

Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové



Laboratorní vyšetření funkce ledvin

Tomáš Šálek

Autoreferát disertační práce

Doktorský studijní program Klinická biochemie

Hradec Králové

2014

Disertační práce byla vypracována v rámci *kombinovaného* studia doktorského studijního programu Klinická biochemie na Ústavu klinické biochemie a diagnostiky Lékařské fakulty UK v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Tomáš Šálek
Oddělení klinické biochemie
Krajská nemocnice T. Bati, a. s., Zlín

Školitel: prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Dr.h.c
Ústav klinické biochemie a diagnostiky
LF UK a FN v Hradci Králové

Školitel konzultant: RNDr. Bedřich Friedecký, Ph. D.

Oponenti: Prof. MUDr. Antonín Jabor, CSc

Prof. MUDr. Richard Průša, CSc

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové (tel. 495 816 131).

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Dr.h.c.
Předseda komise pro obhajoby disertačních prací
v doktorském studijním programu Klinická biochemie

Obsah

1	Souhrn	4
2	Summary	6
3	Úvod do problematiky.....	7
3.1	Jednotky glomerulární filtrace.....	7
3.2	Klinická potřeba znalosti GFR.....	7
3.3	Ideální marker glomerulární filtrace.....	7
4	Cíle disertační práce	8
5	Materiál a metodika.....	8
5.1	Stanovení kreatininu.....	8
5.2	$eGFR_{creatinine}$	8
5.3	Creatininová clearance	9
5.4	Stanovení cystatinu C.....	9
5.5	$eGFR_{cystatinC}$	10
5.6	$eGFR_{creatinine+cystatinC}$ podle CKD-EPI rovnice z roku 2012.....	11
6	Výsledky.....	11
6.1	Pacienti s MGUS.....	11
6.2	Pacienti intoxikovaní metanolem.....	13
6.3	Pacienti s diabetes mellitus.....	15
6.4	Pacienti s chronickým onemocněním ledvin.....	20
7	Diskuze.....	21
7.1	Pacienti s MGUS.....	21
7.2	Pacienti intoxikovaní metanolem.....	21
7.3	Pacienti s diabetes mellitus.....	22
7.4	Pacienti s chronickým onemocněním ledvin.....	23
8	Závěry.....	24
8.1	Pacienti s MGUS.....	24
8.2	Pacienti intoxikovaní metanolem.....	24
8.3	Pacienti s diabetes mellitus.....	25
8.4	Pacienti s chronickým onemocněním ledvin.....	25
9	Dosažení cílů.....	25
10	Použitá literatura.....	25
11	Přehled publikační činnosti:	29
11.1	Monografie a kapitoly v monografiích.....	29
11.2	Původní články	29
11.3	Přehledové články, doporučení, kazuistiky	29
11.4	Statě ve sbornících,přednášky na odborných setkáních, které přednesl autor DP.....	30

Použité zkratky

AKI	acute kidney Injury
ARIC	The Atherosclerosis Risk in Communities Study
ATP	adenosintrifosfátu
CKD	chronic kidney disease
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CrCl	Creatininová clearance
Cut-off	rozhodovací mez
cys	sérový cystatin C
ČNS	Česká nefrologická společnost
ČSKB	Česká společnost klinické biochemie
DTPA	diethyltriaminopentaoctová kyselina
FLC	volné lehké řetězce
GFR	glomerulární filtrace
eGFR	glomerulární filtrace odhadovaná
eGFR _{creatinine}	odhadovaná glomerulární filtrace ze sérového kreatininu
eGFR _{cystatinC}	odhadovaná glomerulární filtrace ze sérového cystatinu C
eGFR _{creatinine +cystatinC}	odhadovaná glomerulární filtrace ze sérového kreatininu a cystatinu C
EKG	elektrokardiografie
ERM	European Reference Material
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry and laboratory medicine
IgA κ	paraprotein třídy IgA kappa
IgA λ	paraprotein třídy IgA lambda
IgG κ	paraprotein třídy IgG kappa
IgG λ	paraprotein třídy IgG lambda
IgM κ	paraprotein třídy IgM kappa
IgM λ	paraprotein třídy IgM lambda
IKEM	Institut Klinické a Experimentální Medicíny v Praze
κ / λ	poměr volných lehkých řetězců kappa a lambda
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
kr	sérový kreatinin
LBM	lean body mass
LWG	Laboratory Working Group
MDRD	The Modification of Diet in Renal Disease
mGFR	měřená glomerulární filtrace
MGUS	monoclonal gammopathy of undetermined significance
MIg	monoklonální immunoglobulin
MLM	mixed linear model
^{99m} Tc	radionuklid technecia
NIST	National Institute of Standards and Technology
NKDEP	National Kidney Disease Education Program
NKF	National Kidney Foundation
PENIA	particle enhanced immunonefelometric assay
PETIA	particle enhanced immunoturbidimetric assay
SRM	standard reference material
Sv	sievert
TAT	turn-around-time

1 Souhrn

Ve své práci jsem se věnoval především problematice glomerulární filtrace (GFR). GFR je hlavní ukazatel funkce ledvin. Její pokles je asociován se zvýšenou morbiditou a mortalitou. Při poklesu GFR pod $1,0 \text{ ml/s/1,73m}^2$ po dobu delší než 3 měsíce mluvíme o chronickém onemocnění ledvin (CKD). Pacientům s CKD je redukována dávka farmakoterapie s farmakokinetikou renálního vylučování a je podávána nefroprotektivní terapie. Proto je nutné včas zjistit tento pokles GFR. Práce porovnává odhady glomerulární filtrace ze sérového kreatininu ($\text{eGFR}_{\text{creatinine}}$) a cystatinu C ($\text{eGFR}_{\text{cystatinC}}$) u čtyř různých kohort pacientů: 101 pacientů s monoklonální gamapatií neurčeného významu (MGUS), 13 intoxikovaných metanolem, 1515 diabetiků a 352 pacientů s CKD.

Kreatinin byl u všech pacientů stanoven enzymaticky s návazností měření na mezinárodní certifikovaný referenční materiál NIST SRM 967. Cystatin C byl analyzován imunoturbidimetrickou standardizovanou metodou s návazností na DA ERM 471. Pouze u skupiny pacientů s MGUS, což byla první studovaná skupina, nebyla ještě standardizovaná metoda k dispozici.

Pro odhad GFR byly použity nejaktuálnější validované rovnice.

U pacientů s MGUS byla pro odhad $\text{eGFR}_{\text{creatinine}}$ použita MDRD rovnice, pro $\text{eGFR}_{\text{cystatinC}}$ Grubbova rovnice.

U pacientů intoxikovaných metanolem byla pro odhad $\text{eGFR}_{\text{creatinine}}$ použita Lund-Malmö rovnice, $\text{eGFR}_{\text{cystatinC}}$ byla vypočtena podle rovnice doporučené výrobcem Abbott.

U diabetiků a pacientů s CKD byla eGFR vypočítána pomocí validovaných Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) rovnic.

Podstatným zjištěním u diabetiků a pacientů s CKD je, že $\text{eGFR}_{\text{creatinine}}$ dává vyšší odhady v oblasti nízkých hodnot GFR pod $1,0 \text{ ml/s/1,73m}^2$. V oblasti GFR nad $1,0 \text{ ml/s/1,73m}^2$ je to obráceně, vyšší odhady jsou z cystatinu C.

Z klinického hlediska je nejdůležitější diagnostika CKD (stadium GFR 3a). V oblasti GFR blízke $1,0 \text{ ml/s/1,73m}^2$ se však často $\text{eGFR}_{\text{creatinine}}$ a $\text{eGFR}_{\text{cystatinC}}$ liší v detekci CKD. Ve stadiu 2 a 3a podle $\text{eGFR}_{\text{creatinine}}$ je vhodné doplnit také $\text{eGFR}_{\text{cystatinC}}$ nebo kombinovanou rovnici $\text{eGFR}_{\text{creatinine+cystatin C}}$, pokud není přítomna albuminurie nebo jiný marker poškození ledvin.

U pacientů s CKD byla současně měřena clearance kreatininu, která ve srovnání se všemi eGFR , poskytuje vyšší výsledky.

Analýza pacientů byla publikována v 5 původních vědeckých pracích v recenzovaných a z toho dvě v impaktovaném časopise.

2 Summary

Laboratory diagnostics of kidney function

The work deal with issue of glomerular filtration rate (GFR). GFR is the most important indicator of kidney function. Its decline is associated with increased morbidity and mortality. Chronic kidney disease (CKD) is defined as decrease of GFR bellow 1.0 ml/s/1.73m^2 for more than three months. Patients with CKD receive nephroprotective drugs and have reduced drugs excreted by kidneys if needed. Early detection of CKD is of clinical importance.

We compare GFR estimated from serum creatinine ($e\text{GFR}_{\text{creatinine}}$) and from serum cystatin C ($e\text{GFR}_{\text{cystatinC}}$) in four cohorts of patients: 101 MGUS patients, 13 methanol intoxicated patients, 1515 diabetics and 352 patients with CKD.

Creatinine was measured by enzymatic method traceable to international reference material NST SRM 967 in all patients. Cystatin C was determined by standardized immunoturbidimetric method traceable to DA ERM 471. This standardized method was not available only for MGUS patients. $e\text{GFR}$ was always calculated according to the best available validated equation.

MGUS patients were calculated according to MDRD equation for $e\text{GFR}_{\text{creatinine}}$ and according to Grubb equation for $e\text{GFR}_{\text{cystatinC}}$.

Methanol intoxicated patients were estimated according to Lund-Malmö equation for $e\text{GFR}_{\text{creatinine}}$ and according to equation recommended by manufacturer for $e\text{GFR}_{\text{cystatinC}}$.

Diabetics and CKD patients were calculated according to Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equations.

The important findings in diabetic and CKD patients are that at values of $\text{GFR} < 1.0 \text{ ml/s/1.73m}^2$, the GFR values estimated from cystatin C are lower than values estimated from creatinine.

$e\text{GFR}_{\text{cystatinC}}$ gives higher values than $e\text{GFR}_{\text{creatinine}}$ at $e\text{GFR}$ over 1.0 ml/s/1.73m^2 in these two cohorts of patients.

The most important decision point of GFR is 1.0 ml/s/1.73m^2 . Patients with GFR bellow 1.0 ml/s/1.73m^2 are designated as having CKD. There are a significant number of patients who are identified only by one method.

Our results support the use of both $e\text{GFR}_{\text{cystatinC}}$ and $e\text{GFR}_{\text{creatinine+cystatinC}}$ in patients with diabetes mellitus without albuminuria or another marker of kidney damage at GFR stages 2 and 3a according to $e\text{GFR}_{\text{creatinine}}$.

The group of CKD patients had determined creatinine clearance (CrCl). CrCl gives higher values than all $e\text{GFR}$.

Cohorts of patients were presented in 5 original articles of peer reviewed or impact factor journals.

3 Úvod do problematiky

Ledvinami proteče za minutu asi 20-25% krve ze srdečního výdeje, což je asi 1200 ml.

Vztaženo na 1 gram tkáně je to asi 50 krát více než v kterémkoliv jiném orgánu. Při průměrném hematokritu 0,45 se jedná asi o 660 ml krevní plazmy za minutu. Z tohoto množství se asi 20% glomeruly profiltruje, což je asi 125 ml ultrafiltrátu za minutu, tedy 180 litrů plazmy za den.

Glomerulární filtrace je dána:

- Počtem fungujících nefronů – v obou ledvinách je jich fyziologicky dohromady asi 2 miliony
- Permeabilitou glomerulární kapiláry - stěna glomerulární kapiláry se skládá ze tří vrstev: fenestrovaného endotelu, extracelulární bazální membrány a epitelu tvořeného podocyty.
- Filtračním tlakem - je dán rozdíly hydrostatických a onkotických tlaků v glomerulární kapiláře a Bowmanově pouzdře. Při hypoproteinémiích proto dochází ke zvýšení filtrační frakce a při hyperproteinémiích (plazmocytem) naopak ke snížení filtrační frakce.

3.1 Jednotky glomerulární filtrace

Nejčastěji se udává v mililitrech za sekundu (ml/s). Dále se glomerulární filtrace vyjadřuje jako standardizovaná na ideální tělesný povrch $1,73 \text{ m}^2$. Jednotkou je potom $\text{ml/s}/1,73 \text{ m}^2$.

Fyziologická glomerulární filtrace je asi $2,08 \text{ ml/s}/1,73 \text{ m}^2$ u mladých dospělých lidí[1].

S věkem glomerulární filtrace klesá. Na poklesu se podílí kombinace fyziologických a patofyziologických dějů provázejících stárnutí. Jedná se zejména o glomerulosklerózu, expanzi mezangia, renální vaskulární změny a změny tubulo-intersticiální složky[2].

Tělesný povrch významně ovlivňuje velikost glomerulární filtrace. Lidé s větším tělesným povrchem mají větší glomerulární filtraci. Pro dávkování léků se musí používat GFR daného člověka vyjádřená v ml/s, a ne standardizovaná GFR.

3.2 Klinická potřeba znalosti GFR

Znalost glomerulární filtrace je pro klinickou praxi nutná především pro:

- Diagnostiku a staging (stupeň postižení) chronického onemocnění ledvin
- Diagnostiku akutního poškození ledvin
- Odhad vývoje onemocnění a prognózy pacienta
- Terapeutické monitorování hladin léčiv vylučovaných ledvinami

3.3 Ideální marker glomerulární filtrace

Ideální marker glomerulární filtrace by měl splnit následující podmínky:

Je endogenní

- Jeho produkce je konstantní
- Není pro tělo toxický
- Není radioaktivní
- Neváže se na plazmatické bílkoviny
- Je volně filtrován glomeruly
- Není přítomna tubulární sekrece ani resorpce
- Měření markeru je standardizované
- Test je dostupný
- Nízké ekonomické náklady
- Není nutný sběr moče

Zatím nebyl nalezen marker, který by splnil všechny uvedené podmínky.

Této skutečnosti se nejvíce přibližuje metoda clearance inulinu[3]. Inulin je marker exogenní a je nutné ho podávat nitrožilně.

Pro pacienta by bylo ideální, kdyby byl marker endogenní a ke stanovení glomerulární filtrace nebylo potřeba žádného invazivního postupu s infuzemi a opakovanými odběry. Tento endogenní marker by měl být produkován konstantní rychlostí.

Z pohledu laboratorní medicíny by měl být ideální marker analyzován standardizovaným postupem s návazností měření na vyšší referenční materiál, metoda by měla být rychlá a automatizovaná s rychlým časem odezvy s dostupností v nepřetržitém provozu.

4 Cíle disertační práce

- Porovnat odhady glomerulární filtrace ze sérového kreatininu a cystatinu C u různých skupin pacientů.
- Zhodnotit dopad těchto odhadů glomerulární filtrace na diagnostiku CKD (stadium GFR 3a)

5 Materiál a metodika

5.1 Stanovení kreatininu

Analytický princip enzymatické metody na stanovení kreatininu v séru a moči:

V prvním kroku je kreatinin hydrolyzován kreatininázou na kreatin. Poté je kreatin hydrolyzován působením kreatinázy na sarkosin a ureu. Sarkosin je dále oxidován působením sarkosin oxidázy na glycin + formaldehyd + peroxid vodíku. Peroxid vodíku reaguje s 4-aminoantipyrinem a N-ethyl-N-sulfopropyl-m-toluidinem za vzniku zbarvení, které zvyšuje absorpenci při 548 nm. Absorbance při 548 nm je přímo úměrná koncentraci kreatininu ve vzorku.

Výrobce reagensů: Byly použity reagensy firmy Abbott.

Kalibrace: Kreatinin v séru byl stanoven s návazností pracovního kalibrátoru na certifikovaný referenční materiál NIST SRM 967.

Analyzátor: Stanovení se provádělo na analyzátoru Architect firmy Abbott.

Stabilita kreatininu: Kreatinin je v séru, plazmě i moči stabilní při teplotě 20-25 °C po dobu 7 dní.

Test byl použit u všech 4 skupin pacientů: MGUS, intoxikovaní metanolem, diabetici a pacienti s CKD.

5.2 eGFR_{creatinine}

- **MDRD rovnice**

Rovnice: Byla použita MDRD rovnice pro enzymatický standardizovaný kreatinin[4]:

$$eGFR_{creatinine} = 514,15 \times kr^{-1,154} \times věk^{-0,203} \times 0,742 \text{ (ženy) [ml/s/1,73 m}^2\text{]}$$

Rovnice byla použita u skupiny pacientů s MGUS. V době analýzy této skupiny pacientů se jednalo o nejaktuálnější rovnici doporučenou NKF i českým doporučením.

- **Lund Malmö rovnice**

Rovnice: Byla použita Lund Malmö pro enzymatický standardizovaný kreatinin bez korekce na lean body mas[5][6]:

Pro sérový kreatinin < 150 μmol/l:

$$eGFR = \text{EXP}((4,62 - 0,0112 * kr) - 0,0124 * věk + 0,339 * (\text{LN}(věk)) - 0,226 * pohlaví) / 60$$

Pro sérový kreatinin $\geq 150 \text{ umol/l}$:

$$eGFR = \text{EXP}((8,17+0,0005*kr-1,07*LN(kr))-0,0124*v\text{ěk}+0,339*(LN(v\text{ěk}))-2,26*pohlav\text{í})/60$$

EXP je základ přirozeného logaritmu umocněný na dané číslo

LN je přirozený logaritmus

Pohlaví je 0 pro muže, 1 pro ženy

Rovnice byla použita u skupiny pacientů intoxikovaných metanolem. V době analýzy této skupiny pacientů byla tato rovnice k dispozici jako jedna z rovnic nahrazující dřívější MDRD rovnici.

- **CKD EPI rovnice**

Rovnice: Byla použita rovnice pro enzymatický standardizovaný kreatinin z roku 2009[7]:

Ženy	$kr \leq 62 \text{ umol/L}$	$eGFR=2,4 \times (kr/61,9)^{-0,329} \times 0,993^{v\text{ěk}}$
	$kr >62 \text{ umol/L}$	$eGFR=2,4 \times (kr/61,9)^{-1,209} \times 0,993^{v\text{ěk}}$
Muži	$kr \leq 80 \text{ umol/L}$	$eGFR=2,35x (kr/79,6)^{-0,411} \times 0,993^{v\text{ěk}}$
	$kr >80 \text{ umol/L}$	$eGFR=2,35x (kr/79,6)^{-1,209} \times 0,993^{v\text{ěk}}$

Rovnice byla použita u skupin pacientů s diabetem a u pacientů s CKD. Tyto CKD-EPI rovnice jsou v současnosti hlavní doporučované rovnice podle KDIGO doporučení i doporučení ČSKB a ČNS.

5.3 Creatininová clearance

Creatininová clearance (CrCl) byla vypočítána podle rovnice:

$CrCl = \text{kreatinin v moči} \times \text{objem moče za 24 hodin/sérový kreatinin}$

Následně byl výsledek korigován na ideální tělesný povrch (ml/s/1,73m^2).

Creatininová clearance byla počítána u skupiny pacientů a CKD

5.4 Stanovení cystatinu C

Analytický princip: Cystatin C byl stanoven imunoturbidimetrickým měřením na latexových částicích = particle enhanced immunoturbidimetric assay (PETIA).

Výrobce reagensů: Byly použity reagensy a kalibrátor firmy Dako cytometry (MGUS pacienti).

U ostatních 3 skupin pacientů byly použity reagensy a kalibrátor firmy Abbott laboratories. (Pacienti intoxikovaní metanolem, diabetici, pacienti s CKD).

Kalibrace: Byl použit kalibrátor firmy Dako cytometry. Kalibrace ještě nebyla navázaná na certifikovaný referenční materiál ERM DA 471/IFCC. (MGUS pacienti)

U ostatních 3 skupin pacientů byl použit kalibrátor s návazností na certifikovaný referenční materiál ERM DA 471/IFCC (intoxikovaní metanolem, diabetici, pacienti s CKD).

Analyzátor: Stanovení se provádělo na analyzátoru Architect firmy Abbott.

Stabilita cystatinu C: Stabilita při $+20$ až $25 \text{ }^\circ\text{C}$ stupňů Celsia je 24 hodin, při $+4$ až $+8 \text{ }^\circ\text{C}$ je 7 dnů

5.5 eGFR_{cystatinC}

- **Grubbova rovnice**

Rovnice: Byla použita následující rovnice před zavedením návaznosti měření pro cystatin C[8]:

$$eGFR = 1,4115 \times cys^{-1,680} \times F \text{ [ml/s/1,73 m}^2\text{]}$$

Kde je: cys – koncentrace cystatinu C v séru v mg/l;

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

Rovnice byla použita u pacientů s MGUS. V době analýzy této skupiny pacientů, před standardizací cystatinu C, se jednalo o nejaktuálnější rovnici doporučovanou NKF i českým doporučením.

- **Rovnice podle doporučení výrobce Abbott**

Rovnice: Byla použita rovnice pro standardizovaný cystatin C:

$$eGFR = 81,8 / cys^{1,28} \text{ (ml/s/1,73 m}^2\text{)}$$

koncentrace cystatinu C je v mg/l.

Rovnici jsme použili u pacientů intoxikovaných metanolem. Rovnici jsme v té době zavedli jako první dostupnou po zavedení standardizace cystatinu C.

- **CKD-EPI rovnice z roku 2012**

Rovnice: Byla použita rovnice pro standardizovaný cystatin C z roku 2012[9]:

$$cys \leq 0,8 \text{ mg/L} \quad eGFR = 2,217 \times (cys/0,8)^{-0,499} \times 0,996^{\text{věk}} \text{ [x0,932 pro ženy]}$$

$$cys > 0,8 \text{ mg/L} \quad eGFR = 2,217 \times (cys/0,8)^{-1,328} \times 0,996^{\text{věk}} \text{ [x0,932 pro ženy]}$$

Rovnice byla použita u skupin pacientů s diabetem a CKD. V současnosti ji používáme, protože je nejaktuálnější a doporučované[10].

5.6 eGFR_{creatinine+cystatin C} podle CKD-EPI rovnice z roku 2012

Rovnice: Byla použita rovnice pro enzymatický standardizovaný kreatinin a cystatin C z roku 2012[9]:

Rovnice byly použity u skupin pacientů s diabetem a CKD. Tyto CKD-EPI rovnice jsou v současnosti hlavní doporučené rovnice podle KDIGO doporučení i doporučení ČSKB a ČNS[10].

Ženy	kr ≤ 62umol/l cys ≤ 0.8 mg/l	a	$eGFR=2,17 \times (kr/61,9)^{-0.248} \times (cys/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{věk}}$
	kr ≤ 62umol/l cys > 0.8 mg/l	a	$eGFR=2,17 \times (kr/61,9)^{-0.248} \times (cys/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{věk}}$
	kr > 62umol/l cys ≤ 0.8 mg/l	a	$eGFR=2,17 \times (kr/61,9)^{-0.601} \times (cys/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{věk}}$
	kr > 62umol/l cys ≥ 0.8 mg/l	a	$eGFR=2,17 \times (kr/61,9)^{-0.601} \times (cys/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{věk}}$
Muži	kr ≤ 80umol/l cys ≤ 0.8 mg/l	a	$eGFR=2,25 \times (kr/79,6)^{-0.207} \times (cys/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{věk}}$
	kr ≤ 80umol/l cys > 0.8 mg/l	a	$eGFR=2,25 \times (kr/79,6)^{-0.207} \times (cys/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{věk}}$
	kr > 80umol/l cys ≤ 0.8 mg/l	a	$eGFR=2,25 \times (kr/79,6)^{-0.601} \times (cys/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{věk}}$
	kr > 80 umol/l cys > 0.8 mg/l	a	$eGFR=2,25 \times (kr/79,6)^{-0.601} \times (cys/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{věk}}$

6 Výsledky

6.1 Pacienti s MGUS

U studované populace nebyl prokázán rozdíl mezi průměrnou eGFR_{cystatinC} 1.23 ± 0.60 ml/s/1.73m² a průměrnou eGFR_{creatinine} 1.16 ± 0.37 ml/s/1.73m² (p>0.05).

Výsledky odhadů GFR ukazují, že podle eGFR_{cystatinC} mělo 62 pacientů GFR nad limitem 1.0 ml/s/1.73m² a 39 pacientů mělo chronické onemocnění ledvin. Z toho 29 mělo stadium 3, stadium 4 mělo 8 pacientů a stadium 5 měli 2 pacienti.

Podle eGFR_{creatinine} bylo 66 pacientů nad limitem 1.0 ml/s/1.73m² a 35 pacientů mělo chronické onemocnění ledvin (stadium 3 mělo 34 pacientů, stadium 4 měl 1 pacient a nikdo neměl stadium 5). Diskrepance byly nalezeny u 14 případů.

9 pacientů mělo eGFR_{cystatinC} v oblasti chronického onemocnění ledvin, zatímco eGFR_{creatinine} byl nad limitem 1.0 ml/s/1.73m².

5 pacientů mělo eGFR_{cystatinC} nad limitem 1.0 ml/s/1.73m², zatímco eGFR_{creatinine} byl v oblasti CKD.

Celkově u více než 1/3 pacientů bylo zjištěno CKD buďto oběma metodami nebo alespoň jednou z nich. U souboru pacientů MGUS byly kromě parametrů GFR měřeny i markery monoklonálních gamapatií a

sledována jejich vzájemná korelace. Výsledky jsou přehledně zpracovány v Tab. 1. Vzájemná asociace jednotlivých proměnných byla vypočtena pomocí Spearmanova korelačního koeficientu.

Tabulka 1. Spearmanovy korelační koeficienty mezi proměnnými

	Cystatin C	eGFR _{cystatinC}	Creatinine	eGFR _{creatinine}	MIg concentration	Class of paraprotein	κFLC	λFLC	κ / λ	β2mikro-globulin	Gender	Age
Cystatin C		-0.84*	0.79*	-0.70*	0.19	0.06	0.20*	0.24*	0.03	0.90*	-0.02	0.43*
eGFR _{cystatinC}	-0.84*		-0.66*	0.70*	-0.15	-0.02	-0.22*	-0.20*	-0.08	-0.69*	0.01	-0.47*
Creatinine	0.79*	-0.66*		-0.83*	0.10	-0.02	0.23*	0.17	0.04	0.70*	-0.23*	0.32*
eGFR _{creatinine}	-0.70*	0.70*	-0.83*		-0.10	-0.03	-0.15	-0.11	-0.03	-0.60*	-0.20*	-0.36*
MIg concentration	0.19	-0.15	0.10	-0.10		0.02	0.25*	0.12	0.36*	0.24*	0.05	0.08
Class of paraprotein	0.06	-0.02	-0.02	-0.03	0.02		-0.18	-0.02	-0.07	-0.02	0.13	0.10
κFLC	0.20*	-0.22*	0.23*	-0.15	0.25*	-0.18		0.24*	0.45*	0.22*	-0.23*	0.12
λFLC	0.24*	-0.20*	0.17	-0.11	0.12	-0.02	0.24*		-0.15	0.34*	0.01	0.06
κ / λ	0.03	-0.08	0.04	-0.03	0.36*	-0.07	0.45*	-0.15		-0.02	-0.12	0.08
β2mikroglobulin	0.90*	-0.69*	0.70*	-0.60*	0.24*	-0.02	0.22*	0.34*	-0.02		-0.01	0.40*
Gender	-0.02	0.01	-0.23*	-0.20*	0.05	0.13	-0.23*	0.01	-0.12	-0.01		-0.05
Age	0.43*	-0.47*	0.32*	-0.36*	0.08	0.10	0.12	0.06	0.08	0.40*	-0.05	

Note: Marked correlation are significant on level of probability $P \leq 0.05$ (*).

Je vidět, že β2mikroglobulin má největší počet signifikantních korelací: cystatin C (0.90), eGFR_{cystatinC} (-0.69), creatinine (0.70), eGFR_{creatinine} (-0.60), MIg concentration (0.24), κ FLC (0.22) λ FLC (0.34) a age (0.40).

Spearmanův korelační koeficient mezi poměrem κ/λ a eGFR_{cystatinC} and eGFR_{creatinine} se blíží nule.

Poměr K/λ FLC měl signifikantní korelaci jen ve dvou případech: s MIg concentration (0.36) a s κ FLC (0.45).

MIg concentration měla jen signifikantní korelaci s κ FLC a β2mikroglobulinem.

Dále byly sledovány rozdíly v hodnotách GFR mezi třídami paraproteinů.

Výsledky jsou shrnuty v tabulce 2.

Tabulka 2. Rozdíly v hodnotách eGFR mezi třídami paraproteinů

	Biclonal	IgA κ	IgA λ	IgG κ	IgG λ	IgM κ	IgM λ
eGFR _{cystatinC} ml/s/1,73m ²	0.92 ± 0.19 ^a	1.30 ± 0.20	1.60 ± 0.24 ^{b,*}	1.22 ± 0.1	1.13 ± 0.11 ^{**}	1.20 ± 0.19	1.43 ± 0.32
eGFR _{creatinine} ml/s/1,73m ²	1,06 ± 0,12	1,15 ± 0,13	1,25 ± 0,16	1,17 ± 0,06	1,15 ± 0,07	1,12 ± 0,12	1,29 ± 0,21

Note: Values with different superscripts show significance level within rows: $P \leq 0.05$ (^{a/b}); $P \leq 0.1$ (^{*/**})

eGFR_{cystatinC} je signifikantně nižší u biklonální monoklonální gamapatie než u IgA λ. Zdá se tedy, že třída paraproteinu může tedy mít vliv na eGFR_{cystatinC}, ale na eGFR_{creatinine} nebyl tento vliv zjištěn.

Analýzu výsledků eGFR podle pohlaví ukazuje následující tabulka 3:

Tabulka 3. Rozdíly v hodnotách eGFR podle pohlaví

	Male	Female
eGFR _{cystatinC} ml/s/1,73m ²	1.27 ± 0.11	1.24 ± 0.09
eGFR _{creatinine} ml/s/1,73m ²	1.26 ± 0.07^a	1.08 ± 0.06^b

Note: Values with different superscripts show significance level within row $P \leq 0.05$ (^{a/b}).

eGFR_{creatinine} dává vyšší výsledky u mužů než u žen.

Analýzu eGFR v různých věkových skupinách ukazuje tabulka 4.

Tabulka 4. Rozdíly v hodnotách eGFR podle věku

	1 (43 – 59 years)	2 (60 – 79 years)	3 (80 – 95 years)
eGFR _{cystatinC} ml/s/1,73m ²	1.71 ± 0.15^{B, a}	1.34 ± 0.09^{B, b}	0.72 ± 0.14^A
eGFR _{creatinine} ml/s/1,73m ²	1.39 ± 0.1^{B, *}	1.22 ± 0.06^{B, **}	0.91 ± 0.09^A

Note: Values with different superscripts show significance level within rows: $P \leq 0.01$ (^{A/B}); $P \leq 0.05$ (^{a/b}); $P \leq 0.1$ (^{*/**}).

Pokles glomerulární filtrace s rostoucím věkem byl patrný z obou eGFR.

Analýzu diabetiků a nediabetiků podle eGFR ukazuje tabulka 5.

Tabulka 5. Rozdíly v hodnotách eGFR podle přítomnosti diabetu

	Diabetics	Nondiabetics
eGFR _{cystatinC} ml/s/1,73m ²	1,13 ± 0,11	1,28 ± 0,08
eGFR _{creatinine} ml/s/1,73m ²	1,13 ± 0,07	1,16 ± 0,06

Nebyl nalezen rozdíl v eGFR v odhadu ani z kreatininu ani z cystatinu C.

6.2 Pacienti intoxikovaní metanolem

Výsledky pacientů při přijetí a před propuštěním udává následující tabulka 6:

Tabulka 6. Výsledky pacientů při přijetí a před propuštěním

Sex	Age	Methanol (mmol/l)	Cystatin C (mg/l)		Creatinine (μmol/l)		Osmolality (mmol/kg)		Lactate (mmol/l)		pH		Urine output (ml/kg/h (1 st day))	Dialysis
			adm.	dis.	adm.	dis.	adm.	dis.	adm.	dis.	adm.	dis.		
M	69	5	0.95	0.98	68	72	294	288			7.39	7.42	2.27	No
F	58	76	0.77	0.90	71	58	390	281	-	-	7.11	7.47	1.72	YES
F	63	55	1.12	0.92	79	56	373	288	0.9	1.4	7.09	7.41	4.67	YES
M	42	12	0.66	0.63	73	75	303	-	1.5		7.30	7.40	1.56	YES
F	35	33	1.27	1.25	77	55	348	290	8.3		7.08	7.42	0.57	YES
M	48	62	1.68	0.62	167	44	374	280	7.6		6.82	7.50	2.76	YES
M	79	10	1.55	0.94	80	61	310	282	4.4	0.9	7.33	7.49	2.3	YES
F	58	38	0.80	0.72	84	58	378	286	5.1	1.8	7.09	7.46	5	YES
M	42	63	0.70	0.70	68	80	409	-	1.4	-	7.41	7.41	1.43	YES
F	62	30	1.01	0.90	76	60	311	291	2.0	1.0	7.18	7.45	4.05	YES
M	58	61	1.63	1.19	124	74	383	287	12.8	1.7	6.76	7.51	1.25	YES
F	52	138	0.92	0.86	44	45	463	284	1.5	1.4	7.22	7.45	4.38	YES
M	28	12	0.79	0.79	73	86	300	283	0.9	1.0	7.33	7.36	-	No
Mean ± SD	53.38 ± 14.15	45.76 ± 36.50	1.06 ± 0.35	0.88 ± 0.19	83.38 ± 30.50	63.38 ± 12.98	356.61 ± 51.01	285.45 ± 3.70	4.21 ± 3.90	1.31 ± 0.36	7.16 ± 0.20	7.44 ± 0.04	2.66 ± 1.50	

Note: adm. is the marker level at the admission time; dis. is the marker level at the recovery time = discharge.

Statisticky významný rozdíl mezi hodnotami při přijetí a před propuštěním byl nalezen u osmolality, séra, pH plazmy a laktátu.

U sledovaných markerů byly vypočteny průměrné difference mezi hodnotami při přijetí a před propuštěním a pomocí Studentova párového t-testu vypočteny statisticky významné změny. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 7.

Tabulka 7. Výsledky Studentova párového t-testu

Cystatin C (mg/l)	Creatinine (μmol/l)	Osmolality (mmol/kg)	Lactate (mmol/l)	pH	ALT	eGFR _{cystatinC}	eGFR _{creatinine}
0.18 ± 0.09	20.00 ± 9.88	71.27 ± 15.56**	3.24 ± 1.20*	-0.28 ± 0.06**	0.77 ± 0.71	-0.26 ± 0.14	-0.23 ± 0.13

ALT is alanine aminotransferase; eGFR is estimated glomerular filtration rate. * P ≤ 0,05 ** P ≤ 0,01.

Signifikantní změna byla nalezena u osmolality, pH a laktátu mezi přijetím a propuštěním pacienta (P ≤ 0.01; P ≤ 0.01 a P ≤ 0.05).

U eGFR_{creatinine} ani u eGFR_{cystatinC} nebyl nalezen statistický rozdíl mezi přijetím a při propuštěním.

Dále byla provedena korelační analýza mezi jednotlivými markery a věkem nebo hladinou metanolu. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 8.

Tabulka 8. Korelační analýza jednotlivých markerů a věku nebo hladiny metanolu

	Osmolality (mmol/kg)	Lactate (mmol/l)	pH
r_{age}	-0.43	-0.35	0.06
r_{met}	0.95**	0.01	-0.27

r_{age} is the Pearson correlation coefficient between age and marker r_{met} is the Pearson correlation coefficient between methanol level and marker. ** $P \leq 0,01$ by testing for the significance of the correlation coefficient.

Korelace mezi osmolalitou a metanolem byla potvrzena mnohonásobnou korelační analýzou, kterou zobrazuje následující tabulka 9.

Tabulka 9. Korelační analýza osmolality a metanolu

	Osmolality (mmol/kg)	Lactate (mmol/l)	pH
$r_{met/age}$	0.97**	0.36	0.27

$r_{met/age}$ is the multiple correlation coefficient between age and methanol level as independent variables and marker as dependent variable. ** $P \leq 0,01$ by testing for the significance of the multiple correlation coefficient.

Malý vliv věku na koncentraci metanolu byl prokázán parciální korelační analýzou, což je zobrazeno v následující tabulce 10.

Tabulka 10. Parciální korelační analýza mezi markery a věkem nebo metanolem

	Osmolality	Lactate	pH
$R_{parc_{age}}$	-0.622	-0.361	-0.010
$R_{parc_{met}}$	0.964*	-0.083	-0.267

$R_{parc_{age}}$ is partial correlation between marker and age (effect of methanol level is removed). $R_{parc_{met}}$ is partial correlation between marker and methanol level (effect of age is removed). * $P \leq 0,05$ by testing for the significance of the partial correlation coefficient.

Na základě lineární regrese lze říct, že vzestup hladiny metanolu o 10 mmol/l způsobí vzestup osmolality o 13.0 ± 1.4 mmol/l.

Byl nalezen zvýšený troponin I nad 99 percentilem zdravé populace u čtyř pacientů (muž 58 let, ženy 58, 35 a 58 let). Žádný z pacientů neměl klinické známky akutního koronárního syndromu ani změny na elektrokardiografii (EKG).

Dva pacienti měli AKI podle vzestupu sérového kreatininu, ale ne podle kritéria močového objemu.

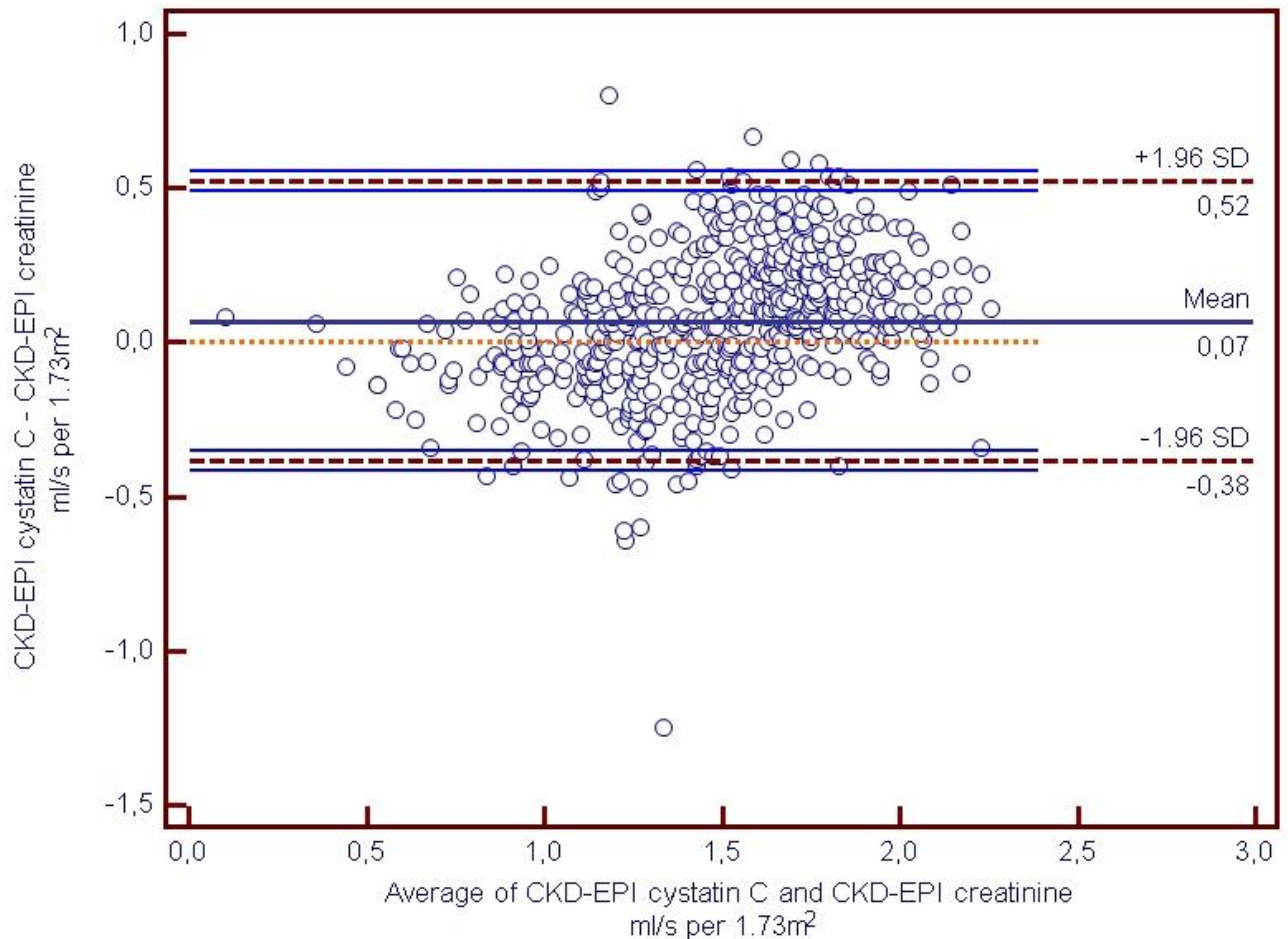
Jeden pacient, 48letý muž, měl problémy se zrakem. Magnetická rezonance odhalila otok bílé hmoty semioválnního centra v mozečku. Většina poškození byla v centru corona radiata v subkortikální okcipitální oblasti mozku. Krvácející nekrózy byly v bazálních gangliích, hlavně v oblasti putamen a globus pallidus.

6.3 Pacienti s diabetes mellitus

U pacientů byla průměrná $eGFR_{creatinine}$ (1.443 ± 0.014) ml/s/1.73m² nižší než $eGFR_{cystatinC}$ (1.512 ± 0.017) ml/s/1.73m², ($p < 0.002$).

Všechny naměřené výsledky jsou zpracovány v Blandově-Altmanově rozdílovém grafu (Obrázek 1).

Je evidentní, že v oblasti $GFR < 1.0 \text{ ml/s/1.73m}^2$, je GFR odhadovaná z cystatinu C nižší než odhady z kreatininu. Průměrný rozdíl GFR v oblasti pod 1.0 ml/s/1.73m^2 ($eGFR_{\text{cystatinC}} - eGFR_{\text{creatinine}}$) je $(-0,067 \pm 0,019) \text{ ml/s/1.73m}^2$ ($p = 0,0007$). Naopak v oblasti nad 1.5 ml/s/1.73m^2 je průměrný rozdíl mezi $eGFR_{\text{cystatinC}}$ a $eGFR_{\text{creatinine}}$ $(0.156 \pm 0.011) \text{ ml/s/1.73m}^2$.



Obrázek 1. Blandův-Altmanův rozdílový graf mezi $eGFR$ CKD-EPI 2012 (cystatin C) and CKD-EPI 2009(creatinine)

42 pacientů z celkového počtu 565 pacientů mělo jak $eGFR_{\text{cystatinC}}$, tak $eGFR_{\text{creatinine}}$ nižší než 1 ml/s/1.73m^2 . Celkem 11 pacientů mělo $eGFR_{\text{cystatinC}} \geq 1 \text{ ml/s/1.73m}^2$ a $eGFR_{\text{creatinine}} < 1 \text{ ml/s/1.73m}^2$. 27 pacientů mělo $eGFR_{\text{cystatinC}} < 1 \text{ ml/s/1.73m}^2$ a $eGFR_{\text{creatinine}} \geq 1 \text{ ml/s/1.73m}^2$.

Rozpor byl nalezen u 38 pacientů. Počty pacientů v jednotlivých stadiích GFR zobrazuje tabulka 11.

Tabulka 11. Počty pacientů v jednotlivých stádiích eGFR

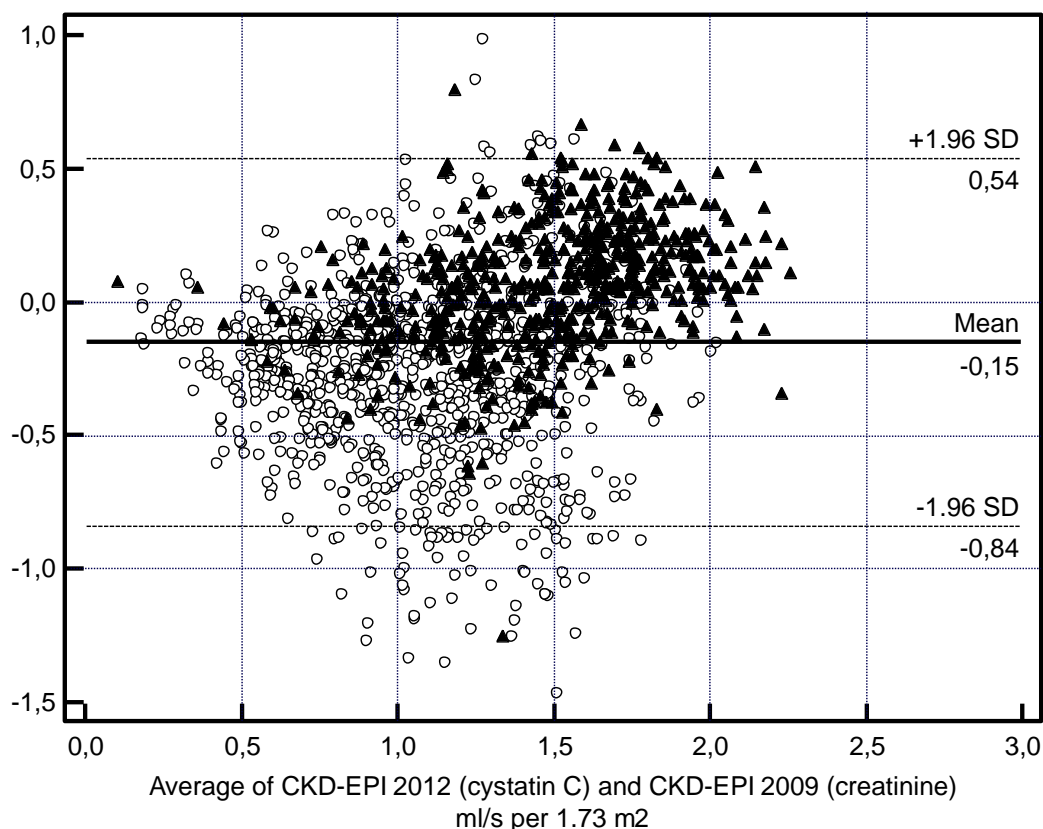
eGFR stage	G5	G4	G3b	G3a	G2	G1
eGFR _{cystatinC}	1	5	16	46	192	305
eGFR _{creatinine}	1	2	12	37	232	281
eGFR _{creatinine+cystatinC}	1	2	14	45	207	296

Výsledky pacientů skupiny IKEM jsou v tabulce 12:

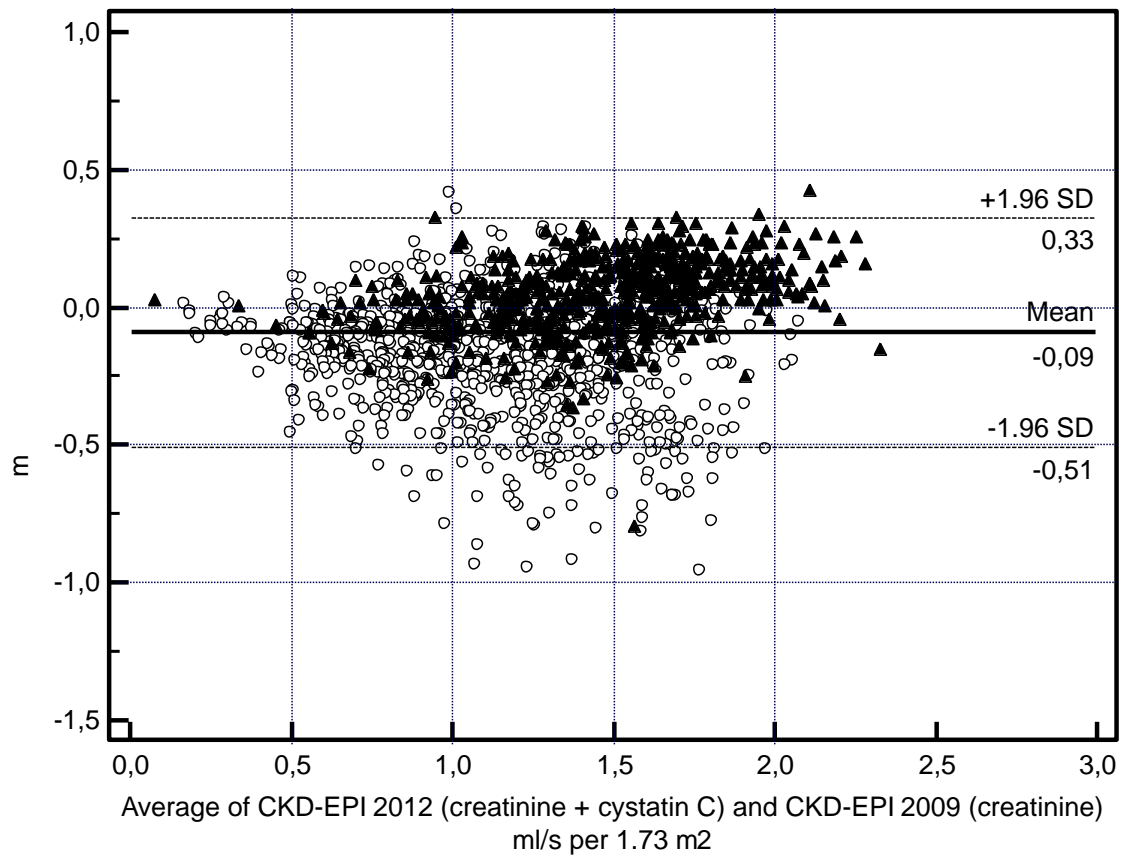
Tabulka 12. Výsledky pacientů skupiny IKEM

	Men (N=721)		Women (N=229)	
	Median	Interquartile range	Median	Interquartile range
Serum creatinine (μmol/l)	100.8	84.2 – 124.1	79.0	67.8 – 107.3
Serum cystatin C (mg/l)	1.36	1.15 – 1.74	1.20	0.93 – 1.67
Age (years)	59.3	50.8 – 62.7	51.2	39.0 – 63.6
CKD-EPI 2009 (creatinine; ml/s per 1.73 m ²)	1.185	0.916 - 1,512	1.230	0.869 – 1.454
CKD-EPI 2012(cystatin C; ml/s per 1.73 m ²)	0.880	0.620 – 1.118	0.971	0.619 – 1.370
CKD-EPI 2012 (creatinine + cystatin C; ml/s per 1.73 m ²)	1.001	0.750 – 1.281	1.056	0.711 – 1.409

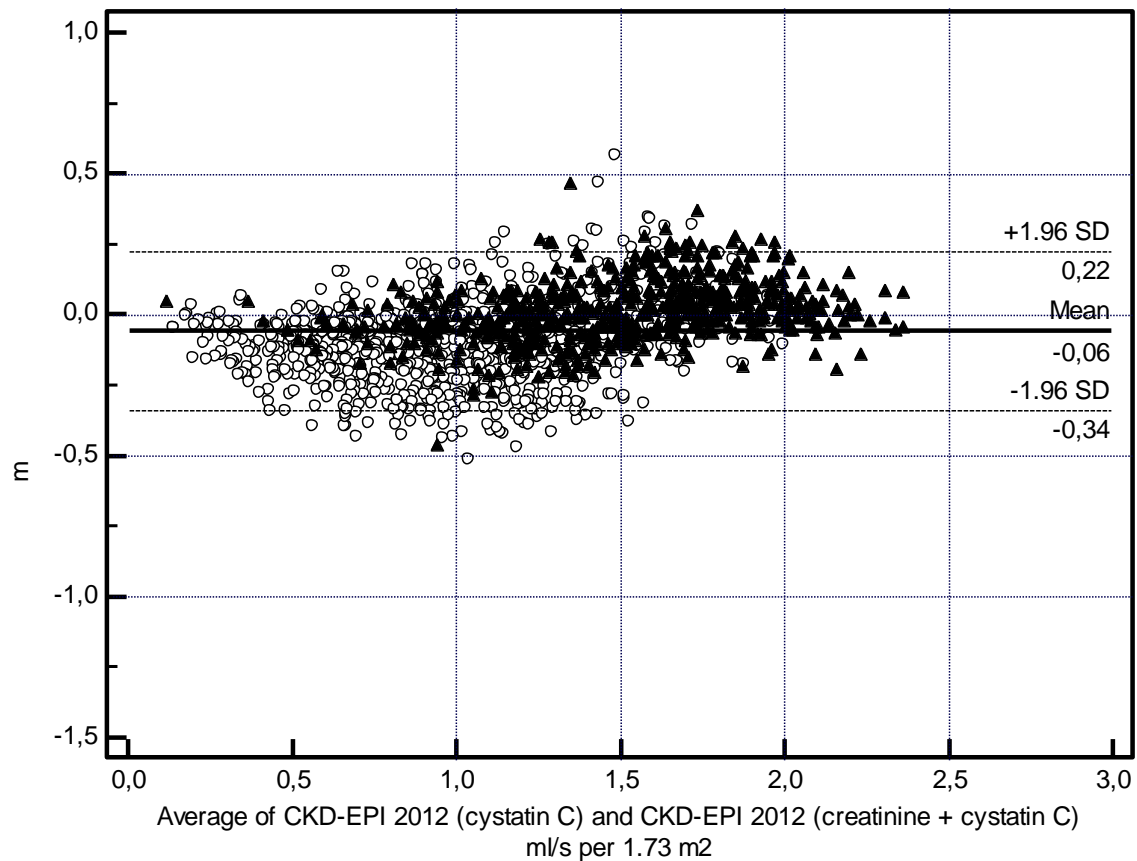
V následujících Blandových-Altmanových grafech jsou dohromady zobrazeny výsledky ze Zlína a IKEM (n=1515), (obrázek 2, obrázek 3 a obrázek 4).



Obrázek 2. Relationship between eGFR calculated by CKD-EPI 2012 (cystatin C) and CKD-EPI 2009 (creatinine), described by Bland-Altman difference plot. Triangle – Hospital Zlín, open circle –IKEM



Obrázek 3. Relationship between eGFR calculated by CKD-EPI 2012 (creatinine + cystatin C) and CKD-EPI 2009 (creatinine), described by Bland-Altman difference plot. Triangle – Hospital Zlín, open circle – IKEM Praha



Obrázek 4. Relationship between eGFR calculated by CKD-EPI 2012 (cystatin C) and CKD-EPI 2012 (creatinine + cystatin C), described by Bland-Altman difference plot. Triangle – Hospital Zlín, open circle – IKEM Praha

V následující tabulce 13 jsou uvedeny výsledky korelační analýzy mezi třemi použitými rovnicemi.

Tabulka 13. Korelační analýza tří použitých CKD-EPI rovnic

Correlation	R (Spearman)	p
CKD-EPI 2012 (creatinine + cystatin C) vs. CKD-EPI 2012 (cystatin C)	0.960	<0.0001
CKD-EPI 2012 (creatinine + cystatin C) vs. CKD-EPI 2009 (creatinine)	0.868	<0.0001
CKD-EPI 2009 (creatinine) vs. CKD-EPI 2012 (cystatin C)	0.705	<0.0001

6.4 Pacienti s chronickým onemocněním ledvin

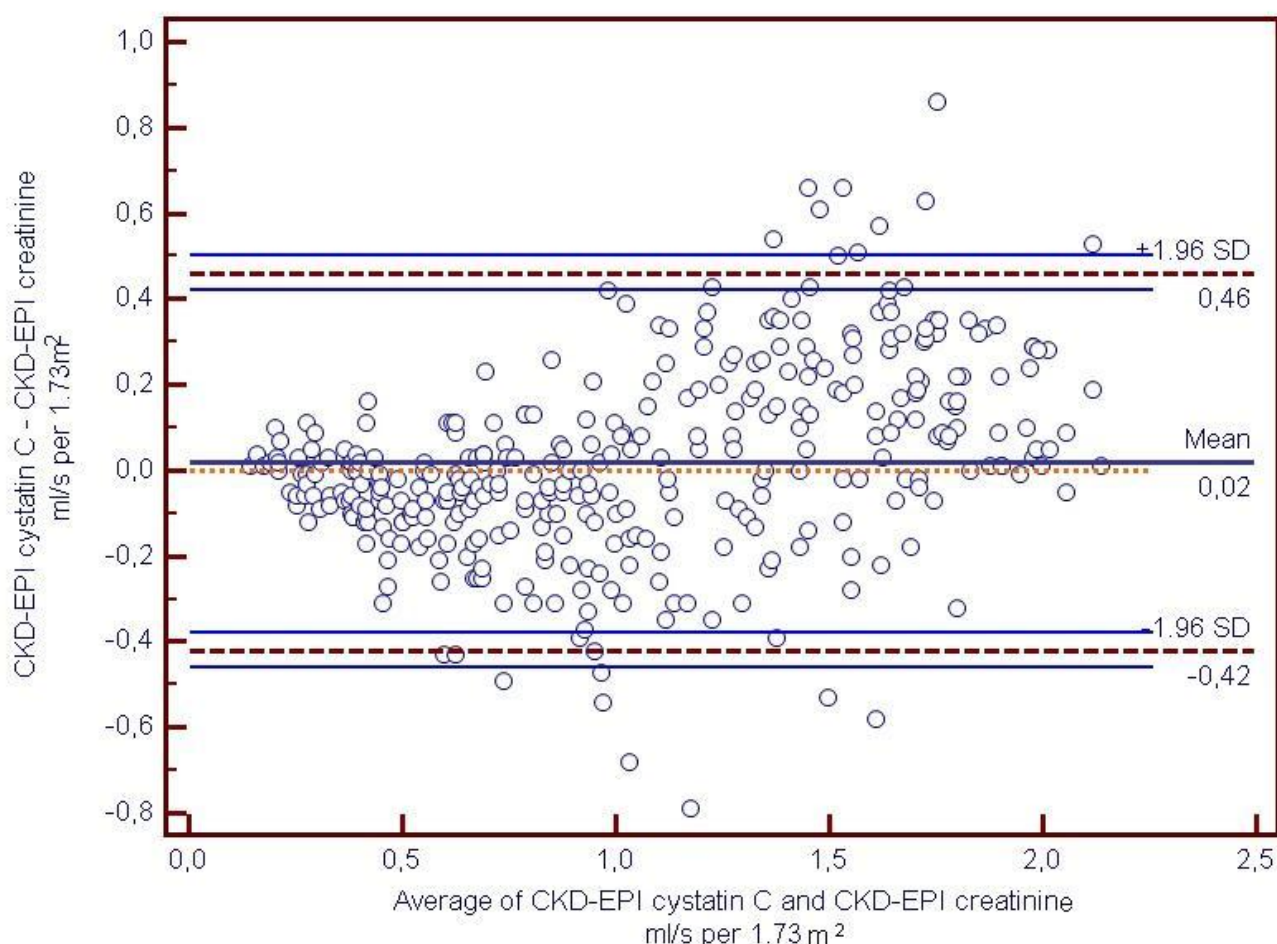
D'Agostino-Pearsonův test zamítl normální rozložení CrCl a všech eGFR ($p < 0.0001$).

Medián (mezikvartilové rozpětí) kreatininové clearance bylo 1.21 ml/s/1.73m² (0.76-1.72). Všechny eGFR dávaly nižší výsledky, eGFR_{creatinine} 1.01 ml/s/1.73m² (0.63-1.42) ($p < 0.05$), eGFR_{cystatinC} 0.93 ml/s/1.73m² (0.55-1.59) ($p < 0.05$), eGFR_{creatinine+cystatinC} 0.96 ml/s/1.73m² (0.90-1.05) ($p < 0.05$).

Nebyl nalezen rozdíl mezi mediány eGFR_{creatinine}, eGFR_{cystatinC} a eGFR_{creatinine+cystatinC} ($p > 0.05$).

Bland-Altmanův graf (obrázek 5) ukazuje rozdíly mezi eGFR_{cystatinC} a eGFR_{creatinine}.

Můžeme vidět, že v oblasti GFR pod 1.0 ml/s/1.73m² jsou výsledky eGFR_{creatinine} vyšší než eGFR_{cystatinC} ($p < 0.0001$). eGFR_{cystatinC} dává vyšší výsledky v oblasti GFR nad 1.0 ml/s/1.73m² ($p < 0.0001$).



Obrázek 5. Blandův-Altmanův rozdílový graf mezi CKD-EPI 2009 (creatinine) and CKD-EPI 2012 (cystatin C)

CrCl identifikovala stadium 3a CKD podle kritéria GFR u 130 pacientů, eGFR_{creatinine} u 173 pacientů, eGFR_{cystatinC} u 189 pacientů a eGFR_{creatinine+cystatinC} u 185 pacientů.

U 148 pacientů, kde byly k dispozici výsledky 24 hodinového sběru moče, byla provedena korelační analýza. Její výsledky jsou uvedeny v tabulce 14.

Vidíme významnější korelace mezi všemi eGFR navzájem, zatímco korelace mezi CrCl a kteroukoliv eGFR je nižší.

Albuminurie a celková proteinurie nekorelovaly s CrCl ($p > 0.05$).

Tabulka 14. Spearmanovy korelační koeficienty mezi proměnnými

Correlation (Spearman)			R (95CI)	p
CrCl	vs.	eGFR _{creatinine}	0.727(0.641 to 0.795)	<0.001
CrCl	vs.	eGFR _{cystatinC}	0.701(0.609 to 0.775)	<0.001
CrCl	vs.	eGFR _{creatinine+cystatinC}	0.728(0.642 to 0.796)	<0.001
CrCl	vs.	Albumin / 24h	-0.104 (-0.261 to 0.059)	0.210
CrCl	vs.	Total protein / 24h	-0.028(-0.188 to 0.134)	0.736
eGFR _{creatinine}	vs.	eGFR _{cystatinC}	0.919(0.89 to 0.941)	<0.001
eGFR _{creatinine}	vs.	eGFR _{creatinine+cystatinC}	0.971(0.961 to 0.979)	<0.001
eGFR _{creatinine}	vs.	Albumin / 24h	-0.172(-0.324 to -0.011)	0.037
eGFR _{creatinine}	vs.	Total protein / 24h	-0.147(-0.301 to 0.015)	0.075
eGFR _{cystatinC}	vs.	eGFR _{creatinine+cystatinC}	0.983(0.977 to 0.988)	<0.001
eGFR _{cystatinC}	vs.	Albumin / 24h	-0.223(-0.371 to -0,064)	0.007
eGFR _{cystatinC}	vs.	Total protein / 24h	-0.175(-0.327 to -0.014)	0.033
eGFR _{creatinine+cystatinC}	vs.	Albumin / 24h	-0.200(-0.350 to -0.04)	0.015
eGFR _{creatinine+cystatinC}	vs.	Total protein / 24h	-0.168(-0.320 to -0.007)	0.042
Albumin / 24h	vs.	Total protein / 24h	0.832(0.774 to 0.876)	<0.001

7 Diskuze

7.1 Pacienti s MGUS

Nejčastější vazby (včetně signifikantních korelací) β 2microglobulinu s ostatními parametry může vysvětlit fakt, že β 2microglobulin odráží jak množství maligních buněk, tak renální funkce[11]. Jeho větší korelace s cystatinem C ve srovnání s kreatininem může být zdůvodněna poklesem svalové hmoty u starších pacientů, kteří ve studii dominují.

To, že se Spearmanův korelační koeficient mezi κ/λ FLC ratio a eGFR_{cystatinC} a mezi eGFR_{creatinine} se blíží nule lze vysvětlit tím, že většina našich pacientů měla fyziologický poměr κ/λ FLC.

Korelaci mezi koncentrací monoklonálního imunoglobulinu a β 2microglobulinu lze pravděpodobně vysvětlit tím, že β 2microglobulin odráží množství nádorové masy v kostní dřeni.

Naše výsledky neumožňují vysvětlit, proč třída imunoglobulinu může mít vliv na eGFR_{cystatinC} a nemá na eGFR_{creatinine}.

Tabulka č. 4 ukazující velikost eGFR v závislosti na věkových skupinách potvrzuje obecně známý fakt, že s věkem klesá glomerulární filtrace[2]. Tuto skutečnost potvrdily statisticky významně jak odhady ze sérového kreatininu, tak cystatinu C. Strmější byl pokles eGFR při odhadu ze sérového cystatinu C, může to být úbytkem svalové hmoty věkem.

7.2 Pacienti intoxikovaní metanolem

Porovnali jsme vybrané metabolické parametry a eGFR při přijetí a při propuštění. U většiny pacientů byla při přijetí zjištěna zvýšená osmolalita a byla přítomna metabolická acidóza. Tento fakt byl u pacientů intoxikovaných metanolem opakovaně publikován[12],[13]. V rozvoji metabolické acidózy se nejprve uplatňuje kyselina mravenčí, která přímo inhibuje cytochrom c oxidázu a tak blokuje buněčnou respiraci,

čímž klesá produkce adenosintrifosfátu (ATP), později je důvodem acidózy zvýšený podíl anaerobního metabolismu s produkcí laktátu[14]. Diferenciální diagnostika intoxikace alkoholem zahrnuje etanol, etylenglykol, metanol a isopropyl alkohol[15].

Nebyla prokázána změna v eGFR. Problémem je také malý počet pacientů, který nedovoluje prokázat drobné změny.

Dva pacienti splnili kritérium AKI podle vzestupu sérového kreatininu. Příčinou pravděpodobně nebyly neurotoxické léky, sepse ani multiorgánové selhání. Akutní selhání ledvin je u pacientů intoxikovaných metanolem popisováno[16].

Formiát je obzvlášť toxický pro optický nerv. Tento nerv potřebuje velké množství energie, protože má velmi dlouhé axony. Velká senzitivita optického nervu k poškození při intoxikaci metanolem byla dobře dokumentována při rozsáhlých problémech s metanolem na Kubě[17].

Všichni naši pacienti byli vyšetřeni oftalmologem. Jeden pacient měl zrakové problémy. Magnetická rezonance odhalila otok bílé hmoty centrum semiovale v mozečku. Většina poškození byla v centru corona radiata v subkortikální mozečkové oblasti. Byla také nalezena hemoragická nekróza bazálních ganglií, především putamen a globus pallidus. Podobné nálezy jsou popisovány v literatuře[18].

Čtyři pacienti měli zvýšený troponin I nad 99. percentil zdravé populace. V databázi PubMed doposud nebyla informace o zvýšení troponinu při intoxikaci metanolem.

Naše studie potvrdila dobře známou skutečnost, že intoxikace metanolem způsobuje vzestup plazmatické osmolality a metabolickou acidózu. Novým zjištěním je zvýšení troponinu I u některých pacientů. Hlavní limitací této studie je malý počet pacientů a skutečnost, že nebyla měřena kyselina mravenčí.

7.3 Pacienti s diabetes mellitus

Průměrná eGFR_{creatinine} (1.443 ± 0.014) ml/s/1.73m² byla menší než eGFR_{cystatinC} (1.512 ± 0.017) ml/s/1.73m², ($p < 0.002$).

Podobné výsledky negativního bias eGFR_{creatinine} byly publikovány v práci Sebastjan Bevc[19]. Autoři použili jako zlatý standard mGFR izotopovou clearancí značenou izotopem ⁵¹CrEDTA. Byl nalezen vysoký negativní bias pro metodu eGFR_{creatinine}. Kreatinin v této studii nebyl stanoven standardizovanou enzymatickou metodou, ale méně specifickou Jaffého reakcí. Pro eGFR_{cystatinC} byla použita standardizovaná metoda s návazností měření. eGFR_{cystatinC} dávala systematicky vyšší výsledky než eGFR_{creatinine}. Výsledky jsou podobné jako v naší práci, ale byla použita jiná rovnice pro eGFR_{cystatinC}. Také Silverio ve své práci uvádí systematicky nižší odhad eGFR_{creatinine} podle CKD-EPI rovnice[20]. Jako referenční metoda byla použita ⁵¹Cr-EDTA clearance. Kreatinin v této studii byl stanoven Jaffého metodou.

Třetí práci se stejným trendem bias mezi inulinovou měřenou clearancí a CKD-EPI eGFR_{creatinine} publikoval Nicolas Rognant[21]. V této studii byl kreatinin stanoven Jaffého reakcí.

Negativní bias eGFR_{creatinine} je větší u diabetiků než u zdravých jedinců[22]. Kreatinin v této studii byl stanoven Jaffého reakcí.

Hlavní výhodou naší práce je, že obě laboratorní metody jsou standardizované. Standardizace měření kreatininu a cystatinu C jsou klíčové body k získání pravdivých výsledků. Standardizované stanovení cystatinu C je k dispozici od roku 2011. Při použití standardizovaných metod lze získat porovnatelné výsledky v různém místě a čase. Nové CKD-EPI rovnice byly validovány v roce 2012.

Hlavním rozhodovacím bodem při posuzování GFR je hodnota 1.0 ml/s/1.73m². Lidé s GFR pod 1.0 ml/s/1.73m² jsou označeni jako pacienti mající CKD. To znamená, že nejdůležitějším úkolem eGFR je identifikace pacienta ve stadiu 3a. Když se podíváme na schopnost eGFR_{creatinine} a eGFR_{cystatinC} identifikovat stadia 2 a 3a, můžeme vidět, že velké množství pacientů je identifikováno pouze jednou metodou. Může být proto užitečné provádět současně eGFR_{cystatinC} u pacientů s eGFR_{creatinine} ve stadiích 2 a 3a. Druhý marker GFR není potřeba pro potvrzení CKD u pacientů se zvýšenou albuminurií nebo přítomností jiného

markeru poškození ledvin, protože tito pacienti již splňují kritéria CKD. Albuminurie obvykle předpovídá budoucí pokles GFR[23].

Překryv je také mezi stadii 1 a 2, ale ten není klinicky významný.

Potřeba používání dvou makerů GFR blízko rozhodovacího bodu 1.0 ml/s/1.73m^2 může být podpořeno faktem, že každý sérový marker má svoji vlastní biologickou variabilitu[24] a analytické limity s nejistotami měření[25]. Analytické charakteristiky stanovení kreatininu a jejich dopad na eGFR jsou popsány v práci z Mayo Clinic. Malé analytické změny ve stanovení kreatininu vedou k velkým změnám v eGFR[26]. Stejná problematika se týká také cystatinu C.

Kreatinin a cystatin C jsou dva markery GFR v klinické praxi. Klíčové je zvažovat, který z těchto testů má větší prognostický význam.

eGFR_{cystatinC} má větší prognostický význam než eGFR_{creatinine}. Prognostický význam cystatinu C pro kardiovaskulární a celkovou mortalitu byl nalezen ve studii The Atherosclerosis Risk in Communities Study[27]. Jakýkoliv pokles eGFR_{cystatinC} nebo jakýkoliv stupeň albuminurie je asociován se zvýšenou celkovou úmrtností, incidencí ischemické choroby srdeční a rizikem hospitalizace pro první srdeční selhání. Výsledky eGFR_{cystatinC} v této studii byly přepočítány na novou kalibraci podle ERM DA 471. CKD-EPI rovnice pro odhad GFR byla použita v této studii. Standardizace umožňuje použít tuto prognostickou informaci i u našich pacientů.

Kohorta 1153 diabetiků ze studie ESTHER byla použita k posouzení schopnosti eGFR_{creatinine} a eGFR_{cystatinC} předpovědět kardiovaskulární událost. Závěr autorů byl, že pouze eGFR_{cystatinC} byl nezávislým prediktorem pro kardiovaskulární události[28].

Když vezmeme v úvahu, že jen malý podíl pacientů ve stadiu CKD 3a byl identifikován současně eGFR_{creatinine} a eGFR_{cystatinC}, biologickou variabilitu kreatininu a cystatinu C, nejistotu měření těchto testů a větší prognostický význam cystatinu C, lze podpořit užívání eGFR_{cystatinC} a eGFR_{creatinine+cystatinC} u diabetiků bez přítomnosti markeru poškození ledvin ve stadiích CKD 2 a 3a podle eGFR_{creatinine}.

Externí kontrola kvality je klíčová pro mezilaboratorní porovnatelnost testů funkce ledvin. Provedli jsme mezilaboratorní porovnání mezi pracovištěm klinické biochemie Krajské nemocnice T. Bati a. s. a pracovištěm Úseku laboratorních metod IKEM. Byly použity stejné standardizované testy a vlastní laboratorní stanovení bylo provedeno na stejných analyzátoch. U obou pracovišť byl nalezen stejný trend výsledků. V Oblasti GFR pod 1.0 ml/s/1.73m^2 poskytuje eGFR_{creatinine} vyšší výsledky než eGFR_{cystatinC}. V oblasti nad 1.0 ml/s/1.73m^2 je tomu obráceně. Výsledky jsou znázorněny na kumulovaných Bland-Altmanových grafech z obou pracovišť.

Z rozdílových grafů je zřetelné, že nejlepší je shoda mezi rovnicemi eGFR_{cystatinC} a eGFR_{creatinine+cystatinC}. Jednotlivé rovnice ale poskytují rozdílné výsledky a pro řadu situací se bude možná nejlépe přiklonit ke kombinované rovnici. Není úplně jasný důvod pro rozdílnost odhadů GFR v různých pásmech glomerulární filtrace.

Limitací těchto dvou studií s diabetickými pacienty je neprovedení měřené GFR. Stejná je ale obvyklá situace v klinické praxi. Dále nebyly zohledněny možné lékové analytické interference enzymatického stanovení kreatininu. Jedná se především o pacienty z IKEM, kteří byli v celkově těžším klinickém stavu a interference léků je u nich možná.

7.4 Pacienti s chronickým onemocněním ledvin

Výsledky CrCl byly v této studii vyšší než všechny eGFR.

Podobné výsledky popisuje v literatuře celá řada autorů. Kumar et al.[29] uvádí podobné výsledky u skupiny transplantovaných pacientů, v jiné studii byly popsány u pacientů před transplantací kostní dřeně[30]. Také studie, které porovnávaly CrCl se zlatým standardem prokázaly, že CrCl nadhodnocuje skutečnou GFR[31]. Jedno z možných vysvětlení těchto výsledků je tubulární sekrece kreatininu.

Mnoho léků je vylučováno pomocí GFR a jejich dávky by měly být sníženy při poklesu GFR pod 1.0 ml/s/1.73m². Jedná se například o aminoglykosidová antibiotika podle KDIGO doporučení.

Podle výsledků naší studie na 352 pacientech, CrCl by podle výsledků snížila dávku neurotoxického léku podle kritéria GFR u 130 pacientů, eGFR_{creatinine} u 173 pacientů, eGFR_{cystatinC} u 189 pacientů a eGFR_{creatinine+cystatinC} u 185 pacientů. Je zřejmé, že CrCl by redukci léku doporučila v nejmenším počtu případů, což by mohlo snížit bezpečnost pacientů.

CrCl nekorelovala s albuminurií. Byly nalezeny slabé korelace mezi albuminurií a testy eGFR. Albuminurie obvykle předchází budoucímu poklesu GFR. Toto zjištění potvrzuje potřebu jak markeru poklesu GFR, tak markeru poškození ledvin pro detekci CKD, což je v souladu s doporučením KDIGO.

Při porovnání výsledků eGFR_{creatinine} a eGFR_{cystatinC} v Bland-Altmanově rozdílovém grafu byl zjištěn podobný trend výsledků jako u skupiny diabetických pacientů[32],[33].

Můžeme vidět, že v oblasti GFR pod 1.0 ml/s/1.73m² jsou výsledky eGFR_{creatinine} vyšší než eGFR_{cystatinC} (p<0.0001). eGFR_{cystatinC} dává vyšší výsledky v oblasti GFR nad 1.0 ml/s/1.73m² (p<0.0001). Podobný trend výsledků byl nalezen v práci Delanaye. V této práci byly použity stejné standardizované metody pro stanovení kreatininu a cystatinu C a stejné tři CKD-EPI rovnice[34].

Hlavní limitací této práce bylo, že jsme nepoužili zlatý standard pro mGFR jako je inulinová clearance nebo isotopové vyšetření. Tyto metody jsou omezeny na specializovaná pracoviště a v běžné klinické praxi nejsou dostupné.

Další limitací práce je, že nebyly k dispozici přesné klinické diagnózy CKD pomocí biopsie ledvin, které nebyly provedeny z etických důvodů. Přínos biopsie by byl pro většinu pacientů zanedbatelný za cenu podstupování invazivního vyšetření.

8 Závěry

8.1 Pacienti s MGUS

U studované populace nebyl prokázán rozdíl mezi průměrnou eGFR_{cystatinC} 1.23 ± 0.60 ml/s/1.73m² a průměrnou eGFR_{creatinine} 1.16 ± 0.37 ml/s/1.73m² (p>0.05).

38,6% pacientů mělo CKD podle eGFR_{cystatinC} a 34,6% podle eGFR_{creatinine}.

β2mikroglobulin má největší počet signifikantních korelací: cystatin C (0.90), eGFR_{cystatinC} (-0.69), creatinine (0.70), eGFR_{creatinine} (- 0.60), Mlg concentration (0.24), κ FLC (0.22) λ FLC (0.34) a věk. (0.40). Největší počet signifikantních korelací β2mikroglobulin může vysvětlit fakt, že β2mikroglobulin odráží jak množství maligních buněk, tak renální funkce.

Třída paraproteinu může ovlivnit eGFR_{cystatinC}, ale nemá vliv na eGFR_{creatinine}.

Diabetici neměli nižší eGFR než osoby bez diabetu.

8.2 Pacienti intoxikovaní metanolem

Nebyl nalezen rozdíl v eGFR_{creatinine} a eGFR_{cystatinC} mezi přijetím a po zotavení u pacientů intoxikovaných metanolem.

Dva pacienti měli AKI podle vzestupu sérového kreatininu, ale ne podle kritéria močového objemu.

Byly nalezeny signifikantní rozdíly v sérové osmolalitě, pH, a koncentraci laktátu v séru mezi přijetím a po zotavení u pacientů intoxikovaných metanolem. Nalezli jsme zvýšení troponinu I nad 99. percentil u 4 pacientů. Jeden pacient měl zrakové problémy pro poškození okcipitálních laloků mozku. Tyto skutečnosti je třeba brát v úvahu při léčbě pacientů, kteří požíli metanol.

8.3 Pacienti s diabetem mellitus

U pacientů ze Zlína byla průměrná $eGFR_{creatinine}$ (1.443 ± 0.014) ml/s/1.73m² nižší než $eGFR_{cystatinC}$ (1.512 ± 0.017) ml/s/1.73m², ($p < 0.002$).

Průměrný rozdíl $eGFR$ v oblasti pod 1.0 ml/s/1.73m² ($eGFR_{cystatinC} - eGFR_{creatinine}$) je ($-0,067 \pm 0,019$) ml/s/1.73m² ($p = 0,0007$). Naopak v oblasti nad 1.5 ml/s/1.73m² je průměrný rozdíl mezi $eGFR_{cystatinC}$ a $eGFR_{creatinine}$ (0.156 ± 0.011) ml/s/1.73m²

Příčiny těchto rozdílů v různých pásmech GFR nejsou známy.

Relativně velké množství pacientů ve stadiu 3a je detekováno pouze jednou metodou, což má dopad na identifikaci pacientů s CKD (stadium GFR 3a)

Naše výsledky podporují používání rovnic $eGFR_{cystatinC}$ a $eGFR_{creatinine+cystatinC}$ u pacientů s diabetem mellitus, bez albuminurie či přítomnosti jiného markeru poškození ledvin, ve stádiích 2 a 3a CKD podle $eGFR_{creatinine}$.

8.4 Pacienti s chronickým onemocněním ledvin

Medián (mezikvartilové rozpětí) kreatininové clearance bylo 1.21 ml/s/1.73m² (0.76-1.72).

Všechny $eGFR$ dávaly nižší výsledky, $eGFR_{creatinine}$ 1.01 ml/s/1.73m² (0.63-1.42)($p < 0.05$), $eGFR_{cystatinC}$ 0.93 ml/s/1.73m² (0.55-1.59)($p < 0.05$), $eGFR_{creatinine+cystatinC}$ 0.96 ml/s/1.73m² (0.90-1.05)($p < 0.05$).

To má přímo dopad na detekci CKD (stadium GFR 3a) a následně potenciální dávkování léků.

$eGFR_{creatinine}$ a $eGFR_{cystatinC}$ mají jinou asociaci podle oblasti GFR, ve stejném smyslu jako u diabetiků.

Albuminurie nekoreluje s CrCl.

9 Dosažení cílů

- U všech čtyř skupin pacientů byly porovnány $eGFR_{creatinine}$ a $eGFR_{cystatinC}$.
- U pacientů s MGUS, CKD a diabetiků byl hodnocen dopad $eGFR_{creatinine}$ a $eGFR_{cystatinC}$ na diagnostiku CKD (stadium GFR 3a).
U pacientů intoxikovaných metanolem se detekcí CKD nešlo zabývat, protože se jedná o akutní stav. Dva pacienti ve skupině intoxikovaných metanolem měli AKI.

10 Použitá 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 International*. 2013, roč. 3, s. 1–163.
- [2] MUSSO, Carlos G. a Dimitrios G. OREOPOULOS. Aging and Physiological Changes of the Kidneys Including Changes in Glomerular Filtration Rate. *Nephron Physiology* [online]. 2011, roč. 119, č. s1, s. p1–p5 [vid. 26. září 2013]. ISSN 1660-2137, 1660-2137. Dostupné z: doi:10.1159/000328010
- [3] STEVENS, Lesley A a Andrew S LEVEY. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* [online]. 2009, roč. 20, č. 11, s. 2305–2313. ISSN 1533-3450. Dostupné z: doi:10.1681/ASN.2009020171
- [4] LEVEY, Andrew S, Josef CORESH, Tom GREENE, Jane MARSH, Lesley A STEVENS, John W KUSEK, Frederick VAN LENTE a CHRONIC KIDNEY DISEASE EPIDEMIOLOGY COLLABORATION. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum

- creatinine values. *Clinical chemistry* [online]. 2007, roč. 53, č. 4, s. 766–772. ISSN 0009-9147. Dostupné z: doi:10.1373/clinchem.2006.077180
- [5] BJÖRK, J, S-E BÄCK, G STERNER, J CARLSON, V LINDSTROM, O BAKOUSH, P SIMONSSON, A GRUBB a U NYMAN. Prediction of relative glomerular filtration rate in adults: new improved equations based on Swedish Caucasians and standardized plasma-creatinine assays. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* [online]. 2007, roč. 67, č. 7, s. 678–695. ISSN 0036-5513. Dostupné z: doi:10.1080/00365510701326891
- [6] JABOR, Antonín. Rovnice Lund-Malmö pro odhad glomerulární filtrace. *Fons*. nedatováno, roč. 2010, č. 20(2), s. s. 37–38.
- [7] LEVEY, Andrew S, Lesley A STEVENS, Christopher H SCHMID, Yaping Lucy ZHANG, Alejandro F CASTRO 3rd, Harold I FELDMAN, John W KUSEK, Paul EGGERS, Frederick VAN LENTE, Tom GREENE, Josef CORESH a CKD-EPI (CHRONIC KIDNEY DISEASE EPIDEMIOLOGY COLLABORATION). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*. 2009, roč. 150, č. 9, s. 604–612. ISSN 1539-3704.
- [8] GRUBB, Anders, Ulf NYMAN, Jonas BJÖRK, Veronica LINDSTRÖM, Bengt RIPPE, Gunnar STERNER a Anders CHRISTENSSON. Simple Cystatin C–Based Prediction Equations for Glomerular Filtration Rate Compared with the Modification of Diet in Renal Disease Prediction Equation for Adults and the Schwartz and the Counahan–Barratt Prediction Equations for Children. *Clinical Chemistry* [online]. 2005, roč. 51, č. 8, s. 1420–1431 [vid. 15. říjen 2013]. ISSN 0009-9147, 1530-8561. Dostupné z: doi:10.1373/clinchem.2005.051557
- [9] INKER, Lesley A., Christopher H. SCHMID, Hocine TIGHIOUART, John H. ECKFELDT, Harold I. FELDMAN, Tom GREENE, John W. KUSEK, Jane MANZI, Frederick VAN LENTE, Yaping Lucy ZHANG, Josef CORESH a Andrew S. LEVEY. Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and Cystatin C. *New England Journal of Medicine* [online]. 2012, roč. 367, č. 1, s. 20–29 [vid. 14. květen 2013]. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa1114248
- [10] ZIMA, Tomáš, Jaroslav RACEK, Vladimír TESAŘ, Omdřej VIKLICKÝ, Vladimír TEPLAN, Otto SCHUCK, Jan JANDA, Bedřich FRIEDECKÝ, Zdeněk KUBÍČEK, Josef KRATOCHVÍLA, Daniel RAJDL L, Tomáš ŠÁLEK, Marta KALOUSOVÁ a Jana GRANÁTOVÁ. *Česká nefrologická společnost ČLS JEP a Česká společnost klinické biochemie ČLS JEP Doporučení k diagnostice chronického onemocnění ledvin (odhad glomerulární filtrace a vyšetřování proteinurie)* [online]. Dostupné z: http://www.cskb.cz/res/file/zapisy-vyboru-cskb/2014/36/Dop_nefrol-2014.pdf
- [11] DELANGHE, Joris R. GFR-Where are we now? In: *New trends in classification, diagnosis and management of renal diseases*. Zagreb: Medicinska naklada, nedatováno.
- [12] MEATHERALL, R. a J. KRAHN. Excess serum osmolality gap after ingestion of methanol. *Clinical Chemistry*. 1990, roč. 36, č. 11, s. 2004–2007. ISSN 0009-9147, 1530-8561.
- [13] LIM, Salim. Metabolic acidosis. *Acta medica Indonesiana*. 2007, roč. 39, č. 3, s. 145–150. ISSN 0125-9326.

- [14] POISONING, The American Academy of Clinical Toxicology Ad Hoc Committee on the Treatment Guidelines for Methanol, Donald G. BARCELOUX, G. Randall BOND, Edward P. KRENZELOK, Hannah COOPER a J. Allister VALE. *American Academy of Clinical Toxicology Practice Guidelines on the Treatment of Methanol Poisoning* [online]. 23. červenec 2002 [vid. 18. leden 2013]. Dostupné z: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1081/CLT-120006745>
- [15] PLATTEBORZE, Peter L., Petrie M. RAINEY a Geoffrey S. BAIRD. Ketoacidosis with Unexpected Serum Isopropyl Alcohol. *Clinical Chemistry* [online]. 2011, roč. 57, č. 10, s. 1361–1364 [vid. 18. leden 2013]. ISSN 0009-9147, 1530-8561. Dostupné z: [doi:10.1373/clinchem.2010.157248](https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.157248)
- [16] VERHELST, David, Pierre MOULIN, Vincent HAUFROID, Xavier WITTEBOLE, Michel JADOUL a Philippe HANTSON. Acute renal injury following methanol poisoning: analysis of a case series. *International journal of toxicology* [online]. 2004, roč. 23, č. 4, s. 267–273. ISSN 1091-5818. Dostupné z: [doi:10.1080/10915810490506795](https://doi.org/10.1080/10915810490506795)
- [17] SADUN, A. Acquired mitochondrial impairment as a cause of optic nerve disease. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1998, roč. 96, s. 881–923. ISSN 0065-9533.
- [18] SINGH, Amita, Rohan SAMSON a Ankur GIRDHAR. Portrait of a Methanol-intoxicated Brain. *The American Journal of Medicine* [online]. 2011, roč. 124, č. 2, s. 125–127 [vid. 9. červenec 2013]. ISSN 0002-9343. Dostupné z: [doi:10.1016/j.amjmed.2010.09.001](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.09.001)
- [19] BEVC, Sebastjan, Radovan HOJS, Robert EKART, Matej ZAVRŠNIK, Maksimiljan GORENJAK a Ludvik PUKLAVEC. Simple cystatin C formula for estimation of glomerular filtration rate in overweight patients with diabetes mellitus type 2 and chronic kidney disease. *Experimental diabetes research* [online]. 2012, roč. 2012, s. 179849. ISSN 1687-5303. Dostupné z: [doi:10.1155/2012/179849](https://doi.org/10.1155/2012/179849)
- [20] SILVEIRO, Sandra P., Gustavo N. ARAUJO, Mariana N. FERREIRA, Fabiola D.S. SOUZA, Halley M. YAMAGUCHI a Eduardo G. CAMARGO. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Equation Pronouncedly Underestimates Glomerular Filtration Rate in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* [online]. 2011, roč. 34, č. 11, s. 2353–2355 [vid. 7. srpen 2013]. ISSN 0149-5992. Dostupné z: [doi:10.2337/dc11-1282](https://doi.org/10.2337/dc11-1282)
- [21] ROGNANT, Nicolas, Sandrine LEMOINE, Martine LAVILLE, Aoumeur HADJ-AISSA a Laurence DUBOURG. Performance of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate in Diabetic Patients. *Diabetes Care* [online]. 2011, roč. 34, č. 6, s. 1320–1322 [vid. 7. srpen 2013]. ISSN 0149-5992. Dostupné z: [doi:10.2337/dc11-0203](https://doi.org/10.2337/dc11-0203)
- [22] CAMARGO, E. G., A. A. SOARES, A. B. DETANICO, L. S. WEINERT, F. V. VERONESE, E. C. GOMES a S. P. SILVEIRO. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation is less accurate in patients with Type 2 diabetes when compared with healthy individuals. *Diabetic Medicine* [online]. 2011, roč. 28, č. 1, s. 90–95 [vid. 20. srpen 2013]. ISSN 1464-5491. Dostupné z: [doi:10.1111/j.1464-5491.2010.03161.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03161.x)
- [23] LLINARES-TELLO, Francisca. Rational use of laboratory tests: albuminuria. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2013, roč. 51, č. 4, s. e55–e56.

- [24] SELVIN, Elizabeth, Stephen P JURASCHEK, John ECKFELDT, Andrew S LEVEY, Lesley A INKER a Josef CORESH. Within-person variability in kidney measures. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* [online]. 2013, roč. 61, č. 5, s. 716–722. ISSN 1523-6838. Dostupné z: doi:10.1053/j.ajkd.2012.11.048
- [25] DIMECH, Wayne, Barbara FRANCIS, Jennifer KOX, Graham ROBERTS a SEROLOGY UNCERTAINTY OF MEASUREMENT WORKING PARTY. Calculating uncertainty of measurement for serology assays by use of precision and bias. *Clinical chemistry* [online]. 2006, roč. 52, č. 3, s. 526–529. ISSN 0009-9147. Dostupné z: doi:10.1373/clinchem.2005.056689
- [26] KLEE, George G, Patricia G SCHRYVER, Amy K SAENGER a Timothy S LARSON. Effects of analytic variations in creatinine measurements on the classification of renal disease using estimated glomerular filtration rate (eGFR). *Clinical chemistry and laboratory medicine: CCLM / FESCC* [online]. 2007, roč. 45, č. 6, s. 737–741. ISSN 1434-6621. Dostupné z: doi:10.1515/CCLM.2007.168
- [27] WAHEED, Salman, Kunihiro MATSUSHITA, Yingying SANG, Ron HOOGEVEEN, Christie BALLANTYNE, Josef CORESH a Brad C ASTOR. Combined association of albuminuria and cystatin C-based estimated GFR with mortality, coronary heart disease, and heart failure outcomes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* [online]. 2012, roč. 60, č. 2, s. 207–216. ISSN 1523-6838. Dostupné z: doi:10.1053/j.ajkd.2012.03.011
- [28] SCHOTTKER, Ben, Christian HERDER, Heiko MULLER, Hermann BRENNER a Dietrich ROTHENBACHER. Clinical Utility of Creatinine- and Cystatin C-Based Definition of Renal Function for Risk Prediction of Primary Cardiovascular Events in Patients With Diabetes. *Diabetes Care* [online]. 2012, roč. 35, č. 4, s. 879–886 [vid. 7. srpen 2013]. ISSN 0149-5992. Dostupné z: doi:10.2337/dc11-1998
- [29] KUMAR, Rakesh, Prashant PENDYALA, Kris ATTWOOD, Vanessa GRAY, Rocco VENUTO a Kathleen TORNATORE. Comparison of 12-hour creatinine clearance and estimated glomerular filtration rate in renal transplant recipients. *Renal failure* [online]. 2013, roč. 35, č. 3, s. 333–337. ISSN 1525-6049. Dostupné z: doi:10.3109/0886022X.2012.757824
- [30] HAHN, Theresa, Song YAO, Lauren M. DUNFORD, Julie THOMAS, James LOHR, Pradeep ARORA, Mino BATTIWALLA, Shannon L. SMILEY a Philip L. MCCARTHY. A Comparison of Measured Creatinine Clearance versus Calculated Glomerular Filtration Rate for Assessment of Renal Function before Autologous and Allogeneic BMT. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* [online]. 2009, roč. 15, č. 5, s. 574–579 [vid. 4. únor 2014]. ISSN 1083-8791. Dostupné z: doi:10.1016/j.bbmt.2009.01.015
- [31] FOTOPOULOS, Andreas, Jihad Al BOKHARHLI, Spyridon TSIOURIS, Afroditi KATSARAKI, Athanasios PAPAPOULOS, Maria TSIRONI a Jane THEODOROU. [Comparison of six radionuclidic and non-radionuclidic methods for the assessment of glomerular filtration rate in patients with chronic renal failure]. *Hellenic journal of nuclear medicine*. 2006, roč. 9, č. 2, s. 133–140. ISSN 1790-5427.

- [32] JABOR, Antonín, Janka FRANEKOVÁ, Zdeněk KUBÍČEK a Tomáš ŠÁLEK. eGFR a problémy interpretace rovnic CKD-EPI. *Klinická biochemie a metabolismus*. nedatováno, roč. 22(43),2014, č. 1, s. p. 8–10.
- [33] ŠÁLEK, Tomáš a Petr PONÍŽIL. Estimated glomerular filtration rate in diabetic patients. *Klinická biochemie a metabolismus*. nedatováno, roč. 22(43),2014, č. 1, s. 4–7.
- [34] DELANAYE, Pierre, Etienne CAVALIER, Olivier MORANNE, Laurence LUTTERI, Jean-Marie KRZESINSKI a Olivier BRUYÈRE. Creatinine-or cystatin C-based equations to estimate glomerular filtration in the general population: impact on the epidemiology of chronic kidney disease. *BMC Nephrology* [online]. 2013, roč. 14, č. 1, s. 57 [vid. 31. leden 2014]. ISSN 1471-2369. Dostupné z: doi:10.1186/1471-2369-14-57

11 Přehled publikační činnosti:

11.1 Monografie a kapitoly v monografiích

sine

11.2 Původní články

1. Šálek T., Moravčíková D., Humpolíček P., Tichý M., Palička V. The prevalence of decreased glomerular filtration rate in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Klin. Biochem. Metab.* 2013, 21 (42), No. 1, p. 25-29
2. Šálek T., Humpolíček P., Ponížil P. Metabolic disorders due to metanol poisoning. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* DOI cislo 10.5507/bp.2013.074 **IF 0,999** (epub ahead of print)
3. Šálek T., Ponížil P. Estimated glomerular filtration rate in diabetic patients *Klin. Biochem. Metab.* 2014, 22 (43), No. 1, p. 4-7.
4. Jabor, A., Franeková, J., Kubíček, Z., Šálek, T. eGFR a problémy interpretace rovnic CKD-EPI *Klin. Biochem. Metab.* 2014, 22 (43), No. 1, p. 8-10.
5. Sergey Zakharov, Daniela Pelclova, Tomas Navratil, Jaromir Belacek, Ivana Kurcova, Ondrej Komzak, **Tomas Salek**, Jiri Latta, Radovan Turek, Robert Bocek, Cyril Kucera, Jaroslav A Hubacek, Zdenka Fenclova, Vit Petrik, Martin Cermak and Knut Erik Hovda. Intermittent hemodialysis is superior to continuous veno-venous hemodialysis/hemodiafiltration to eliminate methanol and formate during treatment for methanol poisoning. *Kidney Int advance online publication*, March 12, 2014; doi:10.1038/ki.2014.60 **IF 7,9**
6. Šálek T., Palička V. Comparison of creatinine clearance and estimated glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Klin. Biochem. Metab.* 2014, 22 (43), No. 3,
7. Martin J., Gasljevic V., Šálek T., Horvath A., Borg C., Flegar Mestric Z., Jakovcic, M., Šilhavík J., Adonics A., Szlamka Z., Brincat I., Buttigieg, D., Ciantar, N., Sciortino A., Mifsud A., Adkins A., Bennett, T., Rice, K., Taylor, Y. Comparison of Approaches and Measurement of Continuing Professional Development for Specialists in Laboratory Medicine within Four European Countries. [Accepted for publication in *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*; 09 June 2014] **IF 3,009**

11.3 Přehledové články, doporučení, kazuistiky

1. Dufka A, Šálek T. Recidivující synkopa jako vedoucí symptom u parciálního centrálního diabetes insipidus. *Interní Med.* 2007; 4 : 195-197
2. Šálek T. Laboratorní diagnostika diabetes mellitus a diabetické nefropatie. *Med. Pro Praxi* 2007; 4 (9): 369–370
3. Šálek T. Laboratorní diagnostika mnohočetného myelomu. *Interní Med.* 2008;10(9):407-409
4. Šálek T. Současné metody stanovení glomerulární filtrace a jejich klinický význam. *Kardiol Rev;* 2010; 3: 151-152
5. Šálek T. Diagnostika diabetu mellitu 2. Typu. *Acta medicinae* 2012; 3: 17-18
6. Vodička M., Šálek T. Röderová E., Černý D. Hepatotoxicita po cyproteron acetátu v léčbě karcinomu prostaty – kazuistika *Klin. Onkol.* 2013, roč. 26, č. 1, s. 47-48.

7. Zima Tomáš, Racek Jaroslav, Tesař Vladimír, Viklický Ondřej, Teplan Vladimír, Schuck Otto, Janda Jan, Friedecký Bedřich, Kubíček Zdeněk, Kratochvíla Josef, Rajdl Daniel, **Šálek Tomáš**, Kalousová Marta A Granátová Jana. *Česká nefrologická společnost ČLS JEP a Česká společnost klinické biochemie ČLS JEP Doporučení k diagnostice chronického onemocnění ledvin (odhad glomerulární filtrace a vyšetřování proteinurie)* [online]. Dostupné z: http://www.cskb.cz/res/file/zapisy-vyboru-cskb/2014/36/Dop_nefrol-2014.pdf
8. Kurfürstová Irena, **Šálek Tomáš**, Kadlčková Eva. Renální insuficience při onemocnění myelomem z lehkých řetězců. *Interní Med.* 2014; 16(4):164-166

11.4 Statě ve sbornících, přednášky na odborných setkáních, které přednesl autor DP

V současné době jsem autorem asi 90 přednášek a posterů, z toho 1 poster v Irsku, 1 v Turecku, 1 v Německu, 1 v Itálii, 4 přednášky ve Velké Británii, 2 přednášky v Chorvatsku.

Podrobněji viz seznam přednášek a posterů. Zde uvádím např. rok 2013:

- 1 Přednáška : Kazuistiky pacientů s močovými kameny , Autor : MUDr. Tomáš Šálek
Místo konání: Konference : Vyšetřovací metody – pomoc v klinické medicíně VI. Zlín 23. Duben 2013
- 2 Přednáška : Laboratorní testy – klinický a laboratorní pohled, MUDr. Tomáš Šálek
Místo konání: Písek (Konference Setkání biochemiků) 25.-26. Dubna 2013
- 3 Abstract **UEG13-ABS-2761.: SERUM VITAMIN D LEVELS IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE, EFFECT OF ORAL SUPPLEMENTATION**
Authors: V. Kojecky, T.Šálek, Místo konání: UEG Week 2013 to be held in the Berlin, Germany from October 12 to 16, 2013.
- 4 Přednáška : **Kazuistiky pacientů s urolitiázou.** Autoři: MUDr. Irena Kurfürstová, MUDr. Tomáš Šálek, Místo konání: **Luhačovice (XLVIII. MEZIOBLASTNÍ SEMINÁŘ)**, 23.května 2013
- 5 Přednáška : **Diagnostika akutního infarktu myokardu**
Autor: MUDr. Tomáš Šálek, Místo konání : Štířín 12-13. Červen 2013
- 6 Přednáška: **High sensitive troponiny**, Seminář nemocnice Ivančice
26. Září 2013, Autor: MUDr. Tomáš Šálek
Místo konání: Ivančice
- 7 Přednáška: **Diagnostika nekrózy myokardu**, Hematologický seminář Zlín
2. říjen 2013, Autor: MUDr. Tomáš Šálek, Místo konání: Zlín, hotel Moskva
- 8 Přednáška: **Estimated glomerular filtration rate**
Místo konání: University of Wolverhampton, England, 16.10.2013
- 9 Přednáška: **Department of clinical biochemistry in Tomas Bata regional hospital in the town of Zlín**, Místo konání: University of Wolverhampton, England 18.10.2013
- 10 Přednáška: **Kvalita ve zdravotnictví**, Autor: MUDr. Tomáš Šálek
Konference UTB v rámci projektu ROCO 22. Říjen 2013
- 11 Přednáška: **Laboratorní diagnostika mnohočetného myelomu**, Místo konání: nemocnice Jihlava
- 12 Přednáška: **Je možné dělat zdravotní a nemocniční péči lépe a jednodušeji?**
Autor: MUDr. Tomáš Šálek, Konference UTB v rámci projektu ROCO 22. Říjen 2013
- 13 Přednáška: **Diferenciální diagnostika příčin urolitiázy**
Autor: MUDr. Tomáš Šálek, Místo konání: UTB, Pracovní schůze Spolku lékařů, 11. Prosinec 2013
- 14 Přednáška: **Education of biomedical scientists in Czech Republic**
Autor: MUDr. Tomáš Šálek, Místo konání : University of Wolverhampton ,England 16.12.2013
- 15 Přednáška: **Education – typical activity in Czech Republic**
Autor: MUDr. Tomáš Šálek,
Místo konání: University of Wolverhampton, England 17.12.2013