

Srovnání šesti rutinních metod pro stanovení kreatininu od různých výrobců a následné srovnání

odhadů glomerulární filtrace podle rovnic MDRD, Lund-Malmö a CKD-EPI ve vazbě na naměřené hodnoty kreatininu

Abstrakt

Odhad glomerulární filtrace (eGFR) je důležitým parametrem pro hodnocení funkce ledvin. V současné době se využívají především metody, u kterých není nutný sběr moči, mezi které patří výpočtové metody

vycházející z hodnoty sérového kreatininu a dalších proměnných.

Zabývali jsme se srovnáním šesti rutinních metod pro stanovení kreatininu od různých výrobců a následným srovnáním hodnot odhadů glomerulární filtrace právě ve vazbě na naměřené hodnoty kreatini-

nu. Byly použity metody využívající princip enzymového i Jaffé stanovení a k odhadu glomerulární filtrace byly použity rovnice MDRD, rovnice Lund-Malmö a CKD-EPI.

Ze srovnání jednoznačně vyplývá, že metody stanovení kreatininu využívající enzymatického principu dávají vzájemně srovnatelnější výsledky. A to jak u porovnání samotných hodnot kreatininu, tak následně i výpočtů eGFR. Rovněž metoda Roche CREJ2 Jaffé s korekcí 26 $\mu\text{mol/L}$ poskytuje velmi dobré srovnávací charakteristiky a koreluje s metodami stanovení na enzymatickém principu. Pokud je tedy využívána ke stanovení kreatininu metoda na principu Jaffé, je nezbytné zavést její kompenzaci.

Rovnice Lund-Malmö i CKD-EPI poskytují k odhadu eGFR srovnatelné hodnoty. Rovnice MDRD má řadu nevýhod a měla by být v rutinní praxi již nahrazena právě výpočtem podle rovnice CKD-EPI nebo Lund-Malmö.



cobas c 501

Úvod

Chronické onemocnění ledvin (CKD) postihuje významnou část populace. Mezi nejčastější pacienty patří lidé s hypertenzí, obezitou a diabetem. Probíhá často asymptomaticky, vyšetření funkce ledvin nebývá součástí preventivních prohlídek, a proto nebývají časná stadia CKD často rozpoznána. Včasná diagnóza ale může zpomalit progresi a snížit výskyt komplikací. Proto by hodnocení funkce ledvin mělo patřit k základnímu screeningovému vyšetření.

K odhalení poškození ledvin se využívá především chemické a mikroskopické vyšetření moči, vyšetření proteinurie, mikroalbuminurie, stanovení odhadu glomerulární filtrace a následně zobrazovací metody, biopsie a jiná speciální vyšetření.

K výpočtu odhadu glomerulární filtrace jako důležitému parametru hodnocení funkce ledvin se v současné době využívají především metody, u kterých není nutný sběr moči. Jde o stanovení koncentrace cystatinu C v séru. Výhodou tohoto stanovení je neměnná koncentrace cystatinu C během dne a nezávislost na věku, resp. tělesné výšce oproti kreatininu. Nevýhodou ale zůstávají stále vysoké náklady na provedení.

Další možností odhadu eGFR jsou metody výpočtové. Vycházejí z hodnoty sérového kreatininu a dalších proměnných (věk, hmotnost, pohlaví a další). Chyby, které mohou vést k nesprávné hodnotě eGFR, jsou dány především nepřesným

stanovením kreatininu, které je ovlivněno svalovou hmotou, nutriční, dále přítomností pozitivních chromogenů v případě Jaffého principu stanovení. K zajištění potřebné kvality výpočtů glomerulární filtrace je doporučeno, aby pro stanovení kreatininu byly používány metody, které jsou rekalibrovány na referenční metodu ID-MS.

V platnosti je doporučení ČNS a ČSKB ČLS JEP z roku 2010 k vyšetřování glomerulární filtrace, kdy se pro odhad eGFR

používá zjednodušená rovnice MDRD (u dětí a mladistvých rovnice podle Schwartz)⁽²⁾. Hlavními nevýhodami rovnice ale je, že nebyla validována pro zdravou populaci, u osob starších a s nižší hmotností nadhodnocuje výskyt CKD, u obézních osob dochází naopak k podhodnocení výskytu.

V současné době je upřednostňován výpočet eGFR podle rovnice Lund-Malmö a CKD-EPI, která nahradila MDRD rovnici.

Mezi hlavní výhody rovnice Lund-

Použité výpočtové metody pro odhad glomerulární filtrace

• MDRD:

- o **ženy:** $MDRD \text{ (ml/s)} = 514,2 * \text{kreatinin } [\mu\text{mol/L}]^{-1,154} * \text{věk [roky]}^{0,203} * 0,742$
- o **muži:** $MDRD \text{ (ml/s)} = 514,2 * \text{kreatinin } [\mu\text{mol/L}]^{-1,154} * \text{věk [roky]}^{0,203}$

• Lund-Malmö:

o kreatinin < 150 $\mu\text{mol/L}$

- $eGFR = e^{((4,62 - 0,0112 * \text{kreatinin } [\mu\text{mol/L}]) - 0,0124 * \text{věk [roky]} + 0,339 * \ln(\text{věk [roky]})) / 60}$

o kreatinin > 150 $\mu\text{mol/L}$

- $eGFR = e^{((2,17 + 0,0005 * \text{kreatinin } [\mu\text{mol/L}] - 1,07 * \ln(\text{kreatinin } [\mu\text{mol/L}])) - 0,0124 * \text{věk [roky]} + 0,339 * \ln(\text{věk [roky]})) / 60}$

• CKD-EPI:

o muži, kreatinin < 80 $\mu\text{mol/L}$

- $CKD-EPI = (2,35 * (\text{kreatinin } [\mu\text{mol/L}] / 79,56)^{-0,411}) * 0,993^{\text{věk [roky]}}$

o muži, kreatinin > 80 $\mu\text{mol/L}$

- $CKD-EPI = (2,35 * (\text{kreatinin } [\mu\text{mol/L}] / 79,56)^{-1,209}) * 0,993^{\text{věk [roky]}}$

o ženy, kreatinin < 62 $\mu\text{mol/L}$

- $CKD-EPI = (2,4 * (\text{kreatinin } [\mu\text{mol/L}] / 61,88)^{-0,329}) * 0,993^{\text{věk [roky]}}$

o ženy, kreatinin > 62 $\mu\text{mol/L}$

- $CKD-EPI = (2,4 * (\text{kreatinin } [\mu\text{mol/L}] / 61,88)^{-1,209}) * 0,993^{\text{věk [roky]}}$

Uvedené rovnice nezahrnují koeficienty pro černou populaci.

Výrobce reagenčního setu	Princip stanovení	Kalibrátor hodnota kalibrátoru
Biovendor KREATININ PAP FS	enzymatické kolorimetrické stanovení	Biovendor, Biocal 346 $\mu\text{mol/L}$
Diagnosticum Inc. CREATININE ENZYMATIC Dodavatel Gali	enzymatické kolorimetrické stanovení	součást reagenčního setu 191 $\mu\text{mol/L}$
Lachema, Erba Group CREAT E L 204	enzymatické kolorimetrické stanovení	Lyonorm 339 $\mu\text{mol/L}$
Lachema, Erba Group CREAT L 500	Jaffé	Lyonorm 312 $\mu\text{mol/L}$
Roche CREP2	enzymatické kolorimetrické stanovení	C.f.a.s. 340 $\mu\text{mol/L}$
Roche CREJ2	Jaffé	C.f.a.s. 365 $\mu\text{mol/L}$

Tab. 1: Použité metody stanovení kreatininu

Malmö patří její odvození od evropské populace a odvození pro standardizované stanovení kreatininu, možnost použití pro dospělé i děti a rovněž použití v rozsahu hodnot kreatininu 45 - 545 $\mu\text{mol/L}$. Výhodou CKD-EPI rovnice jsou pak přesnější hodnoty zvláště u osob v nižších stadiích CKD a menší výskyt falešně pozitivních hodnot vůči rovnici MDRD.

Práce se zabývá srovnáním šesti rutinálních metod pro stanovení kreatininu od různých výrobců a následným srovnáním hodnot odhadů glomerulární filtrace právě ve vazbě na naměřené hodnoty kreatininu.

Materiál a metodika

Za období tří měsíců bylo do srovnání zařazeno 195 pacientů. Věkové rozpětí bylo 8 - 90 let, žen bylo vyšetřeno 95, mužů 100. Materiálem pro vyšetření kreatininu bylo sérum a plazma.

Byly použity metody využívající princip enzymového i Jaffé stanovení, tab. 1. K odhadu glomerulární filtrace byly použity rovnice MDRD, rovnice Lund-Malmö a CKD-EPI.

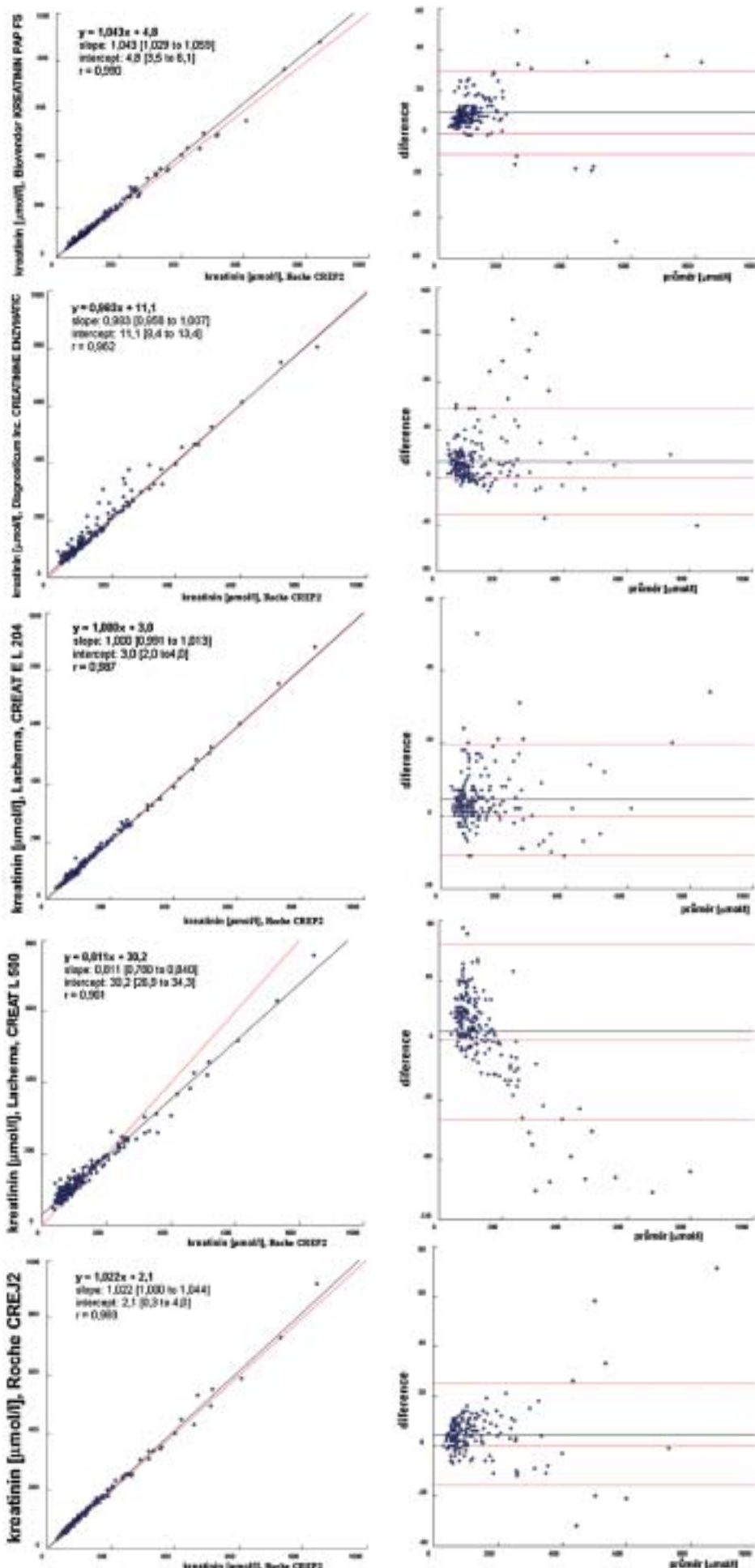
Všechny metody byly aplikovány na analyzátory podle doporučení výrobce a byly použity firemní kalibrátory. Metody Biovender, Diagnosticum Inc. a Lachema byly aplikovány na analyzátor Beckman Coulter AU 640, obě metody Roche na analyzátor Roche **cobas c 501**.

Výsledky a vyhodnocení

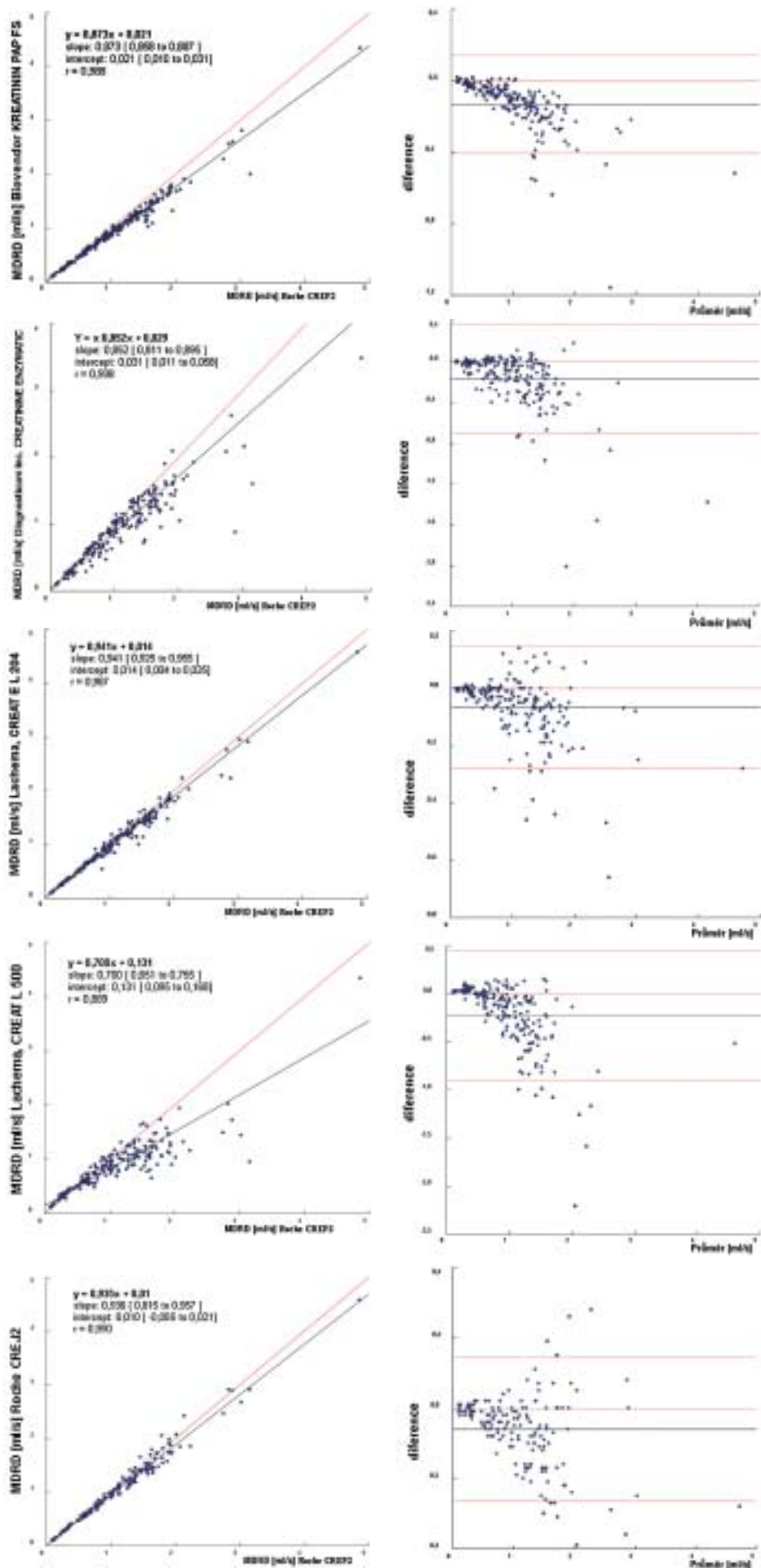
Všechny metody byly srovnány vůči metodě Roche CREP2 s enzymatickým principem stanovení kreatininu. Byla použita lineární regrese (OLR) a Passing-Bablokova regresní analýza doplněna Bland-Altmanovým diferenčním grafem. U OLR byla provedena korelační analýza a směrodatná odchylka lineární regrese $Sy|x$ byla srovnána s celkovou směrodatnou odchylkou $s_{a,tot}$ získanou z kontroly kvality jednotlivých metod⁽³⁾.

Metody s enzymatickým principem stanovení kreatininu **Biovendor KREATININ PAP FS**, **Lachema CREAT E L 204** poskytují velmi dobrou korelaci (OLR, $r = 0,993$, resp. $0,996$). Je vyloučena proporcionální odchylka a mezi metodami je nevýznamný systematický posun, tab. 4, obr. 1.

Významnější je systematický posun u metody s enzymatickým principem stanovení výrobce **Diagnosticum Inc. CREATININE ENZYMATIC** ve srovnání s metodou Roche CREP2 [OLR, $Sy|x$ (OLR) = $22,777 \gg s_{a,tot}$ ($s_{a,tot} = 4,6$), $r = 0,962$, PBR, slope = $0,983$ ($0,956-1,007$), intercept = $11,1$ ($8,4-13,4$), $\alpha = 0,05$], tab. 4. Vliv měly rozdíly u některých hodnot kreatininu v oblasti patologie, kdy byly u metody **Diagnosticum Inc. CREATININE ENZYMATIC** naměřeny vyšší hodnoty než u metod ostatních, tab. 3. Šlo o pacienty s intenzivní péčí. Pravděpodobný je vliv interference během stanovení, který je



Obr. 1: Passing-Bablokova regresní analýza doplněna Bland-Altmanovým grafem, srovnání naměřených hodnot kreatininu podle jednotlivých výrobců



Obr. 2: Passing-Bablokova regresní analýza doplněna Bland-Altmanovým grafem, srovnání vypočtených hodnot eGFR podle rovnice MDRD, výpočet z kreatininu podle jednotlivých výrobců

dán kombinací vlastností vzorku a dané metody. U těchto pacientů ale nebyl v léčbě nalezen žádný průnik např. ve shodě léků, i. v. výživy apod. Naměřené hodnoty kreatininu touto metodou pak mají vliv na výpočet odhadu eGFR, tab. 5, 6, 7.

Metoda **Roche CREJ2 s Jaffé principem** stanovení kreatininu s **kompenzací -26 $\mu\text{mol/L}$** má stejně dobrou korelaci vůči metodě Roche CREP2 s enzymatickým principem stanovení jako ostatní enzymatické metody (OLR, $r = 0,994$), tab. 4.

Metoda **Lachema CREAT L 500 Jaffé bez kompenzace** vykazuje očekávanou proporcionální chybu i systematický posun ve srovnání s metodou Roche CREP2 [$\text{OLR}, \text{Sy}|x(\text{OLR}) = 16,789 \gg S_{a,\text{tot}}$ ($S_{a,\text{tot}} = 4,6$), $r = 0,969$, PBR, slope = 0,811 (0,780-0,840), intercept = 30,2 (26,9-34,3), alfa = 0,05]. Ten je dán pozitivní hodnotou bias (15 % - 25%) Jaffého metody stanovení kreatininu v oblastech koncentrací do 130 $\mu\text{mol/L}$ a lehce negativním bias pro koncentrace nad 300 $\mu\text{mol/L}$. Problémem je tady nespecifičnost metody Jaffé⁽¹⁾.

MDRD

U srovnání odhadů eGFR podle rovnice MDRD vypočtených z kreatininu naměřeného metodami různých výrobců je zřejmý opět vliv použité metody **Lachema CREAT L 500 Jaffé bez kompenzace**, kdy MDRD vypočtené z kreatininu stanoveného touto metodou falešně zvyšuje výskyt CKD oproti metodám s enzymatickým principem stanovení, tab. 5, obr. 2.

Hodnoty MDRD vypočtené z kreatininu naměřeného metodami s enzymatickým principem stanovení **Biovendor KREATININ PAP FS a Lachema CREAT E L 204** a metodou **Roche CREJ2 s Jaffé principem s kompenzací** vykazují nevýznamnou proporcionální odchylku a mírný systematický posun, tab. 5.

Je-li použita metoda **Diagnosticum Inc. CREATININE ENZYMATIC** vykazují vypočtené odhady eGFR podle MDRD horší korelaci, která je dána méně vhodnou metodou stanovení kreatininu, u které se během měření vyskytla výše uvedená interference.

	Biovendor KREATININ PAP FS	Diagnosticum Inc. CREATININE ENZYMATIC	Lachema CREAT E L 204	Lachema CREAT L 500	Roche CREP2	Roche CREJ2
Velikost souboru	195	194	195	195	195	163
Průměrná hodnota kreatininu [μmol/L]	144	146	138	140	134	141
Nejnižší naměřená hodnota	35	47	40	43	32	32
Nejvyšší naměřená hodnota	880	805	880	758	846	917
Medián	104	100	103	110	97	99
SD	118,9	116,1	118,9	94,62	117,8	128,6

Tab. 2: Základní popisné veličiny naměřených hodnot u metod jednotlivých výrobců

Lund-Malmö, CKD-EPI

U srovnání odhadů eGFR podle rovnice **Lund-Malmö** ve vazbě na naměřené hodnoty kreatininu enzymatickými metodami různých výrobců nedochází k systematickému posunu a je zaznamenána nevýznamná proporcionální odchylka, tab. 6.

U Jaffé stanovení bez kompenzace metodou Lachema CREAT L 500 je opět významný systematický posun včetně proporcionální chyby [PBR, slope = 0,776 (0,738-0,818), intercept = 0,078 (-0,051-0,099)], tab. 6.

Podobné srovnávací charakteristiky nalezneme také při srovnání odhadů eGFR podle rovnice CKD-EPI, tab. 7. Z 95 % intervalu spolehlivosti odhadu hodnoty směrnice regresní přímky pak byla zaznamenána vyšší proporcionální odchylka než u hodnocení dat podle rovnice Lund-Malmö, tab. 6 a 7, obr. 3.

Diskuse

Cílem práce bylo provést srovnání šesti rutinních metod pro stanovení kreatininu

od různých výrobců a následné srovnání odhadů glomerulární filtrace podle rovnic MDRD, Lund-Malmö a CKD-EPI právě ve vazbě na naměřené hodnoty kreatininu.

Z vyhodnocení jednoznačně vyplývá, že metody stanovení kreatininu využívající **enzymatického principu** dávají srovnatelnější výsledky. A to jak u porovnání samotných hodnot kreatininu, tak následně i výpočtů odhadu glomerulární filtrace.

Metoda **Jaffé Roche CREJ2 s korekcí -26 μmol/L** poskytuje rovněž velmi dobré charakteristiky a koreluje s ostatními metodami stanovení kreatininu na enzymatickém principu na rozdíl od metody s Jaffé principem bez kompenzace. Z uvedeného vyplývá, že pokud je využívána ke stanovení kreatininu metoda na principu Jaffé, je nezbytné zavést její kompenzaci.

Během měření byl také zaznamenán případ interference u stanovení kreatininu metodou Diagnosticum Inc., CREATINI-

	Výrobce reagenčního setu					
	Biovendor KREATININ PAP FS	Diagnosticum Inc. CREATININE ENZYMATIC	Lachema CREAT E L 204	Lachema CREAT L 500	Roche CREP2	Roche CREJ2
Hodnota kreatininu [μmol/L]	195	376	276	243	255	NA
	144	327	260	216	243	244
	35	345	269	219	228	NA
	880	133	78	95	75	80
	104	223	193	188	190	204
	118,9	281	243	221	238	249
		1137 hodnota byla ze srovnání vyloučena	531	458	519	552

Tab. 3: Příklady naměřených odlišných hodnot kreatininu metody Diagnosticum Inc. CREATININE ENZYMATICA NA: měření nebylo provedeno

metody srovnávané vůči referenční metodě Roche CREP2	n	Sylx (OLR)	r	Spearman	Lineární regrese				Passing-Bablokova regrese				Wilcoxonův test
					slope	95% CI	intercept	95% CI	slope	95% CI	intercept	95% CI	
Biovendor KREATININ PAP FS	194	10,198	0,993	0,990	1,005	0,993-1,018	9,300	7,1-11,5	1,043	1,029-1,059	4,800	3,5-6,1	p<0,001
Diagnosticum Inc. CREATININE ENZYMATICA	193	22,777	0,962	0,951	0,992	0,963-1,020	14,600	9,6-19,5	0,983	0,956-1,007	11,100	8,4-13,4	p<0,001
Lachema, Erba Group CREAT E L 204	197	7,707	0,996	0,987	1,006	0,997-1,016	3,600	1,9-5,2	1,000	0,991-1,013	3,000	2,0-4,0	p<0,001
Lachema, Erba Group CREAT L 500	194	16,789	0,969	0,901	0,790	0,770-0,811	33,900	30,3-37,5	0,811	0,780-0,840	30,200	26,9-34,3	p<0,001
Roche CREJ 2	167	10,197	0,994	0,993	1,015	1,003-1,028	2,600	0,3-4,9	1,022	1,000-1,044	2,100	0,3-4,0	p<0,001

Tab. 4: Charakteristiky lineární regrese (OLR) a Passing-Bablokovy (PB) regresní analýzy, srovnání naměřených hodnot kreatininu podle jednotlivých výrobců Sylx: směrodatná odchylka regrese, r: korelační koeficient, CI: interval spolehlivosti

MDRD: metody srovnávané vůči referenční metodě Roche CREP2	n	Sylx (OLR)	r	Spearman	Lineární regrese				Passing-Bablokova regrese				Wilcoxonův test
					slope	95% CI	intercept	95% CI	slope	95% CI	intercept	95% CI	
Biovendor KREATININ PAP FS	194	0,093	0,973	0,988	0,842	0,822-0,862	0,043	0,017-0,068	0,873	0,858-0,887	0,021	0,010-0,031	p<0,001
Diagnosticum Inc. CREATININE ENZYMATIC	193	0,194	0,856	0,938	0,713	0,672-0,755	0,146	0,093-0,2	0,852	0,811-0,895	0,029	0,011-0,058	p<0,001
Lachema, Erba Group CREAT E L 204	197	0,092	0,978	0,987	0,913	0,893-0,933	0,031	0,005-0,056	0,941	0,925-0,955	0,014	0,004-0,025	p<0,001
Lachema, Erba Group CREAT L 500	194	0,218	0,773	0,889	0,605	0,558-0,652	0,211	0,151-0,271	0,700	0,651-0,755	0,131	0,095-0,168	p<0,001
Roche CREJ 2	167	0,094	0,980	0,990	0,938	0,917-0,959	0,010	-0,018-0,038	0,935	0,815-0,957	0,010	-0,005-0,021	p<0,001

Tab. 5: Charakteristiky lineární regrese (OLR) a Passing-Bablokovy (PB) regresní analýzy, srovnání vypočtených hodnot odhadu eGFR podle rovnice MDRD, výpočet z kreatininu podle jednotlivých výrobců

Sylx: směrodatná odchylka regrese, r: korelační koeficient, CI: interval spolehlivosti

Lund-Malmö: metody srovnávané vůči referenční metodě Roche CREP2	n	Sylx (OLR)	r	Spearman	Lineární regrese				Passing-Bablokova regrese				Wilcoxonův test
					slope	95% CI	intercept	95% CI	slope	95% CI	intercept	95% CI	
Biovendor KREATININ PAP FS	194	0,059	0,982	0,986	0,897	0,879-0,914	0,010	-0,008-0,029	0,914	0,901-0,927	0,003	-0,007-0,011	p<0,001
Diagnosticum Inc. CREATININE ENZYMATIC	193	0,121	0,920	0,954	0,853	0,817-0,889	0,034	-0,005-0,072	0,904	0,872-0,938	0,007	-0,013-0,027	p<0,001
Lachema, Erba Group CREAT E L 204	197	0,064	0,981	0,988	0,949	0,930-0,967	0,008	-0,013-0,028	0,962	0,95-0,974	0,005	-0,006-0,013	p<0,001
Lachema, Erba Group CREAT L 500	194	0,148	0,837	0,906	0,693	0,650-0,737	0,139	0,092-0,185	0,776	0,738-0,818	0,078	-0,051-0,099	p<0,001
Roche CREJ 2	167	0,057	0,986	0,990	0,962	0,945-0,980	-0,005	-0,024-0,015	0,964	0,945-0,982	-0,001	-0,012-0,008	p<0,001

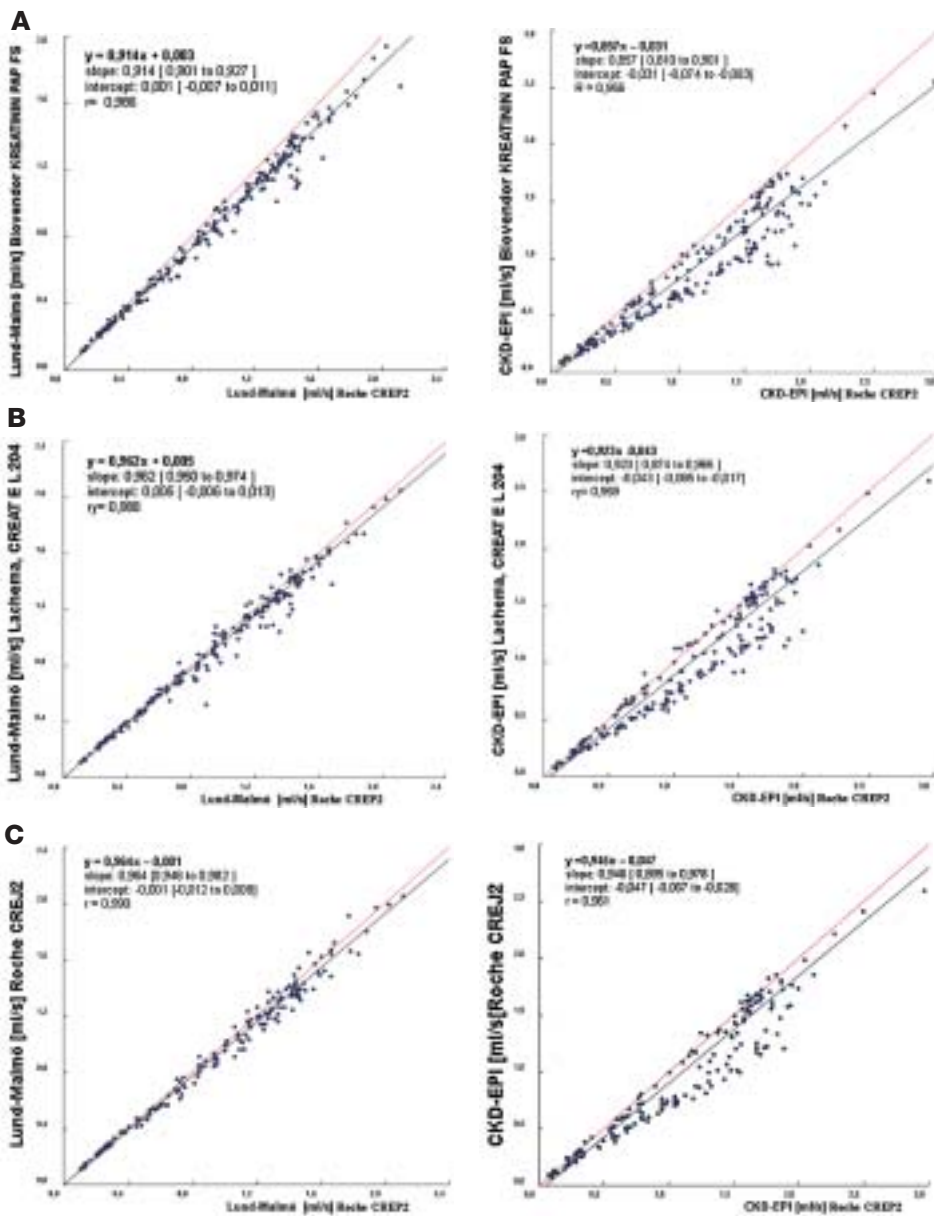
Tab. 6: Charakteristiky lineární regrese (OLR) a Passing-Bablokovy (PB) regresní analýzy, srovnání vypočtených hodnot odhadu eGFR podle rovnice Lund-Malmö, výpočet z kreatininu podle jednotlivých výrobců

Sylx: směrodatná odchylka regrese, r: korelační koeficient, CI: interval spolehlivosti

CKD-EPI: metody srovnávané vůči referenční metodě Roche CREP2	n	Sylx (OLR)	r	Spearman	Lineární regrese				Passing-Bablokova regrese				Wilcoxonův test
					slope	95% CI	intercept	95% CI	slope	95% CI	intercept	95% CI	
Biovendor KREATININ PAP FS	194	0,152	0,909	0,956	0,831	0,794-0,869	-0,032	-0,078-0,014	0,857	0,810-0,901	-0,031	-0,074-(-0,003)	p<0,001
Diagnosticum Inc. CREATININE ENZYMATIC	193	0,160	0,890	0,945	0,787	0,748--0,826	-0,009	-0,058-0,040	0,809	0,771-0,854	-0,024	-0,063-0,003	p<0,001
Lachema, Erba Group CREAT E L 204	197	0,153	0,928	0,959	0,882	0,844-0,919	-0,034	-0,080-0,013	0,923	0,874-0,965	-0,043	-0,085-(-0,017)	p<0,001
Lachema, Erba Group CREAT L 500	194	0,198	0,775	0,896	0,632	0,584-0,681	0,108	0,048-0,168	0,681	0,633-0,731	0,06	0,020-0,092	p<0,001
Roche CREJ 2	167	0,152	0,928	0,961	0,899	0,859-0,938	-0,047	-0,097-0,003	0,946	0,895-0,978	-0,047	-0,067-(-0,028)	p<0,001

Tab. 7: Charakteristiky lineární regrese (OLR) a Passing-Bablokovy (PB) regresní analýzy, srovnání vypočtených hodnot odhadu eGFR podle rovnice CKD-EPI, výpočet z kreatininu podle jednotlivých výrobců

Sylx: směrodatná odchylka regrese, r: korelační koeficient, CI: interval spolehlivosti



Obr. 3: Passing-Bablokova regresní analýza, příklady srovnání vypočtených hodnot eGFR podle rovnice Lund-Malmö a CKD-EPI, výpočet eGFR z kreatininu podle jednotlivých výrobců
 A: Biovendor KREATININ PAP FS, B: Lachema, CREAT E L 204, C: Roche CREJ2

NE ENZYMATIC. Naměřené hodnoty kreatininu pak ovlivnily výpočty odhadů glomerulární filtrace a jejich statistické charakteristiky.

Rovnice Lund-Malmö i CKD-EPI poskytují k odhadu eGFR srovnatelné hodnoty a je na rozhodnutí laboratoře, kterou z rovnic zvolí. Rovnice MDRD má řadu nevýhod, byla i samotnými autory zpochybněna a měla by být v rutinní praxi nahrazena právě výpočtem podle rovnice CKD-EPI nebo Lund-Malmö. Rovnice Lund-Malmö má určité výhody, např. možnost použití pro dospělé i děti a odvození na evropské populaci.

Literatura:

- 1) Stanovisko ČSKB k současnému stavu standardizace stanovení kreatininu [online], leden 2012, dostupné z: http://www.cskb.cz/res/file/doporuceni/krea_stanovisko_2012.pdf
- 2) Doporučení České nefrologické společnosti a České společnosti klinické biochemie ČLS JEP k vyšetřování glomerulární filtrace [online], březen 2009. [vid. 2014-02-01]. Dostupné z: http://www.cskb.cz/res/file/KBM-pdf/2009/2-09/KBM0209_Dop_eGF.pdf.
- 3) Stöckl D., Dewitte K., Thienpont L.M. Validity of linear regression in method comparison studies: is it limited by the statistical model or the quality of the analytical input data? *Clinical Chemistry* 1998, 44:11, 2340-2346.

