

Hét, becsült glomerulusfiltrációs ráta egyenletének összehasonlítása vesebetegekben

Kovács Ferenc dr.¹ ■ Sárváry Enikő dr.² ■ Rempert Ádám dr.³

¹Kanizsai Dorottya Kórház, Központi Laboratórium, Nagykanizsa

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Központi Laboratórium, Budapest

³Szent Imre Kórház, Dél-budai Nefrológiai Központ, Nefrológiai Profil és B. Braun Avitum Hungary Zrt. 1. Sz. Dialízisközpont, Budapest

Bevezetés: Krónikus vesebetegségben elengedhetetlen a glomerulusfiltrációs ráta ismerete, mivel annak mértéke határozza meg a stádiumokat, és iránymutató a kezelés szempontjából. **Célkitűzés:** A szerzők két, a standardizált kreatininen, valamint öt immunturbidimetriás cisztatin-C-meghatározáson alapuló becsült glomerulusfiltrációs ráta egyenletét vizsgálták. **Módszer:** Az analitikus és az egyenletek eloszlását, kapcsolataikat, a becsült glomerulusfiltrációs ráták közötti különbségeket és stádiumbesorolásait tanulmányozták. **Eredmények:** A cisztatin-C-képletek több beteget soroltak az 1-es stádiumba, míg a kreatinines képletek a 2-es, 3-as és 4-esbe. Az 5. stádiumba a Grubb1-, Grubb2- és Larsson-képletek több, míg a Tan- és Sjöström-képletek kevesebb beteget soroltak, mint a kreatinines képletek. Legjobban a Grubb1- és Grubb2-egyenletek stádiumbesorolásai hasonlítottak egymásra. A 3–5. stádiumok legritkábban a Sjöström-képlet esetében fordultak elő. **Következtetések:** A különböző képletekkel számolt becsült glomerulusfiltrációs ráták szignifikánsan befolyásolhatják a stádiumbeosztást, így a betegek kezelését és kilátásait becslését is. Orv. Hetil., 2013, 154, 415–425.

Kulcsszavak: kreatinin, cisztatin-C, becsült glomerulusfiltrációs ráta, krónikus vesebetegség

Comparison of seven estimated glomerular filtration rate equations in kidney patients

Introduction: The degree of glomerular filtration rate determines the stages of chronic renal disease and, therefore, knowledge on its estimation is essential. **Aims:** Two standardized creatinine based estimated glomerular filtration rate equations and five equations based on the immunoturbidimetric determination of cystatin C were compared. **Methods:** The distribution of the analytes and the equations, their relations, as well as the differences among the estimated glomerular filtration rates and their chronic kidney disease stages assignments were studied. **Results:** The equations based on cystatin C classified more patient into stage 1, while the creatinine based ones more into stages 2, 3 and 4. The equations published as Grubb1, Grubb2 and Larsson classified more patients while the equations created by Tan and Sjöström classified fewer into stage 5 compared to the creatinine based equations. The equations of Grubb1 and Grubb2 resulted in the most similar stage assignment. The occurrence of stages between 3 and 5 was the lowest using the equation of Sjöström. **Conclusions:** The different equations for the estimation of glomerular filtration rate modify significantly the chronic kidney disease stage assignment which may have an influence on the treatment and outcome measures of the patients. Orv. Hetil., 2013, 154, 415–425.

Keywords: creatinine, cystatin C, estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease

(Beérkezett: 2013. január 31.; elfogadva: 2013. február 21.)

Rövidítések

ADPKD = autoszomális domináns policisztás vesebetegség; BMI = testtömegindex; BSA = testfelszín; CKD = krónikus vesebetegség; CKDEPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration kreatininalapú egyenlet; CVa = analitikai bizonytalanság; CVb = biológiai bizonytalanság; CVt = teljes bizonytalanság; cyst = cisztatin-C; eGFR = becsült glomerulusfiltrációs ráta; GFR = glomerulusfiltrációs ráta; Grubb1 = Grubb első cisztatin-C-s egyenlete; Grubb2 = Grubb második cisztatin-C-s egyenlete; Larsson = Larsson cisztatin-C-s egyenlete; MA-NET = Magyar Nephrologiai Társaság; MDRD175 = újraszámolt Modification of Diet in Renal Disease egyenlet; mGFR = mért glomerulusfiltrációs ráta; MLDT = Magyar Laboratóriumi Diagnosztikai Társaság; NIST SRM 967 = (National Institute of Standards and Technology Secondary Reference Material 967) Szabvány és Technológia Nemzeti Intézet Másodlagos Ajánlott Anyag 967; PENIA = (particle enhanced nephelometric immunoassay) szemcsékkel erősített nefelometriás immunmódszer; PETIA = (particle enhanced turbidimetric immunoassay) szemcsékkel erősített turbidimetriás immunmódszer; Scr = szérumkreatinin; Sjöström = Sjöström cisztatin C-s egyenlete; Tan = Tan cisztatin-C-s egyenlete

A krónikus vesebetegséget úgy definiálják, mint vesekárosodást vagy a glomerulusfiltrációs ráta (GFR) 60 ml/perc/1,73 m² alá csökkenését – függetlenül az októl –, ami legalább három hónapja fennáll, és ez mai ismereteink alapján az összhalálozás, a cardiovascularis halálozás és a végstádiumú veseelégtelenség egyik független kockázati tényezője. Az élethossz növekedése együtt jár a diabetes mellitus, a hypertonia és az atherosclerosis fokozódó gyakoriságával. Részben ezek vesekárosító hatásának, részben a GFR 30. életév után bekövetkező évenkénti 1%-os csökkenésének köszönhetően a krónikus vesebetegség előfordulása a fejlett országokban jelentősen megnőtt. A hosszú élettartam egyúttal több lehetőséget nyújt a nephrotoxicus gyógyszerekkel (nem szteroid gyulladáscsökkentők, antibiotikumok, citosztatikumok, protonpumpagátlók) való kezelésre. Ezek alapján nem meglepő a veseptöltő kezelésre szoruló betegek számának folyamatos emelkedése. A filtrációs képesség beszűkülésének mértéke határozza meg a krónikus vesebetegség stádiumait (1. táblázat) és az annak megfelelő kezelést, következésképpen a klinikum számára a GFR ismerete elengedhetetlen [1, 2].

1. táblázat | Az idült vesebetegség stádiumai

| Stádium | GFR (ml/min/1,73 m ²) |
|---------|-----------------------------------|
| 1 | >90 |
| 2 | 60–89 |
| 3a | 45–59 |
| 3b | 30–44 |
| 4 | 15–29 |
| 5 | <15 |

A GFR nem mérhető közvetlenül emberben. Ezért a glomerulusban szabadon filtrálódó anyagok clearance-ét (mGFR) mérik helyette. Az exogén („arany standard”) markerek meghatározása bonyolult, időigényes, megterhelő a beteg számára, és költséges. Ezért kerültek előtérbe azon – a szervezetben lévő – anyagok laboratóriumi vizsgálata, amelyek alkalmasak lehetnek a GFR becslésére (eGFR). A ma már nem használt karbamid és a használatos kreatinin mellett több fehérje is a figyelem középpontjába került (béta-2-mikroglobulin, retinoktató fehérje, alfa-1-mikroglobulin, béta-jelző fehérje, cisztatin-C). Mind a kreatinin, mind a cisztatin-C alkalmazásával számos képletet alkottak a GFR megközelítésére, kiváltandó az mGFR-t. Számos tanulmány foglalkozott azzal, hogy az mGFR-hez viszonyítva a kreatininen vagy a cisztatin-C-n alapuló formulák jobbak-e [3]. Más tudományos munkák pedig azt vizsgálták, hogy a különböző képletekkel kiszámított eGFR hogyan befolyásolta a krónikus vesebetegség stádiumbeosztását [4, 5, 6]. Tanulmányunkban két kreatininen, valamint öt cisztatin-C-n alapuló eGFR-egyenletet vizsgáltunk. Összehasonlítottuk a képletekkel számolt eGFR-eket, felmértük a stádiumbeosztásra gyakorolt hatásukat, megvizsgáltuk (a különböző betegcsoportokban is), hogy a mért markerek totális bizonytalansága hogyan befolyásolja az eGFR-t és a stádiumbeosztást.

Módszer

A vizsgálatban a nagykanizsai vesegondozó szakrendelés 372 felnőtt betegének kontrollvizsgálatokor mért kreatinin és cisztatin-C értékeit dolgoztuk fel. A kreatinint Advia 2400-as automatán (Siemens, Németország) mértük enzimatis reagenssel (Diagnosticum, Magyarország). A vizsgálatot a NIST SRM 967-re visszavezethető kalibrátorral (Beckman Coulter System Calibrator, Amerikai Egyesült Államok) standardizáltuk. A cisztatin-C-t Olympus 640-es automatán (Beckman Coulter, Amerikai Egyesült Államok) határoztuk meg immunturbidimetriás reagenssel (DakoCytomation, Amerikai Egyesült Államok). Az eGFR-ek számítására kétféle, a standardizált enzimatis kreatininmérésen alapuló és ötféle, az immunturbidimetriás cisztatin-C-meghatározáson nyugvó egyenletet használtunk. A képletek jellemzőit a 2. táblázat mutatja [7]. Az 1,73 m²-es testfelszínre nem normalizált egyenleteket normalizáltuk ($eGFR \times \frac{1,73}{BSA}$). A BSA számításához Lee és munkatársai képletét használtuk [8]. A két anyag és a felhasználásukkal számított eGFR-értékek eloszlását a Shapiro–Wilk-tesztel vizsgáltuk. Az anyagok és az egyenletek közti kapcsolatokat Spearman-korrelációval szemléltettük. Igen erősnek tartottuk a kapcsolatot, ha $r > 0,75$; mérsékelten erősnek, ha $r = 0,50–0,75$ és gyengének, ha $r < 0,50$. Csoportos maximum-minimum-zár diagramon szemléltettük az egyes egyenletekkel számolt eGFR-ek közti különbségeket stádiumok szerint. Mátrixábrán mutattuk be, hogy a képletekkel számolt

2. táblázat | Az egyenletek jellemzői

| Név | | eGFR-egyenlet (ml/min/1,73 m ²) Scr (μmol/l), cyst (mg/l), BSA (m ²) | mGFR-módszer |
|----------|-------|---|--|
| MDRD175 | Nő | $175 \times (\text{Scr}) \times 0,0113^{-1,154} \times (\text{age})^{-0,203} \times 0,742$ | ¹²⁵ I-iothalamát |
| | Férfi | $175 \times (\text{Scr}) \times 0,0113^{-1,154} \times (\text{age})^{-0,203}$ | |
| CKDEPI | Nő | Scr >62 | ¹²⁵ I-iothalamát ⁵¹ Cr-EDTA Iohexol ¹³¹ I-hippurát |
| | | Scr ≤62 | |
| | Férfi | Scr >80 | |
| | | Scr ≤80 | |
| Grubb1 | Nő | $84,69 \times (\text{cyst})^{-1,68} \times 0,948$ | Iohexol |
| | Férfi | $84,69 \times (\text{cyst})^{-1,68}$ | |
| Grubb2 | Nő | $99,19 \times (\text{cyst})^{-1,713} \times (1,73/\text{BSA}) \times 0,823$ | Iohexol |
| | Férfi | $99,19 \times (\text{cyst})^{-1,713} \times (1,73/\text{BSA})$ | |
| Larsson | | $99,43 \times (\text{cyst})^{-1,5837} \times (1,73/\text{BSA})$ | Iohexol |
| Sjöström | | $124/\text{cyst} - 22,3$ | Iohexol |
| Tan | | $87,1/\text{cyst} - 6,87$ | Iohexol |

eGFR-ek hogyan sorolták a betegeket az egyes stádiumokba, és a markerek teljes bizonytalansága hogyan befolyásolta ezt. A totális bizonytalanságot a következő képlettel határoztuk meg: $CV_t = [CV_a^2 + CV_b^2]^{1/2}$ [9]. Kétszintű kontrollminták (kreatinin: 99,4 és 456 μmol/l; cisztatin-C: 1,08 és 4,61 mg/l) 30 napon keresztül történő mérésével határoztuk meg az analitikai pontatlanságot. A biológiai variabilitások esetében irodalmi adatokra támaszkodtunk és az adatok átlagát használtuk (kreatinin CV_b = 4,85%; cisztatin-C CV_b = 7,74%) [10, 11, 12, 13]. Oszlopdiagramon szemléltettük, hogy az egyenletek azonos stádiumba sorolták-e a betegeket, s ha nem, hány stádiumváltás történt. Betegcsoportok szerint is összehasonlítottuk a különböző egyenletekkel számított eGFR-eket. A legnagyobb létszámú betegcsoportban szintén elvégeztük a képletek szerinti stádiumbesorolást és vizsgáltuk a stádiumváltásokat.

Statisztikai elemzés

Az adatok feldolgozásához az Open Office 3.2 Calc (Oracle), az SPSS for Windows 13.0 (SPSS Inc) és a The Unscrambler 9.2 (Camo Process AS) programokat használtuk.

Eredmények

Összesen 372 beteget vizsgáltunk; 209 nő (életkor: 21–89 év, medián: 63 év) és 163 férfi (23–87 év, medián: 56 év) alkotta a betegcsoportot. Beutaló diagnózis szerinti megoszlásuk az 1. ábrán látható. A betegjellemzők leíró statisztikáját a 3. táblázat, az egyenletek szerinti stádiumbeosztást és az eGFR-értékek mediánjait a 4. táblázat mutatja. A Tan-képlet egy beteget sem sorolt az 5. stádiumba. Az első stádium kivételével a kü-

lönböző egyenletekkel számított eGFR-mediánok csak elhanyagolható mértékben különböztek egymástól stádiumok szerint. Az első stádiumban a mediánok két eltérő csoportot alkottak (MDRD175–CKDEPI–Tan és Larsson–Grubb1–Grubb2–Sjöström). A vizsgált anyagok, a felhasználásukkal számolt eGFR-ek és az eGFR-ek különbségei sem mutattak normális eloszlást ($p < 0,001$). Az eGFR-ek különbségeinek eloszlása erősen aszimmetrikus volt (ferdeség >1). A markerek, a különböző képletekkel számolt eGFR-ek kapcsolatát mutatja az 5. táblázat. Igen erős és szignifikáns ($p = 0,01$) volt a kapcsolat a kreatinin és a cisztatin-C között. Az egyenletek esetében a kapcsolatok igen erősek és szignifikánsak voltak ($p = 0,01$).

A 2. ábra mutatja a különböző képletekkel számolt eGFR-ek közti különbségeket stádiumok szerint. A függőleges vonalak szemléltetik a képletekkel számolt eGFR-értékek minimumát (a vonal alja), maximumát (a vonal teteje) és terjedelmét (a vonal hossza). A 75 percentilisek mutatják, hogy az eGFR-értékek háromnegyede hol helyezkedik el. A mediánokhoz hasonlóan a legnagyobb különbségek az első stádiumban voltak. A 2. és 3a stádiumban nem voltak különbségek. A 3b-től az 5. stádiumig növekedtek a különbségek. A 3b stádiumban a Sjöström-, a 4.-ben a Grubb2- és a Tan-képletekkel számolt eGFR-ek jelentősen eltértek a többiekétől és egymástól is. Az 5. stádiumban az értékek három csoportba sorolódtak (1. MDRD175–CKDEPI, 2. Grubb1–Grubb2, 3. Larsson–Sjöström), amelyek jelentősen különböztek egymástól. A 3. ábra középső mátrixrajza mutatja, hogy a különböző képletekkel számolt eGFR-ek alapján hány beteg került az egyes stádiumokba. A cisztatin-C-s képletek több beteget soroltak az 1-es stádiumba, míg a kreatininalapúak többet a 2-es (kivétel: Tan), a 3a, a 3b és a 4-es stádiumba (kivétel: Grubb1). Az 5. stádiumba a Grubb1-, Grubb2- és Larsson-képlet

3. táblázat | Betegjellemzők

| | Kor | Magasság | Testsúly | BSA | BMI | Kreatinin | Cisztatin-C |
|-------------------|--------|----------|----------|------|-------|-----------|-------------|
| Átlag | 57,94 | 166,40 | 82,47 | 1,94 | 29,75 | 119,54 | 1,36 |
| Átlag hibája | 0,88 | 0,47 | 1,00 | 0,01 | 0,33 | 3,67 | 0,04 |
| Medián | 60,00 | 165,00 | 82,00 | 1,93 | 29,37 | 96,00 | 1,14 |
| Módusz | 72,00 | 165,00 | 80,00 | 1,91 | 29,38 | 68,00 | 0,78 |
| Standard deviáció | 16,96 | 9,12 | 19,32 | 0,23 | 6,28 | 70,74 | 0,68 |
| Variancia | 287,73 | 83,10 | 373,39 | 0,05 | 39,47 | 5003,65 | 0,46 |
| Terjedelem | 68,00 | 53,00 | 149,00 | 1,61 | 41,37 | 487,00 | 3,37 |
| Minimum | 21,00 | 140,00 | 35,00 | 1,35 | 12,86 | 46,00 | 0,53 |
| Maximum | 89,00 | 193,00 | 184,00 | 2,96 | 54,22 | 533,00 | 3,90 |

4. táblázat | Stádiumbeosztás és az eGFR-mediánok a képletek szerint

| Stádiumok | CKDEPI | | | MDRD175 | | | Larsson | | | Grubb1 | | |
|-----------|--------|------|-------|---------|------|-------|---------|------|-------|--------|------|-------|
| | n | % | m | n | % | m | n | % | m | n | % | m |
| 1 | 95,0 | 25,5 | 103,5 | 59,0 | 15,9 | 102,6 | 139,0 | 37,4 | 126,0 | 121,0 | 32,5 | 120,7 |
| 2 | 100,0 | 26,9 | 76,6 | 125,0 | 33,6 | 74,0 | 86,0 | 23,1 | 74,1 | 86,0 | 23,1 | 73,3 |
| 3a | 59,0 | 15,9 | 52,2 | 68,0 | 18,3 | 52,4 | 39,0 | 10,5 | 53,2 | 42,0 | 11,3 | 52,8 |
| 3b | 60,0 | 16,1 | 38,1 | 62,0 | 16,7 | 38,5 | 51,0 | 13,7 | 36,7 | 50,0 | 13,4 | 38,0 |
| 4 | 46,0 | 12,4 | 23,3 | 47,0 | 12,6 | 23,0 | 42,0 | 11,3 | 21,7 | 49,0 | 13,2 | 22,2 |
| 5 | 12,0 | 3,2 | 12,9 | 11,0 | 3 | 13,0 | 15,0 | 4 | 14,0 | 24,0 | 6,5 | 12,3 |

| Stádiumok | Grubb2 | | | Sjöström | | | Tan | | |
|-----------|--------|------|-------|----------|------|-------|-------|------|-------|
| | n | % | m | n | % | m | n | % | m |
| 1 | 114,0 | 30,6 | 119,8 | 176,0 | 47,3 | 121,1 | 101,0 | 27,2 | 104,7 |
| 2 | 83,0 | 22,3 | 75,2 | 84,0 | 22,6 | 77,7 | 128,0 | 34,4 | 73,7 |
| 3a | 47,0 | 12,6 | 53,2 | 42,0 | 11,3 | 53,3 | 60,0 | 16,1 | 51,5 |
| 3b | 55,0 | 14,8 | 37,0 | 33,0 | 8,9 | 37,6 | 46,0 | 12,4 | 36,5 |
| 4 | 41,0 | 11 | 22,2 | 32,0 | 8,6 | 21,3 | 37,0 | 9,9 | 23,0 |
| 5 | 32,0 | 8,6 | 12,4 | 5,0 | 1,3 | 12,4 | 0,0 | 0 | 0,0 |

n = betegszám; % = százalékos betegarány; m = eGFR-medián (ml/perc/1,73 m²)

több, míg a Sjöström-képlet kevesebb beteget sorolt, mint az MDRD175- és CKDEPI-egyenletek. A kreatininalapú képletek közül a CKDEPI több beteget sorolt az 1-es, míg az MDRD175 a 2-es, 3a és 3b stádiumba. A 4-es, 5-ös stádiumba majdnem ugyanannyi (46,47, illetve 12,11 beteg) beteget soroltak. A cisztatin-C-s képletek közül hasonló volt a betegek CKD-stádium-besorolása a Larsson-, Grubb1- és Grubb2-egyenleteknek, míg ezektől és egymástól is jelentősen különbözött a Sjöström- és Tan-képletek besorolása. A kreatinin esetében az analitikai pontatlanság az első kontroll esetében 1,40%, a második kontroll esetében 1,14% volt (átlag: 1,27%). A cisztatin-C esetében az első kontrollnál 1,90%, a második kontrollnál 2,80%-nak bizonyult (átlag: 2,35%). A totális bizonytalanság: kreatinin: 9,80%; cisztatin-C: 15,80%. A 3. ábra jobb oldali mátrixképe a totális bizonytalansággal csökkentett, míg a

bal oldali a totális bizonytalansággal növelt kreatinin- és cisztatin-C-értékek stádiumbeosztásra kifejtett hatását szemlélteti. Az első esetben az alacsonyabbra mért kreatinin- és cisztatin-C-értékek jóval több beteget soroltak az 1-es stádiumba és kevesebbet a többi ötbe minden képlet esetében. A második esetben a hatás pontosan ellentéte volt az előzőnek (kevesebb 1-es stádium és több egyéb).

A stádiumváltásokat (vagyis, amikor az egyik egyenlet stádiumbesorolása eltérő a másiktól) a 4. ábra szemlélteti. A kreatinines egyenleteknél csak egy stádiumváltás volt. A cisztatin-C-seknél előfordult két stádiumváltás is (Larsson-Sjöström, Grubb1-Sjöström, Grubb2-Sjöström, Grubb2-Tan). A kreatininalapú és a cisztatin-C-egyenleteket összehasonlítva mindig volt kettő és előfordult három stádiumváltás is (CKDEPI-Grubb1, CKDEPI-Grubb2, MDRD175-Grubb1). Ebből a

5. táblázat | Kereszt-korreláció

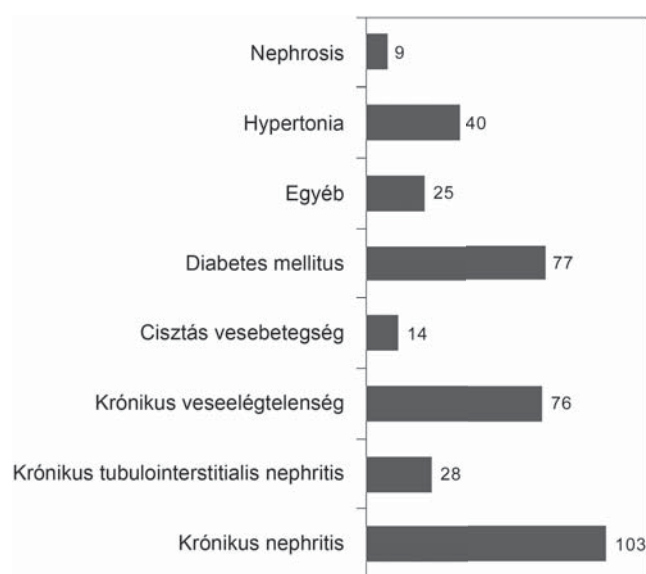
| | Kreatinin | Cisztatin-C | MDRD175 | CKDEPI | Larsson | Grubb1 | Grubb2 | Sjöström | Tan |
|-------------|-----------|-------------|---------|--------|---------|--------|--------|----------|-------|
| Kreatinin | 1,00 | 0,87 | -0,93 | -0,93 | -0,88 | -0,86 | -0,85 | -0,87 | -0,87 |
| Cisztatin-C | 0,87 | 1,00 | -0,90 | -0,91 | -0,98 | -1,00 | -0,99 | -1,00 | -1,00 |
| MDRD175 | -0,93 | -0,90 | 1,00 | 1,00 | 0,88 | 0,90 | 0,90 | 0,90 | 0,90 |
| CKDEPI | -0,93 | -0,91 | 1,00 | 1,00 | 0,89 | 0,91 | 0,90 | 0,91 | 0,91 |
| Larsson | -0,88 | -0,98 | 0,88 | 0,89 | 1,00 | 0,98 | 0,99 | 0,98 | 0,98 |
| Grubb1 | -0,86 | -1,00 | 0,90 | 0,91 | 0,98 | 1,00 | 0,99 | 1,00 | 1,00 |
| Grubb2 | -0,85 | -0,99 | 0,90 | 0,90 | 0,99 | 0,99 | 1,00 | 0,99 | 0,99 |
| Sjöström | -0,87 | -1,00 | 0,90 | 0,91 | 0,98 | 1,00 | 0,99 | 1,00 | 1,00 |
| Tan | -0,87 | -1,00 | 0,90 | 0,91 | 0,98 | 1,00 | 0,99 | 1,00 | 1,00 |

6. táblázat | Az eGFR (ml/perc/1,73 m²) értékek mediánja betegcsoportokként és egyenletenként

| Diagnózis | MDRD175 | CKDEPI | Larsson | Grubb1 | Grubb2 | Sjöström | Tan |
|---|---------|--------|---------|--------|--------|----------|-------|
| Krónikus nephritis | 68,35 | 78,47 | 90,69 | 89,08 | 85,34 | 95,80 | 80,13 |
| Krónikus tubulointerstitialis nephritis | 43,65 | 44,45 | 35,33 | 36,49 | 36,28 | 62,06 | 50,36 |
| Krónikus veseelégtelenség | 62,96 | 65,72 | 70,50 | 67,46 | 67,34 | 92,52 | 66,22 |
| Cisztás vesebetegség | 53,19 | 58,26 | 67,65 | 45,79 | 51,12 | 83,68 | 69,53 |
| Diabetes mellitus | 52,77 | 59,38 | 64,24 | 60,64 | 57,11 | 73,82 | 66,22 |
| Egyéb | 58,51 | 68,30 | 77,64 | 62,35 | 61,96 | 85,53 | 75,98 |
| Hypertonia | 54,52 | 56,16 | 65,38 | 63,03 | 57,44 | 79,34 | 63,89 |
| Nephrosis | 83,23 | 90,64 | 93,10 | 92,36 | 93,62 | 111,03 | 90,90 |

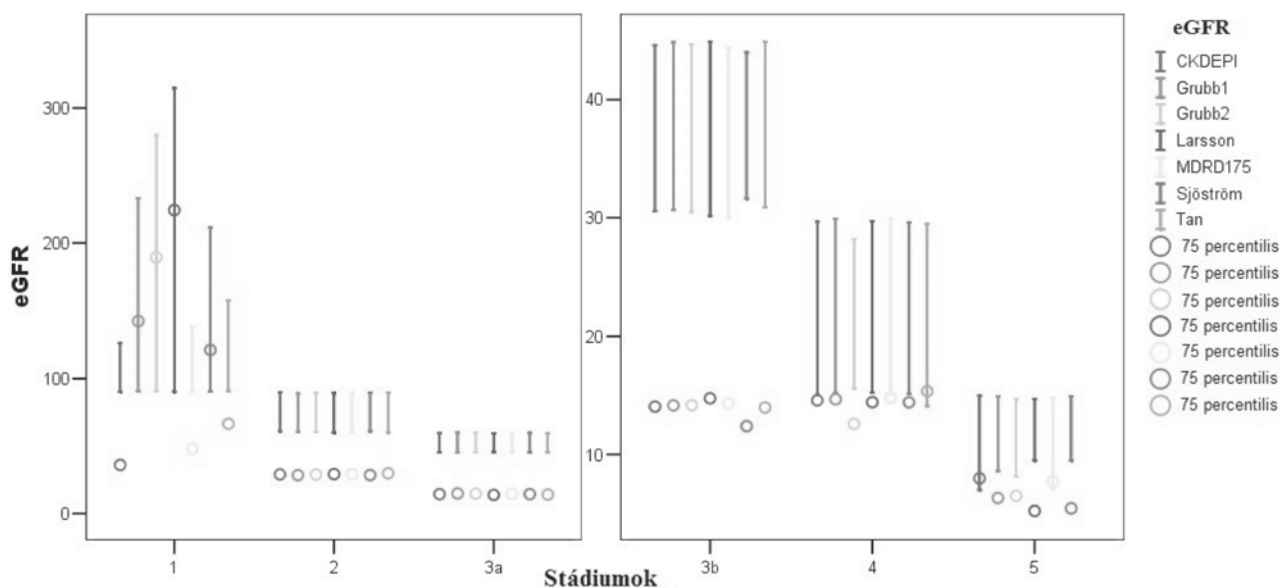
szempontból vizsgálva legjobban hasonlítottak egymáshoz a 2 kreatinines, a Grubb1 és Grubb2 cisztatin-C-s, valamint egyes esetben a CKDEPI- és Tan-egyenletek stádiumbesorolásai (legtöbb azonos stádium és legkevesebb váltás). Legjobban különböztek az MDRD175- és Sjöström-, valamint a Grubb2- és Sjöström-egyenletek besorolásai (legkevesebb azonos stádium és legtöbb váltás).

A 6. táblázat szemlélteti a beutaló diagnózis szerinti betegcsoportok különböző képletekkel számolt eGFR-értékeinek mediánjait. A mediánok minden egyenlet esetében a nephrosiscsoportban – feltehetőleg az oedemás állapot következtében – a legmagasabbak, míg krónikus tubulointerstitialis nephritisben a legalacsonyabbak voltak. Az 5. ábra az egyenletek stádiumbesorolását mutatja krónikus nephritisben, mint a legnagyobb lélekszámú csoportban. Hasonlóan a teljes betegcsoporthoz, a cisztatin-C-s képletek több beteget soroltak az 1-es stádiumba, a kreatininesek a 3a és 3b-be, és az 5. stádium besorolása is megegyezett. Viszont a 4. stádiumba a cisztatin-C-s egyenletek soroltak több beteget. A 2. stádium estében is jelentősen megváltozott a besorolás. A CKDEPI-egyenletnél már nemcsak a Tan-, hanem a Larsson- és Sjöström-egyenlet is több beteget sorolt ide. A teljes betegcsoporthoz arányosan viszonyítva minden egyenlet jóval több beteget sorolt az 1. stádiumba. A 2-es stádiumban nem voltak jelentős eltérések. A 3a–5. stádiumokba kevesebb beteget soroltak

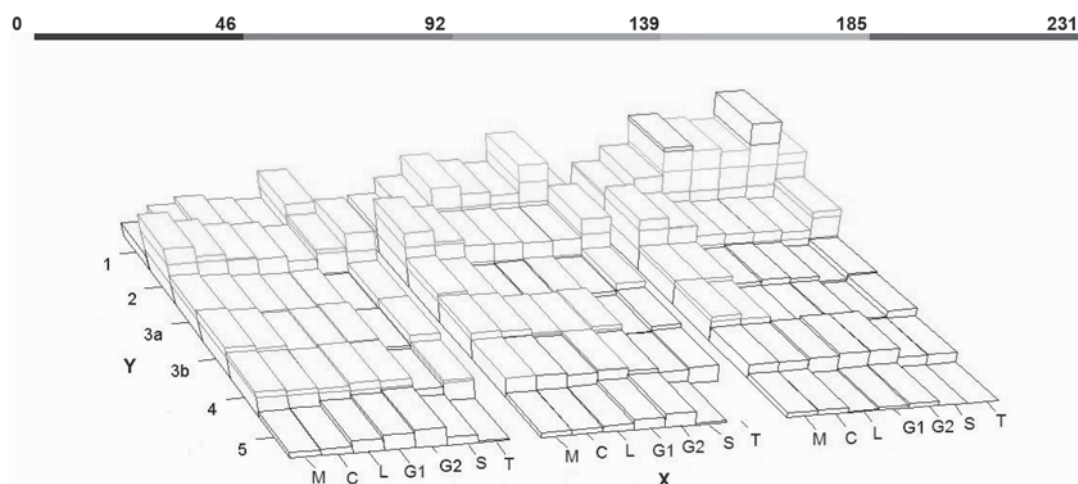


1. ábra | A betegek beutaló diagnózis szerinti megoszlása és száma

az egyenletek. Az itteni stádiumváltásokat mutatja a 6. ábra. A kreatinines egyenleteknél egy stádiumváltás volt. A cisztatin-C-seknél minden esetben létrejött mindegyik stádiumváltás (kivétel: Larsson–Grubb1). Egyes esetben mindig volt kettő és előfordult három stádiumváltás is (CKDEPI–Grubb2, MDRD175–Grubb2).



2. ábra | Az eGFR-ek közti különbségek (A függőleges vonalak sorrendje balról jobbra megfelel a jobb oldalon található eGFR felirat alatti képletek felülről lefelé sorrendjének)



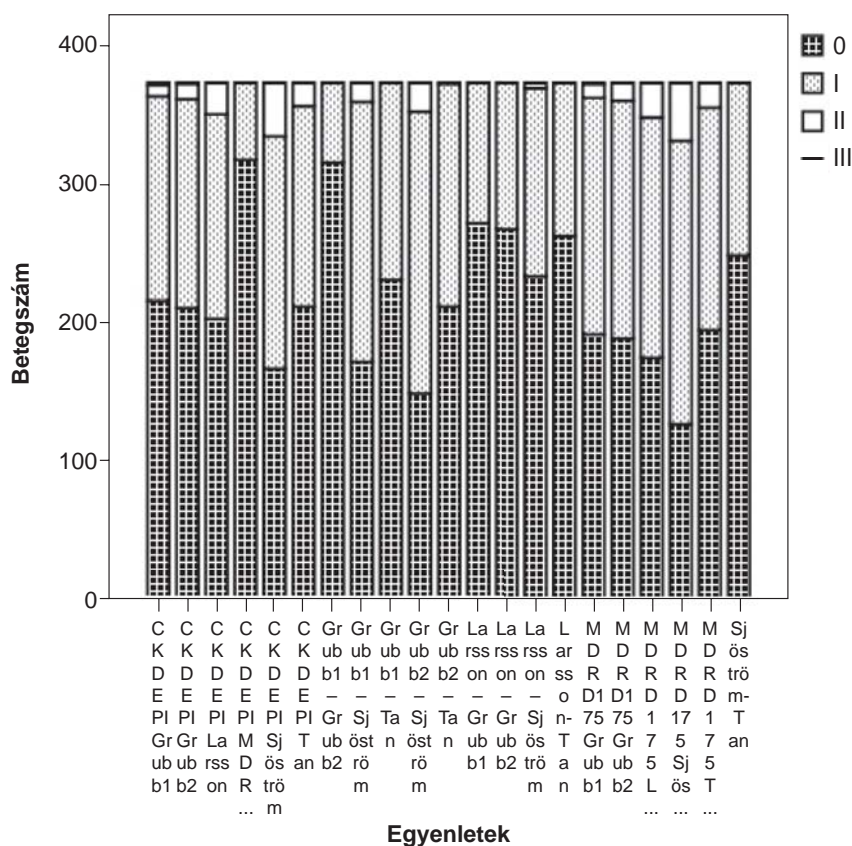
3. ábra | Az egyenletek CKD-stádium-besorolása és a totális bizonytalanság hatása

Y = stádiumok; X = egyenletek; C = CKDEPI; M = MDRD175; L = Larsson; G1 = Grubb1; G2 = Grubb2; S = Sjöström; T = Tan; oszlopok és felső skála = betegszám

Megbeszélés

A GFR rutinszerű mérése nem kivitelezhető. Viszont nem ismerünk olyan, minden szempontból megfelelő endogén anyagot (anyagokat), amely alkalmas lenne a GFR meghatározására. Jelenleg ezért ezen anyagokkal csak becsülni lehet a GFR-t. A becslésre rutinszerűen két anyag, a kreatinin és a cisztatin-C mérése történik napjainkban. A kreatinin hátrányai régóta ismertek. Ezek egy része tulajdonságaiból, más része mérési technikájából adódik, amelyben az utóbbi időben változások történtek. Az egyik jelentős változás az enzimatiskus módszerek megjelenése és elterjedése volt. A másik a mérések standardizációja. 1985-ben vetődött fel, hogy a cisztatin-C alkalmas és jobb lehet a GFR becs-

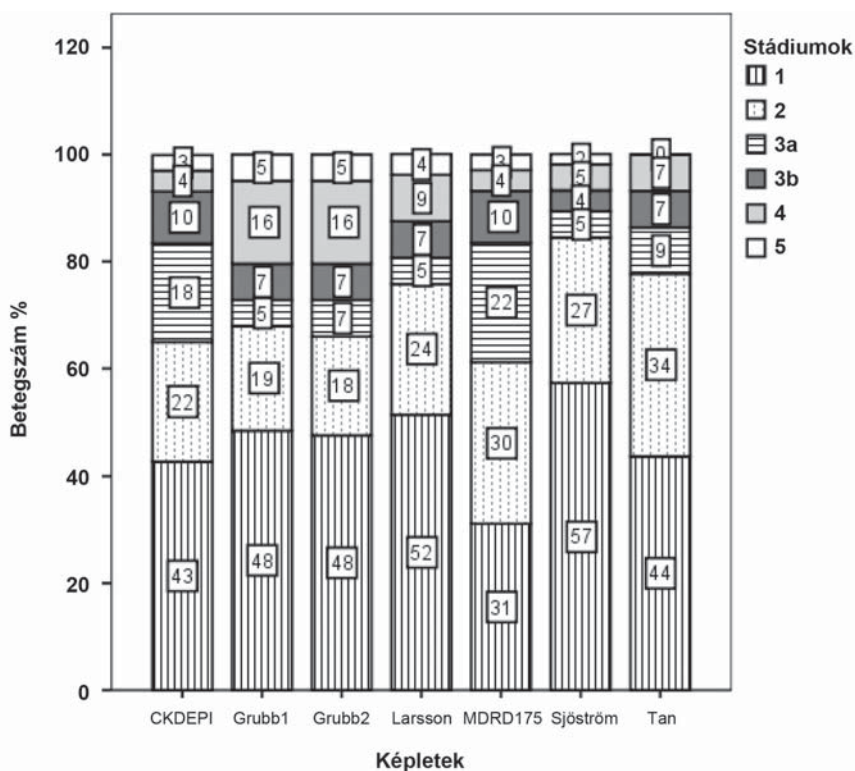
lésére, mint a kreatinin. Ettől kezdve fokozódott iránta az érdeklődés [7]. Egy 2002-es – az elmúlt öt évre visszatekintő – összefoglaló tanulmány a következő megállapításokat tette: állandó szinten keletkezik, szabadon filtrálódik a glomerulusban; nem szekretálódik; a tubulus-epithelsejtekben reabszorbeálódik, majd utána lebomlik; nem befolyásolja a kor és a nem; érzékenyebb a GFR kis változására, mint a kreatinin; gyerkeknél határozhatóbb lehet, mint a kreatinin a GFR meghatározására; kemoterápia alatt hasznosabb, mint a kreatinin a vese-funkció monitorozására; bizonyos tumoroknál szintje vesebetegség nélkül is emelkedhet; túl nagy az egyénen belüli változékonysága és még nem világos az előnye vesetranszplantált betegeknek [14]. Ugyanebben az évben jelent meg egy metaanalízis, amely megállapította,



4. ábra

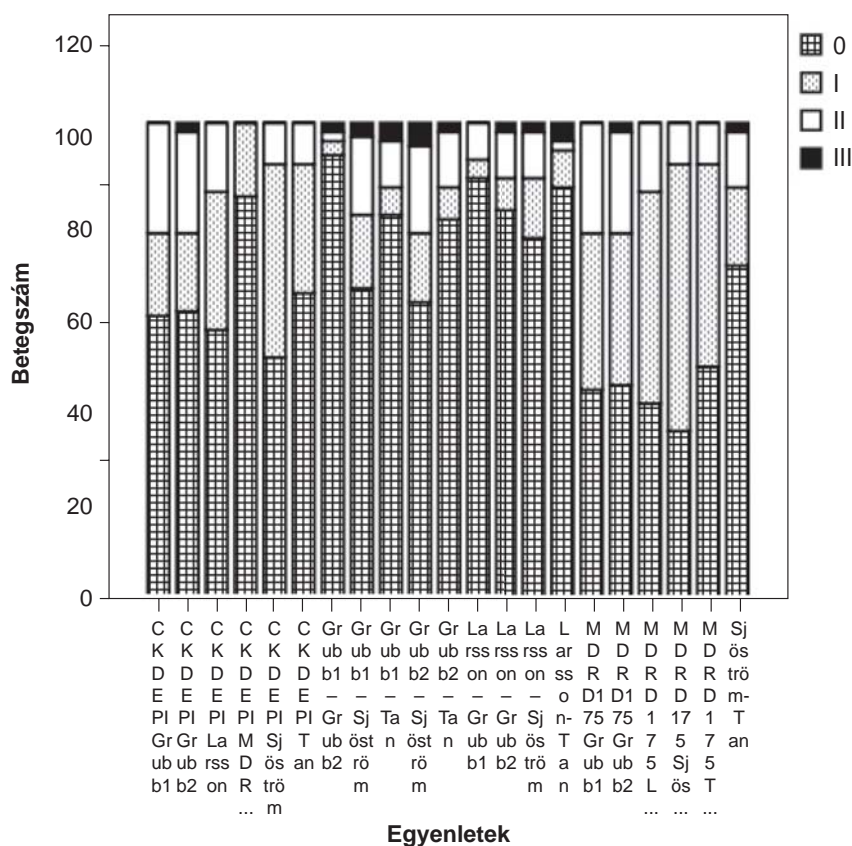
CKD-stádium-váltások

O = nincs stádiumváltás; I = 1 stádiumváltás; II = 2 stádiumváltás; III = 3 stádiumváltás



5. ábra

CKD-stádium-besorolások krónikus nephritisben betegszám szerint



6. ábra

CKD-stádium-váltások krónikus nephritisben

O = nincs stádiumváltás; I = 1 stádiumváltás; II = 2 stádiumváltás; III = 3 stádiumváltás

hogy a cisztatin-C határozottan jobb a GFR becslésére, mint a kreatinin [15]. 2005-ben hasonló megállapításokat tett egy szintén összefoglaló tanulmány [16]. Később több tanulmány is azt taglalta – az előzőekkel ellentétben –, hogy a szintje függ a kortól, nemtől, rassztól, izomtömegtől, testtömegindextől, CRP-szinttől, dohányzástól, a meghatározás módjától és még egyéb tényezőktől [17, 18]. Nem egységes a cisztatin-C egyéni belüli biológiai változatosságának a megítélése sem. Bizonyos tanulmányok szerint hasonló volt a változatosság, míg mások szerint a cisztatin-C-é többszöröse a kreatininének [11, 12, 13]. Számos képletet dolgoztak ki az mGFR alapján a kreatinin és a cisztatin-C-n alapuló eGFR-re. Különböző a megítélése annak is, hogy a GFR-t a cisztatin-C-vel vagy a kreatininnal számolt eGFR-ek közelítik-e meg jobban. A helyzetet bonyolítja, hogy a dolgozatokban különböző „arany standard” (inulin, iohexol, ^{51}Cr -EDTA, ^{125}I -iothalamát, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPTA), kreatinin (klasszikus Jaffe, kinetikus Jaffe, kompenzált kinetikus Jaffe, többféle enzimatisz módszer és mindezek standardizált változatai) és cisztatin-C (PETIA, PENIA) mérési módszereket alkalmaztak. Több esetben is előfordult, hogy nem arra a kreatinin-mérési módszerre kidolgozott eGFR-t hasonlítottak össze a cisztatin-C-vel számolt eGFR-rel, illetve az mGFR-rel. Nagyon fontos, hogy maga az „arany standard”

módszer is valós és pontos legyen. Jelenleg csak az inulinmódszer valós. Az izotópok terminális eliminációja elhúzódik veseelégtelenségben, radioaktív és előfordulhat extrarenális clearance vagy tubularis szekréció. Az iohexol ígértesebb, bár vannak hátrányai (jódallergiában nem használható, lehetséges tubularis reabszorpció, fehérjekötődés). Ezek ellenére alkalmasak a klinikum számára és a GFR nyomon követésére [7, 19, 20]. Az „arany standardokkal” mért GFR-hez viszonyítva is eltérőek voltak a vélemények. Ha ^{51}Cr -EDTA-val mért GFR-rel történt az összehasonlítás, egyes tanulmányok szerint a cisztatin-C-vel meghatározott eGFR volt a valósabb, míg mások szerint a CKDEPI-képlet használatával a kreatininnal [21, 22, 23]. Volt olyan közlemény, amely szerint májtranszplantált betegcsoportban nem volt különbség köztük [24]. Volt olyan, ami szerint ADPKD-ben szenvedő betegek kapcsán együttes mérésük adta a legjobb eredményt [25]. Volt olyan is, amely szerint anorexia nervosában egyik sem volt használható a GFR becslésére [26]. Hasonló volt a helyzet ^{125}I -iothalamát, iohexol és inulin – mint „arany standardok” – esetében is [27, 28, 29]. A $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPTA-val végzett tanulmányok a cisztatin-C-vel meghatározott eGFR-eket találták valósabbnak az MDRD-egyenlettel összehasonlítva [30]. A kreatinin alapuló eGFR-képleteknél előrelépést jelentett a négyválto-

zós MDRD186-egyenlet újraszámolásával született – a standardizált kreatininmérésen alapuló – „175-ös” MDRD eGFR-formula, majd ennek reexpressziójával a CKDEPI-képlet [31]. Az újabb tanulmányok szerint a CKDEPI-képlettel pontosabb a stádiumbeosztás, kevesebb a 3–5. kategória és így a CKD is, mint az MDRD175-egyenlettel [32, 33, 34]. Ezt erősíti meg egy 2012-es, több mint egymillió résztvevővel végzett tanulmány is [35]. Viszont egy szintén 2012-ben, 60 000 fővel végzett keresztmetszeti felmérés hasonlóan találta a CKD prevalenciáját a két képlet esetében [36]. Különböző klinikai kórképekben is valósabbnak találták a CKDEPI-képlettel számolt eGFR-t [37]. A CKDEPI-munkacsoport a PENIA-s cisztatin-C-re is kidolgozott eGFR-képletet. Megállapításuk szerint a cisztatin-C-s képletük használható volt a kreatininalapú helyett, amikor az nem volt alkalmazható (malnutritio, erősen csökkent testfelület, izomtömeg-csökkenés). Ezt támasztotta alá egy hospitalizált betegeken végzett tanulmány is [38]. Mindezek mellett a cisztatin-C a mortalitás jobb prediktora volt, mint a kreatinin [39]. 2010 ősze óta rendelkezésre áll a cisztatin-C tömegkoncentrációjára tanúsított referenciastandard. Így a cisztatin-C-méréseket is standardizálni lehet. Egyelőre csak a PENIA-s módszerél történt ez meg, és a standardizált cisztatin-C-méréssel *Inker és munkatársai* újraszámolták a CKDEPI cisztatin-C-s egyenleteit [40]. Egyes tanulmányokban arra a megállapításra jutottak, hogy a különböző betegségek és a terhesség is befolyásolják az eGFR-t. *Larsson és munkatársai* szerint bizonyos betegcsoportokban jobb egyezőséget mutattak a cisztatin-C-vel és kreatininnel számolt eGFR-ek, mint másokban [41]. Ugyanakkor normálterhesség alatt végig szignifikánsan különböztek a két analittal számolt eGFR-ek [42]. Más dolgozatok arra világítottak rá, hogy a stádiumbesorolást befolyásolták a különböző képletek. Bizonyos tanulmányok szerint a kreatinines egyenletek több beteget soroltak a 60 ml/perc/1,73 m² alatti eGFR-tartományba, mint a cisztatin-C-sek. Mások ennek az ellenkezőjét állították [4, 5, 6]. Ez a küszöbérték a CKD-stádiumbeosztásban azért fontos, mert ez az a szint, amelynél az érvényes irányelvek javasolják a beteg CKD-nyilvánításba felvételét és gyakoribb ellenőrzését [32]. Méréseink szerint a különböző egyenletekkel számolt eGFR-értékek kiváló korrelációja ellenére az eloszlásuk eltéréseket mutatott. Míg a 2. és 3a stádiumban az eloszlások megegyeztek, addig az első stádiumban nagyok voltak az eltérések. A cisztatin-C-s egyenletek jóval magasabb eGFR-értékeket számoltak, mint a kreatininesek. Ez hamis következtetésekhez vezethet, hiszen GFR-csökkenés esetén nem mindegy, hogy milyen érték volt a kiindulópont. Az alacsonyabb eGFR-értéket számoló kreatinines képletek magasabb stádiumba sorolhatják a beteget – míg a cisztatin-C-sek nem –, függetlenül attól, hogy számottevően romlott-e a vesefunkció. A 3b→5. stádiumokban a különböző egyenletekkel számolt eGFR-ek eloszlásbeli különbsége fokozódott. Az

egyes stádiumokon belüli eloszlási képnél pontosabb felvilágosítást nyújtott az egyenletek hatásáról az, hogy hány beteget soroltak az egyes stádiumokba. Összességében a cisztatin-C-s képletek több beteget soroltak alacsonyabb stádiumba, mint a kreatininesek, és az MDRD175-ös egyenlettel több beteg került magasabb stádiumba, mint a CKDEPI-vel. Ezen eredmények is azon szerzők méréseit támasztották alá, akik szerint a kreatinines egyenletek több beteget sorolnak a 60 ml/perc/1,73 m² alatti GFR-tartományba. A totális bizonytalanság erős hatást gyakorolt a stádiumbesorolásra. Ebből kifolyólag a valós értéknél magasabbra mért kreatinin- és cisztatin-C-értékek hatására minden egyenlettel magasabb stádiumba kerülhet a beteg, amíg ellenkező esetben pedig alacsonyabba. Ez a hatás jóval kifejezettebb volt a cisztatin-C esetében, mivel méréseink szerint a totális bizonytalansága majdnem kétszerese volt a kreatininének. A stádiumváltások vizsgálata alátámasztotta, hogy a legkisebb különbség a kreatinint használó két egyenlet stádiumbesorolása között volt. A cisztatin-C-mérésen nyugvó egyenletek sokkal jobban különböztek egymástól ilyen szempontból. A stádiumváltások mutattak rá igazán arra, hogy mennyire meghatározó az egyenlet a besorolás szempontjából. Minden szempontból (korreláció, különbség, stádiumbeosztás, stádiumváltás) összevetve a kreatinines és cisztatin-C-s egyenleteket, a CKDEPI- és a Tan-egyenletek által számolt eGFR-ek álltak egymáshoz a legközelebb vegyes esetben. A betegcsoportok különböző képletekkel számolt eGFR-értékeinek mediánjai azt mutatták, hogy a nephrosis diagnózissal beutalt betegeknél volt – feltehetőleg az oedemás állapot miatt – a „legjobb” és a krónikus tubulointerstitialis nephritis populációban a legrosszabb a vesefunkció. A teljes betegcsoporthoz képest a krónikus nephritis csoportban jelentősen eltértek a stádiumbesorolások és a stádiumváltások is. Elgondolkodtató, hogy a cisztatin-C esetében ugyanazon „arany standard”, reagens, kalibrátor és kontroll mellett két-fajta egyenlettípus (hatvány, reciprok) született. Az azonos típusú egyenletekkel számolt eGFR-ek is jelentősen eltértek egymástól. A különböző típusoknál pedig még nagyobb volt az eltérés. Tanulmányunk bemutatta, hogy az eGFR meghatározásának módja (a használt marker és képlet) számottevő hatást gyakorol a stádiumbesorolásokra. Véleményünk szerint is (a MANET és MLDT is ezt ajánlja) a széles körben hozzáférhető standardizált kreatininmérésen nyugvó CKDEPI-képlettel becsült GFR megfelelő a klinikum számára. Méréseink alapján úgy gondoljuk, hogy ha a kreatinin nem alkalmazható (például: súlyos izomsorvadás) és nem áll rendelkezésre PENIA cisztatin-C-mérés, akkor a Tan-képlettel számolt eGFR használható. A cisztatin-C jobb alkalmazhatósága érdekében részletesebben tisztázni kell, hogy milyen tényezők befolyásolják a szintjét. Standardizálni szükséges a PETIA-módszert is. A PETIA-módszer olcsóbb, gyorsabb és nem igényel célkészüléket. Felvetődött az is, hogy a stádiumbesorolásokat a

korral fízíológíásan csökkenő GFR-hez igazítsák a fízíológíás és patológíás csökkenés elkülönítésére [43]. Elképzelhető, hogy lesznek más módszerek is a GFR becslésére. Több közlemény is megjelent más anyagokkal – mint a szímmetrikus dímetilarginín, a kopeptín, a fibroblast növekedési faktór-23 és a galektín-3 –, de nem tartjuk reálisnak, hogy a GFR-becslésre használják ezeket [44, 45, 46, 47].

Irodalom

- [1] Andrew, S. L., Josef, C., Ethan, B., et al.: National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Ann. Intern. Med.*, 2003, 139, 137–147.
- [2] Graves, J. W.: Diagnosis and management of chronic kidney disease. *Mayo Clin. Proc.*, 2008, 83, 1064–1069.
- [3] Roos, J. F., Doust, J., Tett, S. E., et al.: Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children – a meta-analysis. *Clin. Biochem.*, 2007, 40, 383–391.
- [4] Estrella, M. M., Astor, B. C., Köttgen, A., et al.: Prevalence of kidney disease in anaemia differs by GFR-estimating method: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994). *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2010, 25, 2542–2548.
- [5] Shankar, A., Lee, K. E., Klein, B. E., et al.: Estimating glomerular filtration rate in a population-based study. *Vasc. Health Risk. Manag.*, 2010, 9, 619–627.
- [6] Wetmore, J. B., Palsom, R., Belmont, J. M., et al.: Discrepancies between creatinine- and cystatin C-based equations: Implications for identification of chronic kidney disease in the general population. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 2010, 44, 242–250.
- [7] Salgado, J. V., Neves, F. A., Bastos, M. G.: Monitoring renal function: measured and estimated glomerular filtration rates – a review. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 2010, 43, 528–536.
- [8] Lee, J. Y., Choi, J. W., Kim, H.: Determination of body surface area and formulas to estimate body surface area using the alginate method. *J. Physiol. Anthropol.*, 2008, 27, 71–82.
- [9] Castilla, J. A., Álvarez, C., Aguilar, J., González-Varea, C., et al.: Influence of analytical and biological variation on the clinical interpretation of seminal parameters. *Hum. Reprod.*, 2006, 21, 847–851.
- [10] Brian, G. K., Eric, S. K., Simon, P. N., et al.: Biological variation of cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate. *Clin. Chem.*, 1998, 44, 1535–1539.
- [11] Bandaranayake, N., Ankrab-Tetteh, T., Wijeratne, S., et al.: Intra-individual variation in creatinine and cystatin C. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2007, 45, 1237–1239.
- [12] Delanaye, P., Cavalier, E., Depas, G., et al.: New data on the intraindividual variation of cystatin C. *Nephron. Clin. Pract.*, 2008, 108, 246–248.
- [13] Reinhard, M., Erlandsen, E. J., Randers, E.: Biological variation of cystatin C and creatinine. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 2009, 69, 831–836.
- [14] Omar, F. L., Christopher, P. P., Mitchell, G. S.: Cystatin C: An improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin. Chem.*, 2002, 48, 699–707.
- [15] Dharnidharka, V. R., Kwon, C., Stevens, G.: Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.*, 2002, 40, 221–226.
- [16] Filler, G., Bökenkamp, A., Hofmann, W., et al.: Cystatin C as a marker of GFR – history, indications, and future research. *Clin. Biochem.*, 2005, 38, 1–8.
- [17] Séronie-Vivien, S., Delanaye, P., Piéroni, L.: Cystatin C: current position and future prospects. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2008, 46, 1664–1686.
- [18] Stevens, L. A., Schmid, C. H., Greene, T., et al.: Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int.*, 2009, 75, 652–660.
- [19] Kwong, Y. T., Stevens, L. A., Selvin, E., et al.: Imprecision of urinary iothalamate clearance as a gold-standard measure of GFR decreases the diagnostic accuracy of kidney function estimating equations. *Am. J. Kidney Dis.*, 2010, 56, 39–49.
- [20] Berg, U. B., Bäck, R., Cels, G., et al.: Comparison of plasma clearance of iothexol and urinary clearance of insulin for measurement of GFR in children. *Am. J. Kidney Dis.*, 2011, 57, 55–61.
- [21] Chudleigh, R. A., Ollerton, R. L., Dunseath, G., et al.: Use of cystatin C-based estimations of glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2009, 52, 1274–1278.
- [22] Fontseré, N., Esteve, V., Saurina, A., et al.: The search for a new marker of renal function in older patients with chronic kidney disease stages 3–4: usefulness of cystatin C-based equations. *Nephron. Clin. Pract.*, 2009, 112, 164–170.
- [23] Iliadis, F., Didangelos, T., Ntemka, A., et al.: Glomerular filtration rate estimation in patients with type 2 diabetes: creatinine- or cystatin C-based equations? *Diabetologia*, 2011, 54, 2987–2994.
- [24] Boudville, N., Salama, M., Jeffrey, G. P., et al.: The inaccuracy of cystatin C and creatinine-based equations in predicting GFR in orthotopic liver transplant recipients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2009, 24, 2926–2930.
- [25] Orskov, B., Borresen, M. L., Feldt-Rasmussen, B., et al.: Estimating glomerular filtration rate using the new CKD-EPI equation and other equations in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am. J. Nephrol.*, 2010, 31, 53–57.
- [26] Delanaye, P., Cavalier, E., Radermecker, R. P., et al.: Estimation of GFR by different creatinine- and cystatin C-based equations in anorexia nervosa. *Clin. Nephrol.*, 2009, 71, 482–491.
- [27] Stevens, L. A., Coresh, J., Schmid, C. H., et al.: Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am. J. Kidney Dis.*, 2008, 51, 395–406.
- [28] Brondén, B., Eijolfsson, A., Blomquist, S., et al.: Evaluation of cystatin C with iothexol clearance in cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2011, 55, 196–202.
- [29] Horio, M., Imai, E., Yasuda, Y., et al.: Performance of serum cystatin C versus serum creatinine as a marker of glomerular filtration rate as measured by inulin renal clearance. *Clin. Exp. Nephrol.*, 2011, 15, 868–876.
- [30] Sun, X., Chen, Y., Chen, X., et al.: Change of glomerular filtration rate in healthy adults with aging. *Nephrology (Carlton)*, 2009, 14, 506–513.
- [31] Levey, A. S., Stevens, L. A., Schmid, C. H., et al.: CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med.*, 2009, 150, 604–612.
- [32] O’Callaghan, C. A., Shine, B., Lasserson, D. S.: Chronic kidney disease: a large-scale population-based study of the effects of introducing the CKD-EPI formula for eGFR reporting. *BMJ Open*, 2011, 1, e000308.
- [33] Stevens, L. A., Li, S., Kurella, T. M., et al.: Comparison of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equations: risk factors for and complications of CKD and mortality in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am. J. Kidney Dis.*, 2011, 57, 9–16.
- [34] Gifford, F. J., Methven, S., Boag, D. E., et al.: Chronic kidney disease prevalence and secular trends in a UK population: the impact of MDRD and CKD-EPI formulae. *QJM*, 2011, 104, 1045–1053.
- [35] Kunihiko, M., Bakhtawar, K., Mahmoodi, M. W., et al.: Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA*, 2012, 307, 1941–1951.

- [36] *Cepoi, V., Onofriescu, M., Segall, L., et al.*: The prevalence of chronic kidney disease in the general population in Romania: a study on 60,000 persons. *Int. Urol. Nephrol.*, 2012, **44**, 213–220.
- [37] *Murata, K., Baumann, N. A., Saenger, A. K., et al.*: Relative performance of the MDRD and CKD-EPI equations for estimating glomerular filtration rate among patients with varied clinical presentations. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2011, **6**, 1963–1972.
- [38] *Segarra, A., de la Torre, J., Ramos, N., et al.*: Assessing glomerular filtration rate in hospitalized patients: a comparison between CKD-EPI and four cystatin C-based equations. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2011, **6**, 2411–2420.
- [39] *Shafi, T., Hoogeveen, R. C., Matsushita, K., et al.*: Novel markers of kidney function as predictors of ESRD, cardiovascular disease, and mortality in the general population. *Am. J. Kidney Dis.*, 2012, **59**, 653–662.
- [40] *Inker, L. A., Eckfeldt, J., Levey, A. S., et al.*: Expressing the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) cystatin C equations for estimating GFR with standardized serum cystatin C values. *Am. J. Kidney Dis.*, 2011, **58**, 682–684.
- [41] *Larsson, A., Flodin, M., Hanson, L. O., et al.*: Patient selection has a strong impact on cystatin C and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) estimated glomerular filtration rate. *Clin. Biochem.*, 2008, **41**, 1355–1361.
- [42] *Larsson, A., Palm, M., Hansson, L. O., et al.*: Cystatin C and modification of diet in renal disease (MDRD) estimated glomerular filtration rate differ during normal pregnancy. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.*, 2010, **89**, 939–944.
- [43] *Glasscock, R. J., Winearls, C.*: Ageing and the glomerular filtration rate: truths and consequences. *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.*, 2009, **120**, 419–428.
- [44] *Kielstein, J. T., Veldink, H., Martens-Lobenhoff, J., et al.*: SDMA is an early marker of change in GFR after living-related kidney donation. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2011, **26**, 324–328.
- [45] *Przybyłowski, P., Malyszko, J., Malyszko, J. S.*: Copeptin in heart transplant recipients depends on kidney function and intra-ventricular septal thickness. *Transplant. Proc.*, 2010, **42**, 1808–1811.
- [46] *Filler, G., Liu, D., Huang, S. H., et al.*: Impaired GFR is the most important determinant for FGF-23 increase in chronic kidney disease. *Clin. Biochem.*, 2011, **44**, 435–437.
- [47] *Tang, W. H., Shrestha, K., Shao, Z., et al.*: Usefulness of plasma galectin-3 levels in systolic heart failure to predict renal insufficiency and survival. *Am. J. Cardiol.*, 2011, **108**, 385–390.

(Kovács Ferenc dr.,
Nagykanizsa, Szekeres J. út 2–8., 8800
e-mail: drkovacs@nkkorhaz.hu)

A rendezvények és a kongresszusi híryananyagok leadásának határideje

a lap megjelenése előtt 40 nap, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.
Kérjük megrendelőink szíves megértését.

A híryananyagokat a következő címre kérjük:
Orvosi Hetilap titkársága: Budai.Edit@akkr.hu
Akadémiai Kiadó Zrt.