

Doporučení České nefrologické společnosti a České společnosti klinické biochemie ČLS JEP k vyšetřování glomerulární filtrace

Autorský kolektiv: Zima Tomáš, Teplan Vladimír, Tesař Vladimír, Racek Jaroslav, Schück Otto, Janda Jan, Friedecký Bedřich, Kubiček Zdeněk, Kratochvíla Josef

Obsah

Obsah.....	1
Souhrn	2
1. Úvod	3
2. Metody vyšetření glomerulární filtrace	3
2.1 Metody měření GF se sběrem moči	3
2.2 Metody měření GF bez sběru moči	4
2.4. Výpočtové metody odhadu GF (eGF) na podkladě stanovení sérového kreatininu.....	5
3. Současný stav analytiky základních markerů ledvinových chorob	6
3.1. Stanovení kreatininu	6
3.2 Stanovení cystatinu C.....	8
4. Doporučený postup pro odhad GF pomocí vzorců MDRD v ČR	9
5. Doporučený postup pro odhad GF u dětí pomocí rovnice dle Schwartze	9
6. Vyšetření GF při změně funkce ledvin.....	10
6.1. Změny ve funkci ledvin ve stáří.....	10
6.2. Akutní poškození ledvin (AKI).....	10
6.3. Vyšetření u nemocných s chronickou renální insuficiencí (CHRI) - stadia 3 - 5 dle K/DOQI Guidelines	11
7. Seznam zkratk	12
8. Literatura	13

Souhrn

K základním metodám funkčního vyšetření ledvin patří **vyšetřování glomerulární filtrace (GF)**, kdy stupeň snížení GF slouží jak klasifikační marker stupně závažnosti poškození ledvin. V současné době užíváme ke stanovení GF **metod přímých** založených na principech stanovených Rehbergem či **metod výpočtových** vycházejících z hodnoty sérového kreatininu a dalších proměnných faktorů (věk, hmotnost, urea, albumin, pohlaví, rasa apod.). **Clearance inulinu** poskytuje nejpravdivější hodnotu GF, vyžaduje však přesné a metodicky poměrně náročné laboratorní vyšetření za standardních podmínek hydratace. **Stanovení koncentrace cystatinu C v séru** je užíváno i při rychlých změnách GF; pro výpočet GF z koncentrace cystatinu C v séru se používá **rovnice dle Grubba**.

Cílem všech **výpočtových metod odhadu glomerulární filtrace (eGF)** je provedení bez sběru moči. Přesný sběr moči představuje největší zdroj chyb při běžném stanovení. Další možnou chybou je nepřesné stanovení kreatininu, které je ovlivněno svalovou hmotou, nutricí a přítomností Jaffé pozitivních chromogenů (např. glukóza, kyselina askorbová, kyselina močová, acetacetát, pyruvát). K zajištění potřebné kvality výpočtu eGF je doporučeno, aby pro stanovení kreatininu byly používány metody, které jsou rekalibrovány na referenční metodu ID-MS. Tyto metody je možno užít jen za podmínek stabilizované plazmatické koncentrace kreatininu. Při náhlých změnách renální funkce jsou nepoužitelné. **Odhad clearance kreatininu (C_{kr}) dle Cockcrofta a Gaulta** je v odborné veřejnosti považován za **obsoletní**. V současné době je snaha o zavedení stanovení eGF pomocí **vzorců MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)**, které poskytují výsledky bližší skutečné hodnotě GF. Na základě současných poznatků je doporučeno pro odhad glomerulární filtrace používat zjednodušenou rovnici MDRD se čtyřmi proměnnými:

$$eGF = 547,1535 \cdot (S_{kr})^{-1,154} \cdot věk^{-0,203} \cdot 0,742 \text{ (ženy)} \cdot 1,21 \text{ (černá populace)} \quad [ml \cdot s^{-1} \cdot 1,73m^{-2}]$$

Při použití standardizované metody stanovení kreatininu, má rovnice modifikovaný tvar:

$$eGF = 515,3832 \cdot (stand S_{kr})^{-1,154} \cdot věk^{-0,203} \cdot 0,742 \text{ (ženy)} \cdot 1,21 \text{ (černá populace)} \quad [ml \cdot s^{-1} \cdot 1,73m^{-2}]$$

V obou výše uvedených rovnicích:

věk ... roky

S_{kr} ... koncentrace kreatininu v krevním séru v $\mu mol/l$

poslední 2 koeficienty se použijí pouze pro uvedené části populace

U vypočtených hodnot vyšších než $1,5 \text{ ml} \cdot s^{-1} \cdot 1,73m^{-2}$ se doporučuje uvádět hodnotu $\geq 1,5 \text{ ml} \cdot s^{-1} \cdot 1,73m^{-2}$ vzhledem k nepřesnosti rovnice v této oblasti. Hodnoty $1,0$ až $1,5 \text{ ml} \cdot s^{-1} \cdot 1,73m^{-2}$ je nutno individuálně hodnotit ve vztahu ke klinickému obrazu. Hodnota eGF dle MDRD nižší než $1,0$ je považována za hodnotu patologickou. Od 40 let věku života hodnota eGF klesá přibližně o $0,17 \text{ ml} \cdot s^{-1} \cdot 1,73m^{-2}$ na dekádu. Odhad GF pomocí vzorců MDRD se nedoporučuje používat u dětí a těhotných.

Pro odhad GF (eGF) **u dětí a mladistvých** je doporučeno používat **rovnici podle Schwartze**:

$$eGF = \frac{F \cdot \text{výška}}{S_{kr}} \quad [ml \cdot s^{-1} \cdot 1,73m^{-2}]$$

Kde je:

F ...faktor (viz kapitola 5)

výška ... cm

S_{kr} ... koncentrace kreatininu v krevním séru v $\mu mol/l$

Možné je též používat stanovení tzv. **maximální koncentrace sérového kreatininu pro jedince dané tělesné výšky**: $S_{kr(max)} = \text{výška}_{cm} \cdot 0,54$.

1. Úvod

Funkční vyšetření ledvin umožňuje posoudit, zda je funkce ledvin fyziologická či snížená a určit stupeň tohoto snížení. K základním metodám patří vyšetřování glomerulární filtrace (GF), kdy stupeň snížení GF slouží jako klasifikační marker stupně závažnosti poškození ledvin.

Glomerulární filtrace je (spolu s tubulární resorpcí a sekrecí) jedním ze základních mechanismů sloužících k udržení homeostázy vnitřního prostředí. Faktory rozhodující o filtraci v glomerulárních kapilárách jsou: rozsah kapilárního řečiště (velikost filtrační plochy), permeabilita kapilár a gradienty hydrostatických a onkotických tlaků přes kapilární stěnu. Z hlediska teorie výpočtu GF, hodnota filtrace v jednom glomerulu:

$$\text{SNGF} = K_i \cdot (P - \pi)$$

Kde je: K_i ... filtrační koeficient $K_i = k \cdot S$ (k je efektivní hydraulická permeabilita, S je velikost filtrační plochy)

P ... střední transkapilární hydraulický gradient

π ... střední diference onkotického tlaku

Celková GF je pak rovná násobku SNGF počtem glomerulů:

$$\text{GF} = N \cdot \text{SNGF}$$

V současné době užíváme ke stanovení GF **metod přímých** založených na principech stanovených Rehbergem či **metod výpočtových** vycházejících z hodnoty sérového kreatininu a dalších proměnných faktorů (věk, hmotnost, urea, albumin, pohlaví, rasa apod.).

2. Metody vyšetření glomerulární filtrace

2.1 Metody měření GF se sběrem moči

2.1.1. Renální clearance endogenního kreatininu (včetně korigované hodnoty)

Vzhledem k částečnému vylučování kreatininu tubulární sekrecí nadhodnocuje hodnotu GF. S klesající glomerulární filtrací podíl tubulární sekrece na vylučování kreatininu stoupá, což vede k progresivnímu nadhodnocení GF při jejím zhoršování.

Renální clearance kreatininu se určuje na podkladě měření močového vylučování kreatininu ($U_{kr} \cdot V$) ve sledovaném období a sérové koncentrace kreatininu S_{kr} ($\mu\text{mol/l}$). Výpočet se provádí dle vzorce:

$$C_{kr} = \frac{U_{kr} \cdot V}{S_{kr}}$$

Kde je: U_{kr} ... koncentrace kreatininu v moči v $\mu\text{mol/l}$

V ... značí objem moči vytvořený ve sledované časové jednotce v ml/s

S_{kr} ... je koncentrace kreatininu v krevním séru v $\mu\text{mol/l}$

Hodnota C_{kr} poskytuje lepší představu o GF než odhad na základě S_{kr} , protože tato veličina není ovlivněna extrarenálními faktory působícími na hodnotu S_{kr} . Jde o extrarenální vylučování kreatininu (především střevem u jedinců v pokročilejším stadiu CKD (chronic kidney disease), změny distribučního prostoru kreatininu (zvláště u jedinců s velkými otoky), a zejména rozdíly v objemu svalové hmoty, event. i příjmu masa. Produkce kreatininu závisí též na funkci jater. V játrech je tvořen kreatin, který je uvolňován do cirkulace, vychytáván ve svalích, kde je neenzymaticky přeměněn na kreatinin. Hodnoty C_{kr} se přepočítávají na ideální tělesný povrch ($1,73 \text{ m}^2$).

Jak je zřejmé ze vzorce pro výpočet C_{kr} , je pro stanovení této veličiny nutný přesný sběr moči. Tato okolnost je v denní praxi často velkým problémem a chyby v nepřesném sběru moči znemožňují posoudit přesně C_{kr} . To je jedním z hlavních důvodů, proč řada kliniků raději volí odhad GF na podkladě hodnocení S_{kr} nebo užije výpočtové metody.

U zdravého dospělého člověka C_{kr} pouze lehce přesahuje GF (o 10 až 20 %) v důsledku nevelké tubulární sekrece kreatininu v proximálním tubulu. U jedinců s chronickým renálním onemocněním (CKD 4 až 5) se tubulární sekrece kreatininu relativně zvyšuje (vzhledem k velmi snížené glomerulární filtraci) a v konečných stádiích chronického selhání ledvin může C_{kr} přesahovat GF o 100 i více procent.

2.1.2. Clearance inulinu

Poskytuje nejpravdivější hodnotu GF (inulin se v glomerulech volně filtruje, při průchodu tubuly se jeho množství nemění), vyžaduje však přesné a metodicky poměrně náročné laboratorní vyšetření za standardních podmínek hydratace.

Měření renální clearance inulinu je založeno na principu přesného měření vyloučeného množství inulinu do moči za časovou jednotku za podmínek stabilizované plasmatické koncentrace. Je nutný přesný sběr moči.

2.2. Metody měření GF bez sběru moči

2.2.1 Koncentrace cystatinu C v séru

Je užívána i při rychlých změnách GF (nejlepší korelace s GF je do úrovně lehčího poškození tubulární funkce).

Cystatin C je polypeptid, který patří do velké rodiny inhibitorů cysteinových proteáz. Tato látka je vytvářena všemi jadernými buňkami, volně prochází glomerulární membránou a je zachycována tubulárními buňkami. Molekuly cystatinu C, které pronikly do nitra tubulárních buněk, však jsou v jejich nitru metabolizovány, takže do peritubulární extracelulární tekutiny žádný cystatin C nepřechází. Výsledkem toho je, že očišťování extracelulární tekutiny od cystatinu C je přímo úměrné GF.

Pro výpočet GF z koncentrace cystatinu C v séru se používá **rovnice dle Grubba**:

$$GF = 1,4115 \cdot S_{\text{cyst}}^{-1,680} \cdot F \quad [\text{ml} \cdot \text{s}^{-1} \cdot 1,73 \text{m}^{-2}]$$

Kde je: S_{cyst} ... koncentrace cystatinu C v séru v mg/l

F ... koeficient (děti do 14 let $F = 1,384$; muži $F = 1$; ženy $F = 0,948$)

Tento výpočet je vhodné používat pro pacienty s $GF > 0,3 \text{ ml/s}$.

Sérové koncentrace cystatinu C (S_{cyst}) jsou v průběhu 24 hod téměř konstantní. Výpočet GF pomocí koncentrace cystatinu C v séru nelze použít při podávání glukokortikoidů (zvyšují koncentraci cystatinu C v závislosti na dávce), u pacientů s nekompenzovanou hypertyreózou (zvýšení cystatinu C) či hypotyreózou (snížení cystatinu C), u pacientů s progresí melanomu, lymfoproliferativních procesů a kolorektálního karcinomu (zvýšení cystatinu C). Řada prací nasvědčuje tomu, že sérové hladiny cystatinu C se zvyšují při malém poklesu GF dříve než S_{kr} , a proto je tato látka považována za citlivější indikátor mírného poklesu GF. Za normálních okolností se tedy veškerý profiltrovaný cystatin zpětně vstřebává, jeho nález v definitivní moči ukazuje na tubulopatii. V pediatrii lze stanovením cystatinu C v krvi plodu posoudit funkci jeho ledvin, cystatin C totiž oproti kreatininu neprochází fetoplacentární bariérou (krev plodu je možno získat kordocentézou při amnioskopii). Výhodou stanovení cystatinu C u dětí je nezávislost jeho hladiny na věku resp. tělesné výšce, což je zásadní rozdíl proti hladině sérového kreatininu, která je u dětí významně závislá na tělesné výšce.

2.2.2. Koncentrace kreatininu v séru

Hodnota sérového kreatininu je samotná nepřesně prediktivní. Významné je její užití ve výpočtových vzorcích pro stanovení GF či C_{kr} . Je ovlivněna množstvím svalové hmoty (rozdíl hodnot u mužů, žen a dětí, ale též s ohledem na věk, když ve stáří svalové hmoty ubývá) a příjmem proteinů a aminokyselin.

Stanovení kreatininu se provádí nejčastěji dvěma základními metodami:

- 1) Stanovením kreatininu jako chromogenu tzv. Jaffého reakcí (popsána v roce 1886) – reakcí kyseliny pikrové v alkalickém prostředí vzniká oranžový komplex, který však není specifický pouze pro kreatinin; s kyselinou pikrovou reaguje také glukóza, kyselina močová, askorbát, acetacetát, pyruvát, ale i léky zvyšují sérový kreatinin – např. cefalosporiny, trimetoprim, cimetidin.
- 2) Enzymové stanovení kreatininu, které je specifičtější, avšak nákladnější. Referenční metodou stanovení kreatininu je hmotnostní spektrometrie s izotopovou dilucí. Byly vytvořeny referenční materiály, od kterých se odvozují komerční soupravy pro stanovení kreatininu, které mají eliminovat nízkou specifčnost stanovení, avšak jejich uvedení na trh od většiny výrobců se očekává v průběhu dvou let.

Posouzení GF na podkladě S_{kr} vychází ze zjištění, že mezi GF a S_{kr} je významná hyperbolická závislost. S klesající GF stoupá S_{kr} . Vzhledem k tomu, že závislost je hyperbolická (nikoli lineární), je vzestup S_{kr} při poklesu GF z hodnot normálních k hodnotám středně sníženým relativně malý, a proto i významný pokles GF může uniknout rozpoznání na podkladě pouhého sledování S_{kr} . Zvláště je toto důležité u pacientů se svalovou atrofií, malnutricí a závažnějším jaterním postižením.

Podrobnější statistická analýza této závislosti prokazuje, že citlivost S_{kr} rozpoznat pokles GF pod dolní hranici normy se pohybuje okolo 60 %. Naproti tomu zvýšení S_{kr} nad horní hranici normy u jedinců s normální hodnotou GF je relativně málo časté; specifčnost je tedy vysoká a přesahuje 90 %. Hodnota S_{kr} není dostatečně validní pro určení GF, avšak slouží k základnímu nefrologickému vyšetření a vysoké hodnoty spolurozhodují o zahájení dialyzační léčby.

2.3 Izotopové metody vyšetření GF - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ – DTPA (diethyltriaminopentaoctová kyselina), ^{51}Cr – EDTA (ethyldiaminotetraoctová kyselina), ^{125}I – thalamat

Radionuklidové metody používané k vyšetření renálních funkcí umožňují posoudit vylučování izotopem značených látek z organismu ledvinami. Rychlost poklesu aktivity v plazmě je dána velikostí GF, resp. tubulární sekrece. Při dynamické scintigrafii je také možno posoudit odděleně funkci pravé a levé ledviny.

Použitá látka značená izotopem je jednorázově intravenózně aplikována s přesně známým podaným množstvím a ve stanovených časových intervalech je sledován pokles plazmatické koncentrace, který se děje exponenciálně.

Na základě podaného množství a rychlosti poklesu plazmatické koncentrace je vypočítána plazmatická clearance, která je pro látky vylučované z organismu pouze glomerulární filtrací identická s její renální clearancí. Změřením clearance $^{51}\text{Cr-EDTA}$, popř. $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ je určena hodnota glomerulární filtrace (GF), Vyhodnocením clearance $^{125}\text{I-OIH}$ nebo $^{131}\text{I-OIH}$ (orthoiodhippuran) je možno kvantifikovat efektivní průtok plazmy ledvinami (ERPF). Pokud se provádějí paralelně vyšetření stanovující GF a ERPF je možno výpočtem GF/ERPF získat další důležitou veličinu - **filtrační frakci**. Ta se za normálních okolností pohybuje od 18 do 22 %.

Parametry celkové ledvinové funkce je možno stanovit vzorkovými metodami i při dynamické scintigrafii ledvin pomocí $^{99\text{m}}\text{Tc-MAG3}$ nebo $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$. Pro clearance $^{99\text{m}}\text{Tc-MAG3}$ je nejčastěji používán anglický termín tubular extraction rate (TER). Stanovení GF pomocí metod založených na udržování konstantní koncentrace látky v plazmě kontinuální infuzí se současným přesným sběrem moči je nejpřesnější, avšak tento postup je pro svou komplikovanost nevhodný pro každodenní lékařskou praxi, a proto je většinou nahrazován měřením kreatininové clearance či výpočtovými metodami.

2.4. Výpočtové metody odhadu GF (eGF) na podkladě stanovení sérového kreatininu

Cílem všech výpočtových vzorců je odhad glomerulární filtrace bez sběru moči. Přesný sběr moči představuje největší zdroj chyb při běžném stanovení. Další možnou chybou je nepřesné stanovení kreatininu. **Obecně platí, že malá chyba ve stanovení koncentrace kreatininu se projeví velkou chybou odhadu GF.**

V současné době je velmi diskutováno stanovení kreatininu s cílem eliminovat interference stanovení. Výpočtové metody odhadu GF (eGF), které vycházejí ze stanovení sérového kreatininu jsou ovlivněny svalovou hmotou, nutricí a přítomností Jaffé pozitivních chromogenů (např. glukóza, kyselina askorbová, kyselina močová, acetacetát, pyruvát).

Výpočtové metody pro eGF vycházející ze stanovení sérového kreatininu je možno užít jen za podmínek stabilizované plazmatické koncentrace kreatininu. Při náhlých změnách renální funkce jsou nepoužitelné.

2.4.1. Odhad clearance kreatininu (C_{kr}) dle Cockcrofta a Gaulta

V praxi se jedná o často užívanou metodu eGF (jedná se však o odhad clearance endogenního kreatininu C_{kr}) na podkladě vzorce, který vytvořili Cockcroft a Gault. Jejich vzorec, upravený pro SI jednotky, je následující:

$$C_{kr} = \frac{(140 - \text{věk}) \cdot \text{hmotnost}}{48,9 \cdot S_{kr}} \cdot 0,85 \text{ (ženy) } [\text{ml} \cdot \text{s}^{-1} \cdot 1,73 \text{m}^{-2}]$$

Kde je: věk ... roky
hmotnost ... tělesná hmotnost v kg
 S_{kr} ... koncentrace kreatininu v krevním séru v $\mu\text{mol/l}$
poslední člen rovnice je faktor, který se použije pouze pro ženy

Hodnoty C_{kr} takto vypočítané korelují s hodnotami C_{kr} změřenými na podkladě přesného sběru moči. Při přesném měření hodnot GF zvláště u jedinců s vysokou tělesnou hmotností a vyšších věkových kategorií však byly zaznamenány větší rozptyly hodnot.

Nicméně v praxi se metoda predikce C_{kr} dle Cockcrofta a Gaulta dosud běžně užívá, i když v odborné veřejnosti je považována za **obsoletní**. V současné době je snaha o zavedení stanovení eGF pomocí vzorců MDRD, které poskytují výsledky bližší skutečné hodnotě GF.

2.4.2. Odhad GF (eGF) pomocí vzorců MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)

V posledních letech se celosvětově nejvíce doporučuje používat pro eGF metodu, která byla vypracována na podkladě velké multicentrické studie, která sledovala vliv příjmu bílkovin v potravě na rychlost progresu chronických renálních onemocnění. Tato studie se označuje MDRD. Na podkladě této studie, kterou vedl Levey a spol., byl krokovou multivariátní regresní analýzou odvozen následující vzorec, který při použití jednotek SI má následující tvar:

MDRD_{SI}:

$\text{eGF} = 2,83 \cdot (S_{\text{kr}} \cdot 0,0113)^{-0,999} \cdot \text{věk}^{-0,176} \cdot (S_{\text{urea}} \cdot 2,8)^{-0,170} \cdot (S_{\text{alb}} \cdot 0,1)^{0,318} \cdot 0,762 \text{ (ženy) } \cdot 1,18 \text{ (černá populace)}$	[ml.s ⁻¹ .1,73m ⁻²]
jednoduchou úpravou dostaneme:	
$\text{eGF} = 100,6339 \cdot S_{\text{kr}}^{-0,999} \cdot \text{věk}^{-0,176} \cdot S_{\text{urea}}^{-0,170} \cdot S_{\text{alb}}^{0,318} \cdot 0,762 \text{ (ženy) } \cdot 1,18 \text{ (černá populace)}$	

Kde je: věk ... roky
 S_{kr} ... koncentrace kreatininu v krevním séru v $\mu\text{mol/l}$
 S_{urea} ... koncentrace močoviny v krevním séru v mmol/l
 S_{alb} ... koncentrace albuminu v krevním séru v g/l

V současnosti se stále studuje, jak dalece takto vypočítaná eGF odpovídá referenční hodnotě přesně změřené GF za různých patologických stavů.

V nynější době je mezinárodně doporučováno používat zjednodušenou rovnici MDRD se čtyřmi členy:

$\text{eGF} = 3,1 \cdot (S_{kr} \cdot 0,0113)^{-1,154} \cdot \text{věk}^{-0,203} \cdot 0,742 \text{ (ženy)} \cdot 1,21 \text{ (černá populace)}$	
jednoduchou úpravou dostaneme:	$[\text{ml.s}^{-1} \cdot 1,73\text{m}^{-2}]$
$\text{eGF} = 547,1535 \cdot S_{kr}^{-1,154} \cdot \text{věk}^{-0,203} \cdot 0,742 \text{ (ženy)} \cdot 1,21 \text{ (černá populace)}$	

V souvislosti se zaváděním standardizované metody stanovení kreatininu, kdy metoda je návazná na mezinárodní standard a použití metody stanovení ID-MS z roku 2005, je rovnice modifikována a platí pouze při stanovení kreatininu standardizovanou metodou:

$\text{eGF} = 2,92 \cdot (\text{stand } S_{kr} \cdot 0,0113)^{-1,154} \cdot \text{věk}^{-0,203} \cdot 0,742 \text{ (ženy)} \cdot 1,21 \text{ (černá populace)}$	
jednoduchou úpravou dostaneme:	$[\text{ml.s}^{-1} \cdot 1,73\text{m}^{-2}]$
$\text{eGF} = 515,3832 \cdot (\text{stand } S_{kr})^{-1,154} \cdot \text{věk}^{-0,203} \cdot 0,742 \text{ (ženy)} \cdot 1,21 \text{ (černá populace)}$	

U vypočtených hodnot vyšších než $1,5 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73\text{m}^{-2}$ se doporučuje uvádět hodnotu $\geq 1,5 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73\text{m}^{-2}$ vzhledem k nepřesnosti rovnice v této oblasti. Hodnoty $1,0$ až $1,5 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73\text{m}^{-2}$ je nutno individuálně hodnotit ve vztahu ke klinickému obrazu. Hodnota eGF dle MDRD nižší než $1,0 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73\text{m}^{-2}$ je považována za hodnotu patologickou. Od 40 let věku života hodnota eGF klesá přibližně o $0,17 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73\text{m}^{-2}$ na dekádu.

Odhad GF pomocí vzorců MDRD není vhodné používat u dětí a těhotných.

Tato metoda poskytuje přesnější eGF než metoda Cockcroftova a Gaultova, avšak nemůže nahradit přesné změření GF např. na podkladě clearance inulinu. Obecně je eGF pomocí rovnice MDRD doporučován jako základní metoda. Doporučuje se, aby laboratoře při stanovení koncentrace kreatininu v séru uváděly automaticky tuto hodnotu pouze u stabilizovaných pacientů. Tento výpočet u nestabilizovaných pacientů poskytuje nesprávné hodnoty, a proto se tento výpočet nedoporučuje provádět.

3. Současný stav analytiky základních markerů ledvinových chorob

3.1. Stanovení kreatininu

Kreatinin je určen zejména k výpočtu hodnoty eGF podle vzorce MDRD.

Mezi spolehlivostí stanovení sérového kreatininu a hodnot eGF je velmi úzké propojení, protože hodnota eGF je v podstatě regulací hodnoty sérového kreatininu na věk a pohlaví pacienta. Data o věku a pohlaví lze získat s prakticky nulovou nejistotou, takže odhad nejistoty hodnoty eGF je dán pouze odhadem kombinované nejistoty měření sérového kreatininu. Srovnatelné výsledky eGF lze získat pouze na podkladě srovnatelných výsledků měření sérového kreatininu, tedy metrologicky návazných výsledků měření sérového kreatininu.

Rekalibrace

Její potřeba byla vyvolána úsilím o zlepšení diagnostiky chronických ledvinových chorob. Nosnou myšlenkou byla aplikace vypočtené hodnoty eGF jako rozhodujícího diagnostického ukazatele této choroby.

Zásadní překážkou srovnatelnosti vypočtených hodnot eGF je nízká mezilaboratorní srovnatelnost hodnot sérového kreatininu. Prostředkem k nápravě byla rekalibrace měření, zajištěná metrologickou návazností rutinních laboratorních měření na metrologickou referenci. Ta je představována referenční metodou ID-LC-MS a certifikovaným referenčním materiálem NIST SRM 967 (USA).

Systematická chyba (bias) měření sérového kreatininu

Hlavní příčinou závažných systematických chyb je nespecifičnost zatím nejčastěji používané metody stanovení založené na Jaffého reakci. Velikost systematické chyby se významně mění v závislosti na koncentraci analytu. Vzorky s koncentrací nižší, než 130 $\mu\text{mol/l}$ jsou stanovovány s příliš vysokou hodnotou pozitivního bias. Falešně vyšší hodnoty pak vedou k falešně sníženým hodnotám eGF. Přítomnost významné systematické pozitivní chyby byla opakovaně potvrzována výsledky velkých mezinárodních studií i výsledky dosahovanými dlouhodobě v programech externího hodnocení kvality (EHK). Ukázky dat, vybraných z těchto studií a výsledků EHK, odpovídajících Jaffého metodě, jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1. Závislost velikosti systematické chyby měření sérového kreatininu na jeho koncentraci:

<i>Referenční hodnota [$\mu\text{mol/l}$]</i>	<i>Bias [%]</i>	<i>Studie</i>
74,6	14	IMEP 17 (EU 2002)
79,6	-7 až +37	CAP 2004 (USA)
94,5	14	RfB DGKL (SRN)
94,5	16	SEKK
118	14	SEKK
169	1,0	IMEP 17 (EU 2002)

Stav pravdivosti měření sérového kreatininu testovacími soupravami globálních výrobců

Stav pravdivosti byl studován v roce 2007 a publikován v roce 2008 pracovní skupinou IFCC. Výsledky jsou shrnuté v tabulce 2. K testování byly použity tři směsi lidských krevních sér neobsahujících aditiva (a nelyofilizovaných). Předmětem testování byly testovací soupravy všech významných výrobců diagnostik, vyskytující se na trhu.

Tabulka 2. Pravdivost měření kreatininu v séru:

<i>Referenční metoda ID-LC-MS [$\mu\text{mol/l}$]</i>	<i>Interval hodnot bias [%]</i>	
	<i>Jaffé</i>	<i>Enzymaticky</i>
75,9	+12 až +23	+0,5
153,4	-7,8 až +9,8	< 0,1
304,9	-12 až +3,7	+1,4

Výsledky potvrzují, že ani v roce 2007 nebylo dosaženo při použití Jaffého metody stanovení kreatininu významného analytického pokroku. Výsledky měření jsou zatíženy systematickou chybou závislou na koncentraci kreatininu. V oblasti koncentrací menších než zhruba 130 $\mu\text{mol/l}$ pozitivní, ve vyšších koncentracích negativní. Dále výsledky ukazují, že hodnota bias je velmi závislá na kitu, kterým se provádí rutinní měření. Podstatná jsou data, ukazující že proporcionální systematická chyba měření sérového kreatininu se nevyskytuje při použití enzymatických fotometrických metod.

Vliv celkové chyby měření kreatininu na vypočtenou hodnotu eGF

Při použití doporučené čtyřparametrické rovnice MDRD k výpočtu eGF demonstrujeme vliv celkové chyby měření (kombinace přesnosti a bias) na příkladu tří virtuálních pacientů s hodnotou sérového kreatininu 120 $\mu\text{mol/l}$ a věku 20, 50 a 60 let. Předpokládáme-li například celkovou chybu $\pm 15\%$, zahrnuje uvažovaná hodnota 120 $\mu\text{mol/l}$ fakticky interval hodnot 102 až 138 $\mu\text{mol/l}$ kreatininu. Pro pacienta ve věku 20 let tomu odpovídá interval hodnot eGF 0,95 až 1,35. Pro pacienta ve věku 50 let je tento interval eGF 0,79 až 1,12 a pro věk 60 let je pak interval eGF 0,76 až 1,08. Je jasné, že chyba měření sérového kreatininu má od určité velikosti fatální vliv na hodnotu eGF a výrazně snižuje a mění její výpovědní cenu.

Doporučení IFCC k zlepšení kvality (snížení nejistoty) hodnot výpočtu eGF

Doporučená hodnota přesnosti měření $\text{CV} \leq 2,2\%$ je blízká odhadu potřebné přesnosti z biologické variability - proměnlivosti (2,7 %).

Doporučená hodnota bias pro interval koncentrací 80 až 133 $\mu\text{mol/l}$ je 4,4 $\mu\text{mol/l}$. To odpovídá hodnotě $b = 5,5\%$ (pro 80 $\mu\text{mol/l}$) a $b = 3,3\%$ (pro 133 $\mu\text{mol/l}$).

Za těchto podmínek nepřesáhne odhad nejistoty výpočtu eGF hodnotu 10 % ($u_c < 10\%$).

K zajištění potřebné kvality výpočtu eGF je striktně doporučeno, aby byly diagnostické kity ke stanovení sérového kreatininu důsledně rekalibrovány na referenční metodu ID-MS. V pracovním návodu diagnostika pro stanovení sérového kreatininu musí být provedení rekalibrace explicitně uvedeno.

Vědecká skupina IFCC navrhuje k zajištění tohoto zlepšení výsledků výpočtu eGF nahradit silně nespecifickou a problematickou Jaffého metodu enzymatickou fotometrickou metodou. Výsledky v tabulkách 1 a 2 ukazují, že k tomuto radikálnímu kroku jsou velmi dobré důvody.

Referenční intervaly sérového kreatininu

Ke stanovení jejich hodnot byla použita metaanalytická studie (Ceriotti a spol. 2008).

Byly vyhodnoceny údaje databáze Medline za posledních dvacet let. Autoři vybrali z velkého počtu dat jen ty studie, které měly exaktně definované soubory referenčních jedinců a které používaly metody s prokázanou návazností na referenční metodu ID- LC(GC)-MS

Hodnoty byly určeny pro věk 18 let až 64 let:

Muži: 64 (63 - 66) až 104 (99 - 107) $\mu\text{mol/l}$

Ženy: 49 (46 - 55) až 90 (83 - 103) $\mu\text{mol/l}$

Hodnoty v závorkách představují 90% intervaly spolehlivosti referenčních mezí určené z 2,5 a 97,5 percentilu.

Obecná doporučení

1. Používat rekalibrované metody měření s metrologickou návazností na referenční metodu ID-MS a certifikovaný referenční materiál NIST SRM 967.
2. Používat k výpočtu eGF čtyřparametrickou rovnici MDRD.
3. Vydávat výsledky hodnot eGF při každém měření sérového kreatininu.

3.2 Stanovení cystatinu C

Metody a diagnostika

Testovací soupravy a analytické systémy Siemens jsou založeny na metodě PENIA (particle enhanced immunonephelometry). Metodu PENIA lze aplikovat na přístrojích BNA 100 (Siemens, dříve Dade-Behring) a Image (Beckman Coulter).

Testovací soupravy a analytické systémy Dako a Gentian jsou založeny na metodě PETIA (particle enhanced immunoturbidimetry). Metodu PETIA lze aplikovat na běžných typech automatických analyzátorů, metoda PETIA Gentian je určena pro automatické analyzátoři Roche Modular a Abbott Architect.

Metody používají rozdílných polyklonálních protilátek a zejména pak rozdílných kalibrátorů. Metoda PENIA používá ke kalibraci purifikovaného cystatinu C, izolovaného z lidské moče. Metody PETIA používají rekombinantního lidského cystatinu C.

Přesnost

Při měření koncentrací kolem 1 mg/l se hodnota CV(%) pohybuje mezi 3 až 5,6 %. Při měření koncentrací v intervalu 2 až 3 mg/l je hodnota CV = 1,1 až 3,5 %.

Srovnatelnost

Dako a Gentian vykazují statisticky shodné výsledky do koncentrace 2,5 mg/l. Pak už není metoda Dako lineární. V této oblasti koncentrací, důležité pro případný výpočet eGF, poskytuje metoda PENIA Siemens nižší výsledky, než obě metody PETIA.

Proto musí být k výpočtu eGF použito v závislosti na metodě různých rovnic. Vyšší úroveň srovnatelnosti je podmíněna dokončením certifikovaného referenčního materiálu, který bude používán k odvození hodnot pracovních kalibrátorů u všech metod (metrologická návaznost výsledků měření).

Výpočet eGF z hodnot cystatinu C

Pro metodu PETIA (Grubbova rovnice):

$$\text{eGF} = 1,412 \cdot S_{\text{cyst}}^{-1,68} \quad [\text{ml.s}^{-1}.1,73\text{m}^{-2}]$$

Grubbova rovnice je použitelná pro metody PETIA do koncentrace 2,5 mg/l.

Pro metodu PENIA (Leveyova rovnice):

$$\text{eGF} = 1,278 \cdot S_{\text{cyst}}^{-1,19} \quad [\text{ml.s}^{-1}.1,73\text{m}^{-2}]$$

Kde je v obou rovnicích: S_{cyst} ... koncentrace cystatinu v krevním séru v mg/l

4. Doporučený postup pro odhad GF pomocí vzorců MDRD v ČR

Na základě současných poznatků Česká nefrologická společnost a Česká společnost klinické biochemie ČLS JEP doporučují pro výpočet odhadu glomerulární filtrace používat (výše v textu uvedenou a vysvětlenou) zjednodušenou rovnici MDRD se čtyřmi členy:

$eGF = 547,1535 \cdot S_{kr}^{-1,154} \cdot věk^{-0,203} \cdot 0,742 \text{ (ženy)} \cdot 1,21 \text{ (černá populace)}$	
Při použití standardizované metody stanovení kreatininu, má rovnice modifikovaný tvar:	$[ml.s^{-1}.1,73m^{-2}]$
$eGF = 515,3832 \cdot (stand S_{kr})^{-1,154} \cdot věk^{-0,203} \cdot 0,742 \text{ (ženy)} \cdot 1,21 \text{ (černá populace)}$	

U vypočtených hodnot vyšších než $1,5 ml.s^{-1}.1,73m^{-2}$ se doporučuje uvádět hodnotu $\geq 1,5 ml.s^{-1}.1,73m^{-2}$ vzhledem k nepřesnosti rovnice v této oblasti. Hodnoty $1,0$ až $1,5 ml.s^{-1}.1,73m^{-2}$ je nutno individuálně hodnotit ve vztahu ke klinickému obrazu. Hodnota eGF dle MDRD nižší než $1,0 ml.s^{-1}.1,73m^{-2}$ je považována za hodnotu patologickou. Od 40 let věku života hodnota eGF klesá přibližně o $0,17 ml.s^{-1}.1,73m^{-2}$ na dekádu.

Odhad GF pomocí vzorců MDRD se nedoporučuje používat u dětí a těhotných.

5. Doporučený postup pro odhad GF u dětí pomocí rovnice dle Schwartz

Na základě současných poznatků Česká pediatrická společnost, Česká nefrologická společnost a Česká společnost klinické biochemie ČLS JEP doporučují pro výpočet odhadu glomerulární filtrace u dětí používat rovnici podle Schwartz, kterou je možné použít do 18 let věku:

$$eGF = \frac{F \cdot \text{výška}}{S_{kr}} \quad [ml.s^{-1}.1,73m^{-2}]$$

Kde je:

F ...faktor dle následující tabulky:

Podmínka	Faktor F
věk do 1 roku	0,663 0,487 u předčasně narozených
dívky, věk od 1 do 18 let	0,810
chlapci, věk od 1 do 12 let	0,810
chlapci, věk od 12 do 18 let	0,959

výška ... cm

S_{kr} ...koncentrace kreatininu v krevním séru v $\mu mol/l$

Z praktického hlediska se u dětí a dorostu běžně používá stanovení tzv. **maximální koncentrace sérového kreatininu pro jedince dané tělesné výšky** $S_{kr}(max)$ - to je poslední ještě normální hladina sérového kreatininu při dolní hranici glomerulární filtrace (což je $1,5 ml.s^{-1}.1,73m^{-2}$):

$$S_{kr}(max) = v_{cm} \cdot 0,54 \quad [\mu mol/l]$$

Vychází se ze Schwartzova vzorce a za eGF se dosazuje hodnota poslední ještě normální hodnota $eGF = 1,5 ml.s^{-1}.1,73m^{-2}$ resp. $90 ml.min^{-1}.1,73m^{-2}$.

Pro orientační odhad hladiny sérového kreatininu má znalost $S_{kr}(max)$ značný praktický význam, např. u tříletého dítěte s výškou 100 cm je maximální hodnota S_{kr} pouze $54 \mu mol/l$, u dítěte dvouletého s výškou 86 cm ale pouze $46,5 \mu mol/l$!

6. Vyšetření GF při změně funkce ledvin

Vyšetření glomerulární filtrace je relativně snadné a přesné za standardních podmínek. V klinické praxi se však stále více setkáváme s nutností určit hodnotu GF za změněných podmínek. Zde uvádíme základní definice chronického poškození ledvin a jeho stádia.

Definice chronického poškození ledvin podle doporučení National Kidney Foundation (K/DOQI) z roku 2002:

1. Strukturální nebo funkční postižení ledvin trvající déle než 3 měsíce s poklesem nebo bez poklesu GF.
2. $GF < 1,0 \text{ ml.s}^{-1}.1,73\text{m}^{-2}$ déle než 3 měsíce s nebo bez postižení ledvin.

Stupně chronického poškození ledvin podle doporučení National Kidney Foundation (K/DOQI) z roku 2002:

Stupeň	Klinický popis	GF [$\text{ml.s}^{-1}.1,73\text{m}^{-2}$]
1	normální GF, ale známky poškození ledvin	$\geq 1,5$
2	mírné CHRI	1 až 1,49
3	střední CHRI	0,50 až 0,99
4	těžké CHRI	0,25 až 0,49
5	konečné stádium CHRI, léčba selhání funkce ledvin	$< 0,25$

6.1. Změny ve funkci ledvin ve stáří

Od 40 let věku nastává pozvolný pokles GF (přibližně o $0,17 \text{ ml.s}^{-1}.1,73\text{m}^{-2}$ za dekádu života) která ve věku 80 až 90 let dosahuje přibližně poloviční hodnoty proti jedincům mezi 20 a 30 roky. Tento pokles GF je zřejmě důsledkem poklesu průtoku plazmy a krve ledvinou. Vedle neschopnosti ledvin starších jedinců vytvářet dostatečně hypertonickou moč je nutno přihlídnout k další důležité skutečnosti, že totiž nejsou schopni dostatečně rychle vyloučit podanou vodní nálož.

6.2. Akutní poškození ledvin (AKI)

Akutní poškození ledvinné tkáně se vyvíjí hodiny až dny a časnou diagnostikou a účinnou léčbou můžeme tíži poškození významně ovlivnit. Naprostá většina nemocných je nyní hospitalizována na jednotkách intenzivní péče či anesteziologicko-resuscitačních odděleních, která umožňují přesnou monitoraci stavu nemocných včetně biochemických parametrů a měření hodinové diurézy. To umožnilo vypracovat nová kritéria pro hodnocení poškození funkce ledvin a místo označení akutní selhání ledvin (ASL) je nově užíván termín **acute kidney injury (AKI), akutní poškození ledvin**. Vzhledem k obtížnosti přesného měření glomerulární filtrace byly vybrány pro základní laboratorní charakteristiku definující stádia poškození ledvin hodnoty **sérového kreatininu a diurézy**. Stádia poškození ledvin jsou rozdělena dle **RIFLE kritérií** a **AKI** dále dle tíže poškození do **3 stádií**. Kritéria RIFLE a stádia akutního poškození ledvin dle nové klasifikace jsou v přehledu uvedena v tabulce 3.

Tabulka 3. Kritéria RIFLE a stádia akutního poškození ledvin dle nové klasifikace:

RIFLE	S_{kr} ... kreatinin v séru [$\mu\text{mol/l}$] GF ... glomerulární filtrace [ml/s]	Diuréza [$\text{ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$]	AKI stádia
Riziko (Risk)	$S_{kr} > \text{o } 50 \% (1,5\text{x})$ $GF < \text{o } 25 \%$ v průběhu 1 až 7 dní	oligurie – $D < 0,5 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ minimálně 6 h neoligoanurie – diuréza zachována	I. stádium
Poškození ledvin (Injury)	$S_{kr} > \text{o } 100 \% (2\text{x})$ $GF < \text{o } 50 \%$	oligurie – $D < 0,5 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ minimálně 12 h neoligoanurie – diuréza zachována	II. stádium

Selhání ledvin (Failure)	$S_{kr} > 0,200$ % (3x) nebo $S_{kr} > 350 \mu\text{mol/l}$ při vzestupu o $50 \mu\text{mol/l}$ $GF < 0,75$ %	oligurie – $D < 0,5 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ delší než 24 h či anurie minimálně 12 h neoligoanurie – výjimečně diuréza zachována	III. stádium Akutní selhání ledvin
Ztráta funkce ledvin (Loss)	akutní selhání ledvin s afunkcí delší než 4 týdny	anurie či oligurie	
Terminální selhání funkce (End – stage kidney disease)	afunkce trvající déle než 3 měsíce	anurie či oligurie	

Při akutním poškození ledvin se vychází z **klasifikace AKI**, využívající změn ve stanovení kreatininu a diurézy:

1. Zvýšení kreatininu v séru o 50 % (1,5x) nebo o $30 \mu\text{mol/l}$ a/nebo pokles diurézy $< 0,5 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ po dobu minimálně 6 hodin.
2. Zvýšení kreatininu v séru o 100 % (2x) a/nebo pokles diurézy $< 0,5 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$
3. zvýšení kreatininu v séru o 200 % (3x) nebo koncentrace kreatininu v séru $> 350 \mu\text{mol/l}$ (nebo akutní vzestup o $50 \mu\text{mol/l}$ za den) a/nebo pokles diurézy $< 0,5 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ po dobu minimálně 24 hodin nebo anurie minimálně 12 hodin.

Měření GF u nemocných s AKI může být obtížné a nepřesné, neboť se mohou rychle měnit parametry vnitřního prostředí, hydratace a perfuze. Často je nemožný přesný sběr moči či je přítomna oligurie nebo dokonce anurie. Vyšetření pomocí kreatininové clearance se provádí při diuréze větší než 500 ml/den, výpočtové vzorce lze užít i bez ohledu na diurézu. V poslední době se věnuje pozornost užití cystatinu C, který je vhodnější při rychlých změnách složení tělesných tekutin.

6.3. Vyšetření u nemocných s chronickou renální insuficiencí (CHRI) - stadia 3 - 5 dle K/DOQI Guidelines

Dlouhodobé monitorování funkce u nemocných v CHRI je velmi důležité z hlediska určení rychlosti progresu onemocnění i úspěšnosti léčebných postupů. Vzhledem k možnosti nepřesností při sběru moči doporučujeme užít metod výpočtových a dle možnosti přímého měření se sběrem za standardních kontrolovaných podmínek. Vyšetření reziduální GF u pacientů v predialyzačním období a u dialyzovaných a transplantovaných pacientů má být prováděno na specializovaných pracovištích.

Při vyšetření u transplantovaných si musíme být vědomi, že vyšetřujeme pouze jednu ledvinu (reziduální funkce vlastních ledvin bývá většinou velmi nízká a je přítomna pouze u časných a preemptivních transplantací). Zvláštní pozornost je třeba věnovat přesnému vyšetření glomerulární filtrace u živého potencionálního dárce.

7. Seznam zkratek

AKI	Acute kidney injury Akutní poškození ledvin
ASL	Akutní selhání ledvin
CAP	College of American Pathologists (USA) Společnost amerických patologů (nejvýznamnější organizátor EHK v USA)
CKD	Chronic kidney disease Chronické onemocnění ledvin
D	Diuréza
DTPA	Kyselina diethyltriaminopentaoctová
EDTA	Kyselina ethylendiaminotetraoctová
eGF	Estimated glomerular filtration Odhad glomerulární filtrace
EHK	Externí hodnocení kvality
ERPF	Efektivní průtok plazmy ledvinami
EU	Evropská unie
GF	Glomerulární filtrace
HPLC	High Performance Liquid Chromatography Vysokoučinná kapalinová chromatografie
CHRI	Chronická renální insuficience
ID-GC-MS	Isotope Dilution-Gas Chromatography-Mass Spectrometry Plynová chromatografie s hmotnostní spektrometrií a s izotopovým zředěním
ID-MS	Isotope Dilution Mass Spectrometry Hmotnostní spektrometrie s izotopovým zředěním
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Mezinárodní federace klinické chemie a laboratorní medicíny (http://www.ifcc.org)
IMEP	International Measurement Evaluation Programme Mezinárodní program mezilaboratorních porovnávání (www.irmm.jrc.be/imep)
K/DOQI	Kidney Disease Outcome Quality Initiative Guidelines.
LC	Liquid Chromatography Kapalinová chromatografie
MAG 3	Komplex Mercapto Acetyl Tri Glycine a ^{99m} Tc
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NIST	National Institute of Standards and Technology (USA) Národní ústav pro normalizaci a technologie (dříve NBS) (www.nist.gov)
NKDEP	National Kidney Disease Education Program (www.nkdep.nih.gov)
NKF	National Kidney Foundation
PENIA	Particle Enhanced Immunonephelometry
PETIA	Particle Enhanced Immunoturbidimetry
RIFLE	Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage Kidney Klasifikace poškození ledvin
SRM	Standard Reference Material (obdoba CRM) (USA) Standardní referenční materiál NIST
TER	Tubular Extraction Rate

8. Literatura

1. Buckley DL, Shurrah AE, Cheung CM, et al. Measurement of single kidney function using dynamic contrast-enhanced MRI: comparison of two models in human subjects. *J May Res Imag* 24, 2006, 1117 - 1123.
2. Bökenkamp A, Dieterich C, Schumann G Pediatric reference values for cystatin C revisited. *Pediatr Nephrol*. 1999 May; 13(4):367-8.
3. Ceriotti F, Boyd JC, Klein G, Henny J, Queraltó J, Kairisto V, Panteghini M; IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits (C-RIDL) Reference intervals for serum creatinine concentrations: assessment of available data for global application. *Clin Chem*. 54, 2008, 559-566.
4. Counahan R, Chantler C, Ghazali S, Kirkwood B, Rose F, Barratt TM. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. *Arch Dis Child*. 1976; 51:875-878.
5. Coresh J, Auguste p: Reliability of GR formulas based on serum creatinine, with special refernce to the MDRD study equation. *Scand J Clin Labor Invest S241*, 2008, 30-38.
6. Delanghe JR, Cobbaert C, Galteau MM, Harmoinen A, Jansen R, Kruse R, Laitinen P, Thienpont LM, Wuyts B, Weykamp C, Panteghini M. Trueness verification of actual creatinine assays in the European market demonstrates a disappointing variability that needs substantial improvement. An international study in the framework of the EC4 creatinine standardization working group. *Clin Chem Lab Med*. 46, 2008, 1319-1325.
7. Delanaye P, Pieroni L, Abshoff C, Lutteri L, Chapelle JP, Krzesinski JM, Hainque B, Cavalier E. Analytical study of three cystatin C assays and their impact on cystatin C-based GFR-prediction equations. *Clin Chim Acta*. 398, 2008, 118-124.
8. Dim WH, Dim EM, McDonalds S. Lean body mass-adjusted Cockcroft and Gault formula improves the estimation of glomerular filtration rate in subjects with normal-range serum creatinine. *Nephrology* 11, 2006, s.250-256.
9. Eley CM, Barder BD, Berger ED, et al. Gadolinium-based contrast media compared with iodinated media for digital subtraction angiography in azotaemic patients. *Nephrol Dial Transpl* 19, 2004, 2526-2531.
10. Fonsere N, Salina J, Bonal J, et al. Are prediction equations for glomerular filtration rate useful for the long-term monitoring of type 2 diabetic patients? *Nephrol Dial Transpl* 21, 2006, 2152-2158.
11. Ganong WF. Funkce ledvin a močení, in překlad V. Teplan, Praha, Galen, 2005, 705-731.
12. 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* 130, 1999, 461-470.
13. Myers GL: Standartization of serum creatinine measurement: Theory and practice *Scand J Clin Labor Invest S241*, 2008, 57-63.
14. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, Hostetter T, Levey AS, Panteghini M, Welch M, Eckfeldt JH; National Kidney Disease Education Program Laboratory Working Group Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem*. 52, 2006, 5-18.
15. Panteghini M; IFCC Scientific Division Enzymatic assays for creatinine: time for action. *Clin Chem Lab Med*. 46, 2008, 567-572.
16. Schück O, Teplan V, Mareckova O, Skibova J, Stollová M. Estimation of glomerular filtration rate based on the Modification of Diet in Renal Disease equation in patients with chronic renal failure. *Kidney Blood Pressure Res* 28, 2005, č.1, 63-67.
17. Schück O, Teplan V, Mareckova O, Smrckova I, Skibova J, Stollova M. Estimation of GFR based on MDRD equation in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transpl* 20, 2005, Suppl 5, s.v. 70
18. Schück O, Teplan V, Marečková O, Skibova J, Stollova M. MDRD formulas for GFR estimation. Is there any difference among them in prediction of renal inulin clearance. *Clin Nephrol* 64, 2005, č. 4, 326-327
19. Schück O, Teplan V, Skibová J, Štollová M. Možnosti posouzení glomerulární filtrace na podkladě predikčních vzorců u obezních jedinců s chronickým renálním selháním. *Čas Lék Čes* 145, 2006, č.10, 772-776
20. Schück O, Teplan V, Smrčková I, Skibová J, Štollová M. Predikce GFR na podkladu MDRD formule. *Aktuality v nefrologii* 10, 2004, Suppl 1, 34-35.
21. Schück O. Examination of kidney function. Martinu Nijhoff Publisher, Boston, 1984.
22. Schück O. Funkční vyšetření ledvin. Praktická nefrologie, ed. V. Teplan a kol. Praha Grada Publishing 2006, 38-44.
23. Schwartz GJ, Haycock GB Edelmann CM Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58:259-263.
24. Schwartz GJ, Feld LG, Langford DJ. A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life. *J Pediatr*. 1984; 104:849-854.

25. Schwartz GJ, Gauthier B. A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. J Pediatr 1985; 106:522-526.
26. Séronie-Vivien S, Delanaye P, Piéroni L, Mariat C, Froissart M, Cristol JP; SFBC "Biology of renal function and renal failure" working group Cystatin C: current position and future prospects. Clin Chem Lab Med. 46, 2008, 1664-1686.
27. Tailor TP, Wang W, Shrayyef MZ, et al. Glomerular filtration rate can be acutely predicted using lean mass measured by dual-energy x-ray absorptiometry. Nephrol Dial Transpl 21, 2006, 84-87.
28. Uchida K, Gotoh A. Measurement of cystatin C and creatinine in urine. Clin Chem Acute 332, 2002, 121-128.
29. White C, Alklari Am Hussain N, et al. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: a comparison between serum creatinine and cystatin C-based methods. J Am Soc Nephrol 16, 2005, 3763-3770.

doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.
předsedkyně ČNS

prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc.
předseda ČSKB ČLS JEP

V Praze dne 25. března 2009