	118	0.590	281	0.249
313	F	70	0.7	63	88	0.795	208	0.335	118	0.590	281	0.249
314	F	70	0.7	83	88	0.795	208	0.335	118	0.590	281	0.249
315	F	70	0.7	102	88	0.795	208	0.335	118	0.590	281	0.249
316	F	70	0.7	143	88	0.795	208	0.335	118	0.590	281	0.249
317	F	70	0.7	99	88	0.795	208	0.335	118	0.590	281	0.249
318	F	70	0.7	88	88	0.795	208	0.335	118	0.590	281	0.249
319	F	70	0.7	96	88	0.795	208	0.335	118	0.590	281	0.249
320	F	70	0.8	35	75	0.927	179	0.391	102	0.688	241	0.290
321	F	70	0.8	75	75	0.927	179	0.391	102	0.688	241	0.290
322	F	70	0.8	82	75	0.927	179	0.391	102	0.688	241	0.290
323	F	70	0.8	64	75	0.927	179	0.391	102	0.688	241	0.290
324	F	70	0.9	82	66	1.062	156	0.448	89	0.788	210	0.333
325	F	70	0.9	101	66	1.062	156	0.448	89	0.788	210	0.333
326	F	70	0.9	87	66	1.062	156	0.448	89	0.788	210	0.333
327	F	70	0.9	89	66	1.062	156	0.448	89	0.788	210	0.333
328	F	70	0.9	110	66	1.062	156	0.448	89	0.788	210	0.333
329	F	70	1.3	62	43	1.623	102	0.685	58	1.205	137	0.508
330	F	71	0.7	51	88	0.797	208	0.335	118	0.591	281	0.249
331	F	71	0.7	65	88	0.797	208	0.335	118	0.591	281	0.249
332	F	71	0.7	91	88	0.797	208	0.335	118	0.591	281	0.249
333	F	71	0.7	105	88	0.797	208	0.335	118	0.591	281	0.249
334	F	71	0.8	67	75	0.930	179	0.391	101	0.690	241	0.290
335	F	71	0.8	77	75	0.930	179	0.391	101	0.690	241	0.290
336	F	71	0.8	92	75	0.930	179	0.391	101	0.690	241	0.290
337	F	71	0.8	69	75	0.930	179	0.391	101	0.690	241	0.290
338	F	71	0.8	65	75	0.930	179	0.391	101	0.690	241	0.290
339	F	71	0.8	63	75	0.930	179	0.391	101	0.690	241	0.290
340	F	71	0.8	139	75	0.930	179	0.391	101	0.690	241	0.290
341	F	71	0.8	44	75	0.930	179	0.391	101	0.690	241	0.290
342	F	71	0.9	69	66	1.065	156	0.448	88	0.790	210	0.333
343	F	71	1.0	69	58	1.203	138	0.506	78	0.892	186	0.376
344	F	71	1.0	50	58	1.203	138	0.506	78	0.892	186	0.376
345	F	71	1.1	68	52	1.343	124	0.565	70	0.996	167	0.419
346	F	71	1.2	57	47	1.484	112	0.625	63	1.101	151	0.464
347	F	71	1.2	74	47	1.484	112	0.625	63	1.101	151	0.464
348	F	71	1.2	83	47	1.484	112	0.625	63	1.101	151	0.464
349	F	72	0.6	142	104	0.669	249	0.281	141	0.496	335	0.208
350	F	72	0.7	71	87	0.799	208	0.335	118	0.593	281	0.249
351	F	72	0.7	85	87	0.799	208	0.335	118	0.593	281	0.249
352	F	72	0.7	73	87	0.799	208	0.335	118	0.593	281	0.249
353	F	72	0.7	73	87	0.799	208	0.335	118	0.593	281	0.249
354	F	72	0.7	94	87	0.799	208	0.335	118	0.593	281	0.249
355	F	72	0.8	82	75	0.932	179	0.391	101	0.692	241	0.290
356	F	72	0.8	86	75	0.932	179	0.391	101	0.692	241	0.290
357	F	72	0.8	67	75	0.932	179	0.391	101	0.692	241	0.290

358	F	72	0.8	77	75	0.932	179	0.391	101	0.692	241	0.290
359	F	72	0.8	91	75	0.932	179	0.391	101	0.692	241	0.290
360	F	72	0.8	71	75	0.932	179	0.391	101	0.692	241	0.290
361	F	72	0.9	67	65	1.068	156	0.448	88	0.793	210	0.333
362	F	72	1.0	52	58	1.206	138	0.506	78	0.895	186	0.376
363	F	72	1.0	62	58	1.206	138	0.506	78	0.895	186	0.376
364	F	72	1.0	78	58	1.206	138	0.506	78	0.895	186	0.376
365	F	72	1.1	53	52	1.346	124	0.565	70	0.999	167	0.419
366	F	72	1.3	52	43	1.633	102	0.685	58	1.211	137	0.508
367	F	72	1.4	54	39	1.778	94	0.746	53	1.320	126	0.554
368	F	72	1.6	46	34	2.075	80	0.871	45	1.539	108	0.646
369	F	73	0.7	63	87	0.801	208	0.335	117	0.595	281	0.249
370	F	73	0.7	107	87	0.801	208	0.335	117	0.595	281	0.249
371	F	73	0.7	59	87	0.801	208	0.335	117	0.595	281	0.249
372	F	73	0.7	109	87	0.801	208	0.335	117	0.595	281	0.249
373	F	73	0.8	100	75	0.935	179	0.391	101	0.694	241	0.290
374	F	73	0.8	81	75	0.935	179	0.391	101	0.694	241	0.290
375	F	73	0.8	77	75	0.935	179	0.391	101	0.694	241	0.290
376	F	73	0.8	103	75	0.935	179	0.391	101	0.694	241	0.290
377	F	73	0.8	102	75	0.935	179	0.391	101	0.694	241	0.290
378	F	73	0.8	96	75	0.935	179	0.391	101	0.694	241	0.290
379	F	73	0.8	79	75	0.935	179	0.391	101	0.694	241	0.290
380	F	73	0.9	97	65	1.071	156	0.448	88	0.795	210	0.333
381	F	73	1.2	57	47	1.493	112	0.625	63	1.108	151	0.464
382	F	73	1.2	76	47	1.493	112	0.625	63	1.108	151	0.464
383	F	74	0.6	133	104	0.673	249	0.281	140	0.499	335	0.208
384	F	74	0.6	72	104	0.673	249	0.281	140	0.499	335	0.208
385	F	74	0.6	105	104	0.673	249	0.281	140	0.499	335	0.208
386	F	74	0.6	77	104	0.673	249	0.281	140	0.499	335	0.208
387	F	74	0.7	73	87	0.804	208	0.335	117	0.596	281	0.249
388	F	74	0.7	105	87	0.804	208	0.335	117	0.596	281	0.249
389	F	74	0.8	95	75	0.938	179	0.391	100	0.696	241	0.290
390	F	74	0.8	80	75	0.938	179	0.391	100	0.696	241	0.290
391	F	74	0.9	57	65	1.074	156	0.448	88	0.797	210	0.333
392	F	74	1.0	108	58	1.213	138	0.506	78	0.900	186	0.376
393	F	74	1.0	51	58	1.213	138	0.506	78	0.900	186	0.376
394	F	74	1.0	78	58	1.213	138	0.506	78	0.900	186	0.376
395	F	74	1.0	40	58	1.213	138	0.506	78	0.900	186	0.376
396	F	74	1.1	65	52	1.354	124	0.565	70	1.005	167	0.419
397	F	74	1.1	70	52	1.354	124	0.565	70	1.005	167	0.419
398	F	74	1.1	54	52	1.354	124	0.565	70	1.005	167	0.419
399	F	74	1.2	66	47	1.497	112	0.625	63	1.111	151	0.464
400	F	74	1.2	54	47	1.497	112	0.625	63	1.111	151	0.464
401	F	74	1.2	67	47	1.497	112	0.625	63	1.111	151	0.464
402	F	74	1.9	14	27	2.544	66	1.062	37	1.888	89	0.788
403	F	74	2.0	28	26	2.699	62	1.127	35	2.003	84	0.836
404	F	75	0.7	87	87	0.806	208	0.335	117	0.598	281	0.249
405	F	75	0.7	58	87	0.806	208	0.335	117	0.598	281	0.249
406	F	75	0.8	89	74	0.940	179	0.391	100	0.698	241	0.290
407	F	75	0.8	73	74	0.940	179	0.391	100	0.698	241	0.290
408	F	75	0.8	69	74	0.940	179	0.391	100	0.698	241	0.290
409	F	75	0.8	99	74	0.940	179	0.391	100	0.698	241	0.290
410	F	75	0.9	73	65	1.077	156	0.448	87	0.799	210	0.333
411	F	75	0.9	87	65	1.077	156	0.448	87	0.799	210	0.333
412	F	75	0.9	74	65	1.077	156	0.448	87	0.799	210	0.333
413	F	75	0.9	68	65	1.077	156	0.448	87	0.799	210	0.333
414	F	75	0.9	83	65	1.077	156	0.448	87	0.799	210	0.333
415	F	75	1.0	56	57	1.216	138	0.506	77	0.902	186	0.376
416	F	75	1.0	59	57	1.216	138	0.506	77	0.902	186	0.376
417	F	75	1.0	69	57	1.216	138	0.506	77	0.902	186	0.376
418	F	75	1.0	66	57	1.216	138	0.506	77	0.902	186	0.376
419	F	75	1.1	53	51	1.358	124	0.565	69	1.007	167	0.419

420	F	75	1.3	49	42	1.646	102	0.685	57	1.222	137	0.508
421	F	75	1.4	59	39	1.793	94	0.746	53	1.331	126	0.554
422	F	75	1.9	21	27	2.551	66	1.062	37	1.893	89	0.788
423	F	75	2.0	19	26	2.706	62	1.127	35	2.008	84	0.836
424	F	75	2.5	18	20	3.501	48	1.457	27	2.598	65	1.081
425	F	75	2.5	21	20	3.501	48	1.457	27	2.598	65	1.081
426	M	18	0.9	114	117	0.565	210	0.314	117	0.565	210	0.314
427	M	26	1.2	114	78	0.849	151	0.438	78	0.849	151	0.438
428	M	27	1.0	139	95	0.693	186	0.355	95	0.693	186	0.355
429	M	28	0.9	119	107	0.618	210	0.314	107	0.618	210	0.314
430	M	29	0.9	127	106	0.623	210	0.314	106	0.623	210	0.314
431	M	30	1.0	112	93	0.708	186	0.355	93	0.708	186	0.355
432	M	30	1.3	73	69	0.958	137	0.480	69	0.958	137	0.480
433	M	33	0.9	101	103	0.639	210	0.314	103	0.639	210	0.314
434	M	34	1.2	135	74	0.896	151	0.438	74	0.896	151	0.438
435	M	35	1.0	83	90	0.730	186	0.355	90	0.730	186	0.355
436	M	35	1.5	64	57	1.166	116	0.567	57	1.166	116	0.567
437	M	37	0.9	116	101	0.654	210	0.314	101	0.654	210	0.314
438	M	37	1.0	118	89	0.739	186	0.355	89	0.739	186	0.355
439	M	37	1.6	51	52	1.271	108	0.611	52	1.271	108	0.611
440	M	38	0.9	143	100	0.658	210	0.314	100	0.658	210	0.314
441	M	38	1.5	73	56	1.186	116	0.567	56	1.186	116	0.567
442	M	38	4.3	22	17	3.998	35	1.911	17	3.998	35	1.911
443	M	38	5.4	16	13	5.200	27	2.485	13	5.200	27	2.485
444	M	39	0.9	119	100	0.661	210	0.314	100	0.661	210	0.314
445	M	40	0.7	171	133	0.497	281	0.235	133	0.497	281	0.235
446	M	40	0.8	153	114	0.580	241	0.274	114	0.580	241	0.274
447	M	40	1.3	75	65	1.016	137	0.480	65	1.016	137	0.480
448	M	40	1.3	98	65	1.016	137	0.480	65	1.016	137	0.480
449	M	40	2.2	43	35	1.864	75	0.882	35	1.864	75	0.882
450	M	41	0.8	167	113	0.583	241	0.274	113	0.583	241	0.274
451	M	41	0.8	114	113	0.583	241	0.274	113	0.583	241	0.274
452	M	41	1.0	149	88	0.754	186	0.355	88	0.754	186	0.355
453	M	41	1.2	68	71	0.931	151	0.438	71	0.931	151	0.438
454	M	41	1.4	91	59	1.112	126	0.523	59	1.112	126	0.523
455	M	42	1.1	122	78	0.846	167	0.396	78	0.846	167	0.396
456	M	42	1.2	97	71	0.936	151	0.438	71	0.936	151	0.438
457	M	42	2.1	48	37	1.785	79	0.836	37	1.785	79	0.836
458	M	42	2.2	44	35	1.883	75	0.882	35	1.883	75	0.882
459	M	43	0.9	121	98	0.674	210	0.314	98	0.674	210	0.314
460	M	43	0.9	78	98	0.674	210	0.314	98	0.674	210	0.314
461	M	44	0.8	113	112	0.591	241	0.274	112	0.591	241	0.274
462	M	44	0.9	136	97	0.678	210	0.314	97	0.678	210	0.314
463	M	44	1.0	163	86	0.765	186	0.355	86	0.765	186	0.355
464	M	44	1.9	53	41	1.605	89	0.744	41	1.605	89	0.744
465	M	44	3.8	19	18	3.572	40	1.657	18	3.572	40	1.657
466	M	44	4.9	13	14	4.789	30	2.222	14	4.789	30	2.222
467	M	45	0.9	107	97	0.681	210	0.314	97	0.681	210	0.314
468	M	45	0.9	139	97	0.681	210	0.314	97	0.681	210	0.314
469	M	45	1.2	126	70	0.949	151	0.438	70	0.949	151	0.438
470	M	46	0.8	95	111	0.597	241	0.274	111	0.597	241	0.274
471	M	46	0.9	106	97	0.684	210	0.314	97	0.684	210	0.314
472	M	46	0.9	122	97	0.684	210	0.314	97	0.684	210	0.314
473	M	46	0.9	120	97	0.684	210	0.314	97	0.684	210	0.314
474	M	46	0.9	97	97	0.684	210	0.314	97	0.684	210	0.314
475	M	46	1.1	78	77	0.862	167	0.396	77	0.862	167	0.396
476	M	46	1.1	83	77	0.862	167	0.396	77	0.862	167	0.396
477	M	46	2.4	32	31	2.121	68	0.975	31	2.121	68	0.975
478	M	47	0.7	134	128	0.514	281	0.235	128	0.514	281	0.235
479	M	47	1.1	92	76	0.866	167	0.396	76	0.866	167	0.396
480	M	47	1.2	62	69	0.957	151	0.438	69	0.957	151	0.438
481	M	47	1.9	42	41	1.627	89	0.744	41	1.627	89	0.744

482	M	47	2.3	29	33	2.028	71	0.928	33	2.028	71	0.928
483	M	48	0.6	190	153	0.432	335	0.197	153	0.432	335	0.197
484	M	48	0.9	121	97	0.681	213	0.310	97	0.681	213	0.310
485	M	48	1.0	126	85	0.779	186	0.355	85	0.779	186	0.355
486	M	48	1.0	109	85	0.779	186	0.355	85	0.779	186	0.355
487	M	48	1.0	147	85	0.779	186	0.355	85	0.779	186	0.355
488	M	48	1.1	86	76	0.869	167	0.396	76	0.869	167	0.396
489	M	48	1.6	83	49	1.340	108	0.611	49	1.340	108	0.611
490	M	49	0.8	140	109	0.605	241	0.274	109	0.605	241	0.274
491	M	49	0.9	111	95	0.693	210	0.314	95	0.693	210	0.314
492	M	49	1.0	91	84	0.782	186	0.355	84	0.782	186	0.355
493	M	49	1.0	79	84	0.782	186	0.355	84	0.782	186	0.355
494	M	49	1.2	86	68	0.965	151	0.438	68	0.965	151	0.438
495	M	50	0.7	112	127	0.520	281	0.235	127	0.520	281	0.235
496	M	50	0.8	185	109	0.607	241	0.274	109	0.607	241	0.274
497	M	50	0.9	122	95	0.695	210	0.314	95	0.695	210	0.314
498	M	50	1.0	105	84	0.785	186	0.355	84	0.785	186	0.355
499	M	50	1.1	108	75	0.877	167	0.396	75	0.877	167	0.396
500	M	51	0.9	154	95	0.698	210	0.314	95	0.698	210	0.314
501	M	51	0.9	97	95	0.698	210	0.314	95	0.698	210	0.314
502	M	51	1.2	76	68	0.973	151	0.438	68	0.973	151	0.438
503	M	51	1.3	71	62	1.067	137	0.480	62	1.067	137	0.480
504	M	52	0.7	108	126	0.525	281	0.235	126	0.525	281	0.235
505	M	52	0.8	109	108	0.612	241	0.274	108	0.612	241	0.274
506	M	52	0.9	106	94	0.701	210	0.314	94	0.701	210	0.314
507	M	52	1.0	94	83	0.792	186	0.355	83	0.792	186	0.355
508	M	52	1.0	100	83	0.792	186	0.355	83	0.792	186	0.355
509	M	52	1.2	98	68	0.977	151	0.438	68	0.977	151	0.438
510	M	52	1.4	86	57	1.167	126	0.523	57	1.167	126	0.523
511	M	52	1.5	101	52	1.264	116	0.567	52	1.264	116	0.567
512	M	53	0.9	93	94	0.704	210	0.314	94	0.704	210	0.314
513	M	53	1.1	98	74	0.887	167	0.396	74	0.887	167	0.396
514	M	53	5.1	17	13	5.209	28	2.326	13	5.209	28	2.326
515	M	53	6.3	14	10	6.647	22	2.969	10	6.647	22	2.969
516	M	54	0.8	80	107	0.617	241	0.274	107	0.617	241	0.274
517	M	54	0.8	97	107	0.617	241	0.274	107	0.617	241	0.274
518	M	54	0.8	151	107	0.617	241	0.274	107	0.617	241	0.274
519	M	54	1.1	28	74	0.890	167	0.396	74	0.890	167	0.396
520	M	54	1.1	101	74	0.890	167	0.396	74	0.890	167	0.396
521	M	54	1.4	24	56	1.176	126	0.523	56	1.176	126	0.523
522	M	55	0.6	121	149	0.444	335	0.197	149	0.444	335	0.197
523	M	55	0.7	121	124	0.531	281	0.235	124	0.531	281	0.235
524	M	55	0.8	123	107	0.619	241	0.274	107	0.619	241	0.274
525	M	55	1.0	17	82	0.801	186	0.355	82	0.801	186	0.355
526	M	55	1.0	105	82	0.801	186	0.355	82	0.801	186	0.355
527	M	55	1.2	117	67	0.988	151	0.438	67	0.988	151	0.438
528	M	55	1.2	95	67	0.988	151	0.438	67	0.988	151	0.438
529	M	56	0.8	180	106	0.621	241	0.274	106	0.621	241	0.274
530	M	56	0.9	92	93	0.712	210	0.314	93	0.712	210	0.314
531	M	56	0.9	143	93	0.712	210	0.314	93	0.712	210	0.314
532	M	56	0.9	133	93	0.712	210	0.314	93	0.712	210	0.314
533	M	56	1.0	91	82	0.804	186	0.355	82	0.804	186	0.355
534	M	57	0.7	130	124	0.534	281	0.235	124	0.534	281	0.235
535	M	57	0.7	121	124	0.534	281	0.235	124	0.534	281	0.235
536	M	57	0.8	83	106	0.623	241	0.274	106	0.623	241	0.274
537	M	57	0.8	107	106	0.623	241	0.274	106	0.623	241	0.274
538	M	57	1.0	110	82	0.807	186	0.355	82	0.807	186	0.355
539	M	57	1.0	102	82	0.807	186	0.355	82	0.807	186	0.355
540	M	57	1.0	76	82	0.807	186	0.355	82	0.807	186	0.355
541	M	57	1.0	131	82	0.807	186	0.355	82	0.807	186	0.355
542	M	57	1.0	114	82	0.807	186	0.355	82	0.807	186	0.355
543	M	57	1.1	113	73	0.900	167	0.396	73	0.900	167	0.396

544	M	57	1.1	116	73	0.900	167	0.396	73	0.900	167	0.396
545	M	57	1.1	98	73	0.900	167	0.396	73	0.900	167	0.396
546	M	57	1.2	61	66	0.995	151	0.438	66	0.995	151	0.438
547	M	57	1.2	91	66	0.995	151	0.438	66	0.995	151	0.438
548	M	57	1.3	56	60	1.092	137	0.480	60	1.092	137	0.480
549	M	57	1.6	69	48	1.387	108	0.611	48	1.387	108	0.611
550	M	57	1.9	43	39	1.692	89	0.744	39	1.692	89	0.744
551	M	57	2.0	57	37	1.795	84	0.790	37	1.795	84	0.790
552	M	58	0.7	155	123	0.536	281	0.235	123	0.536	281	0.235
553	M	58	0.8	167	106	0.626	241	0.274	106	0.626	241	0.274
554	M	58	0.9	200	92	0.717	210	0.314	92	0.717	210	0.314
555	M	58	0.9	112	92	0.717	210	0.314	92	0.717	210	0.314
556	M	58	1.0	85	82	0.809	186	0.355	82	0.809	186	0.355
557	M	58	1.1	185	73	0.903	167	0.396	73	0.903	167	0.396
558	M	58	1.3	76	60	1.096	137	0.480	60	1.096	137	0.480
559	M	58	1.3	53	60	1.096	137	0.480	60	1.096	137	0.480
560	M	58	1.5	72	51	1.292	116	0.567	51	1.292	116	0.567
561	M	59	1.0	102	81	0.812	186	0.355	81	0.812	186	0.355
562	M	59	1.1	60	73	0.907	167	0.396	73	0.907	167	0.396
563	M	59	3.9	24	17	3.906	39	1.707	17	3.906	39	1.707
564	M	60	0.7	124	122	0.540	281	0.235	122	0.540	281	0.235
565	M	60	0.8	105	105	0.630	241	0.274	105	0.630	241	0.274
566	M	60	0.8	124	105	0.630	241	0.274	105	0.630	241	0.274
567	M	60	0.8	99	105	0.630	241	0.274	105	0.630	241	0.274
568	M	60	0.8	132	105	0.630	241	0.274	105	0.630	241	0.274
569	M	60	1.0	90	81	0.815	186	0.355	81	0.815	186	0.355
570	M	60	1.0	78	81	0.815	186	0.355	81	0.815	186	0.355
571	M	60	1.1	89	73	0.910	167	0.396	73	0.910	167	0.396
572	M	60	1.2	113	66	1.006	151	0.438	66	1.006	151	0.438
573	M	60	1.3	78	60	1.103	137	0.480	60	1.103	137	0.480
574	M	60	1.4	71	55	1.202	126	0.523	55	1.202	126	0.523
575	M	60	1.9	44	39	1.709	89	0.744	39	1.709	89	0.744
576	M	60	2.4	35	29	2.238	68	0.975	29	2.238	68	0.975
577	M	60	2.6	38	27	2.455	62	1.069	27	2.455	62	1.069
578	M	61	0.7	162	122	0.542	281	0.235	122	0.542	281	0.235
579	M	61	0.8	139	104	0.632	241	0.274	104	0.632	241	0.274
580	M	61	0.8	133	104	0.632	241	0.274	104	0.632	241	0.274
581	M	61	0.9	57	91	0.724	210	0.314	91	0.724	210	0.314
582	M	61	0.9	135	91	0.724	210	0.314	91	0.724	210	0.314
583	M	61	0.9	91	91	0.724	210	0.314	91	0.724	210	0.314
584	M	61	0.9	127	91	0.724	210	0.314	91	0.724	210	0.314
585	M	61	0.9	86	91	0.724	210	0.314	91	0.724	210	0.314
586	M	61	0.9	160	91	0.724	210	0.314	91	0.724	210	0.314
587	M	61	0.9	149	91	0.724	210	0.314	91	0.724	210	0.314
588	M	61	1.0	105	81	0.818	186	0.355	81	0.818	186	0.355
589	M	61	1.1	67	72	0.913	167	0.396	72	0.913	167	0.396
590	M	61	1.1	88	72	0.913	167	0.396	72	0.913	167	0.396
591	M	61	1.1	97	72	0.913	167	0.396	72	0.913	167	0.396
592	M	61	1.1	91	72	0.913	167	0.396	72	0.913	167	0.396
593	M	61	1.1	85	72	0.913	167	0.396	72	0.913	167	0.396
594	M	61	1.2	69	65	1.009	151	0.438	65	1.009	151	0.438
595	M	61	1.2	73	65	1.009	151	0.438	65	1.009	151	0.438
596	M	61	1.5	64	51	1.306	116	0.567	51	1.306	116	0.567
597	M	61	1.5	63	51	1.306	116	0.567	51	1.306	116	0.567
598	M	61	4.1	15	16	4.166	37	1.808	16	4.166	37	1.808
599	M	62	0.7	130	121	0.544	281	0.235	121	0.544	281	0.235
600	M	62	0.7	157	121	0.544	281	0.235	121	0.544	281	0.235
601	M	62	0.9	93	91	0.726	210	0.314	91	0.726	210	0.314
602	M	62	0.9	118	91	0.726	210	0.314	91	0.726	210	0.314
603	M	62	1.0	48	80	0.820	186	0.355	80	0.820	186	0.355
604	M	62	1.0	129	80	0.820	186	0.355	80	0.820	186	0.355
605	M	62	1.1	99	72	0.916	167	0.396	72	0.916	167	0.396

606	M	62	1.2	80	65	1.012	151	0.438	65	1.012	151	0.438
607	M	62	1.2	72	65	1.012	151	0.438	65	1.012	151	0.438
608	M	62	1.2	68	65	1.012	151	0.438	65	1.012	151	0.438
609	M	62	1.3	86	59	1.110	137	0.480	59	1.110	137	0.480
610	M	62	1.3	91	59	1.110	137	0.480	59	1.110	137	0.480
611	M	62	1.4	78	55	1.210	126	0.523	55	1.210	126	0.523
612	M	62	4.1	18	16	4.180	37	1.808	16	4.180	37	1.808
613	M	63	0.6	154	145	0.456	335	0.197	145	0.456	335	0.197
614	M	63	0.8	110	104	0.636	241	0.274	104	0.636	241	0.274
615	M	63	0.8	111	104	0.636	241	0.274	104	0.636	241	0.274
616	M	63	0.8	126	104	0.636	241	0.274	104	0.636	241	0.274
617	M	63	0.9	140	91	0.729	210	0.314	91	0.729	210	0.314
618	M	63	0.9	86	91	0.729	210	0.314	91	0.729	210	0.314
619	M	63	0.9	82	91	0.729	210	0.314	91	0.729	210	0.314
620	M	63	1.1	85	72	0.919	167	0.396	72	0.919	167	0.396
621	M	63	1.1	29	72	0.919	167	0.396	72	0.919	167	0.396
622	M	64	0.8	134	103	0.638	241	0.274	103	0.638	241	0.274
623	M	64	0.8	88	103	0.638	241	0.274	103	0.638	241	0.274
624	M	64	0.9	99	90	0.731	210	0.314	90	0.731	210	0.314
625	M	64	0.9	168	90	0.731	210	0.314	90	0.731	210	0.314
626	M	64	1.0	97	80	0.826	186	0.355	80	0.826	186	0.355
627	M	64	1.1	48	72	0.922	167	0.396	72	0.922	167	0.396
628	M	64	1.1	120	72	0.922	167	0.396	72	0.922	167	0.396
629	M	64	1.1	80	72	0.922	167	0.396	72	0.922	167	0.396
630	M	64	1.2	92	65	1.019	151	0.438	65	1.019	151	0.438
631	M	64	1.2	88	65	1.019	151	0.438	65	1.019	151	0.438
632	M	64	1.4	57	54	1.217	126	0.523	54	1.217	126	0.523
633	M	64	1.5	67	50	1.318	116	0.567	50	1.318	116	0.567
634	M	64	1.8	54	41	1.627	94	0.699	41	1.627	94	0.699
635	M	65	0.7	108	120	0.549	281	0.235	120	0.549	281	0.235
636	M	65	0.9	158	90	0.733	210	0.314	90	0.733	210	0.314
637	M	65	0.9	120	90	0.733	210	0.314	90	0.733	210	0.314
638	M	65	0.9	128	90	0.733	210	0.314	90	0.733	210	0.314
639	M	65	1.0	181	80	0.828	186	0.355	80	0.828	186	0.355
640	M	65	1.0	95	80	0.828	186	0.355	80	0.828	186	0.355
641	M	65	1.0	108	80	0.828	186	0.355	80	0.828	186	0.355
642	M	65	1.0	69	80	0.828	186	0.355	80	0.828	186	0.355
643	M	65	1.0	68	80	0.828	186	0.355	80	0.828	186	0.355
644	M	65	1.1	111	71	0.925	167	0.396	71	0.925	167	0.396
645	M	65	1.1	93	71	0.925	167	0.396	71	0.925	167	0.396
646	M	65	1.1	72	71	0.925	167	0.396	71	0.925	167	0.396
647	M	65	1.2	96	65	1.022	151	0.438	65	1.022	151	0.438
648	M	65	1.2	92	65	1.022	151	0.438	65	1.022	151	0.438
649	M	65	1.3	57	59	1.121	137	0.480	59	1.121	137	0.480
650	M	65	1.4	52	54	1.221	126	0.523	54	1.221	126	0.523
651	M	65	1.4	69	54	1.221	126	0.523	54	1.221	126	0.523
652	M	65	1.6	43	46	1.425	108	0.611	46	1.425	108	0.611
653	M	65	1.9	49	38	1.737	89	0.744	38	1.737	89	0.744
654	M	65	2.3	40	30	2.166	71	0.928	30	2.166	71	0.928
655	M	66	0.8	133	103	0.642	241	0.274	103	0.642	241	0.274
656	M	66	0.8	89	103	0.642	241	0.274	103	0.642	241	0.274
657	M	66	0.8	58	103	0.642	241	0.274	103	0.642	241	0.274
658	M	66	0.9	101	90	0.736	210	0.314	90	0.736	210	0.314
659	M	66	0.9	94	90	0.736	210	0.314	90	0.736	210	0.314
660	M	66	0.9	82	90	0.736	210	0.314	90	0.736	210	0.314
661	M	66	0.9	121	90	0.736	210	0.314	90	0.736	210	0.314
662	M	66	1.0	95	79	0.831	186	0.355	79	0.831	186	0.355
663	M	66	1.0	87	79	0.831	186	0.355	79	0.831	186	0.355
664	M	66	1.0	163	79	0.831	186	0.355	79	0.831	186	0.355
665	M	66	1.0	110	79	0.831	186	0.355	79	0.831	186	0.355
666	M	66	1.1	53	71	0.927	167	0.396	71	0.927	167	0.396
667	M	66	1.1	87	71	0.927	167	0.396	71	0.927	167	0.396

668	M	66	1.2	90	64	1.025	151	0.438	64	1.025	151	0.438
669	M	66	1.4	64	54	1.225	126	0.523	54	1.225	126	0.523
670	M	66	3.4	22	19	3.411	45	1.457	19	3.411	45	1.457
671	M	66	3.5	16	19	3.527	44	1.507	19	3.527	44	1.507
672	M	67	0.5	156	176	0.375	414	0.160	176	0.375	414	0.160
673	M	67	0.6	97	143	0.462	335	0.197	143	0.462	335	0.197
674	M	67	0.6	120	143	0.462	335	0.197	143	0.462	335	0.197
675	M	67	0.7	93	120	0.552	281	0.235	120	0.552	281	0.235
676	M	67	0.9	143	89	0.738	210	0.314	89	0.738	210	0.314
677	M	67	0.9	135	89	0.738	210	0.314	89	0.738	210	0.314
678	M	67	1.0	115	79	0.833	186	0.355	79	0.833	186	0.355
679	M	67	1.0	58	79	0.833	186	0.355	79	0.833	186	0.355
680	M	67	1.0	124	79	0.833	186	0.355	79	0.833	186	0.355
681	M	67	1.1	92	71	0.930	167	0.396	71	0.930	167	0.396
682	M	67	1.1	68	71	0.930	167	0.396	71	0.930	167	0.396
683	M	67	1.1	53	71	0.930	167	0.396	71	0.930	167	0.396
684	M	67	1.2	102	64	1.029	151	0.438	64	1.029	151	0.438
685	M	67	1.2	92	64	1.029	151	0.438	64	1.029	151	0.438
686	M	67	1.2	55	64	1.029	151	0.438	64	1.029	151	0.438
687	M	67	1.7	59	43	1.537	101	0.655	43	1.537	101	0.655
688	M	68	0.9	84	89	0.740	210	0.314	89	0.740	210	0.314
689	M	68	0.9	118	89	0.740	210	0.314	89	0.740	210	0.314
690	M	68	1.2	95	64	1.032	151	0.438	64	1.032	151	0.438
691	M	68	1.2	89	64	1.032	151	0.438	64	1.032	151	0.438
692	M	68	1.2	96	64	1.032	151	0.438	64	1.032	151	0.438
693	M	68	1.4	58	54	1.233	126	0.523	54	1.233	126	0.523
694	M	68	1.9	40	38	1.753	89	0.744	38	1.753	89	0.744
695	M	68	1.9	69	38	1.753	89	0.744	38	1.753	89	0.744
696	M	69	0.8	133	102	0.648	241	0.274	102	0.648	241	0.274
697	M	69	0.8	105	102	0.648	241	0.274	102	0.648	241	0.274
698	M	69	0.9	99	89	0.742	210	0.314	89	0.742	210	0.314
699	M	69	0.9	107	89	0.742	210	0.314	89	0.742	210	0.314
700	M	69	1.1	92	71	0.936	167	0.396	71	0.936	167	0.396
701	M	69	1.1	91	71	0.936	167	0.396	71	0.936	167	0.396
702	M	69	1.2	67	64	1.035	151	0.438	64	1.035	151	0.438
703	M	69	1.3	69	58	1.135	137	0.480	58	1.135	137	0.480
704	M	69	1.3	54	58	1.135	137	0.480	58	1.135	137	0.480
705	M	69	1.5	80	49	1.339	116	0.567	49	1.339	116	0.567
706	M	69	1.5	57	49	1.339	116	0.567	49	1.339	116	0.567
707	M	69	1.6	76	46	1.442	108	0.611	46	1.442	108	0.611
708	M	69	1.8	33	40	1.652	94	0.699	40	1.652	94	0.699
709	M	69	1.8	49	40	1.652	94	0.699	40	1.652	94	0.699
710	M	69	1.8	49	40	1.652	94	0.699	40	1.652	94	0.699
711	M	69	2.2	49	32	2.083	75	0.882	32	2.083	75	0.882
712	M	69	3.6	14	18	3.676	42	1.556	18	3.676	42	1.556
713	M	70	0.8	87	102	0.650	241	0.274	102	0.650	241	0.274
714	M	70	0.9	148	89	0.745	210	0.314	89	0.745	210	0.314
715	M	70	0.9	76	89	0.745	210	0.314	89	0.745	210	0.314
716	M	70	0.9	88	89	0.745	210	0.314	89	0.745	210	0.314
717	M	70	0.9	110	89	0.745	210	0.314	89	0.745	210	0.314
718	M	70	1.0	78	79	0.841	186	0.355	79	0.841	186	0.355
719	M	70	1.0	96	79	0.841	186	0.355	79	0.841	186	0.355
720	M	70	1.0	53	79	0.841	186	0.355	79	0.841	186	0.355
721	M	70	1.2	68	64	1.038	151	0.438	64	1.038	151	0.438
722	M	70	1.2	66	64	1.038	151	0.438	64	1.038	151	0.438
723	M	70	1.2	124	64	1.038	151	0.438	64	1.038	151	0.438
724	M	70	1.2	67	64	1.038	151	0.438	64	1.038	151	0.438
725	M	70	1.3	67	58	1.138	137	0.480	58	1.138	137	0.480
726	M	70	1.5	72	49	1.343	116	0.567	49	1.343	116	0.567
727	M	70	1.5	39	49	1.343	116	0.567	49	1.343	116	0.567
728	M	70	1.7	70	43	1.551	101	0.655	43	1.551	101	0.655
729	M	70	2.2	34	32	2.089	75	0.882	32	2.089	75	0.882

730	M	71	0.7	146	118	0.559	281	0.235	118	0.559	281	0.235
731	M	71	0.8	107	101	0.652	241	0.274	101	0.652	241	0.274
732	M	71	0.9	110	88	0.747	210	0.314	88	0.747	210	0.314
733	M	71	0.9	76	88	0.747	210	0.314	88	0.747	210	0.314
734	M	71	1.0	101	78	0.843	186	0.355	78	0.843	186	0.355
735	M	71	1.0	116	78	0.843	186	0.355	78	0.843	186	0.355
736	M	71	1.0	63	78	0.843	186	0.355	78	0.843	186	0.355
737	M	71	1.0	94	78	0.843	186	0.355	78	0.843	186	0.355
738	M	71	1.0	63	78	0.843	186	0.355	78	0.843	186	0.355
739	M	71	1.1	67	70	0.941	167	0.396	70	0.941	167	0.396
740	M	71	1.1	84	70	0.941	167	0.396	70	0.941	167	0.396
741	M	71	1.1	98	70	0.941	167	0.396	70	0.941	167	0.396
742	M	71	1.1	80	70	0.941	167	0.396	70	0.941	167	0.396
743	M	71	1.1	140	70	0.941	167	0.396	70	0.941	167	0.396
744	M	71	1.2	87	63	1.041	151	0.438	63	1.041	151	0.438
745	M	71	1.2	56	63	1.041	151	0.438	63	1.041	151	0.438
746	M	71	1.2	62	63	1.041	151	0.438	63	1.041	151	0.438
747	M	71	1.3	64	58	1.141	137	0.480	58	1.141	137	0.480
748	M	71	1.3	54	58	1.141	137	0.480	58	1.141	137	0.480
749	M	71	1.4	64	53	1.243	126	0.523	53	1.243	126	0.523
750	M	71	1.8	37	40	1.662	94	0.699	40	1.662	94	0.699
751	M	71	1.8	38	40	1.662	94	0.699	40	1.662	94	0.699
752	M	71	1.8	63	40	1.662	94	0.699	40	1.662	94	0.699
753	M	71	2.1	12	33	1.985	79	0.836	33	1.985	79	0.836
754	M	71	2.8	14	24	2.767	57	1.165	24	2.767	57	1.165
755	M	72	0.7	82	118	0.560	281	0.235	118	0.560	281	0.235
756	M	72	0.8	125	101	0.654	241	0.274	101	0.654	241	0.274
757	M	72	0.9	61	88	0.749	210	0.314	88	0.749	210	0.314
758	M	72	0.9	92	88	0.749	210	0.314	88	0.749	210	0.314
759	M	72	0.9	77	88	0.749	210	0.314	88	0.749	210	0.314
760	M	72	1.0	81	78	0.846	186	0.355	78	0.846	186	0.355
761	M	72	1.0	113	78	0.846	186	0.355	78	0.846	186	0.355
762	M	72	1.0	68	78	0.846	186	0.355	78	0.846	186	0.355
763	M	72	1.0	69	78	0.846	186	0.355	78	0.846	186	0.355
764	M	72	1.1	77	70	0.944	167	0.396	70	0.944	167	0.396
765	M	72	1.1	83	70	0.944	167	0.396	70	0.944	167	0.396
766	M	72	1.1	76	70	0.944	167	0.396	70	0.944	167	0.396
767	M	72	1.2	62	63	1.044	151	0.438	63	1.044	151	0.438
768	M	72	1.3	67	58	1.145	137	0.480	58	1.145	137	0.480
769	M	72	1.7	56	42	1.560	101	0.655	42	1.560	101	0.655
770	M	72	2.2	26	31	2.101	75	0.882	31	2.101	75	0.882
771	M	72	2.4	27	28	2.323	68	0.975	28	2.323	68	0.975
772	M	72	3.3	32	20	3.354	47	1.408	20	3.354	47	1.408
773	M	72	4.0	17	16	4.188	38	1.758	16	4.188	38	1.758
774	M	72	4.0	15	16	4.188	38	1.758	16	4.188	38	1.758
775	M	73	0.8	128	101	0.656	241	0.274	101	0.656	241	0.274
776	M	73	0.9	101	88	0.751	210	0.314	88	0.751	210	0.314
777	M	73	1.0	165	78	0.848	186	0.355	78	0.848	186	0.355
778	M	73	1.2	78	63	1.047	151	0.438	63	1.047	151	0.438
779	M	73	1.3	64	58	1.148	137	0.480	58	1.148	137	0.480
780	M	74	0.7	97	117	0.563	281	0.235	117	0.563	281	0.235
781	M	74	0.7	138	117	0.563	281	0.235	117	0.563	281	0.235
782	M	74	0.8	105	100	0.657	241	0.274	100	0.657	241	0.274
783	M	74	0.8	90	100	0.657	241	0.274	100	0.657	241	0.274
784	M	74	0.9	94	88	0.753	210	0.314	88	0.753	210	0.314
785	M	74	0.9	99	88	0.753	210	0.314	88	0.753	210	0.314
786	M	74	0.9	73	88	0.753	210	0.314	88	0.753	210	0.314
787	M	74	1.0	76	78	0.850	186	0.355	78	0.850	186	0.355
788	M	74	1.0	91	78	0.850	186	0.355	78	0.850	186	0.355
789	M	74	1.0	69	78	0.850	186	0.355	78	0.850	186	0.355
790	M	74	1.1	78	70	0.949	167	0.396	70	0.949	167	0.396
791	M	74	1.1	98	70	0.949	167	0.396	70	0.949	167	0.396

792	M	74	1.1	92	70	0.949	167	0.396	70	0.949	167	0.396
793	M	74	1.1	58	70	0.949	167	0.396	70	0.949	167	0.396
794	M	74	1.1	89	70	0.949	167	0.396	70	0.949	167	0.396
795	M	74	1.1	96	70	0.949	167	0.396	70	0.949	167	0.396
796	M	74	1.2	91	63	1.050	151	0.438	63	1.050	151	0.438
797	M	74	1.2	108	63	1.050	151	0.438	63	1.050	151	0.438
798	M	74	1.2	79	63	1.050	151	0.438	63	1.050	151	0.438
799	M	74	1.2	79	63	1.050	151	0.438	63	1.050	151	0.438
800	M	74	1.2	84	63	1.050	151	0.438	63	1.050	151	0.438
801	M	74	1.3	48	57	1.151	137	0.480	57	1.151	137	0.480
802	M	74	1.4	38	53	1.254	126	0.523	53	1.254	126	0.523
803	M	74	1.5	46	49	1.358	116	0.567	49	1.358	116	0.567
804	M	74	1.5	53	49	1.358	116	0.567	49	1.358	116	0.567
805	M	74	1.5	39	49	1.358	116	0.567	49	1.358	116	0.567
806	M	74	1.5	40	49	1.358	116	0.567	49	1.358	116	0.567
807	M	74	1.5	46	49	1.358	116	0.567	49	1.358	116	0.567
808	M	74	1.6	37	45	1.463	108	0.611	45	1.463	108	0.611
809	M	74	1.7	34	42	1.569	101	0.655	42	1.569	101	0.655
810	M	74	1.7	49	42	1.569	101	0.655	42	1.569	101	0.655
811	M	74	1.9	31	37	1.784	89	0.744	37	1.784	89	0.744
812	M	74	2.0	19	35	1.892	84	0.790	35	1.892	84	0.790
813	M	74	2.1	44	33	2.002	79	0.836	33	2.002	79	0.836
814	M	74	3.2	20	20	3.255	49	1.359	20	3.255	49	1.359
815	M	75	0.8	107	100	0.659	241	0.274	100	0.659	241	0.274
816	M	75	0.9	103	87	0.755	210	0.314	87	0.755	210	0.314
817	M	75	0.9	87	87	0.755	210	0.314	87	0.755	210	0.314
818	M	75	0.9	117	87	0.755	210	0.314	87	0.755	210	0.314
819	M	75	0.9	110	87	0.755	210	0.314	87	0.755	210	0.314
820	M	75	1.1	62	69	0.952	167	0.396	69	0.952	167	0.396
821	M	75	1.1	103	69	0.952	167	0.396	69	0.952	167	0.396
822	M	75	1.1	86	69	0.952	167	0.396	69	0.952	167	0.396
823	M	75	1.2	79	63	1.052	151	0.438	63	1.052	151	0.438
824	M	75	1.2	48	63	1.052	151	0.438	63	1.052	151	0.438
825	M	75	1.2	110	63	1.052	151	0.438	63	1.052	151	0.438
826	M	75	1.3	60	57	1.154	137	0.480	57	1.154	137	0.480
827	M	75	1.4	49	53	1.257	126	0.523	53	1.257	126	0.523
828	M	75	1.5	77	48	1.361	116	0.567	48	1.361	116	0.567
829	M	75	1.8	45	39	1.680	94	0.699	39	1.680	94	0.699
830	M	75	2.5	25	27	2.455	65	1.022	27	2.455	65	1.022
831	M	75	2.6	34	26	2.568	62	1.069	26	2.568	62	1.069
832	M	75	4.8	15	13	5.211	30	2.169	13	5.211	30	2.169
833	M	75	5.1	14	12	5.589	28	2.326	12	5.589	28	2.326

## Appendice C – Lo script in R impiegato per l’analisi dei dati

### NOTA

Lo script assume di trovare i dati nella cartella Documenti nel percorso C:\Documents and Settings\Administrator\Documenti\Statistica\R\eGFR\. Potete ovviamente cambiare il percorso modificando opportunamente la riga dello script con cui viene effettuata l’importazione dei dati.

```
#####
# INIZIO SCATTERPLOT GLOBALE #####
#####

# IMPORTA DATI MDRD
# la prima riga contiene i nomi delle variabili, il separatore è parametrizzabile
# notare / invece di \ su windows
mydata <- read.table("C:/Documents and
Settings/Administrator/Documenti/Statistica/R/eGFR/MDRD.csv", header=TRUE,
sep=";")

# Matrice di scatterplot, MDRD originale (fattori creatinina, età, sesso)
library(car)
scatterplot.matrix(~CreaS+CreaClea+eGFR+nCreaS|Sesso, reg.line=FALSE, smooth=FALSE,
span=0.5,
diagonal = "density", data=mydata, main="Matrice di scatterplot, MDRD originale")

windows()

# Matrice di scatterplot, solo fattori creatinina, sesso
library(car)
scatterplot.matrix(~CreaS+CreaClea+eGFRcs+nCreaScs|Sesso, reg.line=FALSE, smooth=FALSE,
span=0.5,
diagonal = "density", data=mydata, main="Matrice di scatterplot, solo fattori creatinina, sesso")

windows()

# Matrice di scatterplot, solo fattori creatinina, età
library(car)
scatterplot.matrix(~CreaS+CreaClea+eGFRce+nCreaSce|Sesso, reg.line=FALSE, smooth=FALSE,
span=0.5,
diagonal = "density", data=mydata, main="Matrice di scatterplot, solo fattori creatinina, età")

windows()

# Matrice di scatterplot, solo fattore creatinina
library(car)
scatterplot.matrix(~CreaS+CreaClea+eGFRc+nCreaSc|Sesso, reg.line=FALSE, smooth=FALSE,
span=0.5,
diagonal = "density", data=mydata, main="Matrice di scatterplot, solo fattore creatinina")

# FINE SCATTERPLOT GLOBALE #####
```

```

#####
# INIZIO SCATTERPLOT SELETTIVO#####
#####

# IMPORTA DATI MDRD con sesso, età, creatinina
# la prima riga contiene i nomi delle variabili, il separatore è parametrizzabile
# notare / invece di \ su windows
mydata <- read.table("C:/Documents and
Settings/Administrator/Documenti/Statistica/R/eGFR/MDRD.csv", header=TRUE,
sep=";")

# Scatterplot, senza retta e senza curva
library(car)
scatterplot.matrix(~CreaS+nCreaSc+nCreaSce+nCreaScs+nCreaS|Sesso, reg.line=FALSE,
smooth=FALSE, span=0.5,
diagonal = "density", data=mydata, main="Matrice di scatterplot per la creatinina")

windows()

# Scatterplot, senza retta e senza curva
library(car)
scatterplot.matrix(~eGFR+eGFRcs+eGFRce+eGFRc+CreaClea|Sesso, reg.line=FALSE,
smooth=FALSE, span=0.5,
diagonal = "density", data=mydata, main="Matrice di scatterplot per l'eGFR")

# FINE SCATTERPLOT SELETTIVO #####
#####

#####  

# INIZIO EVIDENZA NORMALIZZAZIONE MDRD SULLA CREATININA
#####  

#####

# IMPORTA DATI MDRD originale
# la prima riga contiene i nomi delle variabili, il separatore è parametrizzabile
# notare / invece di \ su windows
mydata <- read.table("C:/Documents and
Settings/Administrator/Documenti/Statistica/R/eGFR/MDRD.csv", header=TRUE,
sep=";")

par(mfrow=c(2,2))

# plot per creatinina nel siero misurata
library(sm)
attach(mydata)
# create value labels
Sesso.f <- factor(Sesso, levels= c("F","M"), labels = c("Donna", "Uomo"))
# plot densities
sm.density.compare(CreaS, Sesso, xlab="Creatinina misurata in mg/dL", ylab="Densità delle
osservazioni")
title(main="Distribuzione creatinina misurata")
# aggiunge la legenda mediante click del mouse

```

```

# posizionarsi dove la si desidera fare comparire
colfill<-c(2:(2+length(levels(Sesso.f))))
legend(locator(1), levels(Sesso.f), fill=colfill)

# plot per creatinina nel siero normalizzata
library(sm)
attach(mydata)
# create value labels
Sesso.f <- factor(Sesso, levels= c("F","M"), labels = c("Donna", "Uomo"))
# plot densities
sm.density.compare(nCreaS, Sesso, xlab="Creatinina normalizzata in mg/dL", ylab="Densità delle osservazioni")
title(main="Distribuzione creatinina normalizzata")
# aggiunge la legenda mediante click del mouse
# posizionarsi dove la si desidera fare comparire
colfill<-c(2:(2+length(levels(Sesso.f))))
legend(locator(1), levels(Sesso.f), fill=colfill)

# plot per creatinina clearance
library(sm)
attach(mydata)
# create value labels
Sesso.f <- factor(Sesso, levels= c("F","M"), labels = c("Donna", "Uomo"))
# plot densities
sm.density.compare(CreaClea, Sesso, xlab="Creatinina clearance in mL/min/1.73 m2",
ylab="Densità delle osservazioni")
title(main="Distribuzione creatinina clearance")
# aggiunge la legenda mediante click del mouse
# posizionarsi dove la si desidera fare comparire
colfill<-c(2:(2+length(levels(Sesso.f))))
legend(locator(1), levels(Sesso.f), fill=colfill)

# plot per eGFR
library(sm)
attach(mydata)
# create value labels
Sesso.f <- factor(Sesso, levels= c("F","M"), labels = c("Donna", "Uomo"))
# plot densities
sm.density.compare(eGFR, Sesso, xlab="eGFR in mL/min", ylab="Densità delle osservazioni")
title(main="Distribuzione eGFR")
# aggiunge la legenda mediante click del mouse
# posizionarsi dove la si desidera fare comparire
colfill<-c(2:(2+length(levels(Sesso.f))))
legend(locator(1), levels(Sesso.f), fill=colfill)

# FINE EVIDENZA NORMALIZZAZIONE MDRD SULLA CREATININA
#####
#####
```

#####
#####

```

#####
#####
```

#####
#####

```

# IMPORTA DATI MDRD originale
# la prima riga contiene i nomi delle variabili, il separatore è parametrizzabile
# notare / invece di \ su windows
mydata <- read.table("C:/Documents and
Settings/Administrator/Documenti/Statistica/R/eGFR/MDRD.csv", header=TRUE,
sep=";")

par(mfrow=c(2,2))

# traccia Boxplot con notch (incisura)
# per le incisure che non si sovrappongono la mediana è significativamente diversa
boxplot(CreaS~Sesso, data=mydata, main="Creatinina nel siero",
xlab="Sesso", ylab="mg/dL", notch=TRUE, col="green")

# per le incisure che non si sovrappongono la mediana è significativamente diversa
boxplot(nCreaS~Sesso, data=mydata, main="Creatinina normalizzata",
xlab="Sesso", ylab="mg/dL", notch=TRUE, col="green")

# per le incisure che non si sovrappongono la mediana è significativamente diversa
boxplot(CreaClea~Sesso, data=mydata, main="Creatinina clearance",
xlab="Sesso", ylab="mL/min", notch=TRUE, col="green") # traccia Boxplot con notch (incisura)

# per le incisure che non si sovrappongono la mediana è significativamente diversa
boxplot(eGFR~Sesso, data=mydata, main="eGFR",
xlab="Sesso", ylab="mL/min", notch=TRUE, col="green") # traccia Boxplot con notch (incisura)

# test U di Mann-Whitney per campioni indipendenti (test non parametrico)
attach(mydata)
wilcox.test(CreaS~Sesso)
wilcox.test(CreaClea~Sesso)
wilcox.test(eGFR~Sesso)
wilcox.test(nCreaS~Sesso)

# FINE CONFRONTO TRA MEDIANE M E F #####

```