

Małgorzata Sodolska, Konrad Walczak, Anna Krysicka, Dariusz Moczulski
Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrodiabetologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Użyteczność cystatyny C w ocenie funkcji nerek u osób po 65. roku życia bez cukrzycy

The usefulness of serum cystatin C in the evaluation of kidney functions in older than 65 non-diabetic patients

Abstract

Introduction. The number of patients with chronic kidney disease is still increasing. An early identification of patients with chronic kidney disease is necessary. The markers of renal function used at present are not very specific and sensitive. Thus, big hopes are connected with cystatin C as a better indicator of renal function evaluation. The aim of the carried out research was to draw a comparison between the sensitivity of creatinine and cystatin C in the evaluation of the proportions of glomerular filtration rate (GFR) found in patients older than 65, who have no diabetes.

Material and methods. 194 people qualified to undergo the examination. 100 of them were women (51,5% of the examined population) and 94 men (48,5%), all between 65–98. Patients with thyroid gland dysfunction, treated with glucocorticoids (doses above 30 mg converted into prednisone) and those with the end stage of kidney disease (V stage of NKF) were excluded from the examination. In each case the concentrations of creatinine (Jaffe's method) and cystatin C (PETIA method) were marked. On the basis of the obtained concentrations the values of GFR were calculated using the MDRD formula for creatinine concentration and Grubb's method for the concentration of cystatin C. Additionally, the patients who qualified underwent a general examination in order to estimate the amount of proteinuria.

Results. It was found out in the carried out analysis that both methods of estimating GFR based on the concentration of creatinine (MDRD) and the concentration of cystatin C (Grubb) are useful in the diagnostics of kidney functions in the population undergoing the examinations. Grubb's method is said to be more precise diagnostically. A statistically important correlation between the age and the value of GFR calculated on the basis of Grubb's method both in men and women, was observed.

Conclusions. Cystatin C seems to be a better indicator in the estimation of the decrease of GFR in older patients of both sexes than creatinine. The main limitation to use cystatin C widely in the nephrological diagnostics is caused by financial reasons.

Geront. Pol. 2010; 18, 3: 120–127

key words: Cystatin C, chronic kidney disease, glomerular filtration rate, old age

Adres do korespondencji:
lek. Małgorzata Sodolska
Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrodiabetologii
USK nr 2 im. WAM
ul. Żeromskiego 113, 90–549 Łódź
tel.: (42) 639 35 72, 722 037 420; faks: (42) 639 37 30
e-mail: m.sodolska@onet.eu

Wstęp

Fizjologiczny proces starzenia się nerek, objawiający się spadkiem filtracji kłębuszkowej, obserwowany jest już od około 35. roku życia. Skutkuje on rozwojem zmian zarówno organicznych (zmniejszenie masy nerek, spadek liczby kłębuszków nerkowych, zmiany stwardnieniowe kłębuszków, rozwój tkanki łącznej w śródmiąższu, skrócenie długości cewek nerko-

wych), jak i czynnościowych (zmniejszenie przepływu krwi przez nerki, upośledzenie funkcji cewek proksymalnych i dystalnych) w obrębie nerek [1–3]. Rozwój wstecznych zmian w nerkach może przyspieszać występowanie dodatkowych schorzeń, wpływających przede wszystkim na upośledzenie ukrwienia nerek, takich jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, miażdżyca [4, 5]. Stosowanie leków nefrotoksycznych czy też niedostosowywanie dawki leku do stopnia wydolności nerek to następne przyczyny mogące upośledzać funkcję nerek. Rozpowszechnienie badań obrazowych z użyciem radiologicznych środków kontrastowych może doprowadzać, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, do rozwoju nefropatii kontrastowej. Znaczna wrażliwość na zmiany wolemii występująca u starszych osób oraz skłonność do rozwoju zakażeń bakteryjnych w obrębie układu moczowego to dodatkowe przyczyny spadku przesączania kłębuszkowego. Wszystkie te czynniki powodują, że liczba pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, zwłaszcza po 65. roku życia, będzie wzrastać. Cystatyna C jest drobnocząsteczkowym białkiem (masa cząsteczkowa 13,343 Da) składającym się z jednego łańcucha polipeptydowego zbudowanego ze 120 reszt aminokwasowych, który dzięki obecności 4 reszt cysteinowych tworzy 2 pętle w pobliżu C-końca [6, 7]. Jest ona produkowana i wydzielana do przestrzeni pozakomórkowej w sposób stały przez wszystkie jądrzaste komórki organizmu. Wielkość cząsteczki, jej eliptyczny kształt, punkt izoelektryczny [8, 2] oraz brak glikozylacji powodują, że cystatyna C z łatwością przedostaje się z komórek do krwi krążącej; 99% cystatyny C obecnej we krwi ulega eliminacji drogą nerek. W nerkach właściwości cystatyny C ułatwiają jej przenikanie do ujemnie naładowanych struktur żelowych glikokaliksu i filtrację do przesączu pierwotnego. W obrębie cewek proksymalnych cystatyna C jest resorbowana do komórek nabłonkowych i degradowana w ich wnętrzu do aminokwasów. Nie potwierdzono wchłaniania zwrotnego cystatyny C do krwi krążącej ani cewkowej sekrecji do moczu. Powyższe właściwości sprawiają, że cystatyna C może być wskaźnikiem oceniającym wielkość filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) [7, 6].

Czynnikami, które należy uwzględnić przy interpretacji wyników oznaczeń cystatyny C, są: zaburzenia czynności tarczycy i terapia glikokortykosteroidami. Nawet nieznaczna nadczynność bądź niedoczynność tarczycy prowadzi do istotnych, paradoksalnych zmian stężenia cystatyny C (w nadczynności tarczycy obserwuje się wzrost stężenia cystatyny C, a w niedoczynności — jej spadek) [7]. Leczenie glikokorty-

koidami podwyższa stężenie cystatyny C poprzez ekspresję genu odpowiedzialnego za jej syntezę. Działanie to uwidacznia się przy stosowaniu dużych dawek glikokortykoidów; małe i średnie dawki nie podwyższają stężenia cystatyny C [9].

Zaletą cystatyny C jest brak istotnej zależności między jej stężeniem a płcią, wzrostem, masą ciała, masą mięśniową, stosowaniem niektórych używek (alkohol, tytoń), dietą, pochodzeniem etnicznym [7, 6]. Stężenie cystatyny C w surowicy jest natomiast zależne od wieku pacjenta. Podwyższone stężenia cystatyny C obserwuje się u noworodków, zwłaszcza urodzonych przedwcześnie, w porównaniu z dziećmi w przedziale wiekowym 1–3 lata i dorosłymi. W populacji dorosłych stopniowy wzrost stężenia cystatyny C zauważa się po 50. roku życia, a narasta on wyraźnie powyżej 80. roku życia [7].

Obecnie do ilościowego oznaczania cystatyny C stosuje się dwie metody, obie oparte na technikach immunologicznych z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych przeciwko cystatinie C. Pierwszą z nich jest metoda immunoturbidymetryczna (PETIA, *particle-enhanced turbidimetric immunoassay*) z zastosowaniem automatycznych analizatorów biochemicznych. Drugą — metoda immunonefelometryczna (PENIA, *particle-enhanced nephelometric immunoassay*) z wykorzystaniem automatycznych nefelometrów [7]. Oprócz oznaczenia stężenia cystatyny C, ważną informacją dla oceny funkcji nerek jest określenie wartości GFR. Analogicznie jak w przypadku kreatyniny postanowiono oszacować GFR na podstawie stężenia cystatyny C w surowicy mierzonego metodą PENIA lub PETIA według empirycznie ustalonych równań matematycznych (odrębne wzory dla każdej z metod) [7]. Przykładami takich wzorów są równania Hoeka, Larssona czy Grubba. Wzory te podlegają ciągłej ewolucji i obecnie trudno jest wskazać najlepszy.

Wzór Hoeka: $eGFR \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = -4,32 + 80,35 \times 1/cys \text{ C (PENIA)}$

Wzór Larssona: $eGFR \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 77,24 \times cys \text{ C}^{-1,2623} \text{ (PENIA)}$

Wzór Grubba: $eGFR \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 83,93 \times cys \text{ C}^{-1,676} \text{ (PETIA)}$

gdzie *cys C* — stężenie cystatyny C w surowicy w mg/l
Celem przeprowadzonego badania było porównanie czułości kreatyniny i cystatyny C w ocenie wartości GFR u pacjentów po 65. roku życia nie chorujących na cukrzycę.

Materiał i metody

Do badania zakwalifikowano 194 osoby. Z badania wyłączono pacjentów z dysfunkcją tarczycy, lecco-

nych glikokortykoidami w dawce powyżej 30 mg (w przeliczeniu na prednizon) oraz chorych w fazie schyłkowej niewydolności nerek (V stopień według NKF). U każdego pacjenta pobierano po 4 ml krwi na skrzep z żyły przedramienia. W próbce pobranej krwi oznaczano stężenie kreatyniny (metodą Jaffe-go) i cystatyny C (metodą PETIA). Na podstawie zbadanych stężeń wyliczono wartości GFR: według wzoru MDRD dla stężenia kreatyniny i według wzoru Grubba dla stężenia cystatyny C. Ponadto u pacjentów włączonych do badania wykonywano badanie ogólne moczu w celu oceny wielkości białkomoczu.

Analizę statystyczną przeprowadzono z użyciem programu R wersja 2.8.0 (*The R Foundation for Statistical Computing*). Porównania dla wartości ciągłych między podgrupami dokonano przy użyciu testu *t*-Studenta przy rozkładzie normalnym danych i równej wariancji. Rozkład normalny badano testem Shapiro-Wilka. Porównania wariancji dokonano testem F-Snedecora na jednorodność wariancji. W przypadku braku rozkładu normalnego oraz różnicy w wariancji porównania dokonywano przy użyciu testu U Manna-Whitneya. Analizę korelacji przeprowadzono, stosując test F dla oceny istotności korelacji między zmiennymi. Za znamienne przyjęto $p < 0,05$.

Wyniki

Wśród 194 badanych było 100 kobiet (co stanowi 51,5% badanej populacji) i 94 mężczyzn (48,5%). Wiek badanych wahał się w granicach 65–98 lat (średni wiek — 81 lat). Charakterystykę badanej grupy pod względem wiodącej przyczyny hospitalizacji przedstawiono w tabeli 1.

Białkomocz oceniono u 180 osób badanych (ze względów technicznych nie udało się go ocenić u wszystkich). U stu dwudziestu dwóch chorych nie stwierdzono obecności białkomoczu (67,5% grupy badanej); u 58 pacjentów wykryto białkomocz — nie przekraczał on u żadnego z badanych 1,0 g/l (32,5%).

Mediana GFR według MDRD wynosiła 56,98 ml/min/1,73 m² (zakres: 14,64–132,13), natomiast mediana GFR według wzoru Grubba wynosiła 62,70 ml/min/1,73 m² (zakres: 11,89–152,59).

W przeprowadzonej analizie stwierdzono, że obie metody szacowania GFR, oparte na stężeniach kreatyniny (MDRD) i cystatyny C (Grubba), są przydatne w diagnostyce funkcji nerek w badanej populacji. Większą dokładnością diagnostyczną cechuje się metoda Grubba (MDRD daje zaniżone wyniki przy wysokich wartościach GFR i zawyżone przy niskich wartościach GFR) (ryc. 1).

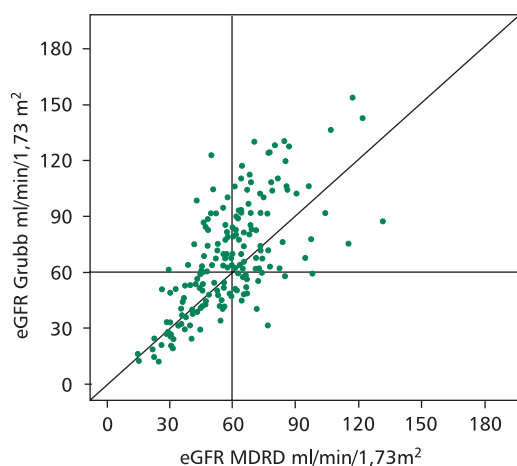
Zaobserwowano również istotną statystycznie korelację między wiekiem a wartością GFR obliczaną według równania Grubba (ryc. 2). Korelację tę stwierdzono zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn (u mężczyzn po 65. roku życia GFR obniża się o 0,9691 ml/min/1,73 m² z każdym rokiem; u kobiet ulega obniżeniu o 0,8334 ml/min/1,73 m²). Korelacji nie stwierdzono dla GFR wyliczanego na podstawie uproszczonego wzoru MDRD (ryc. 3). U osób po 65. roku życia wraz z wiekiem wartości GFR MDRD rosną i są zawyżone w porównaniu z GFR Grubba (ryc. 4). Przy wysokich wartościach GFR jest ono zaniżane, gdy używa się metody MDRD, w porównaniu z metodą Grubba (ryc. 5). Przy niskich wartościach GFR jest zawyżane przy użyciu metody MDRD, w porównaniu z metodą Grubba (ryc. 5).

Dyskusja

Zainteresowanie cystatyną C jako potencjalnym konkurentem kreatyniny w określaniu stopnia niedomogi nerek było od początku duże. W ciągu ostatnich 20 lat pojawiło się około 100 badań porównujących cystatynę C i kreatyninę pod kątem ich przydatności w identyfikacji uszkodzenia nerek [10]. Badania obejmowały zarówno dorosłych, jak i dzieci, zarówno chorych z natywnymi chorobami nerek, jak i pacjentów po przeszczepie nerki. Metodyka większości badań opierała się na porównaniu stężenia cystatyny C

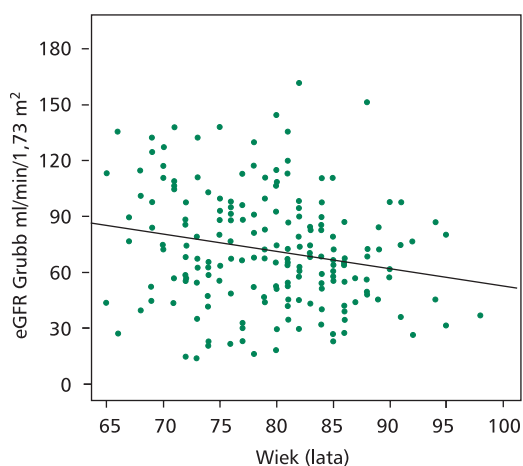
Tabela 1. Charakterystyka kliniczna badanych osób
Table 1. Clinical characteristics of the study population

Przyczyna hospitalizacji	n	Odstętek	Płeć (M/K)
Nadciśnienie tętnicze	68	35,05%	26/42
Choroba nowotworowa	37	19,08%	21/16
Niewydolność serca	31	15,98%	16/15
Infekcja	37	19,08%	21/16
Choroba niedokrwienności serca	20	10,31%	9/11
Marskość wątroby	1	0,50%	1/0



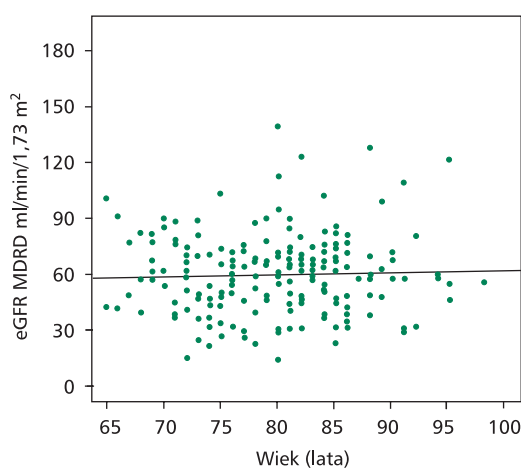
Równanie krzywej regresji $y = 8,4 + 1,001 \times x$
 $r = 0,693$; $p < 2,2 \times 10^{-16}$

Rycina 1. Porównanie wartości filtracji kłębuszkowej (GFR, glomerular filtration rate) szacowanej na podstawie stężenia kreatyniny we krwi (MDRD) oraz cystatyny C (Grubb)
Figure 1. The comparison between eGFR — MDRD and eGFR — Grubb



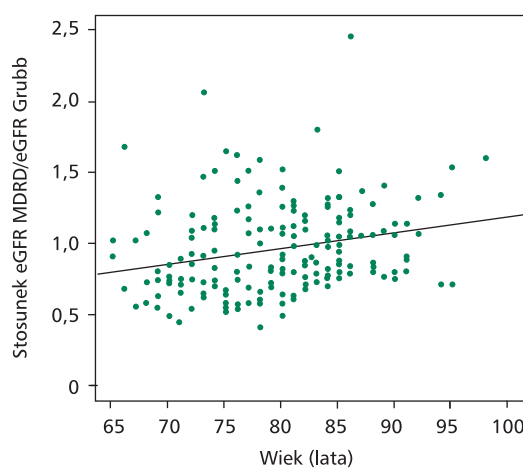
Równanie krzywej regresji $\text{GFR Grubb} = 135,08 - 0,8629 \times \text{wiek}$
 $r = 0,206$; $p = 0,0039$

Rycina 2. GFR szacowany na podstawie stężenia cystatyny C (Grubb) w zależności od wieku
Figure 2. The correlation between eGFR — Grubb and age



Równanie krzywej regresji $\text{GFR MDRD} = 48,75 + 0,1152 \times \text{wiek}$
 $r = 0,040$; $p = 0,582$

Rycina 3. GFR szacowany na podstawie stężenia kreatyniny (MDRD) w zależności od wieku
Figure 3. The correlation between eGFR — MDRD and age



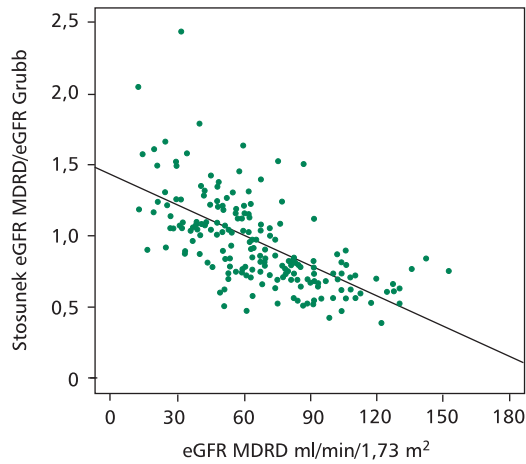
$\text{GFR MDRD/GFR Grubb} = 0,080665 + 0,011045 \times \text{wiek}$
 $r = 0,241$; $p = 0,0007$

Rycina 4. Przedstawienie stosunku GFR MDRD/GFR Grubb w zależności od wieku
Figure 4. The correlation between eGFR-MDRD/eGFR Grubb and age

i kreatyniny z metodą referencyjną — precyzyjnymi pomiarami klirensu substancji egzogennej [11]. Właściwości cystatyny C, o których wspomniano wcześniej, powinny teoretycznie dawać przewagę tej ostatniej nad kreatyniną. Wyniki wielu badań są jednak niejednoznaczne.

Pierwszą pracą wykazującą przewagę cystatyny C nad kreatyniną była analiza Kyhse-Andersena i wsp. z 1994 roku, którzy porównywali cystatynę C, oznaczaną metodą immunoturbidymetryczną w osoczu

otrzymanym przy użyciu EDTA, z kreatyniną. W badaniu wzięło udział 51 pacjentów (27 mężczyzn i 24 kobiety; w wieku 8–81 lat) z różnym stopniem uszkodzenia nerek (GFR w granicach 7–141 ml/min/1,73 m²). Wartości cystatyny C i kreatyniny porównywano z klirensem ioheksolu. Wykazano wyraźnie większą korelację między stężeniem cystatyny C a GFR oznaczanym na podstawie klirensu ioheksolu ($r = 0,87$) niż między stężeniem kreatyniny a metodą referencyjną ($r = 0,71$) [12]. Rok później uka-



$$\text{GFR MDRD/GFR Grubb} = 1,4260 - 0,007023 \times \text{GFR Grubb}$$

$$r = 0,6399; p = 2,2 \times 10^{-16}$$

Rycina 5. Przedstawienie stosunku GFR MDRD/GFR Grubb w zależności od GFR Grubb

Figure 5. The correlation between eGFR-MDRD/eGFR Grubb and eGFR Grubb

zała się praca Davida Newmana i wsp. podejmująca również porównanie cystatyny C i kreatyniny jako markerów funkcji nerek. Cystatynę C (jej stężenie w surowicy oznaczono także metodą PETIA) i kreatyninę porównywano z metodą referencyjną (klirens Cr EDTA). Współczynnik korelacji między GFR według Cr EDTA i odwrotnością cystatyny C (1/cys C) był znacząco wyższy ($r = 0,81$) niż pomiędzy Cr EDTA i odwrotnością kreatyniny (1/kreatynina) ($r = 0,50$). Ponadto cystatyna C wykazywała większą czułość diagnostyczną niż kreatynina (71,45% v. 52,4%; $p < 0,05$) u pacjentów z obniżonym GFR. Wszystko to spowodowało, że autorzy badania zaproponowali stosowanie cystatyny C jako testu screeninowego w wykrywaniu uszkodzenia nerek [13]. W kolejnych latach prowadzono dalsze prace porównujące te dwa biomarkery. W badaniu Hoeka i wsp. porównywano stężenie cystatyny C, stężenie kreatyniny i wartość równania Cockrofta–Gaulta w ocenie stopnia uszkodzenia nerek u 146 pacjentów z różnymi nefropatiami i z różnym stopniem uszkodzenia nerek (GFR 12,3–157 ml/min/1,73 m², średnia wartość GFR = 81 ml/min/m²) [14]. Badane wartości porównywano z wielkością GFR otrzymanego na podstawie klirensu [125 I] iothalamatu. Stężenie kreatyniny w surowicy oznaczano metodą enzymatyczną, cystatyny C — metodą immunonefelometryczną. Współczynnik korelacji między odwrotnością cystatyny C (1/cys C) i GFR (według klirensu iothalamatu) był istotnie wyższy ($r = 0,873$) niż 1/kreatynina i GFR ($r = 0,800$). W badaniu tym pod-

niesiono bardzo ważny argument za stosowaniem cystatyny C — obserwowano wzrost stężenia cystatyny C już przy niewielkim obniżeniu GFR (poniżej 80–90 ml/min/1,73 m²), podczas gdy wzrost stężenia kreatyniny występował przy wartościach GFR 60–70 ml/min/m² (podobne wnioski formułowali wcześniej Coll i wsp. w pracy porównującej stężenie cystatyny C w surowicy, stężenia kreatyniny w surowicy, klirensu kreatyniny oraz klirensu [125 I] iothalamatu [15]). Stwierdzono podwyższone wartości cystatyny C u 100% pacjentów z uszkodzeniem nerek, podczas gdy stężenie kreatyniny wzrosło jedynie u 92,15% chorych z dysfunkcją nerek; wzrost wartości cystatyny C występował przy GFR poniżej 88 ml/min/1,73 m², kreatyniny — poniżej 75 ml/min/m²). Ponadto dowiedziono dużą przydatność cystatyny C w określaniu funkcji nerek u chorych na cukrzycę typu 2 [14]. Potwierdzenie użyteczności cystatyny C w rozpoznawaniu wczesnego i średniego stadium niewydolności nerek przyniosło badanie Hoisa i wsp. z 2006 roku. Badanie to przeprowadzono na grupie 164 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2–3 według NKF. W badaniu, oprócz stężeń cystatyny C oraz kreatyniny, oceniano formułę Cockrofta–Gaulta oraz MDRD. Wymienione parametry porównywano z wartościami GFR ocenianymi na podstawie klirensu 51 CrEDTA. Wykazano istotną statystycznie przewagę stężenia cystatyny C nad kreatyniną (współczynnik korelacji między 51 CrEDTA a 1/cystatyną C $r = 0,753$ v. 51 Cr EDTA a 1/kreatyniną $r = 0,666$); nie stwierdzono natomiast istotnej różnicy między cystatyną C a formułą MDRD w określaniu dysfunkcji nerek (przy dużo niższej korelacji między 51 CrEDTA a równaniem C&G $r = 0,515$) [16]. W innej pracy Hoisa i wsp. z 2008 roku dotyczącej cystatyny C (metodyka badania podobna; dodatkowo oceniano jeszcze wartość GFR obliczanego na podstawie stężenia cystatyny C), przeprowadzonej na dużo większej grupie chorych ($n = 592$) ze średnim GFR = 47 ml/min/1,73 m², potwierdzono przewagę cystatyny C nad stężeniem kreatyniny. Jednocześnie, stosując analizę statystyczną ROC, wykazano wyższą diagnostyczną dokładność GFR szacowanego na podstawie stężenia cystatyny C nad równaniem MDRD (91,6 v. 84,1%, $p < 0,0005$) [17]. Jest to wynik podobny do obserwowanego w niniejszym badaniu. Przewagę cystatyny C nad kreatyniną w określaniu niewielkiego i umiarkowanego stopnia uszkodzenia nerek przyniosły również inne badania, między innymi badania Randersa [18–20], Herget-Rosenthala [21, 22], Price'a [23] czy Delanaye'a [24]. Także wyniki

badania autorów niniejszej pracy sugerują większą czułość diagnostyczną GFR szacowanego na podstawie stężenia cystatyny C w porównaniu z GFR szacowanym na podstawie stężenia kreatyniny. Z poglądem o większej korzyści wynikającej ze stosowania cystatyny C polemizuje Rule w swojej pracy pochodzącej z 2007 roku. Jego zdaniem przesiewowym testem w przewlekłej chorobie nerek (PChN) powinno być oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy, poszerzone o obliczenie GFR (na podstawie stężenia kreatyniny) czy klirensu kreatyniny (według niego cystatyna C może być pomocna w rozpoznawaniu uszkodzenia nerek w przebiegu innych schorzeń) [25]. Podobnego zdania są również Chantrel i wsp. (sugerowana rola cystatyny C jako testu potwierdzającego u pacjentów ze stwierdzonym podwyższeniem stężenia kreatyniny) [26], Tidman i wsp. [27], Stevens i wsp. [28], Donadio i wsp. [29], czy Knight i wsp. [30]. Różnice w wyżej wymienionych badaniach mogą wynikać z niejednorodności badanych grup zarówno pod względem liczebności, wieku badanych, jak i stopnia uszkodzenia nerek. Różne były również przyczyny uszkodzenia nerek. Ponadto w cytowanych pracach odmienne były metody oznaczania zarówno cystatyny C (PETIA i PENIA), jak i kreatyniny (enzymatyczna i kolorymetryczna); w niektórych pracach brakowało indeksacji GFR w stosunku do powierzchni ciała. Ponadto, jak postuluje Rule, konieczna jest standaryzacja oznaczeń zarówno cystatyny C, jak i kreatyniny [25]. W niniejszym badaniu uczestniczyło 194 chorych po 65. roku życia, z tego 75. rok życia przekroczyło 143 osób (73,7%). Poza pojedynczymi przypadkami osób hospitalizowanych z przyczyn ostrej infekcji (głównie byli to chorzy z zapaleniami płuc czy ostrym zapaleniem oskrzeli; 1 osoba z zapaleniem dróg żółciowych) większość stanowiły osoby z przewlekłymi schorzeniami (w tym łącznie 119 osób — 61,3% z chorobami sercowo-naczyniowymi). U stu dwudziestu dwóch osób zakwalifikowanych do badania nie stwierdzono obecności białkomoczu, który potwierdza dysfunkcję nerek. W badanej grupie u 82 osób (42,2%) eGFR obliczane według wzoru MDRD było równe bądź wyższe niż 60ml/min/1,73 m²; według równania Grubba wartość tę obserwowano nawet u 107 chorych (55,1%). Jest to wynik zaskakująco wysoki, zwłaszcza w kontekście opisanych we wstępie pracy fizjologicznych zmian involucyjnych w nerkach. Szacuje się, że około 30% osób w podeszłym wieku nie wykazuje w ogóle zaburzeń czynności nerek. Natomiast u tych z największym uszkodzeniem nerek stwierdza się

zwykle obecność znanych powszechnie czynników ryzyka PChN, jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, dyslipidemia, czy przewlekły nikotynizm [1, 31]. Badania autopsyjne wykonywane u starszych osób, z negatywnym wywiadem dotyczącym schorzeń przewlekłych, zmarłych w wyniku urazów, nie wykazywały istotnego zmniejszenia rozmiarów czy ciężaru nerek; również nie stwierdzano w nich wyraźnej zwiększonej liczby stwardniałych kłębuszków nerkowych [2]. Obecnie przypuszcza się, że istnieje wrodzona „skłonność” do rozwoju PChN. Zdeteminowana jest ona zmniejszoną liczbą nefronów, do której dochodzi w III trymestrze ciąży. Zmniejszona liczba kłębuszków nerkowych (*glomerular underdosing*) jest wyrazem patologii okresu prenatalnego (dystrofia wewnątrzmaciczna, przypadki wcześniactwa), jak również wypadkową innych nieprawidłowości okresu ciąży (nieprawidłowa dieta, spożywanie alkoholu, nikotynizm, terapia sterydowa w czasie ciąży) [32]. Klinicznym wykładnikiem przyszłych problemów zdrowotnych jest niska masa urodzeniowa (liczba nefronów przypadających na jedną nerkę jest wprost proporcjonalna do masy urodzeniowej) [2]. Patomechanizm tych zaburzeń jest złożony. Zmniejszona liczba kłębuszków w nerce powoduje ich kompensacyjny przerost, hiperfiltrację i nadciśnienie śródkłębuszkowe, co po latach skutkuje szkliwieniem kłębuszków [33]. Rozwijają się nadciśnienie systemowe, narasta białkomocz. Wymienione czynniki nasilają jeszcze uszkodzenie nerek. Ponieważ obecnie nie dysponujemy technikami życiowej oceny liczby kłębuszków nerkowych, ważnym wskaźnikiem zagrożenia PChN jest niska masa urodzeniowa [2].

Podsumowanie i wnioski

Cystatyna C jest białkiem, które poprzez swój „obiektywizm” wydaje się lepszym markerem uszkodzenia nerek niż kreatynina. Dotyczy to zwłaszcza populacji starszych osób, u których użycie cystatyny C pozwala na dokładniejszą ocenę spadku GFR niż kreatynina. Przyczynić się to może do wczesnego wykrycia uszkodzenia nerek i podjęcia działań (zarówno farmakologicznych, jak i niefarmakologicznych) zapobiegających progresji choroby lub wpływających na jej spowolnienie, czego skutkiem może być likwidacja groźby dializoterapii lub odroczenie jej w czasie. Dostępne obecnie metody oznaczania stężenia cystatyny C w surowicy cechują się stosunkowo dużą prostotą i bezpieczeństwem dla pacjentów. Istnieją również ograniczenia w stosowaniu cystatyny C jako wskaźnika oceny

Streszczenie

Wstęp. Liczba pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) wciąż wzrasta. Konieczna jest wczesna identyfikacja chorych zagrożonych tym schorzeniem. Markery funkcji nerek obecnie wykorzystywane do tego celu są mało czułe i swoiste. Dlatego duże nadzieje wiąże się z cystatyną C jako lepszym wskaźnikiem oceny pracy nerek. Celem przeprowadzonego badania było porównanie czułości kreatyniny i cystatyny C w ocenie wielkości filtracji kłębuszkowej (GFR, glomerular filtration rate) u pacjentów po 65. roku życia bez cukrzycy.

Materiał i metody. Do badania zakwalifikowano 194 osoby: 100 kobiet (51,5% badanej populacji) i 94 mężczyzn (48,5%) w wieku 65–98 lat. Z badania wyłączonego pacjentów z dysfunkcją tarczycy, leczonych glikokortykoidami w dawce powyżej 30 mg (w przeliczeniu na prednizon) oraz chorych w fazie schyłkowej niewydolności nerek (V stopień według NKF). U każdego pacjenta oznaczano stężenie kreatyniny (metodą Jaffego) i cystatyny C (metodą PETIA). Na podstawie zbadanych stężeń wyliczono wartości GFR: według wzoru MDRD dla stężenia kreatyniny i według wzoru Grubba dla stężenia cystatyny C. Ponadto u pacjentów włączonych do badania wykonywano badanie ogólne moczu w celu oceny wielkości białkomoczu.

Wyniki. W przeprowadzonej analizie stwierdzono, że obie metody szacowania GFR, oparte na stężeniach kreatyniny (MDRD) i cystatyny C (Grubb), są przydatne w diagnostyce funkcji nerek w badanej populacji. Większą dokładnością diagnostyczną cechuje się metoda Grubba. Zaobserwowano również istotną statystycznie korelację między wiekiem a wartością GFR obliczanego według równania Grubba zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn.

Wnioski. Cystatyna C wydaje się lepszym wskaźnikiem w ocenie spadku GFR u chorych w starszym wieku obu płci niż kreatynina. Głównym ograniczeniem do szerokiego stosowania cystatyny C w diagnostyce nefrologicznej są względy finansowe.

Geront. Pol. 2010; 18, 3: 120–127

słowa kluczowe: cystatyna C, przewlekła choroba nerek, filtracja kłębuszkowa, starość

funkcji nerek; wspomniano o nich wcześniej. Jednakże obecnie największym ograniczeniem w rozpowszechnieniu cystatyny C wydają się względy finansowe — koszt jednorazowego oznaczenia cystatyny C waha się w granicach 35–50 zł (przy około 5 zł ceny za oznaczenie stężenia kreatyniny). Dlatego należy postulować należy przynajmniej dostępność tego badania w ośrodkach referencyjnych.

Piśmiennictwo

1. Rutkowski B., Chodorowski Z., Rutkowski P. Choroby nerek u ludzi w wieku podeszłym. W: Książek A., Rutkowski B. (red.). Nefrologia. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2004; 594–606.
2. Stompór T. Choroby nerek u osób w podeszłym wieku. Przewodnik Lekarza 2006; 10: 78–87.
3. Lindeman R.D., Goldman R. Anatomic and physiologic age changes in the kidney. Exp. Gerontol. 1986; 21: 379–406.
4. Kaysen G.A., Myers B.D. The aging kidney. Clin. Geriatr. Med. 1985; 1: 207–222.
5. Epstein M. Aging and the kidney. J. Am. Soc. Nephrol. 1996; 7: 1106–1122.
6. Marchewka Z. Low molecular weight biomarkers in the nephrotoxicity. Adv. Clin. Exp. Med. 2006; 15: 1129–1138.
7. Gernand W. Cystatyna C — nowy wskaźnik szybkości filtracji kłębuszkowej. Bliżej Diagnostyki 2006; 9: 3–8.
8. Nowicki M. Metody wykrywania i oceny postępu przewlekłej choroby nerek. Choroby Serca i Naczyń 2007; 4: 137–141.
9. Symonides B., Wieteska M., Bobilewicz D. Przydatność oznaczenia cystatyny C dla oceny wielkości przesączania kłębuszkowego. Przegl. Lek. 2007; 64: 54–58.
10. Newman D.J. Cystatin C: what more do we need to know? Nephron. Clin. Pract. 2003; 93: 122–123.
11. Zahran A., El-Husseini A., Shoker A. Can cystatin C replace cre-

atinine to estimate glomerular filtration rate? A literature review. Am. J. Nephrol. 2007; 27: 197–205.

12. Kyhse-Andersen J., Schmidt C., Nordin G., Andersson B., Nilsson-Ehle P., Grubb A. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. Clin. Chem. 1994; 40: 1921–1926.
13. Newman D.J., Thakkar H., Edwards R.G., Wilkie T., Grubb A.O., Price C.P. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. Kidney Int. 1995; 47: 312–318.
14. Hoek F.J., Frits A., Kemperman W., Krediet R.T. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. Nephrol. Dial. Transplant. 2003; 18: 2024–2031.
15. 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.
16. Hois R., Bevc S., Ekart R., Gorenjak M., Puklavc L. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in patients with mild to moderate impairment of kidney function. Nephrol. Dial. Transplant. 2006; 21: 1855–1862.
17. Hois R., Bevc S., Ekart R., Gorenjak M., Puklavc L. Serum cystatin C-based equation compared to serum creatinine-based equation for estimation of glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. Clin. Nephrol. 2008; 70: 10–17.
18. Randers E., Kristensen J.H., Erlandsen E.J., Danielsen H. Serum cystatin C as a marker of the renal function. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1998; 58: 585–592.
19. Randers E., Erlandsen E.J., Pedersen O.L., Hasling C., Danielsen H. Serum cystatin C as an endogenous parameter of the renal function in patients with normal to moderately impaired kidney function. Clin. Nephrol. 2000; 54: 203–209.
20. Randers E., Erlandsen E.J. Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function — a review. Clin. Chem. Lab. Med. 1999; 37: 389–395.

21. Herget-Rosenthal S., Bökenkamp A., Hofmann W. How to estimate GFR — serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clin. Biochem.* 2007; 40: 153–161.
22. Herget-Rosenthal S., Trabold S., Pietruck F., Holtmann M., Philipp T., Kribben A. Cystatin C: efficacy as screening test for reduced glomerular filtration rate. *Am. J. Nephrol.* 2000; 20: 97–102.
23. Price C.P., Finney H. Developments in the assessment of glomerular filtration rate. *Clin. Chim. Acta* 2000; 297: 55–66.
24. Delanaye P., Cavalier E., Saint-Remy A., Lutteri L., Krzesinski J.M. Discrepancies between creatinine-based and cystatin C-based equations in estimating prevalence of stage 3 chronic kidney disease in an elderly population. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2009; 69: 344–349.
25. Rule A.D. Understanding estimated glomerular filtration rate: implications for identifying chronic kidney disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2007; 16: 242–249.
26. 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.
27. Tidman M., Sjöström P., Jones I. A comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin C and s-creatinine and a combination of the two. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 2425–2426.
28. Stevens L.A., Coresh J., Schmid C.H. i wsp. Estimating GFR using serum cystatin C alone in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2008; 51: 395–406.
29. Donadio C., Lucchesi A., Ardini M., Giordani R. Cystatin C, β_2 — micro globulin and retinol — Winding protein as indicators of glomerular filtration rate: comparison with plasma creatinine. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2001; 24: 835–842.
30. Knight E.L., Verhave J.C., Spiegelman D i wsp. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int.* 2004; 65: 1416–1421.
31. Lindeman R.D. Hypertension and kidney protection in the elderly: what is the evidence in 2007? *Int. Urol. Nephrol.* 2007; 39: 669–678.
32. Luyckx V.A., Brenner B.M. Low birth weight, nephron number and kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* 2005; 97: 568–577.
33. Lindeman R.D. Overview: renal physiology and pathophysiology of aging. *Am. J. Kidney Dis.* 1990; 16: 275–282.