

Katarzyna Wasilewska¹, Iwona Jakubowska², Jolanta Czyżewska², Joanna Kamińska², Halina Kemono²

¹Oddział Diabetologii, Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych, SP ZOZ Wojewódzki Szpital Zespolony im. J. Śniadeckiego w Białymstoku

²Zakład Laboratoryjnej Diagnostyki Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Cystatyna C jako wczesny wskaźnik utraty czynności filtracyjnej nerek u chorych na cukrzycę typu 2 ze współistniejącą albuminurią

Cistatin C as an early marker for renal function loss in type 2 diabetic patients with concomitant albuminuria

STRESZCZENIE

WSTĘP. Cukrzyca typu 2 jest główną przyczyną krańcowej niewydolności nerek wymagającej leczenia nerkozastępczego. Zmiany naczyniowe prowadzące do powstania cukrzycowej choroby nerek tworzą się i postępują od początku pojawienia się hiperglikemii. Albuminuria jest pierwszym laboratoryjnym objawem potwierdzającym uszkodzenie kłębuszka nerkowego. Cystatynę C uznaje się za czuły parametr początkowej dysfunkcji nerek. Celem badania było wykazanie zależności między stężeniem cystatyny C we krwi a wielkością albuminurii i odsetkiem hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) u chorych na cukrzycę typu 2. **MATERIAŁ I METODY.** Badaniami objęto 68 chorych na cukrzycę typu 2 z potwierdzoną albuminurią. Na podstawie stopnia wyrównania metabolicznego, wyrażonego odsetkiem HbA_{1c}, chorych podzielono na 2 grupy: I — 29 chorych na cukrzycę typu 2 z HbA_{1c} \geq 6,1% do \leq 6,5%, z średnim czasem trwania cukrzy-

cy 5,3 roku; II — 39 chorych na cukrzycę typu 2 z HbA_{1c} > 6,5% do \leq 10,0%, z średnim czasem trwania cukrzycy 7,2 roku. Do grupy kontrolnej (K) włączono 21 osób z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, ze współistniejącą albuminurią, bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Stężenie cystatyny C we krwi oznaczano metodą immunoenzymatyczną (ELISA), a odsetek HbA_{1c} — metodą immunoturbidymetryczną. W celu porównania rozkładu wartości oznaczanych poszczególnych parametrów między badanymi grupami zastosowano test Manna-Whitneya (p*). W oznaczaniu zależności między wartością albuminurii a pozostałymi parametrami wykorzystano współczynnik korelacji Spearmana (p**).

WYNIKI. Średni odsetek HbA_{1c} w II grupie wyniósł 7,54% i wiązał się z istotnie wyższym średnim stężeniem glukozy we krwi (p < 0,001), w porównaniu z I grupą chorych z prawidłowym odsetkiem HbA_{1c}. Największe wydalanie albumin z moczem oraz najwyższe średnie stężenie cystatyny C we krwi stwierdzono w II grupie chorych na cukrzycę typu 2 z HbA_{1c} > 6,5% do \leq 10,0%. W II grupie chorych ze źle wyrównaną metabolicznie cukrzycą typu 2 średnia wartość cystatyny C była znacznie wyższa, w porównaniu z grupą kontrolną chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Różnice między otrzymanymi wartościami nie były jednak istotne statystycznie. Uzyskano dodatnią korelację między stężeniem cystatyny C we krwi

Adres do korespondencji: dr n. med. Katarzyna Wasilewska
Oddział Diabetologii, Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych,
SP ZOZ Wojewódzki Szpital Zespolony
im. J. Śniadeckiego w Białymstoku
ul. Wigierska 22, 15-591 Białystok
tel.: 504 055 959

e-mail: kasia.w.999@wp.pl

Diabetologia Praktyczna 2011, tom 12, 2: 103-112

Copyright © 2011 Via Medica

Nadesłano: 06.07.2011 Przyjęto do druku: 21.07.2011

a wielkością albuminurii w I grupie chorych na cukrzycę typu 2 z $HbA_{1c} < 6,5\%$ ($p = 0,005$).

WNIOSKI. Wykazana w badaniu dodatnia korelacja między stężeniem cystatyny C a wielkością albuminurii u chorych na cukrzycę typu 2 z prawidłowym odsetkiem HbA_{1c} ($p = 0,005$), z krótszym, około 5-letnim wywiadem chorobowym, potwierdza wysoką czułość tego wskaźnika już w początkowych stadiach rozpoczynającej się dysfunkcji nerek. (Diabet. Prakt. 2011; 12, 3: 103–112)

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, hiperglikemia, albuminuria, nefropatia cukrzycowa, cystatyna C

ABSTRACT

BACKGROUND. Type 2 diabetes is the main cause of the end-stage renal insufficiency needed renal replacement therapy. Vascular damage turn leads to diabetic nephropathy leads and progress from onset of hyperglycemia. Albuminuria is first laboratory indicator confirm the damage of the renal glomerulus. Cystatin C is sensitive marker of a developing renal dysfunction. Aim of the research: what are the relations between concentration of cystatin C in blood and albuminuria and HbA_{1c} in type 2 diabetes?

MATERIAL AND METHODS. The research included 68 patients with type 2 diabetes and confirmed albuminuria. Based on the degree of metabolic control expressed by the percentage of HbA_{1c} , the patients were divided into two groups: I group — 29 patients with type 2 diabetes with $HbA_{1c} \geq 6.1\%$ to $\leq 6.5\%$, with the average duration of diabetes of 5.3 years. II group — 39 patients with type 2 diabetes with $HbA_{1c} > 6.5\%$ to $\leq 10.0\%$, with the average duration of diabetes of 7.2 years. K — the control group consisted of 21 patients with essential hypertension and albuminuria, not suffering from carbohydrates disorders. Concentration cystatin C in blood was assessed with the ELISA test, the percentage of HbA_{1c} was measured immunoturbidimetric method. A Mann-Whitney test was used for the comparison between the values of the parameters in the research groups and the control group. Spearman's rank correlation coefficient was used for measuring the relation between the extent of albuminuria and the other parameters.

RESULTS. The average concentration of HbA_{1c} in group II was 7.54% and was connected with significantly larger average glycaemia ($p < 0.001$) in comparison with group I with normal HbA_{1c} concentration. The highest albumin excretion in urine

and highest average concentration cystatin C in blood was in group II patients with type 2 diabetes with $HbA_{1c} > 6.5\%$ to $\leq 10.0\%$. In group II patients with type 2 diabetes and abnormal metabolic control the average concentration of cystatin C was significantly higher than in the control group patients with essential hypertension. This difference however was not statistically significant. Nevertheless a positive correlation was found between the concentration of cystatin C in blood and the extent of albuminuria in research group I patients with type 2 diabetes with $HbA_{1c} < 6.5\%$ ($p = 0.005$).

CONCLUSIONS. The positive correlation between the concentration of cystatin C and the extent of albuminuria, found in the research on patients with type 2 diabetes and normal percentage of HbA_{1c} ($p = 0.005$) with shorts average duration of diabetes about of 5 years, confirms the sensitivity of this marker even at early stages of renal dysfunction. (Diabet. Prakt. 2011; 12, 3: 103–112)

Key words: type 2 diabetes, hyperglycemia, albuminuria, diabetes nephropathy, cystatine C

Wstęp

Cukrzyca typu 2 to jedna z najczęściej leczonych chorób na przełomie XX i XXI wieku. Jest jednym z najważniejszych problemów zdrowotnych współczesnej medycyny [1]. Na świecie obserwuje się wzrost umieralności z powodu cukrzycy i jej powikłań. Cukrzyca typu 2 jest główną przyczyną schyłkowej niewydolności nerek wymagającej leczenia nerkozastępczego [2–4].

Prawidłowa kontrola glikemii u chorych na cukrzycę i stosowanie intensywnej terapii mogą zahamować postęp powikłań. W badaniu *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), w którym uczestniczyli chorzy na cukrzycę typu 2, po 9 latach obserwacji u osób leczonych intensywnie z lepszym wyrównaniem metabolicznym wykazano zmniejszenie ryzyka rozwoju albuminurii o 24%, a po 12 latach — o 33% oraz redukcję białkomoczu po 9 latach leczenia o 33% i o 34% po 12 latach [5]. Również w badaniu *Kumamoto*, w którym uczestniczyli chorzy na cukrzycę typu 2, w grupie stosującej intensywną insulinoterapię po 8 latach uzyskano redukcję odsetka hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) do 7,2%, w porównaniu z grupą leczoną konwencjonalnie z HbA_{1c} 9,4%. Wiązało się to z niższym ryzykiem rozwoju nefropatii cukrzycowej w pierwszej grupie (11,5%), w stosunku do chorych z drugiej grupy (43,5%) [6].

Ze względu na stale wzrastającą liczbę chorych na cukrzycę typu 2, należy podejmować działania prewencyjne w grupach zwiększonego ryzyka. Wczesne rozpoznanie cukrzycy, włączenie leczenia, intensyfikacja terapii w miarę postępu choroby mogą zapobiec rozwojowi jej przewlekłych powikłań.

Cukrzycowa choroba nerek

Późne powikłania cukrzycy to poważny problem wielu chorych. Za ich rozwój jest odpowiedzialna przede wszystkim hiperglikemia. Powikłania mikroangiopatyczne powstają w wyniku zmian morfologicznych i czynnościowych w obrębie najdrobniejszych tętnic, żył oraz naczyń włosowatych i są charakterystyczne tylko dla cukrzycy.

Do czynników ryzyka rozwoju cukrzycowej choroby nerek, oprócz hiperglikemii, zalicza się między innymi: dodatni wywiad rodzinny w kierunku występowania nefropatii cukrzycowej, zaawansowany wiek, nadciśnienie tętnicze, obecność retinopatii cukrzycowej, palenie tytoniu [7].

W chwili rozpoznania cukrzycy typu 2 u około 15–30% chorych stwierdza się albuminurię, a u 2–8% — obecność jawnego białkomoczu [7]. U chorych na cukrzycę typu 2 albuminuria jest czynnikiem ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych [8]. Jest ona objawem uogólnionej dysfunkcji śródbłonna zwiększającym ryzyko powikłań naczyniowych.

Hiperglikemia poprzez aktywację kinazy białkowej C (PKC, *protein kinase C*) doprowadza do zwiększenia produkcji wolnych rodników tlenowych (OFR, *oxygen free radicals*) i działających proskurczowo prostanoidów. Dochodzi do rozwoju stresu oksydacyjnego, zmniejsza się biodostępność tlenku azotu (NO, *nitric oxide*) [9]. Aktywacji ulegają dodatkowe szlaki metaboliczne: szlak polioliowy i heksosaminowy. Uwalniane są cytokiny prozapalne oraz molekularne mediatory uszkodzenia śródbłonna naczyniowego, między innymi: interleukina 1 (IL-1), interleukina 2 (IL-2), czynnik martwicy nowotworów β (TNF- β), czynnik jądrowy kappa B (NF- κ B, *nuclear factor κ B*), naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF, *vascular-endothelial growth factor*), które są odpowiedzialne za rozwój przewlekłych powikłań cukrzycy [10, 11]. W warunkach hiperglikemii ulega zwiększeniu tworzenie macierzy pozakomórkowej, dochodzi do wzrostu ekspresji genów białek będących jej składnikami, takich jak kolagen, laminina i fibronektyna [12]. Zwiększa się głównie ekspresja mRNA dla kolagenu I i IV. Zmniejsza się natomiast aktywność metaloproteinaz odpowiedzialnych za degradację macierzy [13]. Duże stężenie glukozy wpływa na wzrost wydzielania przez komórki me-

zangium transformującego czynnika wzrostu (TGF- β , *transforming growth factor β*). Zwiększa on ekspresję mRNA i syntezę receptora GLUT1, przez który dochodzi do napływu glukozy do komórek nerkowych [14]. Hiperglikemia powoduje w większym stopniu wazodylatację tętniczki doprowadzającej niż tętniczki odprowadzającej kłębuszka nerkowego, co prowadzi do wzrostu ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego do wartości 45–55 mm Hg. Objętość kłębuszka zwiększa się o około 30%. Wyższe ciśnienie stymuluje syntezę oraz odkładanie w macierzy kolagenu I, III, IV, lamininy i fibronektyny. W efekcie doprowadza to do stwardnienia kłębuszków nerkowych [15, 16].

W nerkach jest również zlokalizowany miejscowy układ renina–angiotensyna. Hiperglikemia pobudza konwersję angiotensyny I (AI) do angiotensyny II (AII). Angiotensyna II wiąże się z receptorami w nerkach, stymulując uwalnianie w komórkach mezangium czynników wzrostowych, takich jak TGF- β i VEGF. Prowadzi to do zwiększenia przepuszczalności naczyń kłębuszka dla białek, zaburzeniu ulega selektywność błony filtracyjnej kłębuszka nerkowego. Sama AII jest również peptydem wzrostowym, nasila hipertrofię komórek nerkowych. Poprzez aktywację makrofagów i uwalnianie prozapalnych cytokin, cząsteczek adhezyjnych, NF- κ B, AII uczestniczy w procesie nerkowego włóknienia [17]. Do stwardnienia kłębuszka nerkowego doprowadza również TGF- β , aktywowany poprzez PKC, który pobudza syntezę macierzy pozakomórkowej [18].

Nasilona glikacja białek, do której dochodzi w wyniku przewlekłej hiperglikemii, doprowadza do modyfikacji tych cząsteczek. Powstawanie wiązań krzyżowych między cząsteczkami kolagenu wpływa na zmniejszenie degradacji białek w macierzy mezangium. Kumulacja końcowych produktów glikacji (AGE, *advanced glycation end-products*) w kłębuszkach i cewkach nerkowych doprowadza do rozrostu mezangium, pogrubienia błony podstawnej i w efekcie — do pojawienia się albuminurii oraz sklerotyzacji kłębuszków [19]. Końcowe produkty glikacji białek po związaniu z receptorami makrofagów kłębuszka stymulują syntezę czynnika martwicy nowotworów (TNF- α , *tumor necrosis factor α*), insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*) oraz płytkowego czynnika wzrostu (PDGF, *platelet-derived growth factor*). W wyniku tego — na skutek nadmiernego wytwarzania kolagenu IV i lamininy stymulowanego przez te cytokiny — dochodzi do przerostu kłębuszków nerkowych [15, 16, 20].

Komórki nerkowe do absorpcji glukozy nie wymagają bezwzględnej obecności insuliny. W ner-

kach więcej glukozy ulega przemianie pod wpływem reduktazy aldozowej do sorbitolu. Na szlaku przemian polioliowych dochodzi do obniżenia zawartości zredukowanego glutationu w komórkach oraz zmniejszenia stosunku NAD⁺/NADH w cytozolu. W następstwie tego zwiększa się w nerkach synteza diacylglicerolu, który jest aktywatorem PKC [21]. Kinaza białkowa C stymuluje ekspresję VEGF, zwiększającego przepuszczalność naczyń, stymulującego angiogenezę [22]. Czynniki te zwiększa również przepuszczalność błony podstawnej kłębuszków nerkowych, co sprzyja powstawaniu albuminurii. Za nasilenie białkomoczu jest również odpowiedzialny NF- κ B, aktywowany przez PKC, uczestniczący w procesach włóknienia [17, 23].

U znacznego odsetka chorych z białkomoczem stwierdza się podwyższone wartości ciśnienia tętniczego. W przypadku cukrzycy typu 2 nadciśnienie tętnicze może zarówno poprzedzać występowanie nefropatii, jak i jej towarzyszyć. Nadciśnienie tętnicze przyczynia się do zwiększenia ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego, wpływa na występowanie albuminurii, przyspiesza szkliwienie kłębuszków nerkowych, włóknienie śródmiąższu, co ostatecznie doprowadza do progresji nefropatii cukrzycowej. Jednocześnie obserwuje się zmniejszenie stopnia filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*).

Albuminuria jako marker uszkodzenia śródłonka naczyniowego

O albuminurii mówi się, gdy dobowa utrata albumin z moczem wynosi 30–300 mg/d. (20–200 mg/min) [24]. Albuminuria jest pierwszym laboratoryjnym objawem potwierdzającym uszkodzenie kłębuszka nerkowego i stanowi uznany marker uogólnionego uszkodzenia śródłonka naczyniowego. Obecność albuminurii wiąże się ze wzrostem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, które stanowią główną przyczyną przedwczesnych zgonów chorych na cukrzycę typu 2.

Niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju nefropatii cukrzycowej jest hiperfiltracja kłębuszkowa. Często już w momencie rozpoznania cukrzycy typu 2 stwierdza się u chorych wzrost GFR [25]. Zarówno hiperglikemia, jak i występująca u chorych na cukrzycę typu 2 hiperinsulinemia prowadzą do nadmiernej reabsorpcji sodu. Zwiększeniu ulega przestrzeń wodna pozakomórkowa, co przyczynia się do wzrostu GFR [26, 27]. Zawartość glikozaminoglikanów, a zwłaszcza siarczanu heparanu w błonie podstawnej, warunkuje jej prawidłową przepuszczalność. W cukrzycy dochodzi do zmniejszenia liczby

glikozaminoglikanów w kłębuszkach nerkowych. Hiperglikemia upośledza syntezę siarczanu heparanu w błonie podstawnej, powoduje nadmierną proliferację komórek, rozrost macierzy pozakomórkowej, przerost mezangium, a w konsekwencji — progresję nefropatii. Wskutek braku siarczanu heparanu błona podstawna traci ujemny ładunek, co umożliwia przechodzenie przez nią dodatnio naładowanych albumin [28]. W późniejszym okresie rozwoju nefropatii cukrzycowej dochodzi do zwiększenia w błonie podstawnej średnicy porów z 5,5 nm do 10–20 nm. Występujący początkowo wzrost ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego, utrata ujemnego ładunku oraz zwiększenie średnicy porów w błonie podstawnej przyczyniają się do zwiększonego wydalania albumin z moczem, a następnie do rozwoju białkomoczu [28].

U chorych na cukrzycę typu 2 cukrzycowa choroba nerek często zostaje rozpoznana zbyt późno. Obserwowana początkowo albuminuria, a następnie białkomocz ostatecznie prowadzą do obniżenia GFR i rozwoju krańcowej niewydolności nerek [15, 29].

Zależność między stężeniem cystatyny C a wielkością przesączania kłębuszkowego

Cystatyna C jest białkiem swobodnie filtrowanym przez kłębuszki nerkowe. Jej stężenie we krwi koreluje z GFR [30]. Jest ona czulszym wskaźnikiem czynności nerek niż stężenie kreatyniny czy obliczanie GFR ze wzoru Cockrofta-Gaulta [31, 32]. Cystatyna C stanowi dokładniejszy wskaźnik określający czynność nerek u chorych na cukrzycę.

Wraz z wiekiem postępuje stopniowe pogorszenie się funkcji nerek. Stosowane do oceny filtracji kłębuszkowej stężenie kreatyniny i jej klirens często dają nieadekwatne wyniki [33, 34]. Na stężenie cystatyny C nie wpływają płeć, masa ciała, wzrost, masa mięśniowa ani wiek. Pomiar cystatyny C jest używany jako marker wskaźnika filtracji kłębuszkowej i w tym zastosowaniu jest prostszy i dokładniejszy niż oznaczanie klirensu kreatyniny [35]. Wzrost stężenia cystatyny C w surowicy odpowiada niskiemu współczynnikowi przesączania kłębuszkowego. Oznaczanie tego parametru może mieć zastosowanie w rozpoznawaniu wczesnego stadium dysfunkcji nerek lub monitorowaniu ich funkcji w czasie [36, 37].

Wczesne stadium choroby nerek może przebiegać bezobjawowo. Stężenie kreatyniny i mocznika we krwi jest wówczas jeszcze prawidłowe, a oznaczony klirens kreatyniny może się okazać niewiarygodny. Wartości parametrów przemiany azotowej zaczynają gwałtownie rosnąć dopiero przy znacznej, około 50-procentowej utracie funkcji fil-

tracyjnej nerek [38]. Chorzy na cukrzycę typu 2 stanowią grupę zwiększonego ryzyka rozwoju przewlekłej choroby nerek. U wielu pacjentów w pierwszym okresie przewlekłej choroby nerek można obserwować wartości GFR utrzymujące się na prawidłowym poziomie [39]. Alternatywą jest wtedy oznaczenie parametru charakteryzującego się wysoką czułością, jakim jest cystatyna C [40]. Wskaźnik ten odzwierciedla zaawansowanie cukrzycowej choroby nerek.

Podwyższone stężenie cystatyny C we krwi stanowi czynnik ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych [39]. Przewlekła choroba nerek wiąże się ze zwiększoną aktywnością układu współczulnego, stresem oksydacyjnym, dysfunkcją śródbłonna, kalcyfikacją naczyń, wzrostem oporu naczyniowego [41]. W badaniach potwierdza się korelację między podwyższonym stężeniem cystatyny C a zwiększonym ryzykiem ogólnej śmiertelności, wzrostem częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpieniem zawału serca, a także z częstością udarów mózgu [42].

Celem przedstawionego badania było wykazanie zależności między stężeniem wczesnego wskaźnika dysfunkcji nerek cystatyny C a wielkością albuminurii i odsetkiem HbA_{1c} u chorych na cukrzycę typu 2.

Materiał i metody

Do badania włączono 68 chorych na cukrzycę typu 2 ze współistniejącą albuminurią. Byli to pacjenci hospitalizowani na Oddziale Diabetologii, Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego im. J. Śniadeckiego w Białymstoku oraz podopieczni Wojewódzkiej Poradni Diabetologicznej w Białymstoku.

Chorzy byli zróżnicowani pod względem płci, wieku oraz czasu trwania cukrzycy. Na podstawie stopnia wyrównania metabolicznego, wyrażonego odsetkiem HbA_{1c}, chorych podzielono na 2 grupy:

- I grupa — 29 chorych na cukrzycę typu 2 z HbA_{1c} $\geq 6,1\%$ do $\leq 6,5\%$, w tym 17 kobiet i 12 mężczyzn, w wieku 47–70 lat. Średni odsetek HbA_{1c} w grupie wyniósł 6,3%. Średni czas trwania cukrzycy — 5,3 roku. Inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE-I, *angiotensin convertase inhibitors*) leczono 21 chorych (72,4%);
- II grupa — 39 chorych na cukrzycę typu 2 z HbA_{1c} $> 6,5\%$ do $\leq 10,0\%$, w tym 19 kobiet i 20 mężczyzn, w wieku 36–70 lat. Średni odsetek HbA_{1c} w grupie wyniósł 7,54%. Średni czas trwania cukrzycy — 7,4 roku. Dwudziestu siedmiu chorych (69,2%) leczono ACE I.

Grupę kontrolną (K) tworzyło 21 chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, w tym 11 kobiet

i 10 mężczyzn, w wieku 26–62 lat, z albuminurią, bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej, ze średnim czasem trwania nadciśnienia tętniczego wynoszącym 6 lat. W terapii hipotensyjnej 57,1% badanych (n = 12) stosowało ACE-I.

Materiałem do oznaczania stężenia cystatyny C była krew żylna. Stężenie cystatyny C oznaczano metodą immunoenzymatyczną (ELISA). Do oznaczenia odsetka HbA_{1c} użyto metody immunoturbidymetrycznej.

Obecność albuminurii stwierdzano, uzyskując 2 dodatnie na 3 wykonane oznaczenia w dobowej zbiorce moczu w okresie 3–6 miesięcy. Albuminurię w moczu oznaczano metodą immunoturbidymetryczną.

Na podstawie dzienniczków samokontroli prowadzonych samodzielnie przez chorych na cukrzycę typu 2, z 3 ostatnich wartości glikemii na czczo oraz glikemii po 3 głównych posiłkach wyliczano odpowiednio średnie wartości glikemii dla każdego pacjenta [mg/dl].

Analiza statystyczna

W celu porównania rozkładu wartości oznaczanych poszczególnych parametrów między badanymi grupami — grupą I, grupą II i grupą K — zastosowano test Manna-Whitneya (p*). W oznaczaniu zależności między wartością albuminurii a pozostałymi parametrami wykorzystano współczynnik korelacji Spearmana (p**). Różnice przyjęto za istotne statystycznie przy p < 0,05.

Wyniki

W I grupie chorych na cukrzycę typu 2 z HbA_{1c} $\geq 6,1$ do $\leq 6,5\%$ i średnim odsetkiem HbA_{1c} równym 6,3% średnia glikemia wynosiła 116,69 mg/dl. W II grupie chorych na cukrzycę typu 2 z HbA_{1c} $> 6,5\%$ do $\leq 10,0\%$ i średnim odsetkiem HbA_{1c} równym 7,54% średnia glikemia była wyższa i wynosiła 145,19 mg/dl. Różnice między wartościami były istotne statystycznie (p < 0,001) (tab. 1).

Średnie wydalanie albumin z moczem w II grupie chorych na cukrzycę typu 2 z nieprawidłowym wyrównaniem metabolicznym wynosiło 89,56 mg/d. Nieco mniejszą wartość albuminurii wykazano u chorych na cukrzycę typu 2 w I grupie, z prawidłowym odsetkiem HbA_{1c}. Najniższe wydalanie albumin z moczem wykazano w grupie K u osób z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Różnice między wartościami w grupach badanych i w grupie kontrolnej nie były istotne statystycznie (tab. 2).

Średnie stężenie cystatyny C u chorych ze stwierdzoną albuminurią było najwyższe w II badanej grupie chorych na cukrzycę typu 2 z HbA_{1c} $> 6,5$

Tabela 1. Związek między odsetkiem HbA_{1c} i średnim stężeniem glukozy we krwi u chorych na cukrzycę typu 2 z albuminurią

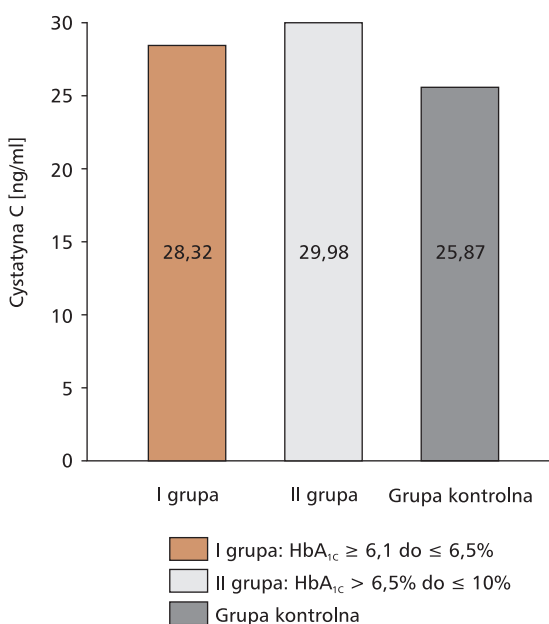
Grupa	X HbA _{1c} (%)	X glukoza [mg/dl]	Analiza statystyczna
I: (n = 29), HbA _{1c} ≥ 6,1 do ≤ 6,5%	6,3%	116,69	p* < 0,001
II: (n = 39), HbA _{1c} > 6,5 do ≤ 10,0%	7,54%	145,19	p* < 0,001

p* — test Manna-Whitneya

Tabela 2. Wartość albuminurii w badanych grupach chorych na cukrzycę typu 2 i w grupie kontrolnej

Grupa	X Albuminuria [mg/d.]	± SD	Analiza statystyczna
I: (n = 29), HbA _{1c} ≥ 6,1 do ≤ 6,5%	89,14	44,67	I v. II; p* < 0,906
II: (n = 39), HbA _{1c} > 6,5 do ≤ 10,0%	89,56	47,64	I v. K; p* < 0,930
K — kontrolna: (n = 21)	88,18	44,91	II v. K; p* < 0,920

p* — test Manna-Whitneya; SD (standard deviation) — odchylenie standardowe

**Rycina 1.** Stężenie cystatyny C odzwierciedlające czynność wydalniczą nerek u chorych z albuminurią w badanych grupach i w grupie kontrolnej

do ≤ 10,0% i wynosiło 29,98 ng/ml, w porównaniu z nieco niższym średnim stężeniem cystatyny C wynoszącym 28,32 ng/ml w I grupie chorych z HbA_{1c} ≥ 6,1 do ≤ 6,5% (ryc. 1). Najniższe średnie stężenie cystatyny C (25,87 ng/ml) stwierdzono w grupie kontrolnej. W II grupie chorych na cukrzycę typu 2 nieprawidłowo wyrównanych metabolicznie średnia wartość cystatyny C była znacznie wyższa, w porównaniu z grupą chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Mniejszą różnicę w średnim stęże-

niu cystatyny C stwierdzono między I grupą chorych na cukrzycę typu 2 z prawidłowym odsetkiem HbA_{1c} a grupą kontrolną. Różnice między uzyskanymi wartościami nie były jednak istotne statystycznie (tab. 3).

Wykazano dodatnią korelację między stężeniem cystatyny C a wielkością albuminurii w I grupie chorych na cukrzycę typu 2 z prawidłowym odsetkiem HbA_{1c} (p** = 0,005). Zależność ta nie potwierdziła się dla ocenianych parametrów w II badanej grupie chorych na cukrzycę typu 2 z HbA_{1c} > 6,5% do ≤ 10,0% oraz w grupie K chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym (ryc. 2).

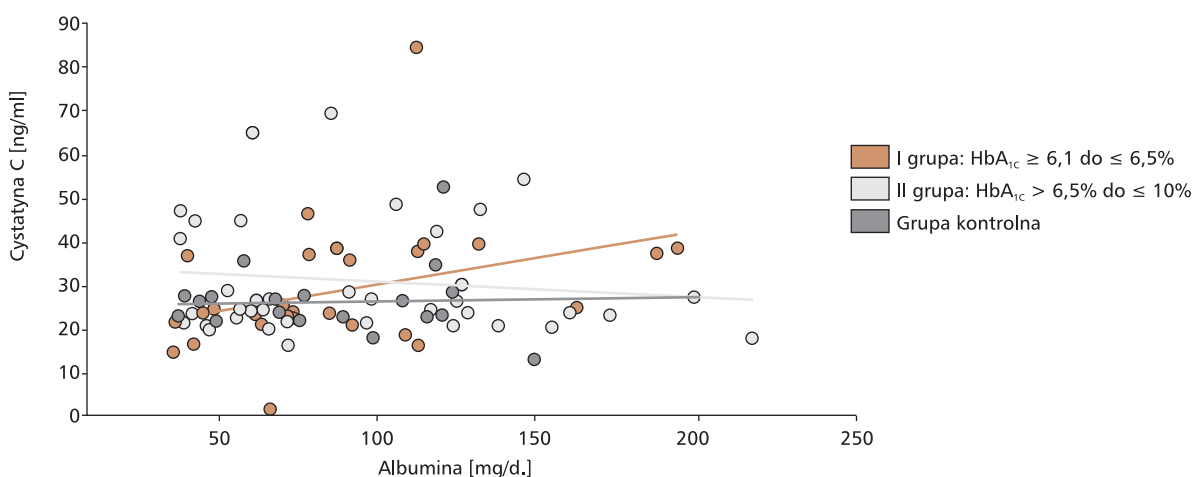
Dyskusja

U chorych na cukrzycę hiperglikemia — jako czynnik metaboliczny — predysponuje do występowania albuminurii. W badaniach udowadnia się związek stężenia glukozy we krwi oraz odsetka HbA_{1c} odzwierciedlającego wyrównanie metaboliczne chorych na cukrzycę z ryzykiem rozwoju albuminurii. Meigs i wsp. w przeprowadzonych badaniach wykazali, że u osób, które nie chorowały na cukrzycę, albuminuria występowała u 9,4% mężczyzn i u 13,4% kobiet, wiązała się ona z wyższymi wyjściowymi stężeniami glukozy oraz wyższymi wyliczonymi średnimi stężeniami glukozy [43]. Osoby z albuminurią miały istotnie statystycznie wyższe stężenie glukozy we krwi, w porównaniu z pacjentami z prawidłowym wydalaniem albumin z moczem. Średni odsetek HbA_{1c} był także wyższy u chorych z albuminurią (5,7%) i białkomoczem (6,8%) niż u osób, u których albuminuria się nie rozwinęła (5,4%). W okresie obserwacji

Tabela 3. Stężenie cystatyny C odzwierciedlające czynność wydalniczą nerek u chorych z albuminurią w badanych grupach i w grupie kontrolnej (ryc. 1)

Grupa	X Cystatyna C [ng/ml]	± SD	Analiza statystyczna
I: (n = 29), HbA _{1c} ≥ 6,1 do ≤ 6,5%	28,32	14,49	I v. II; p* < 0,410
II: (n = 39), HbA _{1c} > 6,5 do ≤ 10,0%	29,98	12,95	I v. K; p* < 0,914
K — kontrolna: (n = 21)	25,87	7,76	II v. K; p* < 0,642

p* — test Manna-Whitneya; SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe

**Rycina 2. Zależność między stężeniem cystatyny C a wielkością albuminurii w badanych grupach i w grupie kontrolnej**

(1971–1998) ostatecznie cukrzycę rozpoznano u 17,5% badanych. Rozwój cukrzycy był ściśle skorelowany z obecnością albuminurii. Albuminurię wykryto u 65% chorych na cukrzycę, a jedynie u 18,9% osób bez cukrzycy. Nawet niewielki wzrost stężenia glukozy we krwi na czczo, jak i nieznaczne zwiększenie odsetka HbA_{1c} przyczyniały się do podwyższenia ryzyka wystąpienia albuminurii [43].

W badaniach własnych wykazano, że wielkość wydalania albumin z moczem jest związana ze stopniem wyrównania cukrzycy, które odzwierciedla odsetek HbA_{1c}. W celu zróżnicowania metabolicznego chorych na cukrzycę typu 2 podzielono na 2 grupy. Grupę I stanowili chorzy z prawidłowym odsetkiem hemoglobiny glikowanej (≥ 6,1% do ≤ 6,5%), a grupę II — osoby z wyższym odsetkiem HbA_{1c} (> 6,5% do ≤ 10,0%). Potwierdzono istotny związek zarówno średniego stężenia glukozy na czczo ($p < 0,001$), jak i średniego stężenia glukozy po posiłku ($p < 0,001$) z wartościami HbA_{1c} w wyznaczonych przedziałach. Oceniając albuminurię, najwyższe wydalanie albumin z moczem stwierdzo-

no w II grupie chorych z HbA_{1c} > 6,5%, u których również zarówno średnie stężenie glukozy na czczo, jak i glikemii poposiłkowej było największe. Nieco mniejsze wydalanie albumin z moczem mieli chorzy z I grupy, z prawidłowym wyrównaniem metabolicznym, niższymi wartościami glikemii, a najniższe — osoby z grupy kontrolnej, z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Jednak różnice między wartościami albuminurii w badanych grupach i w grupie kontrolnej nie były istotne statystycznie. Nie potwierdzono też korelacji między odsetkiem HbA_{1c}, średnim stężeniem glukozy na czczo oraz glikemii poposiłkowej a wielkością albuminurii. Brak znamienności statystycznej między wielkością albuminurii w badanych grupach chorych prawdopodobnie można tłumaczyć wysokim odsetkiem stosowanej terapii ACE-I (I grupa — 72,4%; II grupa — 69,2%; K — 57,1%), która wpływa na zmniejszenie wydalania albumin z moczem. Badanie dotyczyło też mniejszej liczby chorych w porównaniu z cytowanym wcześniej badaniem Meigs i wsp., którzy objęli obserwacją 2829 osób [43]. Wyniki badań wła-

snych sugerują wpływ wyższego odsetka HbA_{1c}, związanego z gorszym wyrównaniem metabolicznym, a także z większym średnim stężeniem glukozy we krwi na wielkość wydalania albumin z moczem.

Podobnie jak w uzyskanych wynikach badań własnych, Tanaka i wsp. u chorych na cukrzycę typu 2 potwierdzili wpływ kontroli glikemii na rozwój albuminurii [44]. W trakcie 6-letniej obserwacji u chorych z albuminurią stwierdzono istotnie wyższy średni odsetek HbA_{1c} (9,0%), w porównaniu z badaną grupą z normoalbuminurią, w której średnia wartość HbA_{1c} wynosiła 8,1%. Nie potwierdzono natomiast istotnych różnic, oceniając wpływ średnich wartości ciśnienia tętniczego na wydalanie albumin z moczem w zależności od wyrównania metabolicznego chorych. Wyższe średnie wartości ciśnienia tętniczego mieli chorzy na cukrzycę typu 2 z białkomoczem, w porównaniu z chorymi z albuminurią (106 ± 5 mm Hg v. 95 ± 6 mm Hg), mimo braku znaczących różnic między odsetkiem HbA_{1c} w tych grupach [44].

Albuminuria jest wczesnym wskaźnikiem prognostycznym rozwoju nefropatii cukrzycowej. Częste współistnienie nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę typu 2 przyczynia się do progresji cukrzycowej choroby nerek. W badaniach Tanaka i wsp. potwierdzono jednak, że na rozwój albuminurii większy wpływ ma odsetek HbA_{1c}, który odzwierciedla wyrównanie metaboliczne chorych [44]. W przeprowadzonych badaniach wykazano, że wydalanie albumin z moczem u chorych na cukrzycę typu 2 zależy od wartości HbA_{1c}, bowiem było ono najwyższe w grupie chorych z nieprawidłowym wyrównaniem metabolicznym.

Jungmann i wsp. przebadali 234 chorych na cukrzycę typu 2 w średnim wieku około 64 lat; u 27% stwierdzili występowanie albuminurii [45]. Podobnie jak w badaniach własnych, również we wcześniejszej przytoczonych nie potwierdzono istotnej zależności między wydalaniem albumin z moczem a odsetkiem HbA_{1c}. Natomiast istotną statystycznie zależność między rozpatrywanymi parametrami Jungmann i wsp. wykazali w grupie chorych na cukrzycę typu 1 ze średnią wieku około 39 lat [45].

Wyniki zaprezentowanych badań są zgodne również z rezultatami uzyskanymi przez Adetunji i wsp., gdzie u 83% chorych na cukrzycę typu 2 z HbA_{1c} < 7,0% potwierdzono albuminurię, jednak nie stwierdzono istotnej korelacji z odsetkiem hemoglobiny glikowanej. Znaczący wpływ na występowanie albuminurii w tym badaniu miały wiek chorych i czas trwania cukrzycy > 5 lat [46]. Podobne wyniki uzyskano w badaniach własnych, ponieważ największe wydalanie albumin z moczem stwierdzo-

no w II grupie pacjentów z HbA_{1c} > 6,5% oraz z dłuższym średnim czasem trwania cukrzycy, w porównaniu z I grupą chorych (7,4 v. 5,3 roku).

Wyniki uzyskane przez autorów niniejszej pracy są zgodne z rezultatami badań Al-Salman i wsp., którzy wykazali, że na wzrost wydalania albumin z moczem znacząco wpływał wysoki odsetek HbA_{1c}, dłuższy wywiad cukrzycy typu 2 oraz dodatkowo wiek chorych (> 65. rż.) [47].

W pracy własnej dokonano również oceny czynności nerek za pomocą cystatyny C, która jest dokładniejszym wskaźnikiem niż powszechnie oceniana kreatynina [48]. Już w 1985 roku Grubb i wsp. wykazali korelację stężenia cystatyny C we krwi z filtracją kłębuszkową [49]. Także Mussap i wsp. potwierdzają większe znaczenie cystatyny C jako bardziej dokładnego wskaźnika niż kreatynina do oceny GFR u chorych na cukrzycę typu 2 [30]. Kazama i wsp. podkreślają rolę cystatyny C w rozpoznaniu wczesnych etapów dysfunkcji nerek [50]. Dokonując oznaczenia stężenia cystatyny C, w bardziej wiarygodny sposób można określić filtrację kłębuszkową oraz podjąć kroki prewencyjne w celu poprawy funkcji wydalniczej nerek [51].

W badaniach przeprowadzonych przez autorów niniejszej pracy podjęto więc próbę wyjaśnienia zależności między stężeniem cystatyny C jako wskaźnika czynności nerek a wielkością albuminurii u chorych na cukrzycę typu 2 ze zróżnicowanym wyrównaniem metabolicznym.

W grupach badanych przez autorów niniejszej pracy najwyższe średnie stężenie cystatyny C (29,98 ng/ml) stwierdzono u chorych na cukrzycę typu 2 z odsetkiem HbA_{1c} > 6,5%, w porównaniu z nieco niższym jej stężeniem (28,32 ng/ml) w grupie osób z prawidłowym wyrównaniem metabolicznym. Najniższe średnie stężenie cystatyny C (25,87 ng/ml) mieli chorzy z grupy kontrolnej. Na uwagę zasługuje fakt, że średnie stężenie cystatyny C w grupie pacjentów z cukrzycą typu 2, z gorszą kontrolą choroby, było znacznie wyższe w porównaniu z grupą kontrolną osób z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Różnice między uzyskanymi wartościami nie były istotne statystycznie. Wykazano jednak dodatnią korelację między stężeniem cystatyny C a wielkością albuminurii w grupie chorych na cukrzycę typu 2 z prawidłowym odsetkiem HbA_{1c}, z krótszym, około 5-letnim wywiadem chorobowym (p = 0,005). Zależności tej nie potwierdzono, oceniając powyższe parametry w grupie chorych na cukrzycę typu 2 z gorszym wyrównaniem metabolicznym, z dłuższym, ponad 7-letnim wywiadem cukrzycy oraz w grupie kontrolnej. Wyniki badań przedstawionych w niniejszej pracy sugerują, że cystatyna C jest bar-

dziej czułym parametrem określającym zależność między albuminurią u chorych z krótszym, około 5-letnim wywiadem cukrzycy typu 2.

Podobne wyniki uzyskali Walczak i wsp., którzy potwierdzili rolę cystatyny C jako obiecującego markera oceniającego funkcję nerek we wczesnych stadiach cukrzycowej choroby nerek, kiedy jeszcze wartość GFR jest prawidłowa lub stwierdza się hiperfiltrację kłębuszkową [52]. Wykazali oni dodatnią korelację między stężeniem cystatyny C a odsetkiem HbA_{1c} u badanych chorych na cukrzycę typu 2 trwającą 5 lat lub krócej, czego nie potwierdzono u pacjentów z dłuższym wywiadem chorobowym [52].

Również Dudar i wsp. u chorych na cukrzycę typu 2 wykazali, że wyższe stężenia cystatyny C mieli pacjenci z niższym odsetkiem HbA_{1c} 5,5–10,0%, w porównaniu z osobami z HbA_{1c} > 10,0–12,0%, gdzie stężenie cystatyny C nie różniło się istotnie od grupy kontrolnej, którą stanowiły osoby zdrowe [53]. Wyniki te interpretowano wyższą średnią wieku w grupach z lepszym wyrównaniem metabolicznym, co mogło odzwierciedlać spadek wydolności narządowej u starszych osób [53].

Także w badaniach Piwowara i wsp. potwierdzono znacznie wyższe stężenie cystatyny C we krwi u chorych na cukrzycę typu 2 ze współistniejącą albuminurią, w porównaniu z osobami z normoalbuminurią [54]. W 82% oznaczone przez nich stężenie cystatyny C okazało się czułym testem pokrywającym się z występowaniem albuminurii [54]. Badacze nie wykazali jednak korelacji między stężeniem cystatyny C a odsetkiem HbA_{1c}. Zarówno wyniki badań Piwowara i wsp., jak i przedstawionych badań własnych, w których stwierdzono dodatnią korelację między stężeniem cystatyny C a wielkością albuminurii w grupie chorych z prawidłowym odsetkiem HbA_{1c} ($p = 0,005$), potwierdzają fakt, że cystatyna C może być używana do wykrywania wczesnych stadiów nefropatii cukrzycowej [54].

Zwiększone wydalanie albumin z moczem u chorych na cukrzycę typu 2 stanowi wczesny etap rozwoju nefropatii i jest predyktorem chorób układu sercowo-naczyniowego. Chan i wsp. w swoich badaniach potwierdzili wzrost relatywnego ryzyka śmiertelności z przyczyn kardiologicznych u 7,2% badanych chorych na cukrzycę typu 2 ze współistniejącą albuminurią i jawnym białkomoczem [55].

Albuminuria jest wczesnym laboratoryjnym objawem dysfunkcji nerek, prowadzącym do rozwoju przewlekłej choroby tych narządów. Wraz ze wzrostem wydalania albumin z moczem wzrasta śmiertelność wśród chorych na cukrzycę. Wskaźnik ten

jest czynnikiem ryzyka rozwoju powikłań mikro- i makronaczyniowych cukrzycy. Wczesna diagnostyka, której celem jest dokładne określenie czynności filtracyjnej nerek poprzez oznaczenie czułego wskaźnika, jakim jest cystatyna C, rozpoznanie albuminurii, daje podstawę do zastosowania wcześniej odpowiedniego leczenia zmniejszającego ryzyko rozwoju cukrzycowej choroby nerek [56].

W badaniach udowodniono zatem, jak ważne jest rozpoznanie dysfunkcji nerek już na wczesnym etapie, do czego może posłużyć oznaczenie stężenia cystatyny C, co pozwoli na zastosowanie odpowiedniej terapii mającej na celu zahamowanie postępu cukrzycowej choroby nerek.

Wnioski

1. Dodatnia korelacja między stężeniem cystatyny C a wielkością albuminurii u chorych na cukrzycę typu 2 z prawidłowym odsetkiem HbA_{1c}, z około 5-letnim wywiadem chorobowym potwierdza wysoką czułość tego wskaźnika już w początkowych stadiach rozpoczynającej się dysfunkcji nerek.
2. U chorych na cukrzycę typu 2 nie stwierdzono istotnej zależności pomiędzy stężeniem glukozy we krwi, odsetkiem HbA_{1c} a wydalaniem albumin z moczem.

PIŚMIENNICTWO

1. Zimmet P. Globalization, coca-colonization and the chronic disease epidemic: can the doomsday scenerio be averted? *J. Intern. Med.* 2000; 247: 301–310.
2. Araki S.I., Haneda M., Koya D., Kashiwagi A., Uzu T., Kikkawa R. Clinical impact of reducing microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2008; 82: 54–58.
3. Caramori M.L., Fioretto P., Mauer M. The reed for elary predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? *Diabetes* 2000; 49: 1399–1408.
4. Kikkawa R., Koda Y., Haneda M. Nephropathy in type II diabetes — epidemiological issues as veived from Japan. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 2743–2745.
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
6. Shichiri M., Kishikawa H., Ohkubo Y., Wake N. Long-term results of the Kumamoto study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23: 21–29.
7. Parving H.H., Mauer M., Ritz E. Diabetic nephropathy. W: Brenner B.M. (red.). *Brenner and rector's the kidney*. Philadelphia 2004; 1777–1818.
8. EURODIAB Complications Study Group. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1994; 37: 278–285.
9. Bohlen H.G. Mechanisms for early microvascular injury in obesity and type 2 diabetes. *Curr. Hypertens. Rep.* 2004; 6: 60–65.
10. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005; 54: 1615–1625.

11. Zimmerman B.R. Postprandial hyperglycemia: Implications for practice. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88: 32–36.
12. Jackle-Meyer I., Szukics B., Neubauer K. Extracellular matrix proteins as early marker in diabetic nephropathy. *Eur. J. Clin. Chem. Biochem.* 1995; 33: 211–219.
13. McLennan S.V., Mortell S.K.Y., Cyle D. K. Effect of mesangium glycation on matrix metalloproteinase activities: possible role in diabetic nephropathy. *Diabetes*; 2002; 51: 2612–2618.
14. Reeves W.B., Anohedi T.E. Transforming growth factor beta contributes to progressive diabetic nephropathy. *Proc. Neth. Acad. Sci. USA* 2000; 97: 7667–7669.
15. Czekalski S. Nefropatia cukrzycowa. W: Książek A., Rutkowski B. (red.). *Nefrologia. Czelej, Lublin* 2004; 346–371.
16. Grzeszczak W. Nefropatia cukrzycowa. *Via Medica, Gdańsk* 2003.
17. Mezzano S., Droguett M., Burgos M.E. Overexpression of chemokines, fibrogenic cytokines, and myofibroblasts in human membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2000; 57: 147–158.
18. Van Det N.F., Verhagen N.A., Tamsma J.T. Regulation in glomerular epithelial cell production of fibronectin of transforming growth factor-beta by high glucose, not by angiotensin II. *Diabetes* 1997; 46: 834–840.
19. Imai N., Nosli S., Suzuki Y., Korasawa M. Histological localization of advanced glycosylation and products in the progression of diabetic nephropathy. *Nephron* 1997; 76: 153–160.
20. Tatoń J. Zmiany narządu moczowego w cukrzycy. W: Tatoń J. (red.). *Powikłania cukrzycy. PZWL, Warszawa* 1995; 92–154.
21. Way K.J., Katai N., King G.L. Protein kinase C and the development of diabetic vascular complications. *Diabet. Med.* 2001; 18: 945–959.
22. Vasavada N., Agarwal R. Role of oxidative stress in diabetic nephropathy. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2005; 12: 146–154.
23. Toyota M., Suzuki D., Honma M. High expression of PKC-MAPK pathway mRNA correlates with glomerular lesion in human diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2004; 66: 1107–1114.
24. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2010. *Diabet. Prakt.* 2010; 11: 1–47.
25. Vora J.P., Dolmen J., Dean J. D. Renal hemodynamics in newly presenting non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int.* 1992; 41: 829–835.
26. Bilo H.J.G., Ter Wee P.M., Gans R.O.B. Pathogenesis of diabetic nephropathy: haemodynamic alterations. W: Hasslacher C. (red.). *Diabetic nephropathy. John Wiley & Sons, New York* 2001; 59–70.
27. Vallon V., Richter K., Blantz R.C. Glomerular hyperfiltration in experimental diabetes mellitus: potential role of tubular reabsorption. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10: 2569–2576.
28. Grzeszczak W. Cukrzycowa choroba nerek. W: Sieradzki J. (red.). *Cukrzyca. Tom 2. Via Medica, Gdańsk* 2006; 744–824.
29. Mogensen C.E., Christensen C.K., Vittingus E. The stages in diabetic renal disease with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983; 28: 6–11.
30. Mussap M., Dalla Vestra M., Fioretto P. i wsp. Cystatin C is more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney Int.* 2002; 61: 1453–1461.
31. Cortes-Sanabria L., Martinem-Ramirez H.R., Hernandez J.L., Rojas-Campos E., Canales-Munoz J.L., Cueto-Manzano A.M. Utility of the dipstick micraltest II [trademark] in the screening of microalbuminuria of diabetes mellitus type 2 and essential hypertension. *Rev. Invest. Clin.* 2006; 58: 190–197.
32. Harget-Rosenthal S., Bokenkamp A., Hofmann W. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clin. Biochem.* 2007; 40: 153.
33. Gryglewski B., Skalska A., Pawlik T., Grodzicki T. Stężenie cystatyny C a ultrasonograficzny obraz nerek u osób w starszym wieku. *Gerontol. Pol.* 2006; 14: 140–143.
34. Roos J.F., Doust J., Tett S.E., Kirkpatrick C.M. 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.
35. Zahran A., El-Husseini A., Shoker A. Can cystatin C replace creatinine to estimate glomerular filtration rate? A literature review. *Am. J. Nephrol.* 2007; 2: 197–205.
36. Kozłowska K., Wysocka J., Janicka K. Diagnostic usefulness of cystatin C. *Przegl. Lek.* 2001; 58: 524.
37. Randers E., Erlandsen E.J., Pedersen O.L., Hasling C., Danielson 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.
38. O'Hare A.M., Bertenthal D., Covinsky K.E. i wsp. Mortality risk stratification in chronic kidney disease: one size for all ages? *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 846–853.
39. Myśliwiec M., Pasiński T., Imiela J. *Kardioneurologia. Medical Tribune Polska, Warszawa* 2006.
40. Piwowar A., Warwas M. Cystatin C as a marker of glomerular filtration rate. *Postępy. Hig. Med. Dośw.* 2001; 55: 687.
41. Imiela J. Wybrane zagadnienia kardiologiczne u chorych z przewlekłą chorobą nerek w wieku podeszłym. W: Steciwko A., Masztalerz-Migas A. (red.). *Wybrane zagadnienia z praktyki lekarza rodzinnego. Tom 10. Kardiologia, nefrologia, diabetologia, gastroenterologia, pediatria, psychiatria, okulistyka. Wydawnictwo Continuo, Wrocław* 2007; 26.
42. Shlipak M.G., Katz R., Sarnak M.J. i wsp. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann. Intern. Med.* 2006; 145: 237–246.
43. Meigs J.B., Nathan D.M., D'Agostino R.B., Wilson P.W.F. Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk. *The Framingham Offspring Study. Diabetes Care* 2002; 25: 1845–1850.
44. Tanaka Y., Atsumi Y., Matsuoka K., Onuma T., Tohijima T., Kawamori R. Role of glycemic control and blood pressure in the development and progression of nephropathy in elderly Japanese NIDDM patients. *Diabetes Care* 1998; 21: 116–20.
45. Jungmann E., Carlberg C., Schallmayer M., Schumm-Dreager P.M. Urinary albumin excretion by patients with type 2 diabetes mellitus. Effect of blood pressure and metabolic regulation. *Med. Klin. (Munich)* 1995; 90: 383–389.
46. Adetunji O.R., Adeleye J.O., Agada N.O., Salako B.L. Microalbuminuria and clinical correlates in black African patients with type 2 diabetes. *West Afr. J. Med.* 2006; 25: 279–283.
47. Al-Salman R.A., Al-Basri H.A., Al-Sayyad A.S., Hearnshaw H.M. Prevalence and risk factors of albuminuria in type 2 diabetes in Bahrain. *J. Endocrinol. Invest.* 2009; 32: 746–51.
48. Rule A.D., Larson T.S., Bergstralh E.J., Slezak J.M., Jacobsen S.J., Cosio F.G. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann. Intern. Med.* 2004; 141: 929–937.
49. Grubb A., Simonsen O., Sturfelt G. i wsp. Serum concentration of cystatin C, factor D and beta 2-mikroglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Med. Scand.* 1985; 218: 499–503.
50. Kazama J.J., Kutsuwada K., Ataka K., Maruyama H., Gejyo F. Serum cystatin C reliably detects renal dysfunction in patients with various renal diseases. *Nephron.* 2002; 91: 13–20.
51. Imiela J., Lewandowicz J. Cystatyna C w diagnostyce przewlekłej choroby nerek. *Nephrol. Dial. Pol.* 2007; 11: 126–132.
52. Walczak K., Rośniak-Bąk K., Paradowski M., Moczulski D. Cystatin C as a marker of renal function in diabetic kidney disease. *Diabetol. Dośw. Klin.* 2009; 9: 69–72.
53. Dudar A.M., Kemonia H., Dymicka-Piekarska V., Matowicka-Karna J., Szeremeta M., Jakubowska I. Cystatyna C w cukrzycy typu 2. *Nephrol. Dial. Pol.* 2007; 11: 176–180.
54. Piwowar A., Knapik-Kordecka M., Warwas M. Plasma cystatin C concentration in non-insulin-dependent diabetes mellitus: relation with nephropathy. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 1999; 47: 327–31.
55. Chan J.C., Cheung C.K., Cheung M.Y., Swaminathan R., Critchley J.A., Cockram C.S. Abnormal albuminuria as a predictor of mortality and renal impairment in Chinese patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1995; 18: 1013–1016.
56. Safaei H., Amini M. Incidence of microalbuminuria and associated risk factors in type 2 diabetes mellitus. *Iran. J. Diabetes Lipid. Disorders* 2006; 5: 51–58.