

Joanna Sulicka, Paweł Franczuk, Krzysztof Rewiuk
Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
w Krakowie

Przydatność oznaczania cystatyny C w diagnozowaniu niewydolności nerek u osób w starszym wieku

Clinical usefulness of cystatin C as a marker of renal failure in the elderly

Abstract

The incidence of the chronic kidney disease has been increasing over past few years. The number of elderly patients with renal failure is growing, too. Recent data concerning the usefulness of cystatin C measurement in elderly patients are presented. Literature data indicate that cystatin C is a useful marker, particularly for detection of mild glomerular filtration rate decrease, especially in patients after renal transplantation, during chemotherapy or autoimmune disease. In these cases measurement of cystatin C could be more useful than serum creatinin. Cystatin C is a marker for evaluation renal function comparable with serum creatinin and may be a good estimator of renal function in the elderly.

key words: renal dysfunction, cystatin C, elderly people

Wstęp

Ocena funkcji nerek stanowi istotny element całościowej oceny pacjenta zarówno w leczeniu ambulatoryjnym, jak i podczas hospitalizacji. Wczesne rozpoznanie niewydolności nerek umożliwia podjęcie działań opóźniających narastanie objawów i wydłużających okres do ewentualnego leczenia nerkozastępczego. Należy również pamiętać o konieczności dostosowania dawkowania niektórych leków do stopnia zaawansowania niewydolności nerek.

Eliminacja produktów przemiany materii należy do podstawowych funkcji nerek. Mocz ostateczny powstaje w wyniku złożonych procesów, z których najistotniejszymi są: filtracja kłębuszkowa (GFR, *glomerular filtration rate*), wchłanianie zwrotne i wydzielanie kanalikowe. W praktyce klinicznej funkcję nerek ocenia się na podstawie oznaczeń mocznika, kreaty-

niny (SCr) i klirensu kreatyniny (CCr). Jednak na podstawie tych oznaczeń wiarygodna ocena funkcji nerek nie zawsze jest możliwa. Zmniejszenie GFR do 50% nie powoduje istotnego wzrostu stężenia kreatyniny w osoczu, dlatego SCr nie jest czułym markerem niewielkich zmian GFR [1, 2]. Ponadto na popularne laboratoryjne metody oznaczania SCr może wpływać stężenie takich substancji, jak glukoza, kwas moczowy, białko czy leki (antybiotyki, glikozydy naparstnicy, niesteroidowe leki przeciwzapalne) [3]. Na SCr wpływają również: wiek, masa mięśniowa, płeć oraz dieta. Zmniejszająca się z wiekiem masa mięśniowa, a tym samym obniżające się stężenie kreatyniny, powoduje, że oznaczanie SCr jest szczególnie nieprzydatne w grupie starszych osób. Filtrację kłębuszkową powszechnie ocenia się za pomocą klirensu kreatyniny, która jednak ulega w pewnym stopniu wydzieleniu do światła cewek nerkowych, przez co obliczana w ten sposób wartość GFR jest zawyżona, zwłaszcza u pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek (GFR < 60 ml/min). Należy również pamiętać o trudnościach, jakie wiążą się z wykonaniem wiarygodnej dobowej zbiórki moczu, szczególnie u starszych pa-

Adres do korespondencji: dr med. Paweł Franczuk
Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii
Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński
ul. Śniadeckich 10, 31–531 Kraków
tel.: (012) 421 11 93, faks: (012) 423 10 80
e-mail: franczuk@mp.pl

cientów. Filtrację kłębuszkową można również szacować, korzystając ze wzoru Cockcrofta-Gaulta lub rzadziej stosowanego kalkulatora GRF MDRD (*The Modification of Diet in Renal Disease*), w których uwzględnia się płeć, wiek, masę ciała i stężenie kreatyniny [4, 5]. Proces starzenia się jest związany z pogarszaniem się funkcji nerek, czyli spadkiem GFR o około 1 ml/min/1,73m²/rok, rozpoczynającym się już u osób powyżej 40 roku życia. Dynamika tych zmian jest bardzo różna, wykazano, że u 30% osób w starszym wieku nie dochodzi do typowego spadku GFR wraz ze starzeniem się organizmu [6]. Wydaje się zatem, że nie można traktować umiarkowanego obniżenia się GFR wyłącznie jako elementu fizjologii starzenia i warto monitorować ten spadek przy użyciu wystarczająco czułych parametrów. Prawidłowe stężenie kreatyniny u osoby w starszym wieku nie wyklucza istotnego zaburzenia funkcji nerek (obniżona GFR) [7].

Dokładna ocena funkcji nerek u osób w podeszłym wieku stanowi coraz poważniejszy problem ze względu na wzrost średniej długości życia i zwiększający się odsetek przewlekle chorych ludzi w starszym wieku. Efektem badań prowadzonych w kierunku odkrycia „idealnej” substancji endogennej pozwalającej ocenić GFR było wprowadzenie do diagnostyki laboratoryjnej oznaczenia cystatyny C (Cys-C) jako markera funkcji wydalinowej nerek. W niniejszym artykule autorzy przedstawiają diagnostyczne i rokownicze znaczenie oznaczania Cys-C u osób w podeszłym wieku.

Cystatyna C: nowy marker w niewydolności nerek

Cystatyna C jest białkiem z rodziny inhibitorów proteinaz cysteiny, składającym się ze 120 aminokwasów, stanowi produkt genu, który ulega ekspresji we wszystkich komórkach jądrzastych organizmu. Dzięki niskiej masie cząsteczkowej i wysokiemu punktowi izoelektrycznemu łatwo ulega przesączaniu kłębuszkowemu. W kanalikule proksymalnym jest wchłaniana a następnie katabolizowana, w związku z czym nie powraca do krążenia. Nie jest również wydzielana z moczem, dlatego nie można oznaczyć klirensu Cys-C, natomiast jej stężenie w osoczu koreluje ze stopniem wydolności nerek (GFR). Stężenie Cys-C nie zależy od masy mięśniowej, BMI czy płci, a wzrasta z wiekiem, co wykazano w kilku badaniach, między innymi wśród zdrowej populacji osób starszych [2, 5]. Zakres prawidłowych wartości dla Cys-C oznaczanej metodą immunonefelometryczną (*N Latex Cystatin C test*) wynosi 0,53–0,95 mg/l. Koszt jednego badania to około 40 PLN. Czułość tej metody w wykrywaniu niewydol-

ności nerek (GFR) jest znacznie wyższa w porównaniu z oznaczaniem kreatyniny (94% vs. 81%, $p < 0,001$) przy porównywalnej swoistości (82% vs. 88%, $p = 0,179$). Przekonanie, że stężenie Cys-C w osoczu jest bardziej czułym wskaźnikiem GFR niż kreatynina, znajduje poparcie w opublikowanej metaanalizie [8]. Wydaje się również, że stężenie Cys-C koreluje ze spadkiem przesączania kłębuszkowego związanego z wiekiem. Jednak przydatności Cys-C jako markera funkcji nerek nie zbadano jeszcze w dużej populacji osób w starszym wieku [9, 10].

Cystatyna C była lepszym wskaźnikiem funkcji nerek niż kreatynina w badaniu O’Riordana przeprowadzonym w grupie 53 pacjentów (średnia wieku $79,6 \pm 4,9$ roku) bez chorób nowotworowych, układowych, zaawansowanej demencji. Przy zastosowaniu Cys-C zidentyfikowano prawie wszystkich (37 na 38) pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (< 60 ml/min/1,73 m² — ocenioną na podstawie klirensu ⁵¹Cr-EDTA), podczas gdy za pomocą oznaczenia kreatyniny w osoczu rozpoznano jedynie połowę przypadków. Ocena klirensu kreatyniny umożliwiła identyfikację zaledwie 26 pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek. Trzy osoby w ogóle nie były w stanie przeprowadzić 24-godzinnej zbiórki moczu. Należy jednak zauważyć, że w opisywanym badaniu podobną czułość jak stężenie Cys-C wykazało oszacowanie GFR na podstawie wzoru Cockcrofta-Gaulta [11]. Przewagę Cys-C nad kreatyniną w dokładności oceny GFR potwierdził również Flisem, porównując stężenie kreatyniny, Cys-C i GFR ocenionego na podstawie klirensu inuliny w grupach pacjentów młodszych i starszych. Wykazano istotną różnicę pomiędzy grupami w wartościach średnich klirensu inuliny, korelowało z nimi stężenie Cys-C [5].

Z kolei Van Den Noortgate i wsp. nie wykazali przewagi Cys-C nad oznaczaniem stężenia kreatyniny w surowicy w badaniu przeprowadzonym w grupie 48 starszych hospitalizowanych pacjentów (średnia wieku $84,4 \pm 6,3$ roku). Ocenę funkcji nerek wykonywano po tygodniu od przyjęcia do szpitala z powodu chorób internistycznych po ustabilizowaniu stanu ogólnego, z badania wykluczano pacjentów z chorobami nowotworowymi i demencją [12].

W innym badaniu przeprowadzonym w grupie 30 pacjentów (średnia wieku $75,4 \pm 7,1$ roku), wśród których byli chorzy z nadciśnieniem i cukrzycą, uzyskano wyniki wskazujące na niewielką przewagę Cys-C i wzoru Cockcrofta-Gaulta nad oznaczaniem klirensu kreatyniny, ogólnie jednak żaden z parametrów nie pozwalał na wystarczająco dokładną ocenę GFR [13].

Rozbieżność wyników można tłumaczyć różnicami w badanych populacjach: wiekiem, wyjściowym stanem funkcji nerek, a także różnicami w opracowaniu statystycznym danych. Tylko w niektórych badaniach otrzymane wyniki oceniające funkcję nerek standaryzowano pod względem powierzchni ciała pacjenta. W niektórych badaniach wykazywano znamienne różnice na korzyść Cys-C jedynie w przypadku chorych z wartościami GFR w zakresie normy (dolna granica), co wskazywałoby na przydatność Cys-C w wykrywaniu wczesnego okresu niewydolności nerek [14]. Brak zgodności w doniesieniach dotyczących jej przydatności można tłumaczyć wpływem wielu niepoznanych dotychczas czynników, także u osób w starszym wieku. Istnieją na przykład dane wskazujące na fakt, że przydatność Cys-C do oceny uszkodzenia nerek w przebiegu chemioterapii nie jest jednoznaczna i wymaga dalszych badań [15, 16]. Nie jest do końca jasne, czy podwyższenie jej stężenia wiąże się z samą progresją choroby podstawowej, czy odzwierciedla rzeczywisty spadek GFR. Sugeruje się, że u pacjentów po przeszczepie nerki, oceniając filtrację kłębuszkową za pomocą Cys-C, można najprawdopodobniej zaniżyć rzeczywiste stężenie GFR. Z drugiej strony można nie tylko wykryć wcześniej uszkodzenie nerek, ale także wcześniej wykazać podjęcie przez nerkę prawidłowej funkcji. W innych badaniach wykazano natomiast, że istnieje istotna różnica w ocenie GFR za pomocą kreatyniny a stężeniem Cys-C u pacjentów z nieleczonymi chorobami tarczycy [17].

Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią jedną z głównych przyczyn zgonów u pacjentów z niewydolnością nerek. W piśmiennictwie pojawia się coraz więcej danych wskazujących na fakt, iż nawet nieznaczne upośledzenie funkcji nerek wpływa negatywnie na rokowanie u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego. U osób z niewydolnością nerek oprócz klasycznych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca częściej występują nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej oraz inne czynniki ryzyka, jak na przykład hiperhomocysteinemia, dysfunkcja śródbłonna czy też odczyn zapalny (wzrost białka C reaktywnego [CRP, *C reactive protein*], fibrynogenu, IL-6). Zaburzenia metaboliczne spowodowane niewydolnością nerek prowadzą do przyspieszonego rozwoju miażdżycy. W ciągu ostatnich lat ukazało się wiele doniesień wskazujących, że niewydolność nerek ma negatywne znaczenie rokownicze u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym [18, 19]. Stwierdzono zależność pomiędzy wartością GFR a ryzykiem zgonu, zdarzeń sercowo-

-naczyniowych i hospitalizacji; wzrost ryzyka był widoczny przy GFR < 60 ml/min/1,73 m² i w znaczący sposób wzrastał przy GFR < 45 ml/min/1,73 m² [19]. Wykazano, że oznaczenie Cys-C jest lepszym niż SCR czynnikiem rokowniczym w odniesieniu do śmiertelności u pacjentów z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST [20]. W badaniu tym średnia wieku pacjentów z podwyższonym stężeniem Cys-C wynosiła 78 lat. Podobne wyniki uzyskano w grupie 1033 pacjentów z chorobą niedokrwinną serca (59 ± 7,9 roku), w której 56,7% stanowiły osoby w wieku 60–70 lat [21].

W badaniach prowadzonych wśród chorych z niewydolnością serca (HF, *heart failure*) stwierdzono, że towarzysząca niewydolność nerek jest złym czynnikiem prognostycznym. Upośledzenie czynności nerek jest wskaźnikiem stopnia HF i przyczynia się do jej progresji. Podwyższone stężenie Cys-C jest niezależnym czynnikiem ryzyka zwiększonej śmiertelności u osób w podeszłym wieku z HF [22].

Stężenie Cys-C może się stać dodatkowym markerem uszkodzenia narządowego w przebiegu pierwotnego nadciśnienia tętniczego. Mikroalbuminuria należy do pierwszych objawów uszkodzenia nerek spowodowanych nadciśnieniem tętniczym, współistnieje ze zmianami strukturalnymi w układzie sercowo-naczyniowym, retinopatią, przerostem lewej komory serca. Stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy Cys-C a mikroalbuminurią oraz wskaźnikiem masy lewej komory serca [23]. Być może Cys-C stanie się markerem zaawansowania zmian strukturalnych w nerkach i układzie sercowo-naczyniowym u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym.

Podsumowanie

Podsumowując, należy podkreślić, że cystatyna C jest równie dobrym markerem oceny funkcji nerek u osób starszych jak kreatynina w surowicy krwi. W większości badań wykazywano silną korelację stężenia Cys-C z kreatyniną i klirensiem endogennych substancji, zarówno u zdrowych osób, jak i u pacjentów z niewydolnością nerek. Jest ona szczególnie przydatna w wypadku konieczności szybkiego wykrycia niewielkich zmian w GFR, zwłaszcza u osób po transplantacji nerki, w trakcie chemioterapii czy z chorobami autoimmunologicznymi. W tych przypadkach oznaczenie Cys-C może być bardziej przydatne od oznaczania stężenia kreatyniny [11]. Cystatyna C może się okazać nie tylko wskaźnikiem samej funkcji nerek, ale też markerem ryzyka w chorobach układu sercowo-naczyniowego.

Streszczenie

W ostatnich latach obserwuje się wzrost częstości przewlekłych chorób nerek. Coraz większą grupę stanowią pacjenci z niewydolnością nerek w podeszłym wieku. W niniejszym artykule autorzy prezentują diagnostyczną rolę oznaczania cystatyny C u osób starszych. Wyniki badań wskazują na przydatność oznaczania cystatyny C zwłaszcza w wykrywaniu niewielkiego upośledzenia filtracji kłębuszkowej, szczególnie po transplantacji nerki, w trakcie chemioterapii czy w chorobach autoimmunologicznych. W tych przypadkach oznaczanie cystatyny C jest bardziej przydatne od stężenia kreatyniny. Cystatyna C jest markerem oceny funkcji nerek porównywalnym z kreatyniną, może pełnić istotną rolę w ocenie funkcji nerek u osób w podeszłym wieku.

słowa kluczowe: niewydolność nerek, cystatyna C, wiek podeszły

PIŚMIENNICTWO

- Perrone R.D., Madias N.E., Levey A.S.: *Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts*. Clin. Chem. 1992; 38: 1933–1953.
- Finney H., Bates C.J., Price C.P.: *Plasma cystatin C determinations in healthy elderly population*. Arch. Gerontol. Geriatr. 1999; 29: 75–94.
- Rowe J.W.: *Zmiany w nerkach i zaburzenia ich czynności*. W: Abrams W.B., Beers M.H., Berkow R. (red.) *MSD Podręcznik Geriatrii*. Urban & Partner, Wrocław 1999; 837–840.
- Spencer K.: *Analytical reviews in clinical biochemistry: the estimation of creatinine*. Ann. Clin. Biochem. 1986; 23: 1–25.
- Fliser D., Ritz E.: *Serum cystatin C concentrations as a marker of renal dysfunction in the elderly*. Am. J. Kidney Dis. 2001; 1: 79–83.
- Lindeman R.D., Tobin J., Shock N.W.: *Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age*. J. Am. Geriatr. Soc. 1985; 33: 278–285.
- Duncun L., Haethcote J., Djurdjev O., Levin A.: *Screening for renal disease using serum creatinine; who are we missing?* Nephrol. Dial. Transplant. 2001; 16: 1042–1046.
- 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.
- 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 maker for early renal impairment*. Am. J. Kidney Dis. 2000; 36: 29–34.
- Hojs R., Beve S., Antoline 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.
- O’Riordan S.E., Webb M.C., Stowe H.J. i wsp.: *Cystatin C improves detection of mild renal dysfunction in older patients*. Ann. Clin. Biochem. 2003; 40: 648–655.
- 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 old*. J. Am. Geriatr. Soc. 2002; 50: 1278–1282.
- Burkhardt H., Bojarsky G., Gretz N., Gladisch R.: *Creatinine clearance, Cockcroft-Gault formula and cystatin C: estimation of true glomerular filtration rate in the elderly*. Gerontology 2002; 48: 140–146.
- 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; 1: 29–34.
- Newman D.: *More on cystatin C*. Clin. Chem. 1999; 54: 2556–2557.
- Bokenkamp A., Domanetzi M., Zinck R., Schumann G., Byrd D., Brodehl J.: *Cystatin C serum concentrations underestimate glomerular filtration rate in renal transplant patients*. Clin. Chem. 1999; 45: 1866–1868.
- Jayagopal V., Keevil B.G., Atkin S.L., Jennings P.E., Kilpatric E.S.: *Paradoxical changes in cystatin C and serum creatinine in patients with hypo- and hyperthyroidism*. Clin. Chem. 2003; 49: 680–681.
- Weiner D.E., Tighiouart H., Amin M.G. i wsp.: *Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community based studies*. J. Am. Soc. Nephrol. 2004; 15: 1307–1315.
- Go A.S., Chertow G.M., Fan D., McCulloch C.E., Hsu C.Y.: *Chronic kidney disease and the risk of cardiovascular events and hospitalisation*. N. Engl. J. Med. 2004; 351: 1296–1305.
- Jernberg T., Lindahl B., James S., Larsson A., Hansson L.O., Wallentin L.: *Cystatin C. A novel predictor of outcome in suspected or confirmed Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome*. Circulation. 2004; 110: 2342–2348.
- Koenig W., Twardella D., Brenner H., Rothenbacher D.: *Plasma concentrations of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events: more than simply a marker of glomerular filtration rate*. Clin. Chem. 2005; 51: 321–327.
- Shlipak M.G., Sarnak M.J., Katz R. i wsp.: *Cystatin C and mortality in elderly persons with heart failure*. J. Am. Coll. Cardiol. 2005; 45: 268–271.
- Watanabe S., Okura T., Liu J. i wsp.: *Serum Cystatin C level is a marker of end-organ damage in patients with essential hypertension*. Hypertens. Res. 2003; 26: 895–899.