

Doporučení k diagnostice chronického onemocnění ledvin (odhad glomerulární filtrace a vyšetřování proteinurie)

Zima T., Racek J., Ryšavá R., Čertíková Chábová V., Zieg J., Tesař V., Viklický O., Friedecký B., Kubíček Z., Kratochvíla J., Rajdl D., Šálek T., Kalousová M.

1. Definice a klasifikace chronického onemocnění ledvin

Chronické onemocnění ledvin (CKD) je definováno jako funkční nebo strukturální abnormalita ledvin, která trvá déle než tři měsíce a má dopad na zdraví nositele. Kritéria pro CKD (jakékoliv z následujících přítomné déle než tři měsíce):

- přítomnost poškození ledvin nebo
- pokles funkce ledvin (pod $1,0 \text{ mL} \cdot \text{s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^2$)

Ukazatele poškození ledvin jsou:

- Albuminurie: $\geq 30 \text{ mg/24 hodin}$ nebo poměr albumin/kreatinin $\geq 3,0 \text{ g/mol}$ (fyziologická albuminurie je $<1,0 \text{ g/mol}$ kreatininu), u dětí jsou hodnoty normální albuminurie závislé na věku.
- Nález v močovém sedimentu (např. erytrocytární válce, leukocytytární válce, granulované válce)
- Nález ukazující na renální tubulární poruchy = elektrolytové a jiné poruchy vnitřního prostředí způsobené tubulárními poruchami (např. renální tubulární acidóza, renální tubulární proteinurie)
- Histologický nález při biopsii
- Nález zjištěný zobrazovacími metodami (např. polycystické ledviny, hydronefróza způsobená obstrukcí)
- Anamnéza transplantace ledvin

Klasifikace (STAGING)

Pacient s CKD by měl být klasifikován podle:

- Příčiny (např. diabetické CKD, CKD způsobené amyloidózou)
- Kategorie GF (G1, G2, G3a, G3b, G4, G5)
- Kategorie albuminurie (A1, A2, A3). Tato kategorie se nepoužívá u dětí, protože nejsou data, která spojují prognózu s albuminurií.

Tabulka 1. Kategorie CKD podle GF - podle [1].

Kategorie	GF [$\text{mL} \cdot \text{s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^2$]
G1	$\geq 1,50$
G2	1,0 až 1,49
G3a	0,75 až 0,99
G3b	0,5 až 0,74
G4	0,25 až 0,49
G5	$< 0,25 =$ selhání ledvin

Není-li přítomno poškození ledvin, kategorie G1a G2 nesplňují kritéria CKD. Tato kritéria neplatí pro děti ve

věku do 2 let, u kterých jsou normální hodnoty GF nižší a je nutno je porovnat s normativními hodnotami. Pokud je koncentrace S-kreatininu více než jednu směrodatnou odchylku pod průměrnou hodnotou pro daný věk, je tato hodnota považována za patologickou.

Tabulka 2. Kategorie CKD podle albuminurie a porovnání s proteinurií – podle [1].

Kategorie	Albuminurie [mg/24 h]	ACR [g/mol kreatininu]	Proteinurie [mg/24 h]	PCR [g/mol kreatininu]
A1	< 30	< 3	< 150	< 15
A2	30 až 300	3 až 30	150 až 500	15 až 50
A3	> 300	> 30	> 500	> 50

Riziko stoupá kontinuálně s klesající GF a stoupající albuminurií, kategorie jsou zvoleny pro zjednodušení a snazší klinickou aplikaci (Tabulka 3). Jde o orientační souhrnné riziko celkové mortality, kardiovaskulární mortality, prognózy CKD a dalších specifických rizik. Při odhadu rizika jednotlivého pacienta je zásadní brát v úvahu (kromě GF a albuminurie) také příčinu CKD, případně další komorbidity.

Průměrná glomerulární filtrace u zdravého mladého člověka do 40 let je $1,78 \text{ mL/s}$. Od 40 let věku nastává pozvolný pokles GF (přibližně o $0,17 \text{ mL} \cdot \text{s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^2$ za 10 let 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 krve ledvinou. U jedinců velmi pokročilého věku nemusí glomerulární filtrace pod $1,0 \text{ mL/s}$ znamenat přítomnost onemocnění ledvin. Vedle neschopnosti ledvin starších jedinců vytvářet dostatečně hypertonic-kou moč, je nutno přihlídnout k další důležité skutečnosti, že nejsou schopni dostatečně rychle vyloučit podanou vodní nálož.

1.1 Vyšetření u nemocných s chronickým onemocněním ledvin

Dlouhodobé monitorování funkce u nemocných s CKD je velmi důležité z hlediska určení rychlosti progresu onemocnění i úspěšnosti léčebných postupů (Tabulka 4). Vzhledem k možnosti nepřesností při sběru moči doporučujeme užít metod výpočtových. 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

Tabulka 3. Kategorie CKD podle GF a ACR sdružené do skupin se srovnatelnou prognózou – podle [1]:

Prognóza CKD podle kategorií GF a albuminuria: KDIGO 2012				Kategorie setrvalé albuminurie		
				Popis a rozmezí		
				A1	A2	A3
				Normální až lehce zvýšená < 3 g/mol	Středně zvýšená 3-30 g/mol	Těžce zvýšená > 30 g/mol
Kategorie GF (mL/s/1,73 m ²) Popis a rozmezí	G1	Normální nebo vysoká	≥ 1,5			
	G2	Mírně snížená	1-1,49			
	G3a	Mírně až středně snížená	0,75-0,99			
	G3b	Středně až těžce snížená	0,5-0,74			
	G4	Těžce snížená	0,25-0,49			
	G5	Selhání ledvin	< 0,25			

nízké riziko (nebo bez CKD – nemá-li jiné známky poškození ledvin)	středně zvýšené riziko	vysoké riziko	velmi vysoké riziko
--	------------------------	---------------	---------------------

vědomi, že vyšetřujeme pouze jednu ledvinu (reziduální funkce vlastních ledvin bývá většinou velmi nízká a je přítomna pouze u časných a preemptivních transplantací). Po transplantaci ledviny běžně postačuje stanovení sérového kreatininu, sledují se trendy jeho změn. Po transplantaci se kreatinin stanovuje denně v průběhu první hospitalizace a následně při každé ambulantní kontrole. V delším odstupu po transplantaci provádíme vyšetření GF podobně jako u jiných nemocných s CKD.

Zvláštní pozornost je třeba věnovat přesnému vyšetření glomerulární filtrace u živého potenciálního dárce. Při vyšetření renální funkce u žijícího dárce ledvin je třeba ověřit, že je GF > 1,33 mL · s⁻¹ · 1,73 m⁻² u dárců mladších 50 let. Pro posouzení funkce ledvin u žijících dárců má být používána rovnice CKD-EPI pro kreatinin. Při hraničních nálezech je nutné vyšetřit GF metodami nezávislejšími na stanovení kreatininu. Bližší informace jsou k dispozici v [17].

Přesné stanovení GF je rovněž nezbytné pro indikaci kombinovaných transplantací ledviny s dalším orgánem, kdy metody závislé na kreatininu nejsou vhodné.

2. Vyšetření glomerulární filtrace

V současné době určujeme GF pomocí clearance endogenního nebo exogenního markeru filtrace. Všechny metody pro určení clearance jsou dosti složité, hlavním limitujícím faktorem je správný sběr moče. Proto je v klinické praxi GF nejčastěji odhadována ze sérové koncentrace kreatininu, popřípadě sérové koncentrace cystatinu C.

2.1 Metody vyšetření glomerulární filtrace

2.1.1 Metody určení GF bez sběru moči

2.1.1.1 Koncentrace kreatininu v séru

Měření koncentrace kreatininu v séru (plazmě) je standardizované. Referenční systém, základ standardizace, sestává z referenčního měřicího postupu, založeného na metodě ID-GC(LC)/MS a na certifikovaném referenčním materiálu NIST 967 [2, 3]. Referenční systém umožňu-

Tabulka 4. Doporučená frekvence vyšetření a ambulantních kontrol u dospělého nemocného podle hodnoty GF a ACR [1]

Frekvence monitorace pacienta (počet za rok) podle kategorií GF a albuminurie				Kategorie setrvalé albuminurie		
				Popis a rozmezí		
				A1	A2	A3
				Normální až lehce zvýšená < 3 g/mol	Středně zvýšená 3-30 g/mol	Těžce zvýšená > 30 g/mol
Kategorie GF (mL/s/1,73 m ²) Popis a rozmezí	G1	Normální nebo vysoká	≥ 1,5	1 pokud CKD	1	2
	G2	Mírně snížená	1-1,49	1 pokud CKD	1	2
	G3a	Mírně až středně snížená	0,75-0,99	2	2	3
	G3b	Středně až těžce snížená	0,5-0,74	2	3	3
	G4	Těžce snížená	0,25-0,49	3	3	4+
	G5	Selhání ledvin	< 0,25	4+	4+	4+

je metrologickou návaznost kalibrace měření kreatininu v rutinních laboratořích jako podmínku pro pravdivost a harmonizaci výsledků měření jak kreatininu samotného, tak i následného výpočtu eGF. Metrologická návaznost kalibrace stanovení je obecně popsána v materiálech JCTLM (Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine), uvedených na webových stránkách www.bipm.org nebo www.ifcc.org a v nové normě ISO17511:2020. Standardizace stanovení kreatininu v séru (plazmě) je navíc dostatečně popsána na webových stránkách www.niddk.nih.gov. Standardizace umožňuje dosahovat hodnot bias v intervalu $\pm 3\%$ pro koncentrace u populace ve stavu zdraví s hodnotami kreatininu 60 – 90 $\mu\text{mol/L}$ [19] a ještě nižší u zvýšených koncentrací. Uvedená studie také ukazuje, že výsledky enzymatických metod různých výrobců jsou již zcela srovnatelné.

Ideální pro rutinní laboratoře je použití enzymatické fotometrické metody, která vykazuje nejlepší preciznost, nejnižší bias a nízké zatížení interferencemi [4, 5]. Alternativně lze použít i méně specifické Jaffého metody, pokud je její kalibrace metrologicky návazná a pokud je matematicky korigovaná odečtením hodnoty pseudokreatininových chromogenů (glukóza, kyselina močová, kyselina askorbová, acetoacetát, pyruvát, cefalosporiny, trimethoprim).

Také enzymové stanovení kreatininu může být zatížené lékovými interferencemi, které vedou k falešnému snížení výsledků: při přímé kontaminaci vzorku infúzí při podávání katecholaminů (dopamin, dobutamin, adrenalin a noradrenalin), nebo metamizolu je nutné provést odběr vzorků před jejich podáním. V terapeutických koncentracích mohou interferovat rifampicin, levodopa, metyldopa, etamsylát (Dicynone), N-acetylcystein.

Doporučení IFCC ke zlepšení kvality a snížení nejistoty hodnot výpočtu eGF předpokládá nezbytnost dosažení preciznosti měření $\text{CV} \leq 2,2\%$ a hodnoty bias $< 4,4 \mu\text{mol/L}$ pro interval koncentrací 80 až 133 $\mu\text{mol/L}$ [6] pak nejistota stanovení hodnoty eGF nepřesáhne 10 %.

Doporučuje se vydávat výsledky kreatininu zaokrouhlené na celá čísla. Výsledky eGF ($\text{mL} \cdot \text{s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$) mají být vydávány zaokrouhlené na dvě desetinná místa. Výsledky eGF nižší než $1 \text{ mL} \cdot \text{s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ mají být v laboratorním výsledkovém protokolu označeny slovním komentářem snížená hodnota.

Hodnota kreatininu v séru sama o sobě není dostatečně citlivá pro určení GF (má hodnotu klinické senzitivity pouze asi 60 %), avšak slouží k základnímu nefrologickému vyšetření a vysoké hodnoty spolurozhodují o zahájení dialyzační léčby.

Problémy standardizace stanovení kreatininu v séru a výpočtu eGF jsou v podstatě vyřešeny. Harmonizace výsledků, získaných použitím diagnostik různých výrobců jsou při aplikaci enzymové fotometrické metody nebo u Jaffého metody s odečtem pseudokreatininu v souladu s požadavky doporučení kliniků v nefrologii a diabetologii.

Při stanovení kreatininu v moči lze enzymatické a Jaffého metody považovat za rovnocenné.

Referenční intervaly sérového kreatininu

Ke stanovení jejich hodnot byla použita metaanalytická studie (4). 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-GC(LC)-MS

Hodnoty byly určeny pro věk 18 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.

U dětí a dorostu se běžně používá odhad tzv. **maximální koncentrace sérového kreatininu pro jedince dané tělesné výšky** $S_{kr}(\text{max})$ – to je poslední ještě normální hladina sérového kreatininu při dolní hranici glomerulární filtrace (což je $1,5 \text{ mL} \cdot \text{s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$), počítané rovnicí podle Schwartze – viz R3. Výška se používá v cm.

Tabulka 5. Maximální koncentrace sérového kreatininu pro jedince dané tělesné výšky

$S_{kr}(\text{max}) = \text{výška} \times 0,4$	$[\mu\text{mol/L}]$	R1
--	---------------------	----

Pro orientační odhad GFR u dětí má znalost $S_{kr}(\text{max})$ značný praktický význam, např. u tříletého dítěte s výškou 100 cm je maximální hodnota S_{kr} pouze 40 $\mu\text{mol/L}$, u dítěte dvouletého s výškou 86 cm ale pouze 34,4 $\mu\text{mol/L}$. Hodnoty kreatininu po narození jsou vysoké a rychle klesají; avšak do 1,5 až 2 let špatně reflektují skutečnou GFR, která v této době dozrává. U dětí do dvou let je vhodnější odhadovat GFR pomocí cystatinu C (viz dále).

Přestože jsou enzymatické a neenzymatické metody obecně považovány za přijatelné pro stanovení kreatininu, u pediatrických pacientů jsou enzymatické metody jednoznačně preferovány, protože použití neenzymatické metody nadhodnocuje hodnotu GFR o 20 až 40 %.

2.1.1.2 Odhad GF pomocí vzorců

Odhad GF pomocí vzorců je praktickým způsobem, jak se přiblížit k reálné GF v klinické praxi. Musíme ale zdůraznit, že rovnice pro odhad GF dobře fungují jen na „průměrného“ pacienta. Při hodnocení konkrétního odhadu je nutné interpretovat jej v kontextu všech případných limitů u daného pacienta. Hodnoty bias a preciznosti se liší u různých rovnic a v různých populacích, avšak je pravidlem, že 10-20 % odhadů je od skutečné hodnoty GF vzdáleno o více než 30 % a 40 až 50 % odhadů se od reálné GF liší o více než 10 %. I proto doporučení KDIGO z roku 2012 prospektivně nabádá k přijetí nových rovnic pro odhad GF, které budou mít menší bias a lepší preciznost (než CKD-EPI, viz níže) a budou validovány na reprezentativních populacích

(včetně dětí a seniorů). Nejlepší bias a preciznosti dosahují kombinované rovnice s kreatininem a cystatinem C.

a) Odhad pomoci koncentrace kreatininu v séru

Hodnota odhadované glomerulární filtrace (eGF) počítaná pomocí S_{kr} podléhá stejným analytickým (interference) a biologickým (neadekvátní svalová hmota, malnutrice, jaterní postižení) limitům jako stanovení sérového kreatininu. Výpočtové metody pro eGF vycházející ze stanovení sérového kreatininu je možno užít jen za podmínek stabilizované plazmatické koncentrace kreatininu. Při náhlých změnách renální funkce (např. v akutních stavech) jsou nepoužitelné.

V minulosti používané rovnice (podle Cockcrofta a Gaulta a MDRD rovnice) byly v doporučení KDIGO z roku 2012 nahrazeny rovnicí CKD-EPI, která poskytuje výsledky bližší reálné GF a je vhodná i pro zdravou populaci.

Ve všech následujících rovnicích je věk udáván v rocích a výška v cm. Pokud je za koeficientem poznámka v závorce – např. (ženy) nebo (černá populace), použije se koeficient jen pro příslušnou populaci.

Odhad GF pomocí vzorce CKD-EPI není vhodné používat u dětí a těhotných.

Pro odhad GF ze sérového kreatininu u dětí od dvou let a mladistvých je doporučeno používat rovnici podle Schwartze z roku 2009: viz. tabulka 7.

Výška dítěte na žádance často chybí a s každou hodnotou S_{kr} by laboratoře měly vydávat i odhad GFR. Proto byly vyvinuty rovnice, které výšku nevyžadují. Příkladem je rovnice Full Age Spectrum (FAS) a její poslední modifikace European Kidney Function Consortium (EKFC, R4, [23]), která byla odvozena z hodnot od více než 11 tisíc jedinců, je validována pro věkové rozmezí

od 2 do 90 let a zahrnuje hodnoty S_{kr} od 40 do 490 $\mu\text{mol/L}$. Logika odhadu je založena na porovnání S_{kr} u pacienta s mediánem S_{kr} u zdravých pro daný věk a pohlaví a na výše zmíněném faktu, že GF do 40 let je 1,78 mL/s a následně fyziologicky klesá o 0,17 mL/s za 10 let. Prozatím publikované údaje svědčí o srovnatelné nebo lepší bias a preciznosti, než má Schwartzova a CKD-EPI rovnice. Nezanedbatelnou výhodou je i kontinuum odhadů při přechodu mezi věkovými kategoriemi, protože návaznost odhadů ze Schwartzovy rovnice na odhady CKD-EPI je velmi špatná. Další výhodou je validace rovnice pro seniorský věk. Rovnice EKFC může být proto považována za rozumnou alternativu pro Schwartzovu rovnici i CKD-EPI.

b) Odhad pomoci koncentrace cystatinu C v séru

Cystatin C je mikroprotein (M_r 13,5 kDa), 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, jsou v jejich nitru metabolizovány, takže do peritubulární tekutiny žádný cystatin C neprechází. Očišťování extracelulární tekutiny od cystatinu C je tedy přímo úměrné GF. Sérové koncentrace cystatinu C (S_{cyst}) jsou v průběhu dne téměř konstantní. Cystatin C je lepší prediktor kardiovaskulárních příhod a mortality než kreatinin. 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 veškerý profiltrovaný cystatin zpětně vstřebává, jeho nálezy v definitivní moči ukazují na tubulopatii.

Validní klinická interpretace výsledků stanovení cystatinu C a eGF z něj vypočtené vyžaduje potřebnou úroveň analytické harmonizace výsledků jeho měření v séru (plazmě). Nezbytnou podmínkou této úrovně je

Tabulka 6. Kategorie CKD podle albuminurie a porovnání s proteinurií – podle [1].

Kategorie	S_{kr} [$\mu\text{mol/L}$]	Vzorec pro výpočet eGF dle CKD-EPI (S_{kr}) [$\text{mL s}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$]	
Ženy	≤ 62	$2,4 \cdot (S_{kr}/61,9)^{-0,329} \cdot 0,993^{\text{věk}} \cdot 1,159$ (černá populace)	R2
	> 62	$2,4 \cdot (S_{kr}/61,9)^{-1,209} \cdot 0,993^{\text{věk}} \cdot 1,159$ (černá populace)	
Muži	≤ 80	$2,35 \cdot (S_{kr}/79,6)^{-0,411} \cdot 0,993^{\text{věk}} \cdot 1,159$ (černá populace)	
	> 80	$2,35 \cdot (S_{kr}/79,6)^{-1,209} \cdot 0,993^{\text{věk}} \cdot 1,159$ (černá populace)	

S_{kr} - koncentrace kreatininu v krevním séru v $\mu\text{mol/L}$

Tabulka 7. Výpočet eGF podle Schwartze

Vzorec pro výpočet eGF dle Schwartze (S_{kr}) [$\text{mL s}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$]	
$\frac{0,6 \times \text{výška [cm]}}{S_{kr} [\mu\text{mol/L}]}$	R3

Tabulka 8. Rovnice EKFC

věk	S_{kr}/Q [μmol/L]	Vzorec pro výpočet eGF dle EKFC (S_{kr}) [mL s ⁻¹ × 1,73 m ²]	R4
2-40 let	<1	$1,788 \times \left(\frac{S_{kr}}{Q}\right)^{-0,322}$	
	≥1	$1,788 \times \left(\frac{S_{kr}}{Q}\right)^{-1,132}$	
> 40 let	<1	$1,788 \times \left(\frac{S_{kr}}{Q}\right)^{-0,322} \times 0,99^{(\text{věk}-40)}$	
	≥1	$1,788 \times \left(\frac{S_{kr}}{Q}\right)^{-1,132} \times 0,99^{(\text{věk}-40)}$	

Tabulka 9. Hodnoty Q pro rovnici R4, které reprezentují medián hodnoty kreatininu u zdravých jedinců pro příslušný věk a pohlaví.

věk	pohlaví	Q
2-25 let	Muži	$\text{Exp}(3,200 + 0,259 \times \text{věk} - 0,543 \times \ln(\text{věk}) - 0,00763 \times \text{věk}^2 + 0,0000790 \times \text{věk}^3)$
	Ženy	$\text{Exp}(3,080 + 0,177 \times \text{věk} - 0,223 \times \ln(\text{věk}) - 0,00596 \times \text{věk}^2 + 0,0000686 \times \text{věk}^3)$
> 25 let	Muži	80 μmol/L
	Ženy	62 μmol/L

metrologická návaznost kalibrace měření na certifikovaný referenční materiál ERM DA-471/IFCC. To je také důrazně vyjádřeno na webu www.niddk.nih.gov. Výsledky multicentrických studií nezbytnost tohoto požadavků jasně demonstrují a ukazují důsledky stavu, kdy není metrologická návaznost u metod některých výrobců dostatečná. Prakticky vždy při nesouladu výsledku stanovení cystatinu C a očekávaných hodnot eGF lze hledat příčinu v kalibrátoru metody a úrovni jeho metrologické návaznosti (20).

Jako míra analytické kvality hodnot eGF, vypočtených z koncentrací cystatinu C, se používá hodnota P30 (%). To je hodnota, při které se výsledek eGF neliší od referenčních metod stanovení GF (viz odst. c) *Izotopové metody vyšetření*) o více, než 30 %. U dobře standardizované metody cystatinu C se hodnoty P30 (%) pohybují v intervalu 75 – 85 %. Nejsou významné diference mezi imunoturbidimetrickými a imunonefelo-metrickými metodami stanovení. Pokud se diference naleznou, je problém v kalibraci metod.

Cystatin C by měl být využit zejména v následujících situacích:

- U pacientů, kteří ztratili svalovou hmotu (nemají adekvátní svalovou hmotu vzhledem ke svému věku pohlaví a rase), např. při dlouhodobé imobilizaci, svalové dystrofii, malnutrici či ztrátě významné části končetiny.
- K potvrzení chronického onemocnění ledvin: GF pod 1,0 mL × s⁻¹ × 1,73 m² podle odhadu ze séro-

vého kreatininu, zejména nejsou-li přítomné markery poškození ledvin.

- U stavů, kde koncentrace kreatininu v séru je významně ovlivněna (těhotné, generalizované otoky, malé děti – zejména do dvou let věku, rychlé změny stavu aj.)

Výpočet GF pomocí koncentrace cystatinu C v séru nelze použít v následujících situacích:

- při podávání glukokortikoidů (zvyšují koncentraci cystatinu C v závislosti na dávce),
- u pacientů s nekompenzovanou hypertyreózou (zvýšení cystatinu C) či hypotyreózou (snížení cystatinu C)
- a u pacientů s nádory (zvýšení cystatinu C).

Pro stanovení cystatinu C a odhadu GF podle jeho sérové koncentrace platí:

- Hodnota eGF má vyšší výpovědní hodnotu, než samotná hodnota cystatinu C.
- Výsledky stanovení cystatinu C v séru a hodnoty eGF_{cys} by se měly vydávat společně.
- K výpočtu eGF_{cys} se má používat rovnice CKD-EPI 2012.
- Výsledky cystatinu C a eGF se mají uvádět na dvě desetinná místa.

Pro odhad glomerulární filtrace ze sérového cystatinu C u dospělých lze využít rovnici CKD-EPI z roku 2012 (R5), cystatin C musí být stanoven metodou metrolo-

Tabulka 10. Kategorie CKD podle albuminurie a porovnání s proteinurií – podle [1].

S_{cyst} [mg/L]	Vzorec pro výpočet eGF dle CKD-EPI (S_{cys}) [mL s ⁻¹ × 1,73 m ²]	R5
≤ 0,8	$2,217 \cdot (S_{cyst}/0,8)^{-0,499} \cdot 0,995^{věk} \cdot 0,932$ (pro ženy)	
> 0,8	$2,217 \cdot (S_{cyst}/0,8)^{-1,328} \cdot 0,995^{věk} \cdot 0,932$ (pro ženy)	

Tabulka 11. Kombinovaná rovnice CKD-EPI z roku 2012 pro kreatinin a cystatin C

	S_{kr} [μmol/L]	S_{cyst} [mg/L]	Vzorec pro výpočet eGF dle CKD-EPI ($S_{krea+cys}$) [mL s ⁻¹ × 1,73 m ²]	R6
Ženy	≤ 62	≤ 0,8	$2,17 \cdot (S_{kr}/61,9)^{-0,248} \cdot (S_{cyst}/0,8)^{-0,375} \cdot 0,995^{věk} \cdot 1,08$ (černá populace)	
	≤ 62	> 0,8	$2,17 \cdot (S_{kr}/61,9)^{-0,248} \cdot (S_{cyst}/0,8)^{-0,711} \cdot 0,995^{věk} \cdot 1,08$ (černá populace)	
	> 62	≤ 0,8	$2,17 \cdot (S_{kr}/61,9)^{-0,601} \cdot (S_{cyst}/0,8)^{-0,375} \cdot 0,995^{věk} \cdot 1,08$ (černá populace)	
	> 62	> 0,8	$2,17 \cdot (S_{kr}/61,9)^{-0,601} \cdot (S_{cyst}/0,8)^{-0,711} \cdot 0,995^{věk} \cdot 1,08$ (černá populace)	
Muži	≤ 80	≤ 0,8	$2,25 \cdot (S_{kr}/79,6)^{-0,207} \cdot (S_{cyst}/0,8)^{-0,375} \cdot 0,995^{věk} \cdot 1,08$ (černá populace)	
	≤ 80	> 0,8	$2,25 \cdot (S_{kr}/79,6)^{-0,207} \cdot (S_{cyst}/0,8)^{-0,711} \cdot 0,995^{věk} \cdot 1,08$ (černá populace)	
	> 80	≤ 0,8	$2,25 \cdot (S_{kr}/79,6)^{-0,601} \cdot (S_{cyst}/0,8)^{-0,375} \cdot 0,995^{věk} \cdot 1,08$ (černá populace)	
	> 80	> 0,8	$2,25 \cdot (S_{kr}/79,6)^{-0,601} \cdot (S_{cyst}/0,8)^{-0,711} \cdot 0,995^{věk} \cdot 1,08$ (černá populace)	

gicky navázanou na referenční materiál DA ERM 471/IFCC. Další možností je použití kreatininu i cystatinu C v jedné rovnici (R6).

V pediatrii lze pomocí cystatinu C posoudit funkci ledvin už u plodu v děloze – 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 nebo tělesné výšce, což je zásadní rozdíl proti hladině sérového kreatininu.

V pediatrii lze aplikovat výpočet eGF z cystatinu C (rovnice R7, [1]).

Tabulka 12. Kategorie CKD podle albuminurie a porovnání s proteinurií – podle [1].

Vzorec pro výpočet eGF dle Schwartze (S_{cys}) [mL.s ⁻¹ × 1,73 m ²]	R7
$1,178 \times S_{cyst}^{-0,931}$	

c) Izotopové metody vyšetření GF – ^{99m}Tc-DTPA (diethyltriaminopentaoctová kyselina), ⁵¹Cr-EDTA (ethylendiaminotetraoctová kyselina), ¹²⁵I-thalamát

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 možnost posoudit odděleně funkci pravé a levé ledviny. V klinické praxi se tyto metody nyní využívají k přesnému změření GF a posouzení stranové rozdílnosti u zdravých dárců ledvin nebo pro posouzení rozsahu resekčního operačního výkonu na ledvinách.

2.1.2. Metody měření GF se sběrem moči

a) Renální clearance endogenního kreatininu (včetně korigované hodnoty)

U zdravého dospělého člověka clearance kreatininu (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. Renální clearance kreatininu se určuje na podkladě měření močového vylučování kreatininu ($U_{kr} \times V$) ve sledovaném období a sérové koncentrace kreatininu S_{kr} . Výpočet se provádí dle vzorce:

Tabulka 13. Renální clearance kreatininu se určuje na podkladě měření močového vylučování kreatininu

$C_{kr} = \frac{U_{kr} \times V}{S_{kr}}$	R8
---	----

U_{kr} - koncentrace kreatininu v moči v μmol/L, V - objem moči vytvořený za sledovanou časovou jednotku v mL/s, S_{kr} - koncentrace kreatininu v krevním séru v μmol/L

Hodnoty C_{kr} se přepočítávají na ideální tělesný povrch (1,73 m²). Jak je zřejmé ze vzorce, je pro stanovení této veličiny nutný přesný sběr moči. Tato okolnost je v denní praxi často velkým problémem a chyby v neúplném sběru moči znemožňují posoudit správně C_{kr} . To je jedním z hlavních důvodů, proč se v klinice raději volí odhad GF na podkladě hodnocení S_{kr} nebo užije výpočtové metody.

b) Clearance inulinu

Nyní je tato metoda využívána jenom ve výzkumu, i když se ještě vyskytuje v KDIGO doporučeních pro vyšetřování zvažovaných dárců ledviny [18].

2.1.3 Závěr

Doporučený postup pro odhad GF u dospělých

Na základě současných poznatků Česká nefrologická společnost a Česká společnost klinické biochemie ČLS JEP doporučují pro výpočet odhadu glomerulární filtrace používat **rovnici CKD-EPI pro kreatinin (R2)**.

Doporučený postup pro odhad GF u dětí

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 Schwartze, kterou je možné použít do 18 let věku (R3, R7)**.

3. Vyšetření proteinurie

Vyšetření močových bílkovin stále zůstává jedním ze základních vyšetření v nefrologii. Nezastupitelné místo má jak v časně diagnostice nemocí ledvin, tak v monitorování jejich aktivity, odpovědi na léčbu a odhadu rizika vývoje selhání ledvin i kardiovaskulárního rizika. Současná diagnostika je založena na vyšetření celkové bílkoviny a albuminu v moči. V poslední době se doporučuje stanovovat poměr bílkovina/kreatinin (PCR) nebo častěji albumin/kreatinin (ACR) v náhodném vzorku moči (nejlépe v prvním ranním vzorku) – viz Tabulka 2. Pro včasné odhalení počínajícího poškození ledvin u diabetiků a hypertoniků má význam stanovení albuminu v moči. Pojem mikroalbuminurie je již irelevantní, protože kvantita vylučování albuminu močí má hranice pouze arbitrární a jakákoliv naměřená albuminurie představuje zvýšené renální i kardiovaskulární riziko.

3.1. Fyziologie vylučování bílkovin do moči

Glomerulární kapilární stěna (zejména glomerulární bazální membrána) efektivně brání průniku bílkovin do moči. Do moči proniká jen malá část bílkovin, a to v závislosti na jejich molekulové hmotnosti (velikosti), náboji (usnadňuje vylučování kationických a znesnadňuje vylučování anionických bílkovin) a tvaru. Bílkoviny s molekulovou hmotností větší než albumin (69 kD, efektivní průměr 3,6 nm) pronikají do moči velmi omezeně, zatímco se snižující se molekulovou hmotností a menším efektivním průměrem se filtrace dané molekuly progresivně zvyšuje (selektivita podle velikosti event. tvaru molekuly).

Většina plazmatických bílkovin včetně albuminu se za fyziologického pH chová jako polyanionty, jejichž filtraci brání negativní náboj bazální membrány glomerulů. Vět-

šina profiltrovaného albuminu (99 %) je reabsorbována v tubulech, takže močí se fyziologicky vyloučí méně než 30 mg albuminu denně.

Nízkomolekulární bílkoviny, které jsou volně filtrovány v glomerulech, jsou účinně resorbovány a následně katabolizovány v proximálním tubulu a jejich koncentrace v moči jsou minimální. Nejvýznamnější součástí tzv. **fyziologické proteinurie** je uromodulin (dříve Tammův-Horsfallův protein) – mukoprotein, který je secernován tubulárními buňkami v tlusté části vzestupného raménka Henleho kličky (cca 30 – 50 mg/24 h). Dalšími složkami jsou albumin, IgG a sekreční IgA a volné polyklo-nální lehké řetězce imunoglobulinů.

Při běžné svalové aktivitě nepřesáhne fyziologická proteinurie 50 – 80 mg/24 h, při větší svalové aktivitě, prolongované ortostáze a sníženém příjmu tekutin může být vyšší – horní hranice fyziologické proteinurie je arbitrárně definována na 150 mg/24 h.

3.2. Klasifikace zvýšeného vylučování bílkovin do moči

Z hlediska etiologie lze proteinurii dělit do několika základních skupin:

a) Funkční proteinurie je přechodná proteinurie, která se může vyskytnout u osob se zdravými ledvinami, např. při těžší práci nebo cvičení, při emočním stresu. Mechanismus této glomerulární proteinurie je pravděpodobně hemodynamický, je tedy nejspíše glomerulárního původu. Hemodynamickou příčinu má zřejmě také tzv. **ortostatická proteinurie**, která se vyskytuje u asi 2 – 5 % mladých, jinak zdravých jedinců, častěji mužů, a je charakterizována malou proteinurií (zpravidla menší než 1 g/24 h) vstojí a nezvýšenou proteinurií vleže. Je-li zvýšena i proteinurie v nočním vzorku (tj. z doby, kdy pacient ležel), je nutno vyloučit organické onemocnění ledvin.

b) Prerenální proteinurie je vyvolána zvýšenou plazmatickou koncentrací nízkomolekulárních, snadno filtrovatelných proteinů, jejichž filtrace překročí resorpční kapacitu proximálního tubulu, např. vylučováním lehkých řetězců imunoglobulinů u některých monoklonálních gamapatií, myoglobinu u rhabdomyolýzy, hemoglobinu u akutní hemolýzy, apod.

c) Glomerulární proteinurie je způsobena poškozením glomerulární filtrační bariéry. Dá se rozdělit na selektivní s převahou albuminu a vylučováním některých menších proteinů a neselektivní, kdy jsou v moči i proteiny s vyšší molekulovou hmotností. Toto rozdělení nelze spolehlivě použít k diagnostice jednotlivých glomerulárních onemocnění a má tedy jen omezený význam.

d) Tubulární proteinurie vzniká při porušené zpětné resorpci profiltrovaných nízkomolekulárních bílkovin v proximálním tubulu.

e) Postrenální proteinurie je způsobena sekrecí bílkovin do moči ve vývodných močových cestách (krvácení, zánět); typická je přítomnost α_2 -makroglobulinu a IgM.

f) Arteficiální proteinurie je charakterizována přítomností cizorodé bílkoviny, kterou z nějakého důvodu pacient do moči přidal. Nejčastěji se jedná pro snadnou

dostupnost o vaječný bílek. Průkaz se provádí elektroforeticky, případně imunochemicky.

Podle velikosti ztrát bílkovin do moči za 24 h se proteinurie dělí na malou (0,15 – 1,5 g/24 h), střední (1,5 – 3,5 g/24 h) a velkou, nefrotickou (> 3,5 g/24 h).

U dětí se proteinurie dělí na normální (< 150 mg/m²/den), lehkou 150 – 1000 mg/m²/den a nefrotickou (> 1000 mg/m²/den). U novorozenců se považuje za normální proteinurie až do hodnoty 300 mg/m²/den.

3.3. Analytika a výsledky stanovení proteinů v moči

3.3.1. Základní pravidla

Podle doporučení KDIGO 2012 přichází v úvahu k diagnóze chronické renální choroby a k její klasifikaci a léčbě následující stanovení:

- kvantitativní stanovení albuminu a albumin-kreatinového kvocientu (ACR) v moči,
- kvantitativní stanovení celkového proteinu a protein-kreatinového kvocientu (PCR) v moči,
- event. orientační semikvantitativní stanovení proteinu testovacími proužky v moči.

Tyto tři základní uvedené testy jsou seřazeny podle klesající výpovědní schopnosti.

Několik základních pravidel k používání těchto vyšetření:

- Výsledky albuminu je doporučeno uvádět jako poměr ACR (g/mol) i jako koncentrace (mg/L).
- Výsledky celkového proteinu je doporučeno uvádět jako PCR (g/mol) i jako koncentrace (g/L).
- Preferují se jednorázové vzorky močí před vzorky časovanými.
- Pozitivní výsledky semikvantitativních stanovení albuminu a celkového proteinu je nezbytné potvrdit opakovanou kvantitativní analýzou v klinické laboratoři.
- Pokud se u náhodného vzorku stanoví hodnota ACR ≥ 3 g/mol, je zapotřebí vyšetření opakovat nejlépe s použitím vzorku první ranní moče.
- Časované vzorky jsou zatíženy prakticky neodstranitelnou chybou sběru. Doporučuje se je používat pouze v indikovaných případech, zejména pokud se na jejich základě rozhoduje o další léčbě (KDIGO 2019).
- Nejvyšší výpovědní hodnotu a současně nejnižší biologickou variabilitu vykazují vzorky první ranní moči.

3.3.2. Stanovení albuminu a ACR

Dominantní roli v analýze proteinů u chronické renální choroby zaujímá stanovení albuminu v moči. Albumin v moči je citlivějším a specifitějším ukazatelem změn glomerulární permeability než celkový protein. Hodnoty ACR stratifikují populaci s CKD do tří kategorií podle stupně renální choroby (viz výše).

U zdravé populace nepřesahuje koncentrace albuminu v moči hodnotu 30 mg/24 hodin, a proto také může být patologické zvýšení albuminu v moči (ACR)

detekováno i při nezvýšeném množství celkového proteinu v moči, jehož stanovení je mnohem méně analyticky citlivé. Albumin vykazuje ve srovnání s celkovým proteinem významně vyšší analytickou citlivost a větší analytickou specifitě. Hodnota ACR vykazuje nižší biologickou variabilitu než hodnoty albuminu v časovaných vzorcích a má rovněž vyšší výpovědní hodnotu. Doporučuje se zaokrouhlovat výsledek ACR na jedno desetinné místo [8].

Imunochemické metody stanovení albuminu (imunoturbidimetrie/imunonefelometrie) vykazují mez detekce 2 až 10 mg/L (pro srovnání: mez detekce celkového proteinu v moči pomocí stanovení testovacími proužky je asi 150 mg/L). Požadovaná mezilaboratorní reprodukovatelnost měření je CV < 15 %.

V roce 2013 byla publikovaná studie, která srovnává výsledky stanovení albuminu v moči, dosažené imunoanalytickými metodami všech hlavních výrobců, s metodou LC-MS/MS [9]. Diference jsou významné. Přesahují 10 % u vzorků se zvýšenými koncentracemi albuminu a dosahují až 35 % u vzorků s koncentracemi albuminu kolem 15 mg/L.

Stav referenčního systému měření albuminu v moči je v úplnosti popsán od roku 2013 [10]. Referenční metodou je stanovení vybraných peptidů, vzniklých tryptickou digescí vzorku a jejich kvantifikace metodou LC-MS/MS ([21], modifikovaná a validovaná Mayo Clinic metoda). Referenčním materiálem pro zajištění metrologické návaznosti rutinních metod může být:

- Nařaděný vzorek ERM DA 470 k/IFCC;
- NIST-SRM 2925 (lidský sérový albumin);
- ¹⁵N albumin (není komerčně přístupný)

Validace referenční metody zjistila hodnotu CV 1 – 4 %, bias (recovery) 97 – 104 %.

Rutinní imunochemické a imunonefelometrické metody, kalibrované pomocí referenční metody a SRM 2925, nevykazují signifikantní diference [22].

Pro rutinní měření albuminurie je nejvhodnější skladování vzorků před analýzou v lednici při +2 až +8 °C a temperování vzorků před měřením na pokojovou teplotu k odstranění případných precipitací. Stabilita při této teplotě je minimálně sedm dní. Zamrazování se nedoporučuje, protože není dostatečně prostudovaná případná sorpce na stěny odběrových zkumavek ani jiné ovlivňující faktory.

3.3.3. Stanovení celkových proteinů a PCR

Metody stanovení celkového proteinu nejsou dostatečně standardizované. Není k dispozici mezinárodní referenční materiál. Výsledky měření jsou silně závislé na složení vzorku. Turbidimetrické a fotometrické metody, obecně k stanovení používané, vykazují mnohem vyšší analytickou citlivost k albuminu než ke globulínům. Metody také postrádají dostatečnou preciznost v oblastech nižších koncentrací a vykazují nižší úroveň mezilaboratorní preciznosti v důsledku diferencí výsledků mezi výrobci testovacích souprav, kterých je velké množství. V indikovaných případech je však zapotřebí preferovat stanovení PCR před ACR (například u monoklonálních gamapatií). Dostatečně podrobný přehled

analytických metod je obsažen v citaci [11].

3.3.4. Semikvantitativní stanovení albuminu a celkových proteinů testovacími proužky

Semikvantitativní stanovení celkového proteinu testovacími proužky má jen orientační význam. Je málo citlivé, s nestandardizovanými barevnými škálami, rozdílnými u různých výrobců. Albumin vykazuje mnohem vyšší citlivost při reakcích testovacích proužků než globuliny, což způsobuje velkou závislost výsledků měření na složení analyzovaných vzorků. Dalším zdrojem chybných výsledků je alkalické pH vzorku moči. Při vizuálním odečtu proteinurie testovacími proužky může navíc silně interferovat intenzivní zbarvení vzorku moči.

U pacientů s pozitivním nálezem při vyšetření testovacím proužkem má být přítomnost proteinurie nebo albuminurie vždy ověřena kvantitativním stanovením poměru ACR nebo PCR.

3.3.5. Vyšetření dalších proteinů v moči

Kvalitativní pohled na proteinurii poskytují elektroforetické techniky, většinou založené na principu elektroforézy, event. v kombinaci s monoklonálními protilátkami. Kvalitativní stanovení nezohledňuje míru koncentrace moče; hraniční nálezy mohou být u některých nemocných s koncentrovanou močí falešně pozitivní, naopak s velmi zředěnou močí falešně negativní. V klinice mají tyto charakteristiky jen malý význam, nejsou součástí doporučených postupů a jsou dostupné většinou jen ve výzkumných laboratořích.

Seznam zkratk

A1M	α_1 -mikroglobulin
A2M	α_2 -makroglobulin
ACR	Poměr albumin/kreatinin
AKI	Acute kidney injury, Akutní poškození ledvin
AKIN	Acute Kidney Injury Network
ASL	Akutní selhání ledvin
b2m	β_2 -mikroglobulin
CAP	College of American Pathologists (USA) - Společnost amerických patologů (nejvýznamnější organizátor EHK v USA)
CKD	Chronic kidney disease, Chronické onemocnění ledvin
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CRM	Certified Reference Material / Certifikovaný referenční materiál
D	Diuréza
DTPA	Kyselina diethyltriaminopentaoctová
EDTA	Kyselina ethylendiaminotetraoctová
eGF	Odhad glomerulární filtrace; Estimated glomerular filtration (rate)
EHK	Externí hodnocení kvality
EKFC	European Kidney Function Consortium
EMU	Early morning urine / První ranní moč
EPI	Rovnice pro odhad glomerulární filtrace (viz CKD-EPI)
ERM	European Reference Material

ERPF	/ Evropský referenční materiál Efektivní průtok plazmy ledvinami
EU	Evropská unie
FAS	Full Age Spectrum
GF	Glomerulární filtrace
HPLC	High Performance Liquid Chromatography / Vysokoúčinná kapalinová chromatografie
CHRI	Chronická renální insuficience
ID-GC-MS	Isotope Dilution-Gas Chromatography-Mass Spectrometry / Plynová chromatografie s izotopovou dilucí a hmotnostní spektrometrií
ID-MS	Isotope Dilution Mass Spectrometry / Hmotnostní spektrometrie s izotopovou dilucí
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine / Mezinárodní federace klinické chemie a laboratorní medicíny (www.ifcc.org)
IgG	Imunoglobulin třídy G
KDIGO	Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease
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
mFLC	Volné lehké řetězce (monoklonální)
NIST	National Institute of Standards and Technology (USA) / Národní ústav pro normalizaci a technologie (dříve NBS) (www.nist.gov)
NKDPEP	National Kidney Disease Education Program (www.nkdep.nih.gov)
NKF	National Kidney Foundation
PCR	Poměr bílkovina/kreatinin
PU	Proteinurie
RfB	Referenz Institut für Bioanalytik (Bonn, Německo)
SRM	Standard Reference Material (obdoba CRM) (USA) / Standardní referenční materiál NIST
TER	Tubular Extraction Rate

Literatura

- 1. 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, s. 1–150.
- 2. Myers, G. L.** Standardization of serum creatinine measurement: theory and practice. *Scand. J Clin. Lab. Invest. Suppl.*, 2008, 241, s. 57–63.
- 3. Myers, G. L., Miller, W. G., Coresh, J., Fleming, J., Greenberg, N., Greene, T. et al.** Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin. Chem.*, 2006, 52(1), s. 5–18.

4. **Cerioti, F., Boyd, J. C., Klein, G., Henny, J., Queralto, J., Kairisto, V. et al.** Reference intervals for serum creatinine concentrations: assessment of available data for global application. *Clin. Chem.*, 2008, 54(3), s. 559–66.
5. **Greenberg, N., Roberts, W. L., Bachmann, L. M., Wright, E. C., Dalton, R. N., Zakowski, J. J. et al.** Specificity Characteristics of 7 Commercial Creatinine Measurement Procedures by Enzymatic and Jaffe Method Principles. *Clin. Chem.*, 2012, 58(2), s. 391–401.
6. **Delanghe, J. R., Cobbaert, C., Harmoinen, A., Jansen, R., Laitinen, P., Panteghini, M.** Focusing on the clinical impact of standardization of creatinine measurements: a report by the EFCC Working Group on Creatinine Standardization. *Clin. Chem. Lab. Med. CCLM FESCC*, 2011, 49(6), s. 977–82.
7. **Grubb, A., Blirup-Jensen, S., Lindström, V., Schmidt, C., Althaus, H., Zegers, I.** First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2010, 48(11). Dostupné na WWW: <http://www.degryter.com/view/j/cclm.2010.48.issue-11/cclm.2010.318/cclm.2010.318.xml>
8. **Miller, W. G., Bruns, D. E., Hortin, G. L., Sandberg, S., Aakre, K. M., McQueen, M. J. et al.** Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. *Clin. Chem.*, 2009, 55(1), s. 24–38.
9. **Bachmann, L. M., Nilsson, G., Bruns, D. E., McQueen, M. J., Lieske, J. C., Zakowski, J. J. et al.** State of the Art for Measurement of Urine Albumin: Comparison of Routine Measurement Procedures to Isotope Dilution Tandem Mass Spectrometry. *Clin. Chem.*, 2014, 60(3), s. 471–480.
10. **Lieske, J. C., Bondar, O., Miller, W. G., Bachmann, L. M., Narva, A. S., Itoh, Y. et al.** A reference system for urinary albumin: current status. *Clin. Chem. Lab. Med. CCLM FESCC*, 2013, 51(5), s. 981–9.
11. **Lamb, E. J., MacKenzie, F., Stevens, P. E.** How should proteinuria be detected and measured? *Ann. Clin. Biochem.*, 2009, 46(3), s. 205–17.
12. **Friedecký, B., Zima, T., Kratochvíla, J., Springer, D.** Diabetes mellitus - laboratorní diagnostika a sledování stavu pacientů. *Klin. Biochem. Metab.*, 2012, 20(2), s. 97–107.
13. **Hofmann, W., Guder, W. G.** A diagnostic programme for quantitative analysis of proteinuria. *J Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 1989, 27(9), s. 589–600.
14. **Ohisa, N., Kanemitsu, K., Matsuki, R., Suzuki, H., Miura, H., Ohisa, Y. et al.** Evaluation of hematuria using the urinary albumin-to-total-protein ratio to differentiate glomerular and nonglomerular bleeding. *Clin. Exp. Nephrol.*, 2007, 11(1), s. 61–5.
15. **Guder, W. G., Hofmann, W.** Differentiation of proteinuria and haematuria by single protein analysis in urine. *Clin. Biochem.*, 1993, 26(4), s. 277–82.
16. **Ibsen, H., Olsen, M. H., Wachtell, K., Borch-Johnsen, K., Lindholm, L. H., Mogensen, C. E. et al.** Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension*, 2005, 45(2), s. 198–202.
17. **Lentine, K. L., Kasiske, B. L., Levey, A. S., Adams, P. L., Alberú, J., Bakr, M. A., Gallon, L., Garvey, C. A., Guleria, S., Li, P. K., Segev, D. L., Taler, S. J., Tanabe, K., Wright, L., Zeier, M. G., Cheung, M., Garg, A. X.** KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. *Transplantation*, 2017, 101(8S Suppl 1), S1-S109.
18. **Floege, J., Barbour, S. J., Catran, D. C., Hogan, J. J. et al.** Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.*, 2019, 95(2), s. 268–280.
19. **van der Hagen, E. A. E., Weykamp, C., Sandberg, S. et al.** Feasibility for aggregation of commutable external quality assessment results to evaluate metrological traceability and agreement among results. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2021, 59, s. 117–125.
20. **Bargnoux, A. S., Piéroni, L., Cristolou, J.-P. et al.** Multicenter evaluation of Cystatin C Measurement after Assay Standardization. *Clin. Chem.*, 2017, 63, s. 833–841.
21. **Chen, Y., Liu, H., Loh, T. P. et al.** Measurement of urine albumin by liquid chromatography-isotope dilution tandem mass spectrometry and its application to value assignment of external quality assessment samples and certification of reference materials. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2020, DOI: 10.1515/cclm-2020-0969.
22. **Molinario, R., Pocine, K., Dante Deloise, P. et al.** Urinary albumin detection: comparison of two different methods. *J Clin. Lab. Anal.*, 2016, 30, s. 688–691.
23. **Pottel, H., Björk, J., Courbebaisse, M. et al.** Development and Validation of a Modified Full Age Spectrum Creatinine-Based Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann. Int. Med.*, 2021, 174(2), s. 183–191.

Schváleno výborem ČSKB 27.4.2021