

Anna Skalska, Ewa Klimek

Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

## Przydatność cystatyny C jako markera funkcji nerek u osób w starszym wieku

### *The usefulness of serum cystatin C as a marker of renal dysfunction in the elderly*

#### **Abstract**

**Background.** Progressive decrease in muscle mass and difficulties with obtaining 24-hour collection of urine in elderly patients cause that commonly used markers of impaired renal function such as serum creatinine and creatinine clearance are less useful.

In the present study, we examined usefulness of serum cystatin C as a marker of renal function in patients with hypertension and diabetes mellitus type 2.

**Material and methods.** 50 hypertensive patients aged 42–92 years (mean age,  $65.6 \pm 11.76$  years) participated in our study, 26 women and 24 men. Duration of hypertension was 0.5 to 40 years (mean  $\pm$  SD:  $13.59 \pm 11.21$  years). Twenty seven patients (54%) suffered from diabetes mellitus type 2 (duration: 1 month — 26 years, mean  $6.12 \pm 6.59$  years). In all patients serum creatinine and cystatin C levels were measured, and creatinine clearance was calculated using the Cockcroft-Gault formula.

**Statistical analyses:** The study population was analyzed statistically as the whole because there was no difference in mean levels of serum creatinine, serum cystatin C and creatinine clearance between the group with diabetes mellitus and without one. Because of the lack of a gaussian distribution, mean values were compared using the U-Mann-Whitney test, and correlation coefficients were calculated using the Spearman correlation.

**Results.** Serum cystatin C, serum creatinine and creatinine clearance (mean  $\pm$  standard deviation) in the study population were  $1.16 \pm 0.33$  mg/L ( $0.69$ – $2.21$  mg/L),  $81.7 \pm 21.72$   $\mu$ mol/L ( $55.2$ – $151.1$   $\mu$ mol/L) and  $84.74 \pm 29.81$  ml/min ( $26.4$ – $194.7$  ml/min) respectively. In 35 patients, i.e. 70% of the examined group, serum cystatin C level was higher than reference limit (above 0.95 mg/L).

In the study population, serum creatinine correlated positively with serum cystatin C ( $r = 0.59$ ;  $p = 0.000005$ ). Besides, serum cystatin C negatively correlated with creatinine clearance ( $r = -0.64$ ;  $p = 0.000001$ ) and positively with duration of both hypertension ( $r = 0.33$ ;  $p = 0.032$ ) and diabetes mellitus ( $r = 0.49$ ;  $p = 0.011$ ). Patients aged  $\geq 75$  years revealed significantly lower creatinine clearance and higher serum cystatin C level, whereas there was no difference in serum creatinine level between groups aged  $< 75$  and  $\geq 75$  years.

**Conclusions.** Serum cystatin C, compared with serum creatinine, is a more reliable marker of renal function in patients aged  $\geq 75$  years.

**key words:** cystatin C, creatinine, renal dysfunction, Cockcroft-Gault formula

#### **Wstęp**

Znaczone wydłużenie życia ludzkiego wraz z obserwowaną w starszym wieku wielochorobowością i polifarmakoterapią powodują wzrost częstości występowania niewydolności nerek, która w schyłkowej postaci wymaga zwykle leczenia nerkozastępczego. Ten sposób terapii wiąże się ze znacznymi nakładami finansowymi i z istotnym obniżeniem jakości życia chorych. Dlatego tak ważne jest odpowiednio wczesne wykrycie upośledzonej wydolności nerek i właściwe leczenie zachowawcze opóźniające progresję choroby.

Adres do korespondencji:  
dr med. Anna Skalska  
Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii CMUJ  
ul. Śniadeckich 10, 31–531 Kraków  
tel.: (012) 424 88 00  
e-mail: anskal@su.krakow.pl

Funkcję nerek najlepiej odzwierciedla wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*), a metodą referencyjną jego oceny jest klirens inuliny, niemający zastosowania w codziennej praktyce lekarskiej ze względu na skomplikowaną procedurę oraz wysoki koszt wykonania. Powszechnie stosowanym wskaźnikiem czynności nerek, pośrednio odzwierciedlającym GFR, jest stężenie w surowicy kreatyniny — produktu metabolizmu białek mięśniowych — kreatyny i fosfokreatyny. Jednak jej stężenie nie zależy wyłącznie od wielkości GFR [1, 2], ale podlega wpływom konstytucjonalnym i analitycznym [3, 4]. Ponadto kreatynina jest wydzielana przez cewki nerkowe, zwłaszcza w stanie niewydolności nerek [3–6]. To samo stężenie kreatyniny może więc odpowiadać różnemu stopniowi wydolności nerek u osób różniących się płcią, rozmiarem ciała, masą mięśniową [3].

Dokładniejszą metodą szacowania GFR jest jego obliczenie na podstawie wartości stężenia kreatyniny w surowicy krwi, z uwzględnieniem wskaźników antropometrycznych według wzoru Cockcrofta i Gaulta [7] lub wzorów z *Modification of Diet in Renal Disease Study* (MDRD Study) [8] albo też pomiar klirensu kreatyniny na podstawie dobowej zbiórki moczu. Jednak wszystkie metody obliczania GFR wykorzystujące stężenie kreatyniny są obarczone wcześniej opisanymi zastrzeżeniami dotyczącymi tego parametru [1, 2, 9, 10]. Uwzględnienie we wzorach masy ciała poprawia wiarygodność wyników, ale związana jest ona nie tylko ze zmianami masy mięśniowej, ale, w większym stopniu, z zawartością tkanki tłuszczowej i wody [11]. Ograniczenia dotyczą również klirensu kreatyniny. Dobowa zbiórka moczu u osób w podeszłym wieku jest czasami utrudniona ze względu na częste w tym wieku nietrzymanie moczu czy występowanie zaburzeń funkcji poznawczych [4]. Nieprawidłowości związane z przeprowadzeniem dobowej zbiórki moczu mogą być powodem błędów osiagającego 25% wartości oznaczonego klirensu [2] i z reguły powodują one obniżenie GFR, natomiast efektem wydzielania kreatyniny przez cewki jest zawyżenie jego wartości nawet do 30% w stanach niewydolności nerek [3, 9, 11].

Powyższe ograniczenia w interpretacji dotychczas stosowanych markerów funkcji nerek u osób w podeszłym wieku tłumaczą poszukiwanie nowych, bardziej wiarygodnych wskaźników. Prawdopodobnie rolę taką może pełnić cystatyna C, białko drobnocząsteczkowe o masie 13.343 Da, składające się z jednego łańcucha polipeptydowego zbudowanego ze 120 reszt aminokwasowych. Jest ono inhibitorem proteazy cysteiny produkowanym przez wszyst-

kie komórki mające jądro komórkowe, dlatego jej zawartość w organizmie jest stała. Stężenie cystatyny C w surowicy zależy od wieku, wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*), koreluje też ze stężeniem białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) [12]. Natomiast nie zależy od płci, w przeciwieństwie do kreatyniny, której stężenie jest zwykle wyższe u mężczyzn niż u kobiet ze względu na większą masę mięśniową [13–18]. Niewiele czynników wpływa na zawartość cystatyny C w surowicy krwi. Stężenie cystatyny C podwyższa terapia dużymi dawkami glikokortykosteroidów [19], podczas gdy małe lub średnie dawki nie zmieniają jej wytwarzania [20]. Na zawartość cystatyny C wpływają również zaburzenia tarczycy [21]. W porównaniu ze stanem eutyreozy stężenie cystatyny C obniża się w niedoczynności tarczycy, a wzrasta w jej nadczynności [20]. Ponieważ cystatyna C prawie w całości jest filtrowana przez kłębki nerkowe, a następnie reabsorbowana i metabolizowana w cewkach proksymalnych, jej stężenie w surowicy krwi zależy całkowicie od GFR [22, 23]. Klirens pozanerkowy cystatyny C jest minimalny, a klirens nerkowy odpowiada około 94% klirensu <sup>51</sup>CrEDTA [24].

W związku z licznymi ograniczeniami w interpretacji rutynowo stosowanych wskaźników funkcji nerek, celem niniejszej pracy była ocena przydatności cystatyny C jako markera funkcji nerek u osób w starszym wieku z nadciśnieniem tętniczym.

### Materiał i metody

Do badań włączono 50 pacjentów, 26 kobiet i 24 mężczyzn, w wieku 42–92 lata, leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego w Poradni Nadciśnieniowej Kliniki Chorób Wewnętrznych i Geriatrii CM UJ w Krakowie. U wszystkich badanych jednocześnie oznaczono w surowicy stężenie kreatyniny (metodą Jaffego z kompensacyjną próbą ślepą aparatem Modular P firmy Roche, zakres wartości referencyjnych 45–97 μmol/l) i cystatyny C (metodą immunonefelometryczną z użyciem testu lateksowego — N Latex Cystatin C, firmy Dade Behring, zakres wartości referencyjnych 0,53–0,95 mg/l). Wielkość GFR szacowano zgodnie wzorem Cockcrofta-Gaulta:  $GFR = [140 - \text{wiek (lata)}] \times \text{masa ciała [kg]} / 0,814 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy krwi [\mu\text{mol/l}]}$  — dla kobiet wartość tę przemnożono przez 0,85 [7, 25]. U wszystkich chorych wykonano 24-godzinne monitorowanie ciśnienia tętniczego aparatem Spacelab 90207. Badanych porównano w dwóch grupach, które wyodrębniono, przyjmując za kryterium podziału górną granicę wartości referencyjnych dla cystatyny C.

**Analiza statystyczna**

Ze względu na brak rozkładu normalnego wartości średnie dla wyodrębnionych grup porównywano, stosując test *U* Manna-Whitneya, a zależność między zmiennymi szacowano za pomocą korelacji porządku rang Spearmana.

**Wyniki**

Średni wiek badanych osób wynosił  $65,6 \pm 11,76$  roku, a nadciśnienie tętnicze utrzymywało się od 0,5 roku do 40 lat (śr.  $13,59 \pm 11,21$  roku). Spośród badanych 27 osób (54%) chorowało na cukrzycę typu 2 (czas trwania 1 miesiąc — 26 lat, śr.  $6,12 \pm 6,59$  roku). Ponieważ średnie wartości stężeń kreatyniny, cystatyny C i klirensu kreatyniny dla grup osób bez cukrzycy i z cukrzycą nie różniły się, obecność cukrzycy nie stanowiła kryterium podziału. Ponadto u 30 osób (70%) stwierdzono chorobę niedokrwinną serca, z czego 7 (14%) przeżyło zawał serca, u 5 (10%) rozpoznano niewydolność serca, a 1 osoba (2%) przeżyła udar mózgu. Uzyskane wartości wskaźników funkcji nerek przedstawiono w tabeli 1.

**Stężenie cystatyny C a wiek i inne parametry nerkowe**

U 35 przebadanych osób (70%) stężenie cystatyny C było wyższe od wartości referencyjnych ( $\geq 0,95$  mg/l) (tab. 2). Grupę tych pacjentów, w porównaniu z grupą osób z wartościami cystatyny  $< 0,95$  mg/l, stanowiły osoby w starszym wieku, z niższymi

średnimi wartościami klirensu kreatyniny oraz z wyższymi wartościami kreatyniny, jednak nieprzekraczającymi górnej granicy normy.

W analizie wykazano obecność istotnych korelacji pomiędzy badanymi parametrami nerkowymi. Stężenie cystatyny C dodatkowo korelowało ze stężeniem kreatyniny w surowicy ( $r = 0,59$ ,  $p = 0,000005$ ) (ryc. 1), natomiast zarówno stężenie cystatyny C, jak i kreatyniny w surowicy pozostawało w odwrotnej zależności z szacowanym według wzoru Cockcrofta-Gaulta klirensem kreatyniny (odpowiednio  $r = -0,64$ ,  $p = 0,000001$  i  $r = -0,45$ ,  $p = 0,001$ ) (ryc. 2, 3).

**Stężenie cystatyny C a wiek**

W badanej grupie stwierdzono istotną korelację pomiędzy stężeniem cystatyny C a wiekiem ( $r = 0,63$ ,  $p = 0,000001$ ), podczas gdy zależność między zawartością w surowicy kreatyniny a wiekiem była nieznamienista statystycznie ( $r = 0,13$ ,  $p = 0,37$ ) (ryc. 4). Po uwzględnieniu wieku i podziale badanych na dwie grupy — pacjentów młodszych ( $< 75$  rż.) i starszych ( $\geq 75$  rż.) okazało się, że u chorych w starszym wieku średnie wartości cystatyny C były istotnie wyższe, a wartości klirensu kreatyniny były istotnie niższe w porównaniu z wartościami uzyskanymi u osób młodszych. Natomiast stężenie kreatyniny nie różniło się między grupami osób poniżej i powyżej 75 roku życia (tab. 3).

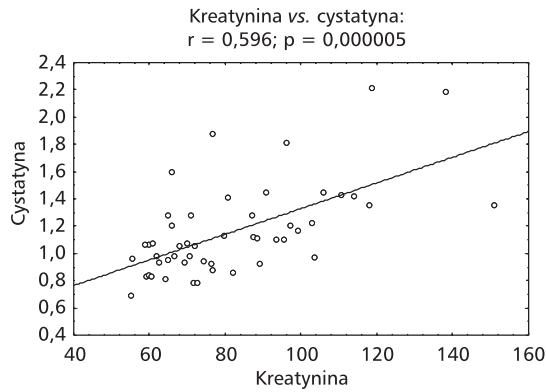
W analizowanej grupie ponadto stwierdzono korelację pomiędzy stężeniem cystatyny C a czasem trwa-

**Tabela 1.** Wartości wskaźników funkcji nerek w badanej grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym**Table 1.** The magnitudes of renal function indices in the examined group of patients with arterial hypertension

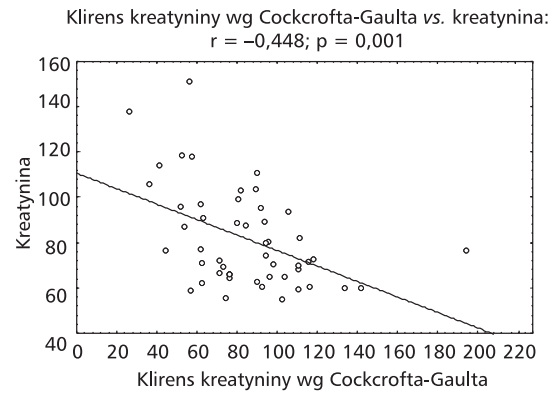
Parametr	Zakres	Średnia $\pm$ SD
Cystatyna C [mg/l]	0,69 – 2,21	1,16 $\pm$ 0,33
Kreatynina [ $\mu$ mol/l]	55,2 – 151,1	81,7 $\pm$ 21,72
GFR (C-G) [ml/min]	26,4 – 194,7	84,74 $\pm$ 29,81

**Tabela 2.** Charakterystyka osób w zależności od stężenia cystatyny C (w zakresie wartości referencyjnych i powyżej)**Table 2.** Clinical characteristics of examined patients according to cystatin C concentration (in the reference range and above)

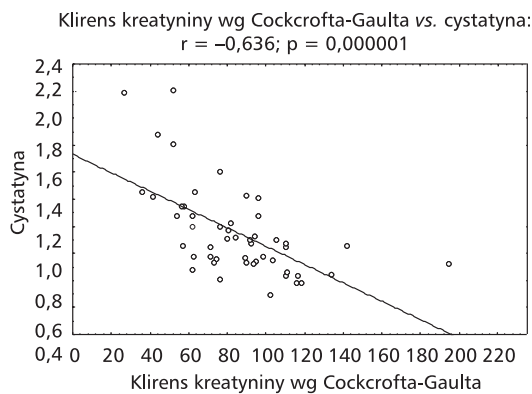
Parametr	Cystatyna C		p
	$< 0,95$ mg/l	$\geq 0,95$ mg/l	
Liczba osób	15 (30%)	35 (70%)	
Wiek (lata)	56,4 $\pm$ 9,02	69,54 $\pm$ 10,61	0,0001
Klirens kreatyniny wg wzoru Cockcrofta-Gaulta [ml/min]	106,39 $\pm$ 31,05	75,46 $\pm$ 24,26	0,0004
Kreatynina [ $\mu$ mol/l]	69,23 $\pm$ 9,49	87,05 $\pm$ 23,34	0,006



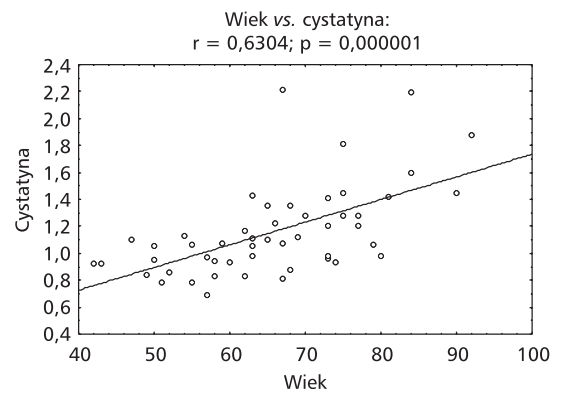
**Rycina 1.** Zależność między stężeniem cystatyny C a stężeniem kreatyniny w surowicy  
**Figure 1.** Correlation between cystatin C and creatinine plasma concentrations



**Rycina 3.** Zależność między stężeniem kreatyniny a klirensiem kreatyniny według wzoru Cockcrofta-Gaulta  
**Figure 3.** Correlation between creatinine concentration and creatinine clearance calculated according to the Cockcroft-Gault formula



**Rycina 2.** Zależność między stężeniem cystatyny C a klirensiem kreatyniny według wzoru Cockcrofta-Gaulta  
**Figure 2.** Correlation between cystatin C concentration and creatinine clearance calculated according to the Cockcroft-Gault formula



**Rycina 4.** Zależność między stężeniem cystatyny C a wiekiem badanych  
**Figure 4.** Correlation between cystatin C concentration and age of examined patients

**Tabela 3.** Średnie wartości wskaźników funkcji nerek w grupach osób poniżej i powyżej 75 roku życia  
**Table 3.** Mean values of renal function markers in groups of subjects aged below 75 and over 75

Parametr	< 75 rż. (n = 38 osób)	≥ 75 rż. (n = 12 osób)	p
Cystatyna C [mg/l]	1,06 ± 0,26	1,47 ± 0,35	0,0001
Kreatynina [μmol/l]	80,92 ± 20,92	84,2 ± 24,93	0,65
Klirens kreatyniny wg Cockcrofta-Gaulta [ml/min]	93,23 ± 27,48	57,83 ± 19,49	0,005
Mocznik [mmol/l]	6,59 ± 1,77	8,52 ± 3,57	0,016
Masa ciała [kg]	82,97 ± 14,33	71,98 ± 10,62	0,018
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	29,34 ± 3,7	26,83 ± 4,3	0,056
Skurczowe ciśnienie tętnicze	123,3 ± 11,5	122,0 ± 9,7	NS

NS — nieistotne statystycznie

nia nadciśnienia tętniczego ( $r = 0,33$ ,  $p = 0,032$ ) oraz czasem trwania cukrzycy typu 2 ( $r = 0,49$ ,  $p = 0,011$ ), podczas gdy nie istniała zależność pomiędzy czasem trwania tych chorób a stężeniem kreatyniny. Z czasem trwania cukrzycy i nadciśnienia istotnie ujemnie koreluje wielkość GFR obliczona według wzoru Cockcrofta i Gaulta (odpowiednio:  $r = -0,37$ ,  $p = 0,05$  i  $r = -0,32$ ,  $p = 0,04$ ).

### Dyskusja

Współistnienie w wieku podeszłym postępujących zmian inwolucyjnych powodujących zmniejszenie GFR, chorób prowadzących do nefropatii z utratą czynnego miąższu nerkowego: cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca, wielolekowej terapii z częstym nadużywaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych, a także większa wrażliwość osób w starszym wieku na działanie czynników pozanerkowych (odwodnienie, hipotensja) sprzyja występowaniu niewydolności nerek, której częstość wzrasta z wiekiem [2]. Z kolei ograniczona czułość wykrywania spadku GFR przez najczęściej stosowane wskaźniki czynności nerek, czyli stężenie kreatyniny w surowicy krwi i jej klirens nerkowy, uzasadniają poszukiwania nowych markerów, do jakich należy cystatyna C.

W wielu badaniach wykazano bardzo dobrą korelację między stężeniem cystatyny C a wielkością GFR mierzoną klirensem inuliny [24, 25] lub metodami pomiaru GFR z użyciem izotopów [4, 24, 27–29]. Wielu autorów [30, 31] uważa cystatynę C za lepszy w porównaniu z kreatyniną wskaźnik wielkości filtracji kłębuszkowej [4, 10, 17, 22, 23, 25, 27, 32, 33].

Zarówno w badaniach autorek niniejszej pracy, jak i w badaniach innych autorów stężenie cystatyny C korelowało dodatnio z wiekiem badanych (ryc. 4) [2, 10, 12], ze stężeniem kreatyniny w surowicy (ryc. 1) [3, 4, 29] a ujemnie z jej klirensem szacowanym według wzoru Cockcrofta-Gaulta (ryc. 2) [27, 29], przy czym zależność pomiędzy stężeniem cystatyny C a klirensem kreatyniny była znacznie silniejsza niż między stężeniem kreatyniny a klirensem kreatyniny (odpowiednio:  $r = -0,64$ ,  $p = 0,000001$  i  $r = -0,45$ ,  $p = 0,001$ ). Mimo korelacji pomiędzy stężeniami cystatyny C i kreatyniny u osób, u których stężenie cystatyny C przekraczało wartości referencyjne, stężenie kreatyniny w surowicy było wprawdzie wyższe niż w grupie osób ze stężeniem cystatyny C poniżej 0,95 mg/l, ale nie przekraczało granic normy. Również po podziale badanych względem wieku u osób w wieku 75 lat

i powyżej występowały istotnie niższy klirens kreatyniny obliczony za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta i wyższe stężenie cystatyny C niż u osób młodszych (< 75 rż.), podczas gdy stężenie kreatyniny nie różniło się pomiędzy grupami. Choć zawartość we krwi cystatyny C jako substancji produkowanej przez wszystkie komórki zawierające jądro zależy od rozmiarów ciała, stężenia cystatyny C u osób w starszym wieku były wyższe mimo istotnie niższych w tej grupie masy ciała i BMI (tab. 3). Czułość stężenia kreatyniny w surowicy w wykrywaniu spadku GFR ocenia się na 57% [2]. Stężenie kreatyniny w surowicy jest nie tylko funkcją wydolności nerek, ale zależy od masy mięśni, rozmiarów ciała, spożycia produktów białkowych i mięsa, a na oznaczenie wpływa zawartość ketonów, glukozy, bilirubiny i niektórych leków (kwas acetylosalicylowy, cefalosporyny, kwas askorbinowy, cyklosporyna) [4, 5], dlatego jej wartość w ocenie funkcji nerek jest ograniczona. Ponadto zawartość kreatyniny w surowicy krwi w przeciwieństwie do cystatyny C nie odzwierciedla niewielkich zmian w klirensie kreatyniny. Dopiero zmniejszenie GFR o około 50% powoduje wzrost stężenia kreatyniny w osoczu [5]. Stężenie kreatyniny zaczyna wzrastać przy znacznym upośledzeniu zdolności filtracyjnej (GFR < 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), podczas gdy wzrost stężenia cystatyny C stwierdza się już przy zmniejszeniu GFR poniżej 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [13]. Dlatego pomiar stężenia cystatyny C może mieć istotne znaczenie w wykrywaniu wczesnych stadiów niewydolności nerek [28, 34, 35]. Jest to szczególnie ważne u osób w podeszłym wieku, u których zmniejszone wytwarzanie kreatyniny w wyniku redukcji masy mięśniowej powoduje, że mimo istotnego zmniejszenia GFR jej osoczowe stężenie może pozostawać w zakresie wartości referencyjnych [25]. Rozbieżność między stężeniem kreatyniny a wielkością GFR stwierdzano u 47% osób powyżej 70 roku życia, podczas gdy wśród pacjentów w wieku 40–59 lat tylko u 1,2% [2]. Do podobnych wniosków doszli Tian i wsp., stwierdzając wyższą czułość cystatyny C w porównaniu z kreatyniną w wykrywaniu niewielkiego zmniejszenia GFR [36]. Także Fliser i Ritz w swoim badaniu udowodnili, że wartość GFR (mierzonej klirensem inuliny) zmniejsza się z wiekiem u osób zdrowych i u osób z nadciśnieniem tętniczym oraz że zmiany te zdecydowanie lepiej odzwierciedla stężenie cystatyny C w surowicy krwi niż kreatyniny [37]. Istnieje wiele badań potwierdzających ryzyko stosowania kreatyniny jako jedyne wskaźnika oceny funkcji nerek u osób w podeszłym wieku. W badaniach



Swedko i wsp. ocena funkcji nerek wyłącznie na podstawie wartości stężenia kreatyniny wiązała się z małą wykrywalnością niewydolności nerek (GFR < 50 ml/min), nawet jej ciężkiej postaci z GFR poniżej 30 ml/min [38]. W innym badaniu Duncan i wsp. przyjmując za granicę niewydolności nerek stężenie kreatyniny w surowicy krwi wartość 1,47 mg/dl (130  $\mu$ mol/l), stwierdzili, że aż u 47,3% osób w wieku 70 lat i powyżej z „prawidłowymi” wartościami kreatyniny GFR była mniejsza lub równa niż 50 ml/min [39]. Podobnie Papaioannou i wsp. stwierdzili, że u osób w wieku 65 lat i powyżej z prawidłową zawartością kreatyniny w surowicy — średnio 0,97 mg/dl (86  $\mu$ mol/l) — GFR wynosiła przeciętnie 43 ml/min [40]. W dodatku w przeciwieństwie do kreatyniny stężenie cystatyny C zależało od wieku, a także od czasu trwania nadciśnienia tętniczego i czasu trwania cukrzycy — być może parametr ten lepiej oddaje negatywny wpływ tych chorób na funkcję nerek.

## Wnioski

Biorąc pod uwagę wątpliwości związane z interpretacją stężenia kreatyniny oraz trudności związane z przeprowadzeniem dobowej zbiórki moczu w celu oceny klirensu kreatyniny, niezbędne okazuje się poszukiwanie nowych metod oceny funkcji nerek u osób w podeszłym wieku. Z przeprowadzonego badania wynika, że u osób w wieku 75 lat i powyżej cystatyna C jest lepszym markerem funkcji nerek niż kreatynina, a łatwiejszym do uzyskania w porównaniu z klirensem kreatyniny. Powszechne zastosowanie cystatyny C w codziennej praktyce z pewnością utrudniają niejednoznaczne wyniki badań klinicznych oceniających jej skuteczność w wykrywaniu niewydolności nerek w porównaniu z kreatyniną, brak jednoznacznych wartości referencyjnych, brak określonych wskazań do jej zastosowania oraz koszt jej oznaczenia (około 5-krotnie wyższy w stosunku do kreatyniny). Z pewnością cystatyna C wymaga dalszych badań w celu ostatecznego ustalenia jej znaczenia w codziennej praktyce klinicznej.

## Streszczenie

**Wstęp.** Postępujący z wiekiem spadek masy mięśniowej oraz trudności z przeprowadzeniem dobowej zbiórki moczu w podeszłym wieku powodują, że powszechnie stosowane markery upośledzonej funkcji nerek (stężenie kreatyniny i jej klirens nerkowy) stają się mniej użyteczne.

Celem pracy była ocena użyteczności stężenia cystatyny C w surowicy jako wskaźnika funkcji nerek u osób z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2.

**Materiał i metody.** Badaniem objęto 50 osób w wieku 42–92 lat (śr.  $65,6 \pm 11,76$  roku), 26 kobiet i 24 mężczyzn, z nadciśnieniem tętniczym trwającym od 0,5 roku do 40 lat (śr.  $13,59 \pm 11,21$  roku). Spośród badanych 27 osób (54%) chorowało na cukrzycę typu 2 (od 1 miesiąca do 26 lat, śr.  $6,12 \pm 6,59$  roku). U wszystkich badanych oznaczono w surowicy stężenie kreatyniny, cystatyny C, a wielkość GFR szacowano zgodnie z wzorem Cockcrofta-Gaulta.

Ponieważ średnie wartości stężeń kreatyniny, cystatyny C i GFR dla grup osób bez cukrzycy i z cukrzycą nie różniły się, badaną grupę analizowano w całości. Ze względu na brak rozkładu normalnego wartości średnie porównywano za pomocą testu U Manna-Whitneya, a zależność między zmiennymi szacowano przy użyciu korelacji Spearmana.

**Wyniki.** Stężenie cystatyny C w badanej grupie wynosiło 0,69–2,21 mg/l (śr.  $1,16 \pm 0,33$ ), stężenie kreatyniny 55,2–151,1  $\mu$ mol/l (śr.  $81,7 \pm 21,72$ ), a GFR 26,4–194,7 ml/min (śr.  $84,74 \pm 29,81$ ). U 35 badanych (70%) stężenie cystatyny C było wyższe od wartości referencyjnych (> 0,95 mg/l).

W analizie wykazano dobrą korelację między stężeniem kreatyniny i cystatyny C w surowicy ( $r = 0,59$ ,  $p = 0,000005$ ) oraz ujemną zależność między stężeniem cystatyny C a wielkością filtracji kłębuszkowej ( $r = -0,64$ ,  $p = 0,000001$ ). Stężenie cystatyny C dodatnio koreluje także z czasem trwania nadciśnienia tętniczego ( $r = 0,33$ ,  $p = 0,032$ ) i czasem trwania cukrzycy ( $r = 0,49$ ,  $p = 0,011$ ). Osoby w wieku 75 lat i powyżej charakteryzowały się istotnie niższą GFR i wyższym stężeniem cystatyny C, podczas gdy stężenie kreatyniny nie różniło się między grupami osób poniżej i powyżej 75 roku życia.

**Wnioski.** Wśród osób powyżej 75 roku życia cystatyna C jest lepszym markerem funkcji nerek niż stężenie kreatyniny.

**słowa kluczowe:** cystatyna C, kreatynina, funkcja nerek, wzór Cockcrofta-Gaulta

## PIŚMIENICTWO

- National Kidney Foundation-K/DOQI. *Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Guideline 4. Estimation of GFR.* Am. J. Kidney Dis. 2002; 39 (supl. 1): S76–S110.
- Lamb E.J., O'Riordan S.E., Delaney M.P.: *Kidney function in older people: pathology, assessment and management.* Clin. Chim. Acta 2003; 334: 25–40.
- Mendiluce A., Bustamante J., Martin D. i wsp.: *Cystatin C as a marker of renal function in kidney transplant patients.* Transplant. Proc. 2005; 37: 3844–3847.
- Randers E., Erlandsen E.J.: *Serum cystatin C as an endogenous maker of the renal function — a review.* Clin. Chem. Lab. Med. 1999; 37: 389–395.
- Risch L., Huber A.R.: *Assessing glomerular filtration rate in renal transplant recipients by estimates derived from serum measurements of creatinine and cystatin C.* Clin. Chim. Acta 2005; 356: 204–211.
- Sulicka J., Franczuk P., Rewiuk K.: *Przydatność oznaczania cystatyny C w diagnozowaniu niewydolności nerek u osób w starszym wieku.* Geront. Pol. 2005; 13: 84–87.
- Cockcroft D.W., Gault M.H.: *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine.* Nephron 1976; 16: 31–41.
- Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B. i wsp.: *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation.* Ann. Int. Med. 1999; 130: 461–470.
- Burkhardt H., Bojarsky G., Gretz N., Gladisch R.: *Creatinine clearance, Cockcroft-Gault formula and cystatin C: estimators of true glomerular filtration rate in the elderly.* Gerontology 2002; 48: 140–146.
- Finney H., Bates C.J., Price C.P.: *Plasma cystatin C determinations in a healthy elderly population.* Arch. Gerontol. Geriatr. 1999; 29: 75–94.
- Agarwal R.: *Estimating GFR from serum creatinine concentration: pitfalls of GFR-estimating equations.* Am. J. Kidney Dis. 2005; 45: 610–613.
- Johnston N., Jernberg T., Lindahl B. i wsp.: *Biochemical indicators of cardiac and renal function in healthy elderly population.* Clin. Biochem. 2004; 37: 210–216.
- Newman D.J., Thakkar H., Edwards R.G. i wsp.: *Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine.* Kidney Int. 1995; 47: 312–318.
- Norlund L., Fex G., Lanke J. i wsp.: *Reference intervals for glomerular filtration rate and cell-proliferation markers: serum cystatin C and serum beta 2-microglobulin/cystatin ratio.* Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1997; 57: 463–470.
- Erlandsen E.J., Randers E., Kristensen J.H.: *Reference intervals for serum cystatin C and serum creatinine in adults.* Clin. Chem. Lab. Med. 1998; 36: 393–397.
- Mussap M., Ruzzante N., Varagnolo M., Plebani M.: *Quantitative automated particle-enhanced immunonephelometric assay for the routine measurement of human cystatin C.* Clin. Chem. Lab. Med. 1998; 36: 859–865.
- Uhlman E.J., Hock K.G., Issitt C. i wsp.: *Reference intervals for plasma cystatin C in healthy volunteers and renal patients, as measured by the Dade Behring BN II System, and correlation with creatinine.* Clin. Chem. 2001; 47: 2031–2033.
- Finney H., Newman D.J., Price C.P.: *Adult reference ranges for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance.* Ann. Clin. Biochem. 2000; 37 (Cz. 1): 49–59.
- Bjarnadóttir M., Grubb A., Ólafson Í.: *Promoter-mediated, dexamethasone-induced increase in cystatin C production by HeLa cells.* Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1995; 55: 617–623.
- Bökenkamp A., van Wijk J.A., Lentze M.J., Stoffel-Wagner B.: *Effect of corticosteroid therapy on serum cystatin C and beta2-microglobulin concentrations.* Clin. Chem. 2002; 48: 1123–1126.
- Fricker M., Wiesli P., Brandle M., Schwegler B., Schmid C.: *Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C.* Kidney Int. 2003; 63: 1944–1947.
- Laterza O.F., Price C.P., Scott M.G.: *Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate?* Clin. Chem. 2002; 48: 699–707.
- Newman D.J.: *Cystatin C.* Ann. Clin. Biochem. 2002; 39: 89–104.
- Filler G., Bökenkamp A., Hofmann W., Le Bricon T., Martínez-Bru C., Grubb A.: *Cystatin c as a marker of GFR — history, indications, and future research.* Clinical Biochemistry 2005; 38: 1–8.
- Fliser D., Ritz E.: *Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly.* Am. J. Kidney Dis. 2001; 37: 79–83.
- Bökenkamp A., Domanetzi M., Zinck R., Schumann G., Byrd D., Brodehl J.: *Cystatin C — a new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height.* Pediatrics 1998; 101: 875–881.
- Hojs R., Bevc S., Antolinc B., Gorenjak M., Puklavec L.: *Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in the elderly.* Int. J. Clin. Pharmacol. Res. 2004; 24 (2–3): 49–54.
- Christensson A.G., Grubb A.O., Nilsson J.A., Norrgren K., Sterner G., Sundkvist G.: *Serum cystatin C advantageous compared with serum creatinine in the detection of mild but not severe diabetic nephropathy.* I. Intern. Med. 2004; 256: 510–518.
- Visvardis G., Griveas I., Zilidou R. i wsp.: *Glomerular filtration rate estimation in renal transplant patients based on serum cystatin C levels: comparison with other markers of glomerular filtration rate.* Transplant. Proc. 2004; 36: 1757–1759.
- Van Den Noortgate N.J., Janssens W.H., Delanghe J.R., Afschrift M.B., Lameire N.H.: *Serum cystatin C concentration compared with other markers of glomerular filtration rate in the old.* J. Am. Geriatr. Soc. 2002; 50: 1278–1282.
- Chantrel F., Agin A., Offner M., Koehl C., Moulin B., Hannedouche T.: *Comparison of cystatin C versus creatinine for detection of mild renal failure.* Clin. Nephrol. 2000; 54: 374–381.
- Keevil B.G., Kilpatrick E.S., Nichols S.P., Maylor P.W.: *Biological variation of cystatin C: Implication for the assessment of glomerular filtration rate.* Clin. Chem. 1998; 44: 1535–1539.
- Wasen E., Suominen P., Isoaho R. i wsp.: *Serum cystatin C as a marker of kidney dysfunction in an elderly population.* Clin. Chem. 2002; 48: 1138–1140.
- Coll E., Botey A., Alvarez L. i wsp.: *Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment.* Am. J. Kidney Dis. 2000; 36: 29–34.
- Bostom A.G., Dworkin L.D.: *Cystatin C measurement: improved detection of mild decrements in glomerular filtration rate versus creatinine-based estimates.* Am. J. Kidney Dis. 2000; 36: 205–207.
- Tian S., Kusano E., Ohara T. i wsp.: *Cystatin C measurement and its practical use in patients with various renal disease.* Clin. Nephrol. 1997; 48: 104–108.
- Fliser D., Ritz E.: *The relationship between hypertension and renal function and its therapeutic implications in the elderly.* Gerontology 1998; 44: 123–131.
- Swedko P., Clark H., Paramsothy K., Akbari A.: *Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients.* Arch. Intern. Med. 2003; 163: 356–360.
- Duncan L., Heathcote J., Djurdjev O., Levin A.: *Screening for renal disease using serum creatinine: who are we missing?* Nephrol. Dial. Transplant. 2001; 16: 1042–1046.
- Papaioannou A., Ray J.G., Ferko N.C., Clarke J.A., Campbell G., Adachi J.: *Estimation of creatinine clearance in elderly persons in long-term care facilities.* Am. J. Med. 2001; 111: 569–573.