



VIA MEDICA

www.fn.viamedica.pl

Łukasz Czyżewski<sup>1</sup>, Emilia Ciach<sup>2</sup>, Janusz Wyzgał<sup>1</sup><sup>1</sup>Zakład Pielęgniarstwa Nefrologicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego<sup>2</sup>Analityka Medyczna, Wydział Farmaceutyczny Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

# Cystatyna C jako marker uszkodzenia nerek u pacjentów z cukrzycą

## Cystatin C as a marker of kidney disease in patients with diabetes

### ABSTRACT

Diabetic kidney disease, representing one of the forms of chronic kidney disease (CKD), is an important and constantly growing clinical and diagnostic problem. One of the commonly used markers of diabetic nephropathy is albuminuria. A classification of diabetic kidney disease has been developed and based on that marker. However, constant and fixed albuminuria occurs only in the third stage of diabetic complications. In many studies, conducted so far, the effectiveness of determining the concentration of cystatin C in serum

as a marker of glomerular filtration rate in patients with diabetes has been demonstrated. It has been shown that it is an indicator of a higher sensitivity and specificity compared with serum creatinine and calculated creatinine clearance of daily urine collection, Cockcroft-Gault formulas and MDRD (modified diet of renal disease). Particular diagnostic role of cystatin C was confirmed in detecting early stages of diabetic nephropathy, in patients both with type 2 and 1 diabetes.

**Forum Nefrologiczne 2011, vol. 4, no 4, 389–393**

**Key words: cystatin C, glomerular filtration, mikroalbuminuria, diabetic kidney disease**

### WSTĘP

Cukrzycowa choroba nerek stanowi jedną z postaci przewlekłej choroby nerek, której pierwotną przyczyną jest cukrzyca, zarówno typu 1, jak i typu 2 [1]. Patologia ta jest ogromnym i wciąż narastającym problemem klinicznym i epidemiologicznym [2, 3]. Liczba chorych wymagających leczenia nerkozastępczego z powodu rozwoju nefropatii cukrzycowej nieustannie się zwiększa. W Polsce cukrzycowa choroba nerek jest najczęstszą przyczyną rozwoju schyłkowej choroby nerek. Pacjenci z rozpoznaną nefropatią cukrzycową stanowili największy odsetek (25,3%) wśród osób nowo zakwalifikowanych w 2007 roku do leczenia dializacyjnego [2, 4]. Potwierdzono, że cukrzycowa choroba nerek ujawnia się u 30–35% chorych na cukrzycę. Bardziej niepokojące jest to, że aż u około 20–30% pacjentów w momen-

cie rozpoznania cukrzycy typu 2 diagnozuje się jednocześnie przewlekłą chorobę nerek, nawet w 3. zaawansowanym stadium [5, 6]. Śmiertelność wśród chorych obarczonych cukrzycą i leczonych dializą jest również istotnie wyższa w porównaniu z pacjentami z innymi chorobami nerek [2]. Jednym z powszechnie stosowanych markerów nefropatii cukrzycowej jest albuminuria. Na jej podstawie została opracowana klasyfikacja cukrzycowej choroby nerek. Jednak, jak wykazały badania, szczególnie wśród pacjentów z cukrzycą typu 1, stała i utrwalona albuminuria występuje dopiero w 3. stadium powikłań cukrzycy. Na etapach wcześniejszych wydalanie albuminy z moczem mieści się najczęściej w granicach normy. Podobne wnioski dotyczyły wartości współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*), jako wskaźnika zdolności filtracyjnej kłębuszków nerkowych [7].

### Adres do korespondencji:

mgr Łukasz Czyżewski  
Zakład Pielęgniarstwa Nefrologicznego  
Wydział Nauki o Zdrowiu  
Kampus Lindleya  
ul. Oczki 8, 02–007 Warszawa  
tel.: 696 457 655  
tel.: (22) 502 12 57  
faks: (22) 502 12 57  
e-mail: czyzewski\_lukasz@wp.pl

Monitorowanie funkcji nerek u osób chorych na cukrzycę jest jednym z nadrzędnych elementów właściwego działania terapeutycznego wśród tych pacjentów. Należy podkreślić, że oprócz leczenia i zapobiegania dalszemu rozwojowi nefropatii cukrzycowej równie istotne jest jej wczesne rozpoznanie oraz jak najwcześniejsze włączenie do terapii leczenia nefroprotekcynowego, umożliwiającego zmniejszenie dalszej progresji choroby, a nawet jej zatrzymanie [1, 6].

### **CYSTATYNA C JAKO WSKAŹNIK FILTRACJI KŁĘBUSZKOWEJ**

Alternatywnym sposobem oceny funkcji nerek jest zastosowanie cystatyny C jako markera filtracji kłębuszkowej. Cystatyna C jest białkiem należącym do grupy inhibitorów proteaz cysteinowych wytwarzanym przede wszystkim przez komórki jądrzaste organizmu człowieka. **Stężenie cystatyny C w surowicy nie zależy od płci, wieku, ani od wielkości masy mięśniowej, jedynie od wielkości GFR.** Dzięki niskiej masie cząsteczkowej (13,3 kDa) i wysokiemu punktowi izoelektrycznemu łatwo ulega przesączaniu kłębuszkowemu [8].

Powstało dotychczas wiele prac potwierdzających skuteczność oznaczania cystatyny C, jako GFR, wśród pacjentów chorych na cukrzycę. Wyniki badania Harmoinena i wsp., przeprowadzonego wśród 47 chorych na cukrzycę typu 2, wykazały, że **cystatyna C jest markerem o wyższej czułości i specyficzności w porównaniu ze stężeniem kreatyniny w osoczu i klirensiem kreatyniny wyliczonym z dobowej zbiórki moczu.** Szczególnie dotyczyło to pacjentów z prawidłową bądź niewiele obniżoną wartością GFR. Współczynniki korelacji w odniesieniu do metody referencyjnej, jaką był klirens kwasu etylenodwuaminocetooctowego znakowanego izopem chromu  $^{51}\text{Cr}$  ( $^{51}\text{Cr}$ -EDTA,  $^{51}\text{Cr}$  ethylenediaminetetraacetic acid), wynosiły odpowiednio dla: klirensu kreatyniny  $r = 0,411$ , stężenia kreatyniny w osoczu  $r = 0,556$ , a dla stężenia cystatyny C —  $0,774$  [9]. Hoek i wsp. w swoich badaniach wykazali również wysoką korelację stężenia cystatyny C z GFR, oznaczonym tym razem za pomocą klirensu jotalaminianu. Autorzy podkreślili szczególną rolę cystatyny C w monitorowaniu zmian GFR w czasie progresji cukrzycy. Wykazali, że w wyniku stopniowego uszkodzenia kłębuszków nerkowych jej stężenie w osoczu rośnie znacznie szybciej niż stężenie kreatyniny. W badaniu metoda oparta na oznaczaniu

omawianej substancji okazała się dokładniejsza niż wyliczenie GFR z wykorzystaniem formuły Cockcrofta-Gaulta (zmiennoscć analityczna metody wynosiła  $3,1 \pm 2,51\%$ ). Badacze dodatkowo potwierdzili wcześniejsze doniesienia, że cystatyna C jest czulszym markerem w diagnozowaniu początkowych etapów nefropatii cukrzycowej. Zwrócili również uwagę, że wykorzystanie stężenia kreatyniny w ocenie GFR u pacjentów może być obciążone błędem związanym z otyłością, która bardzo często występuje u osób chorych na cukrzycę typu 2 [10].

### **ROLA CYSTATYNY C W DIAGNOZOWANIU NEFROPATII CUKRZYCOWEJ**

Hipotezę, że stężenie cystatyny C jest wiarygodniejszą metodą w ocenie przesączania kłębuszkowego niż stężenie kreatyniny, potwierdzili także Buyschaert i wsp. Jego analiza dotyczyła pacjentów chorych na cukrzycę typu 1 i 2 o szerokiej rozbieżności wartości GFR: od 16 do 244 ml/min [11]. Do podobnych wniosków doszła grupa włoskich badaczy, która objęła swą analizą 125 pacjentów chorych na cukrzycę insulinozależną i 163 chorych na cukrzycę typu 2. Potwierdzili oni znacznie wyższą korelację oznaczeń stężenia cystatyny C z metodą referencyjną — klirensiem joheksolu ( $r = 0,857$ ) w porównaniu ze stężeniem kreatyniny w osoczu ( $r = 0,772$ ), wzorem Cockcrofta-Gaulta ( $r = 0,750$ ) i formułą MDRD ( $r = 0,806$ ). Autorzy uznali także, że cystatyna C jest markerem o wyższej czułości i swoistości w ocenie filtracji kłębuszkowej u chorych na cukrzycę, zarówno z prawidłową wartością GFR ( $> 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), jak i nieznacznie obniżoną ( $> 75$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Ponadto, w dużej grupie pacjentów z wysokim GFR, powyżej 120 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, wykazano znacznie zmniejszone stężenie cystatyny C. Autorzy zasugerowali zatem, że **niskie stężenie cystatyny C w surowicy może być przydatnym markerem hiperfiltracji, często towarzyszącym początkowym etapom nefropatii cukrzycowej** [12].

### **CYSTATYNA C JAKO MARKER USZKODZENIA NEREK W CUKRZYCY TYPU 1**

W niektórych badaniach analizie poddawano grupy pacjentów, które składały się tylko z chorych na cukrzycę typu 1. Tan i wsp., badając 29 pacjentów, potwierdzili, że cystatyna C jest obiecującym markerem do diagnostyki dysfunkcji nerek wśród chorych na cukrzycę insulinozależną. Ich analiza wykazała wyższą

▶▶ Cystatyna C jest markerem o wyższej czułości i specyficzności w porównaniu ze stężeniem kreatyniny w osoczu i klirensiem kreatyniny wyliczonym z dobowej zbiórki moczu ◀◀

korelację stężenia cystatyna C z klirensiem oznaczanym metodą referencyjną w porównaniu z klirensiem kreatyniny, stężeniem kreatyniny w osoczu i formułą Cockcrofta-Gaulta. Omawiany marker charakteryzował się również większą dokładnością w ocenie zmian GFR niż metody oparte na stężeniu kreatyniny [13]. Podobne wnioski ze swoich badań nad grupą 46 pacjentów w odniesieniu do cukrzycy typu 1 wysunili także Buyschaert i wsp. [14].

Użyteczność oznaczania cystatyny C stwierdzono również wśród populacji dzieci i młodzieży ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 1. Badaniem zostało objętych 130 pacjentów w wieku 7–20,8 roku z Poradni Cukrzycowej II Kliniki Chorób Dzieci w Białymstoku. Wykazano, że stężenie cystatyny C rośnie wraz z progresją choroby; dodatkowo jest ono znacznie wyższe u pacjentów chorych na cukrzycę niewyrównaną i rozwijającą się w wyniku tego mikroangiopatii. Średnia wartość GFR w grupie badanej wyliczona z klirensu endogennej kreatyniny nie różniła się w porównaniu z grupą kontrolną dzieci zdrowych, natomiast obliczona na podstawie wzoru Tana (wykorzystującego stężenie cystatyny C) wielkość przesączania kłębuszkowego była znacznie wyższa u dzieci chorych; stanowiło to różnicę istotną statystycznie [15].

### **CYSTATYNA C JAKO MARKER USZKODZENIA NEREK W CUKRZYCY TYPU 2**

Cystatyna C okazała się również wskaźnikiem rozwijającej się nefropatii cukrzycowej. Aksun i wsp. w swojej pracy obejmującej 68 pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 udowodnili, że cystatyna C jest czułym markerem rozwijającej się nefropatii, jako powikłania cukrzycy insulinozależnej. Wśród badanych chorych ze współistniejącą mikroalbuminurią stężenie cystatyny C było wyższe niż u pacjentów bez albuminurii. Podobne różnice nie zostały zaobserwowane w odniesieniu do GFR określonego na podstawie stężenia kreatyniny i klirensu kwasu dietylenotriaminopentaoctowego (DTPA, *diethylenetriaminepentaecetic acid*) znakowanego technetem ( $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA) [16].

W badaniach Mussapa i wsp., z których wyłączono pacjentów z podejrzeniem nefropatii niecukrzycowej, stężenie cystatyny C wykazywało najwyższą korelację z GFR oznaczonym z wykorzystaniem klirensu  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA ( $r = 0,84$ ). Współczynniki korelacji dla stężenia kreatyniny w osoczu i GFR wyliczonego ze

wzoru Cockcrofta-Gaulta wynosiły odpowiednio  $r = 0,65$  i  $r = 0,70$ . Za pomocą stężenia cystatyny C z 90-procentową dokładnością odróżniono pacjentów z GFR powyżej 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Autorzy pracy podkreślili, że cystatyna C jest markerem bardziej specyficznym niż stężenie kreatyniny, który wiarygodnie, z wysoką czułością odzwierciedla zmiany GFR u pacjentów z nefropatią cukrzycową [17].

Z kolei wyniki badań Jeona i wsp. wykazały, że stężenie cystatyny C może być wskaźnikiem rozwoju nefropatii cukrzycowej u pacjentów z cukrzycą typu 2 jeszcze bez zdiagnozowanej albuminurii [18]. Również w analizie przeprowadzonej wśród 41 chorych z cukrzycą insulinozależną udowodniono skuteczność wykorzystania cystatyny C w ocenie progresji nefropatii cukrzycowej. Przy oznaczaniu różnych markerów funkcji nerek (stężenia cystatyny C,  $\beta_2$ -mikroglobuliny, kreatyniny w osoczu i N-acetylo- $\beta$ -D-glukozaminidazy [NAG] w moczu), tylko stężenia cystatyny C i NAG wykazywały istotny statystycznie wzrost u pacjentów z mikroalbuminurią, w porównaniu z grupą kontrolną (chorzy z normoalbuminurią) [19].

### **CYSTATYNA C JAKO MARKER PROGNOZYSTYCZNY**

Podczas 6-letniej obserwacji 1455 osób z normoglikemią udowodniono, że podwyższone stężenie cystatyny C w surowicy 3-krotnie zwiększa ryzyko wystąpienia w przyszłości stanu przedcukrzycowego. Podkreślono jednocześnie rolę cystatyny C jako markera prognostycznego, niezależnego od innych czynników rokowniczych, jak podwyższone ciśnienie tętnicze czy palenie papierosów. Wyniki tej analizy potwierdziły hipotezę, że stężenie cystatyny C w surowicy może być podwyższone jeszcze przed wystąpieniem klinicznych objawów cukrzycy. Autorzy badań stwierdzają, że **wykorzystanie cystatyny C jako markera prognostycznego w rozwoju stanu przedcukrzycowego pozwoliłoby na wcześniejsze zapobieganie rozwojowi choroby. Mogłoby to zostać wykorzystane, na przykład w badaniach przesiewowych i prewencji pierwotnej** [20].

Rola cystatyny C jako wskaźnika prognostycznego w rozwoju cukrzycy typu 2, niezależnego od innych czynników, została udowodniona również w badaniach przeprowadzonych wśród 3472 osób w latach 1988–2003. Podwyższone stężenie cystatyny C było związane dodatkowo z wyższą śmiertelnością wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 [21].

►► Stężenie cystatyny C może być wskaźnikiem rozwoju nefropatii cukrzycowej u pacjentów z cukrzycą typu 2 jeszcze bez zdiagnozowanej albuminurii◀◀

►► Wykorzystanie cystatyny C jako markera prognostycznego w rozwoju stanu przedcukrzycowego pozwoliłoby na wcześniejsze zapobieganie rozwojowi choroby◀◀

Inne badania także potwierdzają celowość oznaczeń stężenia cystatyny C w osoczu u pacjentów z cukrzycą, jako metody dokładnej i precyzyjnej w określaniu zdolności filtracyjnej nerek. Stężenie omawianej substancji wykazuje wysoką korelację z metodami referencyjnymi w całym zakresie GFR. Podkreślano, że wykorzystanie cystatyny C w ocenie funkcji nerek jest przydatne zarówno w identyfikacji łagodnego i umiarkowanego spadku GFR, jak i w długoterminowej ocenie funkcji nerek. Perkins i wsp. w swoich badaniach, porównali nawet zastosowanie cystatyny C do wykorzystania glikowanej hemoglobiny HbA<sub>1c</sub> w monitorowaniu progresji cukrzycy. Stwierdzili, że jest to marker niezależny od czynników żywieniowych

i krótkotrwałych zmian glikemii, co wiąże się z dużą skutecznością w ocenie niewielkich zmian filtracji kłębuszkowej w czasie [22–25].

Przeprowadzano również takie badania, które nie potwierdziły większej skuteczności oznaczeń stężenia cystatyny C u pacjentów chorych na cukrzycę w porównaniu z metodami wykorzystującymi stężenie kreatyniny w osoczu. Analizy statystyczne w omawianych badaniach wykazały, że oznaczanie stężenia cystatyny C, stężenia kreatyniny czy wyliczanie GFR z formuły Cockcrofta-Gaulta lub *modified diet of renal disease* (MDRD) są metodami o zbliżonej precyzji i dokładności w ocenie zdolności filtracyjnej kłębuszków nerkowych [26, 27].

## STRESZCZENIE

Cukrzycowa choroba nerek, stanowiąca jedną z postaci przewlekłej choroby nerek, jest istotnym i wciąż narastającym problemem klinicznym i diagnostycznym. Jednym z powszechnie stosowanych markerów nefropatii cukrzycowej jest albuminuria. Na jej podstawie opracowano klasyfikację cukrzycowej choroby nerek. Często jednak stała i utrwalona albuminuria występuje dopiero w 3. stadium powikłań cukrzycowych. W wielu badaniach przeprowadzonych dotychczas udowodniono skuteczność oznaczania stężenia cystatyny C w surowicy jako markera filtracji kłębuszkowej

wśród pacjentów z cukrzycą. Wykazano, że jest to wskaźnik o wyższej czułości i swoistości w porównaniu ze stężeniem kreatyniny w surowicy i wyliczonymi klirensami kreatyniny z dobowej zbiórki moczu, wzorów Cockcrofta-Gaulta i MDRD. Szczególną rolę diagnostyczną cystatyny C potwierdzono w wykrywaniu początkowych etapów nefropatii cukrzycowej; zarówno w przypadku pacjentów z cukrzycą typu 2, jak i typu 1.

**Forum Nefrologiczne 2011, tom 4, nr 4, 389–393**

**Słowa kluczowe: cystatyna C, przesączanie kłębuszkowe, mikroalbuminuria cukrzycowa choroba nerek**

## Piśmiennictwo

1. Czekalski S. Nefropatia cukrzycowa czy cukrzycowa choroba nerek? *Forum Nefrol.* 2008; 1(2): 53–56.
2. Liberek T. Pacjent z cukrzycową chorobą nerek. *Forum Nefrol.* 2010; 3(1): 31–34.
3. National Kidney Foundation: KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendation for Diabetes and chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 49: 12–154.
4. Rutkowski B., Lichodziejewska-Niemierko M., Grenda R. i wsp. Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce — 2007. *Polski Rejestr Nefrologiczny, Gdańsk 2009.*
5. Zdrojewski Z., Ziętkiewicz M. Choroby nerek u ludzi w podeszłym wieku. *Gerontol. Pol.* 2005; 13(4): 222–229.
6. Oko A., Mostowska M. Cukrzycowa choroba nerek w stadium 3 i 4 przewlekłej choroby nerek. *For. Nefrol.* 2008; 1(2) 87–90.
7. Myśliwiec M., Balcerska A. Czynniki ryzyka rozwoju nefropatii cukrzycowej u dzieci. *Przeg. Pediatr.* 2009; 39(4): 226–271.
8. Chew J., Saleem M., Florkowski Ch., George P. Cystatin C — a paradigm of evidence based laboratory medicine. *Clin. Biochem. Rev.* 2008; 29: 47–62.
9. Harjainen A.P., Kouri T.T., Wirta O.R. i wsp. Evaluation of plasma cystatin C as a marker for glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes. *Clin. Nephrol.* 1999; 52: 363–370.
10. Hoek F.J., Kemperman Frits A.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.
11. Buyschaert M., Joudi I., Wallemacq P., Hermans M.P. Comparative performance of serum cystatin — C versus serum creatinine in diabetic subjects. *Diab. Metab.* 2003; 29: 377–383.
12. Pucci L., Tricornia S., Lucchesi D. i wsp. Cystatin C and estimates of renal function: searching for a better measure of kidney function in diabetic patients. *Clin. Chem.* 2007; 53: 480–488.
13. Tan G.D., Lewis A.V., James T.J. i wsp. Clinical usefulness of cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *Diab. Care* 2002; 25: 11: 2004–2009.
14. Buyschaert M., Joudi I., Wallemacq P., Hermans M.P. Performance of serum cystatin-C versus serum creatinine in subjects with type 1 diabetes. *Diab. Care* 2003; 26(4): 1320.
15. Peczyńska J., Urban M., Głowińska B. i wsp. Kliniczna przydatność oznaczania stężenia cystatyny C w surowicy u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1. *Endykr. Pediatr.* 2005; 4: 2.

16. Aksun S.A., Ozmen D., Ozmen B. i wsp. Beta<sub>2</sub>-microglobulin and cystatin C in type 2 diabetes: assessment of diabetic nephropathy. *Exp. Clin. Endocrinol. Diab.* 2004; 112(4): 195–200.
17. Mussap M., Vestra M. D., Fioretto P. i wsp. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kid. Intern.* 2002; 61: 1453–1461.
18. Jeon K.Y., Kim R.M., Huh J.E. i wsp. Cystatin C as an early biomarker of nephropathy in patients with type 2 diabetes. *J. Korean. Med. Sci.* 2011; 26: 258–263.
19. Piwowar A., Knapik-Kordecka M., Buczyńska H., Warwas M. Plasma cystatin C concentration in non-insulin-dependent diabetes mellitus: relations with nephropathy. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warszawa)* 1999; 47 (5): 327–331.
20. Donahue R., Stranges S., Rejman K. i wsp. Elevated cystatin C concentration and progression to pre-diabetes. *Diab. Care* 2007; 30(7): 1724–1729.
21. Sahakyan K., Lee K.E. Shankar A., Klein R. Serum cystatin C and the incidence of type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2011; 3: 1335–1340
22. MacIsaac R.J., Tsalamandris C., Thomas M.C. i wsp. The accuracy of cystatin C and commonly used creatinine-based methods for detecting moderate and mild chronic kidney disease in diabetes. *Diabet. Med.* 2007; 24: 443–448.
23. Perkins B.A., Nelson R.G., Ostrander B.E.P. i wsp. Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4- year follow-up study. *J. Am. Nephrol.* 2005; 16: 1404–1412.
24. Chew J., Saleem M., Florkowski Ch., George P. Cystatin C — a paradigm of evidence based laboratory medicine. *Clin. Biochem. Rev.* 2008; 29: 47–62.
25. Imiela J., Lewandowicz A. Cystatyna C w diagnostyce przewlekłej choroby nerek. *Nefrol. Dial. Pol.* 2007; 11: 126–132.
26. MacIsaac R.J., Tsalamandris C., Thomas M. C. i wsp. Estimating glomerular filtration rate in diabetes: a comparison of cystatin — C- and creatinine-based methods. *Diabetologia* 2006; 49: 1686–1689.
27. Oddoze C., Morange S., Portugal H. i wsp. Cystatin C is not more sensitive than creatinine for detection early renal impairment in patients with diabetes. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 38: 310–316.