

Ako stanovovať funkciu obličiek v kontexte NOAK a fibrilácie predsiení

Časť I. Funkčné vyšetrenie obličiek a biochemická problematika stanovovania kreatinínu

B. Grandtnerová

Súhrn

Nové perorálne antikoagulanty nezávislé od vitamínu K (NOAK) vyžadujú redukciu dávky alebo sú kontraindikované podľa miery obličkovej nedostatočnosti. V bežnej praxi nedokážeme merať glomerulovú filtráciu priamo. Najčastejšie sa spoliehame na vzorce na báze sérového kreatinínu a vypočítavame klírens kreatinínu v ml/s alebo glomerulovú filtráciu v ml/s/1,73 m². Vzorec na výpočet klírensu kreatinínu podľa Cockcrofta a Gaulta vyžaduje zadanie telesnej hmotnosti, vzorce na výpočet glomerulovej filtrácie MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) a CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) vyžadujú zadanie etnicity, nie hmotnosti. Napriek pomerne častým mýlkam aj v odbornej literatúre v kontexte NOAK, klírens kreatinínu sa nerovná glomerulovej filtrácii. Všetky výpočty funkcie obličiek, ktoré vychádzajú zo sérového kreatinínu, sú okrem fyziológie a patofyziológie ovplyvnené aj analytikou kreatinínu. Článok vysvetľuje pojem standardizácie (IDMS sledovateľnosti), analytickú interferenciu, analytický a biologický koeficient variácie, kritický rozdiel a ich finálny dopad na hodnotu klírensu kreatinínu, resp. glomerulovej filtrácie.

Kľúčové slová

NOAK – klírens kreatinínu – glomerulová filtrácia – vzorce podľa Cockcroft Gaulta – MDRD – CKD-EPI – analytické limity

Summary

How to determine renal function in the context of NOACS and atrial fibrillation. Part I: Investigating kidney function and biochemical issues in creatinine determination. Non-vitamin K-dependent oral anti-coagulants may require dose reduction or avoidance when the glomerular filtration rate is low. However, the glomerular filtration rate is not measured in routine clinical practice. We use serum creatinine with different variables to estimate either creatinine clearance in mL/minute or glomerular filtration rate in mL/minute/1.73m². The Cockcroft-Gault equation estimates creatinine clearance and incorporates weight into the equation. By contrast, the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equations estimate glomerular filtration rate and incorporate ethnicity but not weight. Creatinine clearance is not equal to glomerular filtration rate. All estimates of renal function that are based on serum creatinine are influenced by its physiological as well as analytical limitations. The article explains important terms such as standardisation (and IDMS traceability), analytical interferences, analytical coefficient of variation (CV), biological CV and critical difference.

Key words

NOAC – creatinine clearance – glomerular filtration rate – Cockcroft-Gault estimation – MDRD – CKD-EPI – analytical limitation

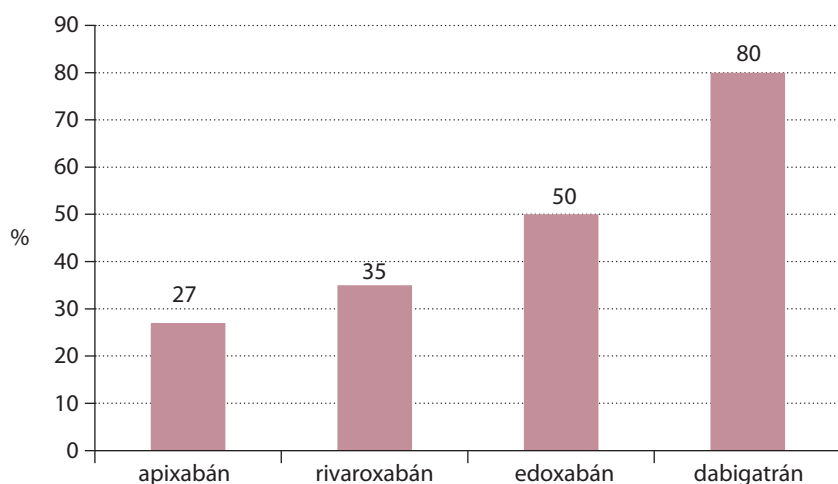
ÚVOD

Všetky NOAK (Non-vitamin K dependent Oral Anti-Coagulants) sa vo väčšej alebo menšej miere vylučujú obličkami (graf 1) [1]. Preto je veľmi dôležité, aby sme si uvedomili, že u pacientov na dlhodobej antikoagulačnej liečbe je funkcia obličiek veľmi často znížená. Viac ako 50 % pacientov má mierne až stredne závažnú obličkovú nedostatočnosť,

25 % z nich potenciálne progreduje do štádia výrazného zníženia glomerulovej filtrácie [2]. Podanie nesprávnej dávky, vzhľadom na funkciu obličiek, môže ovplyvniť účinnosť a bezpečnosť liečby NOAK. Kľúčovou sa preto stáva otázka, ako správne merať funkciu obličiek.

Registračné štúdie všetkých štyroch NOAK používali výpočet klírensu kreatinínu (eCrCl) podľa vzorca Cockcrofta-

-Gaulta. Súčasný nefrologický štandard odporúča počítať tzv. glomerulovú filtráciu (*estimated Glomerular Filtration Rate*, eGFR) podľa vzorcov MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), resp. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [3]. Je medzi týmito dvoma možnosťami vyjadrenia funkcie obličiek rozdiel a má prípadný rozdiel dopad na dávku NOAK?



Graf 1. Všetky NOAK sú vylučované obličkami, avšak v rôznej miere.
Podľa Heidelbucher et al. www.escardio.org [1].

$$\text{Klírens kreatinínu (ml/s)} = \frac{(140 - \text{vek [roky]}) \times \text{hmotnosť [kg]}}{48,9 \times S_{\text{kreatinín}} [\mu\text{mol/l}]} \times 0,85 \text{ u žien}$$

Obr. 1. Odhad klírensu kreatinínu výpočtom podľa Cockcrofta a Gaulta [5].
Podľa autorov Zima T et al [4].

FUNKČNÉ VYŠETRENIE OBLIČIEK A FYZIOLOGICKÉ LIMITY SÉROVÉHO KREATINÍNU

K základným metódam funkčného vyšetrenia obličiek patrí vyšetrenie **glomerulovej filtrácie** (GFR, Glomerular Filtration Rate). GFR predstavuje filtráciu vo všetkých nefrónoch a slúži na vyjadrenie stupňa závažnosti poškodenia obličiek. Princíp merania GFR bol objavený v roku 1926 Rehbergom, ktorý usúdil, že ju je možné merať na podklade vylučovania látky, ktorá prechádza do glomerulárneho filtrátu v rovnakej koncentrácii, akú má v plazme, a v tubuloch nie je ani resorbovaná ani secernovaná. Tieto vlastnosti spĺňa exogénna látka *inulín*, ktorá patrí medzi polyfruktózy. Vyšetrenie je metodicky náročné, používa sa len pre výskumné účely. Je založené na presnom meraní množstva inulínu vylúčeného do moču za jednotku času za podmienky stabilnej plazmatickej koncentrácie. Inulín sa po bolusovej dávke podáva v intravenózne infúzii na udržanie konštantnej hladiny, nevyhnutný je

presný zber moču, tzn. katetrizáciu močového mechúra, a aj jeho stanovenie je laboratórne náročné [4].

V klinickej praxi používame na posúdenie funkcie obličiek **meraný klírens endogénneho kreatinínu**, ktorý vypočítavame podľa vzorca $\text{CrCl} = [U (\text{koncentrácia kreatinínu v moči}) \times V (\text{množstvo moču za jednotku času})] / P (\text{koncentrácia kreatinínu v plazme})$. Klírens kreatinínu sa nerovná glomerulovej filtrácii. Kreatinín je čiastočne vylučovaný aj tubulárnou sekréciou v proximálnom tubule; tubulárna sekrécia sa zvyšuje s progresiou chronického ochorenia obličiek. Zatiaľ čo u zdravého človeka je CrCl vyšší o cca 10 – 20 % ako GFR, v konečných štádiách chronického zlyhávania obličiek môže presiahnuť GFR aj o viac ako 100 %. Nevyhnutnou podmienkou pre relevantné stanovenie CrCl je presný zber moču, optimálne za 24 hodín, čo je často pre pacienta veľký problém [4].

V rutinnej praxi sa preto ujal **odhad klírensu kreatinínu na základe výpočtu podľa vzorca Cockcrofta a Gaulta** (obr. 1). Vzorec vychádza z veku, hmot-

nosti a hodnoty sérového kreatinínu. Podobne ako meraný klírens kreatinínu, aj vypočítaný klírens kreatinínu (eCrCl) systematicky nadhodnocuje GFR v dôsledku tubulárnej sekrécie kreatinínu. Hodnoty nie sú udávané v prepočte na telesný povrch. Vzorec bol odvodený v roku 1973 na malej vzorke populácie 249 kaukazoidných mužov vo veku 18 – 92 rokov, s hodnotou CrCl 30 – 130 ml/min. Ich priemerná hmotnosť bola 72 kg. Ženy neboli v štúdiu zahrnuté, a preto konštanta prepočtu na pohlavie je hypotetická [5]. V dobe vytvorenia vzorca sa používala neštandardizovaná metóda stanovovania kreatinínu. Nakoľko pôvodné vzorky už nie sú dostupné, nie je ho možné prepočítať s dnes používanými metódami stanovovania kreatinínu, ktoré sa opierajú o hmotnostnú spektrometriu s izotopovou dilúciou (IDMS), ako referenčnú metódu [4].

Vzorec na výpočet CrCl nahradili v súčasnosti vzorce na výpočet glomerulovej filtrácie (eGFR), a to MDRD a CKD-EPI. Laboratória by ich dnes mali do výsledkov uvádzať automaticky. Obidva vzorce pracujú okrem sérového kreatinínu s vekom, pohlavím a rasou ako faktormi ovplyvňujúcimi tvorbu kreatinínu. Ani jeden nezahŕňa hmotnosť a výsledky sú prepočítavané na ideálny telesný povrch (BSA) 1,73 m². Hodnota 1,73 m² pretrváva historicky ako priemerná hodnota povrchu tela 25-ročných mužov a žien v USA v roku 1927. Aj keď je zrejmé, že dnešná populácia má BSA iný, hodnota sa za účelom normalizácie zachovala. **Vzorec MDRD** bol vypracovaný na podklade multicentrickej štúdie, ktorá sledovala vplyv príjmu bielkovín v strave na rýchlosť progresie chronickej choroby obličiek. Odvodený bol v roku 1999 na populácii 1 628 mužov a žien vo veku 18 – 70 rokov, prevažne kaukazoidnej rasy, nediabetikov, s GFR 5 – 90 ml/min/1,73 m² [6]. V roku 2005 bola rovnica prepočítaná na štandardizovanú metódu merania kreatinínu [7]. Vzorec MDRD neodhaduje GFR vo vyšších hodnotách dostatočne presne, laboratória preto zadávajú výsledok

ako $> 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Okrem najčastejšie používanej 4-parametrovej rovnice existuje aj 6-parametrová varianta, do ktorej sa zadávajú aj sérové hodnoty močoviny a albumínu (obr. 2).

V súčasnosti je najpoužívanejší výpočet GFR podľa vzorca CKD-EPI. Vzorec bol odvodený na vzorke 12 150 mužov a žien v roku 2009. Sledovaná populácia zahŕňala belochov, Afroameričanov, Hispáncov aj Aziatov, s chronickou chorobou obličiek aj bez nej, s diabetes mellitus aj s transplantovanou obličkou. Vyvinutý bol už pre štandardizovanú metódu kreatinínu (obr. 3) [8]. GFR počítaná podľa CKD-EPI je v hodnotách $> 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ presnejšia ako MDRD. Laboratóriá, ktoré zadávajú pri $e\text{GFR} > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ presnú hodnotu, majú preto používať výpočet CKD-EPI.

Existuje množstvo webových stránok alebo smartfónových aplikácií, ktoré nám okamžite umožnia vypočítať klírens kreatinínu alebo glomerulovú filtráciu.

Výpočet GFR podľa MDRD, ako aj podľa CKD-EPI boli primárne určené na zatriedenie do jednotlivých štádií chronickej choroby obličiek, umožňujúc lepšie zhodnotiť prognózu a sprievodné komplikácie, ale nie na úpravu dávkovania liekov. Pri úprave dávky liekov by sme sa mali riadiť hodnotou, ktorá nie je prepočítavaná na BSA [3].

K odhadu GFR môžeme použiť aj výpočet vychádzajúci z koncentrácie sérového cystatínu C. Cystatín C je polypeptid, ktorý patrí do rodiny inhibítorov cysteínových proteáz. Je tvorený všetkými jadrovými bunkami, voľne prechádza glomerulárnou membránou, je zachytávaný bunkami tubulov, kde je metabolizovaný. Očisťovanie extracelulárnej tekutiny od cystatínu je priamo

MDRD 6-parametrová

$$\text{GFR (ml/s/1,73 m}^2) = 2,84 \times [S_kr \times 0,0113]^{-0,999} \times [\text{Vek}]^{-0,176} \times [S_urea \times 2,8]^{-0,170} \times [S_alb \times 0,1]^{+0,318} \times [0,762 \text{ ak žena}] \times [1,180 \text{ ak Afroameričan}]$$

MDRD 4-parametrová

$$\text{GFR (ml/s/1,73 m}^2) = 3,1 \times (S_kr \times 0,0113)^{-1,154} \times (\text{Vek})^{-0,203} \times (0,742 \text{ ak žena}) \times (1,210 \text{ ak Afroameričan})$$

GFR – glomerulová filtrácia, S_kr – sérový kreatinín v $\mu\text{mol/l}$, S_alb – sérový albumín v g/l , S_urea – sérová urea v mmol/l

Obr. 2. Výpočet GFR podľa rovnice MDRD.
Podľa Levey AS et al [7].

úmerné GFR. Sérové koncentrácie cystatínu C sú v priebehu 24 hodín prakticky konštantné. Zvyšujú sa už pri malom poklese GFR, skôr ako sérový kreatinín, cystatín C je preto považovaný za citlivejší indikátor mierneho poklesu GFR. Veľmi dôležité je, že jeho koncentrácia, na rozdiel od koncentrácie kreatinínu, nezávisí od svalovej hmoty [3].

Pokiaľ nám to časové možnosti dovoľujú a potrebujeme presnú hodnotu GFR, môžeme na jej zmeranie využiť **radioizotopy**, ktoré sa vylučujú glomerulovou filtráciou, ako je $^{125}\text{-iothalamát}$, $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ – kyselina dimetyléntriaminopentaoctová alebo $^{51}\text{Cr-EDTA}$ – kyselina etyléndiaminotetraoctová. Rýchlosť poklesu aktivity v plazme je daná veľkosťou GFR.

Sérový kreatinín samotný nie je spoľahlivým markerom poklesu filtračnej schopnosti obličiek. Medzi glomerulárnou filtráciou a sérovým kreatinínom je hyperbolická, nie lineárna závislosť, preto je vzostup sérového kreatinínu pri poklese GFR z normálnych na stredne znížené hodnoty relatívne malý. Tvorbu kreatinínu ovplyvňuje svalová hmota a diéta. Obzvlášť u pacientov so zníženou svalovou hmotou môže aj významný pokles GFR uniknúť pozornosti.

Ani výpočty CrCl ani výpočty GFR nemusia byť dostatočne presné u pacientov po amputáciách, krehkých seniorov, pacientov kriticky chorých, s nádorovým ochorením, extrémne obéznych, s edémami či s nedostatočným príjmom proteínov, vegánov [9]. Pri tej istej hodnote sérového kreatinínu 106 $\mu\text{mol/l}$ bude mať mladý 22-ročný Afroameričan $e\text{GFR}$ počítanú podľa vzorca MDRD 1,63 ml/s/1,73 m^2 , zatiaľ čo 58-ročný beloch len 1,1 ml/s/1,73 m^2 a 80-ročná stará dáma, beloška, len 0,77 ml/s/1,73 m^2 , čo už zodpovedá 3. štádiu chronickej choroby obličiek podľa KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes).

Použitie akéhokoľvek výpočtu na báze kreatinínu navyše vyžaduje, aby bola funkcia obličiek v rovnovážnom stave, takže s odhadmi GFR je potrebné narábať u pacientov s rýchlo sa meniacou funkciou obličiek veľmi obozretne.

BIOCHEMICKÁ PROBLEMATIKA A ANALYTICKÉ LIMITY STANOVOVANIA KREATINÍNU

Ako klinici si väčšinou neuvedomujeme, ako špecifická laboratórna problematika ovplyvní výsledok parametra, na ktorý sa spoliehame. Súčasný výpočet glomerulovej filtrácie sú postavené len na veku,

ženy a kreatinín ≤ 62	$e\text{GFR (ml/min/1,73 m}^2) = 144 \times (S_kreatinín (\mu\text{mol/l})/88,4/0,7)^{-0,329} \times (0,993) \text{ vek (roky)} [\times 1,159 \text{ ak AA}]$
ženy a kreatinín > 62	$e\text{GFR (ml/min/1,73 m}^2) = 144 \times (S_kreatinín (\mu\text{mol/l})/88,4/0,7)^{-1,209} \times (0,993) \text{ vek (roky)} [\times 1,159 \text{ ak AA}]$
muži a kreatinín ≤ 80	$e\text{GFR (ml/min/1,73 m}^2) = 141 \times (S_kreatinín (\mu\text{mol/l})/88,4/0,9)^{-0,411} \times (0,993) \text{ vek (roky)} [\times 1,159 \text{ ak AA}]$
muži a kreatinín > 80	$e\text{GFR (ml/min/1,73 m}^2) = 141 \times (S_kreatinín (\mu\text{mol/l})/88,4/0,9)^{-1,209} \times (0,993) \text{ vek (roky)} [\times 1,159 \text{ ak AA}]$

Obr. 3. Výpočet GFR podľa rovnice CKD EPI.
A – Afroameričan. Podľa Levey AS et al [7].

pohlaví a etnicite, preto variabilita sérového kreatinínu vysvetľuje skoro 100 % variability GFR pri opakovaných meraniach. Výpočet GFR logicky znásobuje nepresnosti pri stanovovaní kreatinínu.

Stanovenie kreatinínu sa obvykle robí dvoma základnými metódami. Prvou je stanovovanie kreatinínu ako chromogénu tzv. Jaffého reakciu, opísanou už v roku 1886. Kreatinín reaguje v alkalickom prostredí s kyselinou pikrovou za vzniku oranžového komplexu, ktorý sa dá kvantifikovať. Reakcia nie je špecifická len pre kreatinín. S kyselinou pikrovou reagujú aj iné látky označované ako pseudochromogény, napr. ketokyseliny, acetoacetát, pyruvát, kyselina askorbová, ale aj glukóza, kyselina močová, bilirubín či niektoré lieky, ako sú cefalosporíny, trimetoprim a cimetidín. Enzymové stanovenie je citlivejšie a špecifickejšie, ale aj drahšie. Je presnejšie najmä pri nízkych hodnotách kreatinínu [4,10].

Dostať porovnateľné výsledky medzi jednotlivými laboratóriami je možné len pri porovnateľných meraniach kreatinínu. Nízku medzilaboratórnu porovnateľnosť hodnôt kreatinínu odstránila **standardizácia kalibrácie**. Referenčnou metódou stanovenia kreatinínu sa stala hmotnostná spektrometria s izotopovou dilúciou (ID-LC-MS). Po rekalibrácii klesli výsledky vo väčšine laboratórií o 8,8 – 26,5 $\mu\text{mol/l}$ [11].

V laboratórnej medicíne je známe, že každé meranie je zaťažené určitou chybou a k skutočnej hodnote sa len približuje. Preto sa aj do výslednej hodnoty kreatinínu premieta systematická chyba (vychýlenie alebo bias) merania, náhodná chyba merania, ako aj biologická variabilita. **Systematická chyba** je daná presnosťou (nedokonalosťou) danej metódy. Je vysoká najmä u Jaffeho reakcie v dôsledku jej nešpecificity. Veľkosť systematickej chyby sa významne mení v závislosti na koncentrácii kreatinínu. Vzorky s koncentráciou nižšou ako 130 $\mu\text{mol/l}$ majú vysokú hodnotu pozitívneho bias. Falošne vysoké hodnoty kreatinínu potom vedú k falošne zníženým hodnotám eGFR. Na ilustráciu, vzorka s hodnotou kreatinínu

75,9 $\mu\text{mol/l}$ (kalibrácia ID-LC-MS) mala pri meraní Jaffeho metódou bias pohybujúci sa od +12 po +23 %, zatiaľ čo enzymatickou metódou len +0,5 %. Vzorka s hodnotou kreatinínu 304,9 $\mu\text{mol/l}$ mala bias Jaffeho metódou –12 až + 3,7 %, zatiaľ čo enzymatickou metódou +1,4 % [4,10].

O ďalšiu odchýlku výsledku sa môže postarať tzv. **náhodná chyba merania**. Vzniká náhodnými rušivými vplyvmi. Označuje sa ako koeficient variácie A (CV A). Je nižšia pre enzymovú analýzu (okolo 2 %), ako pre Jaffeho reakciu (okolo 5,5 %), znížiť ju je možné len niekoľkonásobným opakovaním vyšetrenia a spriemerovaním výsledku [10].

Okrem analytickej variability existuje aj **variabilita biologická (rozptyl)**. Predstavuje fyziologickú intraindividuálnu variabilitu, ktorú nemožno odstrániť. Pre kreatinín predstavuje hodnotu 4,3 %, resp. 5,95 %. Označuje sa ako koeficient variácie I (CV I) [12,13]. Tzv. **kritický rozdiel** je najmenšia zmena dvoch výsledkov u toho istého jedinca, ktorá nie je daná náhodou. Pre Jaffeho metódu predstavuje 19 % a pre enzymovú analýzu 13 % [10].

Prenesené vyššie povedané do praxe, S-kreatinín nameraný Jaffeho metódou ako 99 $\mu\text{mol/l}$ sa môže v skutočnosti pohybovať medzi 80,4 a 117,6 $\mu\text{mol/l}$, pokiaľ sa na jeho stanovenie použila enzymová analýza, jeho hodnota bude medzi 85,7 a 112,3 $\mu\text{mol/l}$. Tzn. eGFR počítaná pomocou CKD-EPI bude u 60-ročného muža, belocha, v rozpätí 0,97 – 1,53; resp. 1,02 – 1,4 ml/s/1,73 m² [10]. U 50-ročného muža to bude 1,03 – 1,64; resp. 1,09 – 1,51 ml/s/1,73 m² a u 20-ročného muža 1,27 – 2,02; resp. 1,35 – 1,87 ml/s/1,73 m².

Musíme si uvedomiť, že výpočty GFR, ako je MDRD či CKD-EPI, resp. výpočet CrCl podľa Cockcrofta a Gaulta, poskytujú odhad priemernej GFR/CrCl skupiny pacientov určitého veku, rasy, pohlavia, hmotnosti pri nejakej hodnote S-kreatinínu. Sú len najlepším odhadom pacientovej GFR/CrCl, nie skutočnou GFR, resp. CrCl. V porovnaní s GFR meranou 125I-iothalamátom, MDRD správne zaradila do konkrétneho štádia chro-

nickej choroby obličiek 65 % pacientov, podhodnotila 15 % a nadhodnotila 20 %, zatiaľ čo CKD EPI určila správne 69 %, podhodnotila 23 % a nadhodnotila 8 % pacientov [14]. Veľkú variabilitu majú aj výsledky eCrCl podľa Cockcrofta a Gaulta, len 50 – 70 % výsledkov sa pohybuje v rozsahu 30 % meranej GFR [11].

ZÁVER

Laboratórna medicína sa neteší veľkej obľube klinikov. Ničmenej, poznať nielen fyziologické, ale aj analytické limity parametrov, s ktorými pracujeme, je veľmi dôležité, aby sme svoje rozhodnutie neopierali o jediný výsledok, ale skôr zvažili trend vývoja obličkových funkcií, riziko ich zhoršovania a u konkrétneho pacienta individuálne posúdili tromboembolické riziko a riziko krvácania.

Literatúra

1. Heidelbucher H, Verhamme P, Alings M et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation [on-line]. Available from: <https://www.escardio.org/static-file/Escardio/Subspecialty/EHRA/Publications/NOAC/slide-set-noac.pdf>.
2. Fanola ChL, Mooney D, Cowan AJ et al. Incidence of severe renal dysfunction among individuals taking warfarin and implications for non-vitamin K oral anticoagulants. *Am Heart J* 2017; 184(2): 150–155. doi: 10.1016/j.ahj.2016.08.017.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Inter (Suppl)* 2013; 3: 1–150.
4. Zima T, Teplan V, Tesar V et al. Doporučení České nefrologické společnosti a České společnosti klinické biochemie ČLS JEP k vyšetřování glomerulární filtrace [on-line]. Available from: www.cskb.cz/res/file/doporučení/dopGFR.pdf.
5. Cockcroft D, Gault M. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16(1): 31–41. doi: 10.1159/000180580.
6. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130(6):461–470. doi: 10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002.
7. Levey AS, Coresh J, Greene T et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 2007; 53(4): 766–772. doi: 10.1373/clinchem.2006.077180.

- 8.** Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150(9): 604–612. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
- 9.** Poggio ED, Nef PC, Wang X et al. Performance of the Cockcroft-Gault and modification of diet in renal disease equations in estimating GFR in ill hospitalized patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(2): 242–252. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.04.023.
- 10.** Delanaye P, Cavalier E, Pottel H. Serum Creatinine: Not So Simple! *Nephron* 2017; 136(4): 302–308. doi: 10.1159/000469669.
- 11.** Frequently asked questions about gfr estimates [on-line]. Available from: https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/12-10-4004_abe_faqs_aboutgfrrev1b_singleb.pdf.
- 12.** Ricós C, Alvarez V, Cava F et al. Current databases on biological variation: pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59(7): 491–500. doi: 10.1080/00365519950185229.
- 13.** Desirable Biological Variation Database specifications [on-line]. Available from: <https://www.westgard.com/biodatabase1.htm>
- 14.** Michels VM, Grootendorst DC, Verduijn M et al. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(6): 1003–1009. doi: 10.2215/CJN.06870909.

doc. MUDr. Barbara Grandtnerová, PhD.
Kúpele Sliač a.s.
barbara.grandtnerova@gmail.com

Autorka článku nedeklarovala konflikt záujmov s výnimkou nasledujúcich skutočností: nepeňažné plnenie (v zmysle zákona) a konzultačná činnosť pre spoločnosť Pfizer.
