

Cystatyna C w diagnostyce przewlekłej choroby nerek

Jacek IMIELA

Andrzej LEWANDOWICZ

I Oddział Wewnętrzny i Nefrologia
Międzyleski Szpital Specjalistyczny
Warszawa-Międzylesie
Ordynator Oddziału:
Doc. Dr hab. med. Jacek Imiela

Słowa kluczowe:

- cystatyna C
- przewlekła choroba nerek
- badania przesiewowe

Key words:

- cystatin C
- chronic kidney disease
- early screening

Przewlekła choroba nerek stanowi narastający problem kliniczny w związku z wydłużeniem średniej długości życia, jak i występowaniem towarzyszących przewlekłych chorób metabolicznych i cywilizacyjnych. Wczesne badania przesiewowe pod kątem upośledzenia funkcji nerek mogą umożliwić skuteczniejszą prewencję, spowalniającą postęp choroby oraz odraczającą dializoterapię lub konieczność przeszczepu nerek. W wielu przypadkach osiągalne jest to pod warunkiem wczesnego rozpoznania i rozpoczęcia leczenia. Poziom niskocząsteczkowego polipeptydu, cystatyny C, charakteryzuje się większą czułością i dokładnością w stosunku do szeroko stosowanej oceny wydolności nerek opartej na stężeniu kreatyniny w surowicy oraz szacowaniu klirensu endogennej kreatyniny za pomocą równań empirycznych. Białko to uważane jest za czuły marker funkcji nerek szczególnie dla stanów przedklinicznych oraz wczesnych stadiów choroby, a jego wartość diagnostyczna wydaje się być niezależna od podeszłego wieku, wyniszczenia, chorób współistniejących, w których wskaźniki oparte na kreatyninie charakteryzują się małą dokładnością. Minimalna inwazyjność prostego testu o wysokiej czułości dla wczesnych i przedklinicznych stadiów choroby nerek sprawia, że jest on bardziej odpowiedni do wczesnych badań przesiewowych oraz badań monitorujących postęp choroby, gdzie trudno zastosować precyzyjne, ale czasochłonne, drogie i obciążające radioizotopowe pomiary klirensowe nerek. W pracy został również zamieszczony krótki wstęp odnośnie znaczenia i metod oceny funkcji nerek oraz opisane zostały cechy biochemiczne cystatyny C.

(NEFROL. DIAL. POL. 2007, 11, 126-132)

Cystatin C in the diagnosis of chronic kidney disease

Chronic kidney disease is the clinical problem of increasing incidence due to increased life expectancy, as well as accompanying metabolic syndromes and civilization diseases. Early screening tests for renal impairment will enable efficacious prevention which slows down the disease progress and delays a dialysis therapy. This is reachable in many cases on condition that early diagnosis and treatment are undertaken. The level of low-molecular mass peptide, cystatin C, is the most accurate test to detect and monitor chronic renal dysfunction in comparison with widely used creatinine and creatinine clearance derived by empirical formulas. The protein is considered to be a sensitive marker, especially for preclinical and early stages of chronic kidney disease, and its serum level and specificity is not affected by certain conditions (e.g. age, cachexia and many associated diseases), where renal function tests based on creatinine demonstrate low accuracy. Minimal invasiveness of the simple blood test yielding high sensitivity in the early and preclinical stages of renal disease is the substantial advantage of the still new marker, more convenient and appropriate for early screening purposes and for early monitoring of disease progress than radioisotope clearance studies that are precise but expensive, burdening the patient and time consuming. The short background of the meaning and methods for estimation of renal function and cystatin C biochemistry is also presented.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2007, 11, 126-132)

Wstęp

Szacuje się, że w Polsce przewlekła choroba nerek (PChN) może dotyczyć około 4 mln osób, stanowiąc znaczący problem kliniczny. Wzrost częstości PChN wiąże się zarówno z wydłużeniem średniego wieku życia, jak i obecnością przewlekłych chorób metabolicznych i cywilizacyjnych. Zaburzenie homeostazy białkowej, lipidowej, wod-

no-elektrolitowej oraz upośledzenie czynności kluczowych układów enzymatycznych, hormonalnych i neurohormonalnych, w tym kaskady renina-angiotensyna-aldosteron, układu adrenergicznego, produkcji erytropoetyny bądź układu hormonalnego homeostazy wapniowo-fosforanowej, prowadzi do wielorakich zaburzeń systemowych, w tym zespołu niedożywienia, zapalenia i miażdży-

Adres do korespondencji:

Dr hab. med. Jacek Imiela
I Oddział Wewnętrzny i Nefrologia
Międzyleski Szpital Specjalistyczny
04-749 Warszawa-Międzylesie, ul. Bursztynowa 2
Tel. 47-35-311; Fax. 47-35-311
e-mail: argin@interia.pl
Dr hab., lek. med. Andrzej Lewandowicz
e-mail: alewandster@gmail.com

cy. Dodatkowo obecność cukrzycy, nadciśnienia, zespołu metabolicznego bardzo pogarsza funkcję nerek, a pacjenci ci kwalifikują się do grupy zwiększonego ryzyka dla przewlekłej choroby nerek. Wczesne wykrycie początku, bądź predyspozycji do pogorszenia funkcji tych narządów, ma decydujący wpływ na terapeutyczną modyfikację przebiegu klinicznego choroby, a znajomość wczesnych wskaźników przesiewowych stanu przedklinicznego umożliwia objęcie profilaktyką grupy o podwyższonym ryzyku rozwoju przewlekłej choroby nerek. Ogromne znaczenie ma tu również związek schorzeń nerek z chorobami sercowo-naczyniowymi, na który ostatnio kładzie się coraz większy nacisk [1].

Ograniczenia metod szacowania GFR

Najbardziej powszechnym i tanim markerem oceny funkcji filtracyjnych nerek jest stężenie kreatyniny w surowicy. Ilość wydalanej kreatyniny, powstającej w mięśniach z wysokoenergetycznej fosfokreatyny jest proporcjonalna do masy mięśniowej i może wahać się w szerokich granicach, także w zależności od diety. Korelacja stężenia kreatyniny w surowicy (poziom referencyjny 0,7-1,5 mg/dl; 62-133 $\mu\text{mol/l}$, w zależności od laboratorium) z wydolnością nefronów pozostaje funkcją zależną od wielu czynników (wieku – starsi produkują jej mniej, płci – kobiety wytwarzają mniej, rasy – biali produkują więcej kreatyniny, masy ciała i masy mięśniowej). W praktyce klinicznej jej stężenie ma przybliżoną wartość diagnostyczną. Znacznie dokładniejszym wskaźnikiem funkcji nerek, uważanym za wykładnik ich ogólnych funkcji, także regulacyjnych i wydzielniczych, jest szybkość filtracji kłębuszkowej (GFR, *Glomerular Filtration Rate*, znana też jako wielkość przesączania kłębuszkowego), wyrażająca objętość osocza przesączanego w jednostce czasu przez błonę sąszącą kłębuszków nerkowych. Jest ona obliczana na podstawie nerkowego klirensu endogennej kreatyniny (Ckreat, eGFR) za pomocą wielu równań, które zostały opracowane doświadczalnie, np. równania *Cockcrofta* i *Gaulta* (wartość w [ml/min]), bądź równania zalecanego przez amerykańską *National Kidney Foundation* z „modyfikacją diety w chorobach nerek” (*Modification of Diet in Renal Disease*, MDRD), które daje wartości znormalizowane na standardową powierzchnię ciała i wyrażane w jednostkach ml/min/1,73 m². Równanie MDRD nie doszacowuje jednak wartości GFR u osób zdrowych. Jest to również wskaźnik mało dokładny w przypadku osób starszych, lub pacjentów o granicznych wartościach BMI (*Body Mass Index*), tj. otyłych (BMI >31) lub z niedowagą (BMI <21) [2,3] (tabela I). Metody oparte na dobowej zbiórce moczu, oznaczaniu stężenia kreatyniny w surowicy oraz moczu są znacznie mniej wygodne, a przy tym wcale nie wnoszą znaczącej poprawy dokładności oceny GFR. Ostatnie badania wskazują natomiast przewagę kwadratowego równania Mayo-Clinic (MCQ) do oceny GFR u pacjentów z cukrzycą, ale skomplikowanie równania może stanowić pewną trudność w jego praktycznym zastosowaniu [4]. Chociaż równanie to ma tendencje do przeszacowywania średniej wartości GFR, w przeciwieństwie do MDRD, nie

zaniża ono jej wartości u pacjentów z normalnym GFR. Autorzy zwracają uwagę, że w przypadku pacjentów z granicznie niskimi wartościami GFR (<15 ml/min), konieczne mogą się okazać pomiary klirensu substancji egzogennej, a ocena funkcji nerek na podstawie markerów endogennych może być obciążona dużym ryzykiem. Udział wydzielanej przez cewki kreatyniny, prowadzący do obniżenia jej stężenia w surowicy, zaznacza się przy wyższych stopniach niewydolności nerek, fałszywie zawyżając wartość GFR obliczoną na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy nawet o ok. 10%. Niedoszacowanie wartości GFR ma miejsce z kolei w przypadku osób dobrze umięśnionych lub przy diecie bogatej w mięso, kiedy stężenie kreatyniny w surowicy jest wyższe. Odchylenie wartości szacunkowej od rzeczywistej GFR nie jest jednak czynnikiem stałym, przez co trudno traktować go jako systematyczną korektę. Także współistniejące wyniszczenie i utrata masy mięśniowej w wieku starszym, zwłaszcza kobiet, może dawać fałszywie zawyżone wartości GFR wskutek utrzymywania stężenia kreatyniny na niskim poziomie. Nawet przy znaczącym obniżeniu wartości GFR, kreatynina w surowicy może utrzymywać się w zakresie normy, a zaczyna gwałtownie rosnać dopiero przy znacznej utracie funkcji filtracyjnych (~50%), co w praktyce klinicznej wiąże się z możliwością przecenienia momentu pogorszenia funkcji nerek. Z kolei klasyfikacja pacjentów na podstawie stałych przedziałów referencyjnych GFR nie uwzględniająca postępującej utraty GFR związanej z wiekiem (ok. 0,8 ml/min/rok bez czynników dodatkowo przyspieszających utratę GFR nawet rzędu 12 ml/min/rok jak cukrzyca), powodować może zakwalifikowanie starszego pacjenta do bardziej zaawansowanej grupy PChN. Postuluje się stosowanie korekty uwzględniającej wiek dla przedziałów GFR, charakteryzujących poszczególne stadia PChN [5].

Według *Kidney Disease Outcome Quality Initiative* (K/DOQI) dla kolejnych stadiów przewlekłej choroby nerek przyjmuje się wartości przesączania kłębuszkowego GFR zawarte w tabeli II. Zamieszczono również nazwy powszechnie stosowane oparte na stopniach przewlekłej niewydolności nerek (PNN) [6,7]. Należy jednak pamiętać, że u wielu pacjentów w pierwszym okresie przewlekłej choroby nerek można obserwować nie tylko utrzymywanie się wartości GFR na prawidłowym poziomie, ale hiperfiltrację (wzrost szybkości filtracji), jak np. w początkowym okresie nefropatii cukrzycowej [8].

Standardy egzogenne

Dokładny pomiar szybkości przesączania kłębuszkowego uznany za „złoty standard” opiera się na oznaczeniu klirensu substancji egzogennej, zwrotnie nie wchłanianych, ani nie produkowanych przez kanaliki, np. inuliny, lub też alternatywnie, bardzo precyzyjnej analizie klirensu substancji radioaktywnych, np. ⁵¹Cr-EDTA (powszechny w Europie) lub ^{99m}Tc-DTPA (standard w USA) czy jotalamatu (z izotopem ¹³¹I lub ¹²⁵I). Należy pamiętać o reakcjach anafilaktycznych mogących wystąpić przy zastosowaniu wszystkich tych związków [9]. Zmiana stężenia tych substancji we krwi w czasie ob-

razuje szybkość ich wydalania przez nerki, przekładając się na wydolność kłębuszków nerkowych. Metody te są inwazyjne, drogie i czasochłonne. Pomiar klirensu jotalamatu (Omnipaque), nie odbiegający precyzją od oznaczeń radioizotopowych, to badanie również znacznie obciążające pacjenta (iniekcja standardu oraz konieczność oznaczenia czteropunktowego przebiegu czasowego rzędu 5 h, związana z wielokrotnym pobieraniem krwi podczas badania, a także wiele działań ubocznych tego środka kontrastującego), co jest szczególnie istotne w nefrologii dziecięcej [10]. Długie, inwazyjne pomiary GFR choć bardzo precyzyjne, i których nie da się uniknąć w szczególnych warunkach, np. w diagnostyce nagłego pogorszenia wydolności nerek u bardzo młodych pacjentów lub w starszym wieku, niedożywieniu, diecie bezmięsnej, otyłości, czy konieczności dokładnego monitorowania dawek leków nefrotoksycznych, ze swojej natury nie mogą również stanowić badań o charakterze przesiewowym. W codziennej praktyce wykładnikiem funkcji nerek pozostaje najczęściej oznaczanie GFR oparte na stężeniu endogennej kreatyniny, a często jedynie ocena stężenia kreatyniny „na oko”. Należy mieć przy tym na względzie fakt, że GFR nie jest najlepszym czynnikiem prognostycznym dla dalszego pogorszenia stanu klinicznego. Analiza danych z programu PREVEND przeprowadzona przez Halbesma'e i wsp. wykazała, że wśród obserwowanych przez 4 lata pacjentów z obniżoną wartością GFR, dalsze upośledzenie funkcji filtracyjnych było znacząco mniejsze, niż w przypadku grupy pacjentów z zachowaną normalną wartością GFR, ale ze współistniejącą makroalbuminurią, którą autorzy zaliczają do negatywnych czynników prognostycznych upośledzenia funkcji nerek oraz chorób sercowo-naczyniowych [11].

Cystatyna C

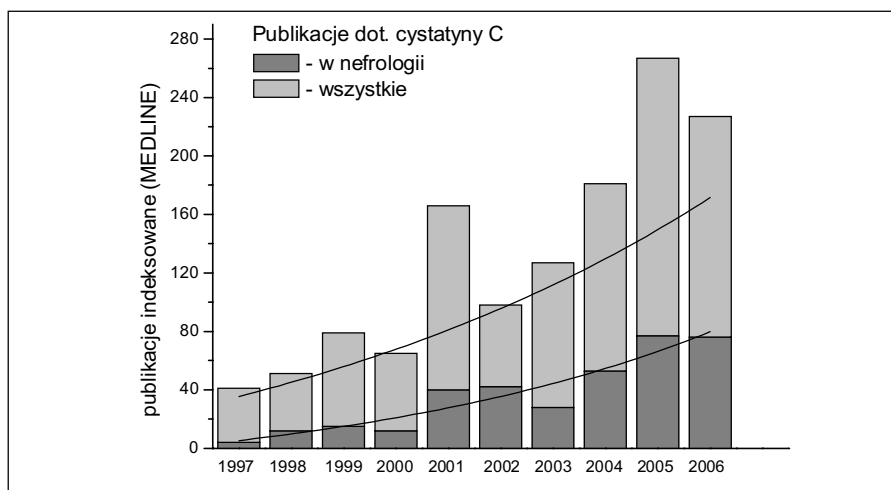
Wiele opracowań badawczych wskazuje na cystatynę C jako dokładny marker funkcji nerek oraz dodatkowo czynnik prognostyczny chorób sercowo-naczyniowych, a zainteresowanie tym peptydem w diagnostyce nefrologicznej sięga 1985 roku [12,13], wzrastając szczególnie w ostatnich latach, co obrazuje przybliżona liczba indeksowanych publikacji opisujących jego znaczenie w diagnostyce chorób nerek, na tle ogólnego wzrostu liczby prac dotyczących cystatyny C (rycina 1.).

Autorzy badań podkreślają jej szczególną rolę, jako wczesnego markera przewlekłej choroby nerek dla stadiów przedklinicznych oraz ich umiarkowanej niewydolności [14,15]. Przydatność markera analizowano także we wczesnej diagnostyce rozpoczynającej się ostrej niewydolności nerek [16]. Białko to zasługuje na omówienie również ze względu na wkład polskich naukowców w niedawne zbadanie struktury krystalograficznej jego dimerów. Ogromne trudności związane z krystalizacją i opracowaniem struktury zostały przezwyciężone w Polsce w laboratorium prof. M. Jaskólskiego z Uniwersytetu Adama Mickiewicza w Poznaniu w 2001 roku, gdzie wykazano nieznanne do tej pory zjawisko wymiany domen między podjednostkami krystalizujących dimerów peptydu [17]. Cystatyna C to polipeptyd o

masie cząsteczkowej 13 359 Da i 120 aminokwasach, który wytwarzany jest przez wszystkie komórki jądrowe jako 146 aminokwasowy prekursor ulegający N-proteolizie 26 aminokwasowego peptydu sygnałowego. Pełni ona funkcje ochronne jako inhibitor cysteinowych proteaz białkowych, w tym katepsyn związanych z przetwarzaniem i prezentacją antygenów oraz procesami nowotworowymi i zapalnymi. Cystatyna C jest najsilniejszym inhibitorem katepsyn B, H, L, S wykazując względem nich sub-nanomolarnie stałe dysocjacji. Należy ona do szerszej grupy białek kodowanych na chromosomie 20. Nadrodzina cystatyn dzieli się na cystatyny klasy 1, tzw. stefiny, do których należy cystatyna A i B (98 aminokwasów); cystatyny klasy 2 (cystatyna C, D, E, M, F, SA, SN) (peptydy o długości 100-150 aminokwasów) oraz cystatyny klasy 3, obejmujące kininogeny, białka o wyższej masie cząsteczkowej (około 430 aminokwasów), zawierające motyw sekwencji typowe dla cystatyn klasy 2 (rycina 2). Cechą wspólną cystatyn klasy 2 o silnej aktywności inhibicyjnej względem białkowych proteaz cysteinowych klasy C1 (papaino-podobnych) oraz niektórych proteaz klasy C13 (legumaina, ang. legumain) jest zachowanie czterech reszt cysteinowych tworzących dwa mostki disiarczkowe oraz dwóch motywów sekwencji tj. QxVxG (Gln-x-Val-x-Gly, gdzie x oznacza dowolny aminokwas) a także motywu VPW (Val-Pro-Trp) [18]. Dimer cystatyny C zawiera domeny składające się z pięciu antyrównoległych β -kartek owiniętych wokół pięciu obrotów helisy α drugiego łańcucha białkowego. Analogiczna wymiana motywów strukturalnych ma miejsce w symetrycznej drugiej domenie, zawierającej helisę α pierwszego łańcucha oraz motyw β -kartki drugiego łańcucha aminokwasowego dime-ru cystatyny C (rycina 3).

Postuluje się wpływ cystatyn na modulację układu odpornościowego nie tylko poprzez ewentualny udział w przetwarzaniu kompleksów MHC II (hamowanie katepsyny S), ale także stymulację syntezy tlenku azotu (NO) w makrofagach, czynnika TNF (*Tumor Necrosis Factor*) oraz interleukiny-10. Funkcje oraz cząsteczki efektorowe dla cystatyn nie są do końca poznane [19].

Cystatyna C jest w warunkach fizjologicznych swobodnie przesączana przez kłębuszki nerkowe jako białko o ładunku dodatnim, następnie reabsorbowana i katabolizowana przez komórki kanalików nerkowych. Kumulacja peptydu w organizmie może prowadzić również do działań ubocznych, wskutek tworzenia złogów amyloidowych w ścianach naczyń krwionośnych i innych narządów, analogicznie do złogów białka beta-amyloidu w mózgu w chorobie *Alzheimera*. Wykazano także związek cystatyny C z dziedziczną angiopatią amyloidową charakteryzującą się powtarzającymi się krwotokami mózgowymi w młodym wieku (*Hereditary cystatin C amyloid angiopathy, HCCAA*) [20]. Poza chorobami nerek podwyższone stężenie cystatyny C w surowicy obserwuje się w nowotworach złośliwych, gorączce reumatycznej, a także w płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjentów z chorobą prionową *Creutzfeldta-Jacoba* [21]. Trudno nie wnioskować, że może mieć to związek z jej rolą modulującą procesy za-



Rycina 1

Przybliżona liczba publikacji dotyczących zastosowania diagnostycznego cystatyny C w chorobach nerek na tle ogólnego wzrostu zainteresowania tym białkiem. Przy wyszukiwaniu zastosowano słowa kluczowe kidney i cystatin C.

Approximated number of the papers regarding cystatin C in the kidney diseases diagnostics on the background of general increase of interest. The "kidney" and "cystatin C" keywords were used.

palne oraz z możliwością tworzenia złogów amyloidowych. Wykazano przy tym jej umiarkowany związek z nieswoistymi markerami zapalnymi (CRP, fibrynogen) a także wpływ glikokortykosteroidów oraz funkcji tarczycy na jej stężenie [22]. Zmniejszałoby to rolę cystatyny C jako swoistego wskaźnika chorób nerek, co jednak wcale nie umniejsza jej przydatności we wczesnej diagnostyce tych narządów. Wskazują na to wnioski z meta-analiz (patrz niżej) oraz fakt, że przedkliniczny stan upośledzenia funkcji nerek może przebiegać właśnie na tle procesu zapalnego.

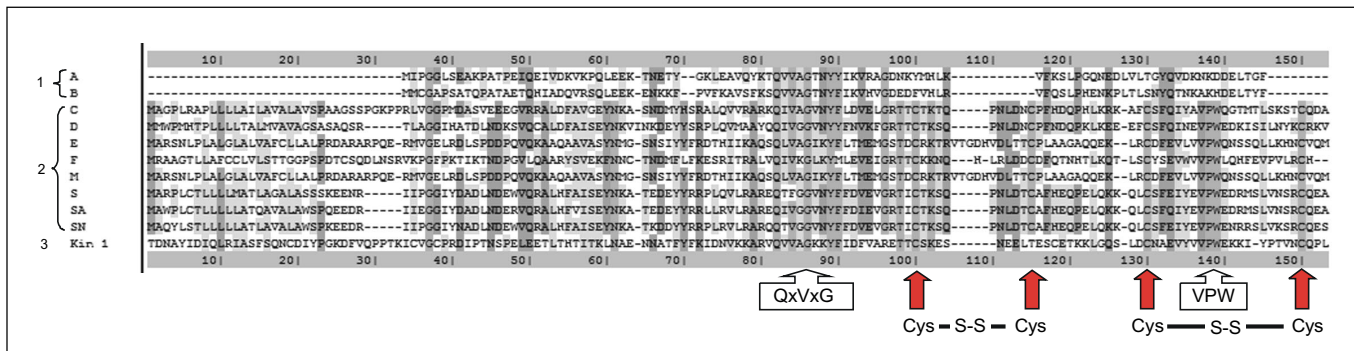
Cystatyna C jako marker dla wczesnych stadiów przewlekłej choroby nerek przy chorobach współistniejących

Przeprowadzone analizy dotyczące roli diagnostycznej cystatyny C w chorobach nerek opierają się na podobnych schematach. Autorzy porównywali wartość diagnostyczną cystatyny C ze stężeniem kreatyniny oraz wielkością GFR szacowaną na podstawie stężenia kreatyniny za pomocą równań empirycznych. Wyniki odnoszone były do precyzyjnych pomiarów klirensu dokonywanych za pomocą badań radioizotopowych lub analogicznych, z zastosowaniem nieznanekowanych związków egzogennych oznaczanych metodami chromatograficznymi. Badania dotyczyły wielu grup chorych, tj. z różnymi chorobami współtowarzyszącymi. W analizowanych kohortach autorzy uwzględniali zarówno chorych bez zdiagnozowanych chorób towarzyszących, jak i pacjentów z nadciśnieniem, cukrzycą, chorobami sercowo-naczyniowymi, marskością wątroby, dzieci i kobiety w ciąży oraz chorych po transplantacji nerek lub wątroby. Na podstawie wielu badań osób zdrowych przedział referencyjny cystatyny C określono na 0,53-0,92 mg/l, mierząc stężenie tego białka metodą nefelometryczną (*particle enhanced nephelometric immunoassay* – PENIA). Przyjmuje on nieznacznie wyższą wartość dla badanych po 50 roku życia (0,58-1,02 mg/l), praktycznie bez różnic pod względem

plci, w przeciwieństwie do stężenia kreatyniny [23,24].

Interesujące dane odnośnie wartości diagnostycznej cystatyny C w porównaniu z kreatyniną dostarczają badania przeprowadzone u pacjentów ze znacznym nadciśnieniem bez cukrzycy. Wykazały one znaczące obniżenie poziomu cystatyny C pod wpływem terapii Valsartanem, towarzyszące poprawie parametrów hemodynamicznych, mimo że stężenie kreatyniny nie uległo statystycznie istotnej zmianie [25]. Badania prowadzono przez trzy miesiące, podając dawkę Valsartanu 40-80 mg/dzień 30 pacjentom z nadciśnieniem. W celu oceny funkcji nerek dokonywano pomiarów stężenia kreatyniny w osoczu, stosunku albuminy/kreatyniny w moczu (Alb/Cr) oraz cystatyny C w surowicy wraz z równoległą oceną hemodynamiczną. Określono szczytowy przepływ skurczowy, przepływ końcowo-rozkurczowy oraz średnie szybkości przepływu w tętnicach międzyzplotowych i na ich podstawie obliczano wskaźniki oporu naczyniowego (PI – ang. *pulsatility index* oraz wskaźnik oporu; RI – ang. *resistive index*). Poziom cystatyny C u pacjentów z mikroalbuminurią oraz wartości PI i RI były znacznie wyższe niż w kontrolnej grupie badanych bez mikroalbuminurii. Znaczącemu obniżeniu skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi, obniżeniu stosunku Alb/Cr w moczu, obniżeniu wskaźnika RI u pacjentów z mikroalbuminurią oraz wskaźnika PI po terapii Valsartanem towarzyszył spadek stężenia cystatyny C, mimo że stężenie kreatyniny w osoczu utrzymywało się wciąż na tym samym poziomie. Cystatyna C okazała się markerem równie przydatnym do monitorowania leczenia, jak inne badania biochemiczne (tj. stosunek Alb/Cr w moczu) czy ocena hemodynamiczna.

W pracy oceniającej przydatność cystatyny C do wczesnego różnicowania pacjentów (grupa 52 badanych) z cukrzycą typu 2 z zachowaną lub też upośledzoną funkcją filtracyjną nerek, autorzy wykazali lepszą korelację stężenia tego markera w surowicy w porównaniu z wartością GFR wyzna-



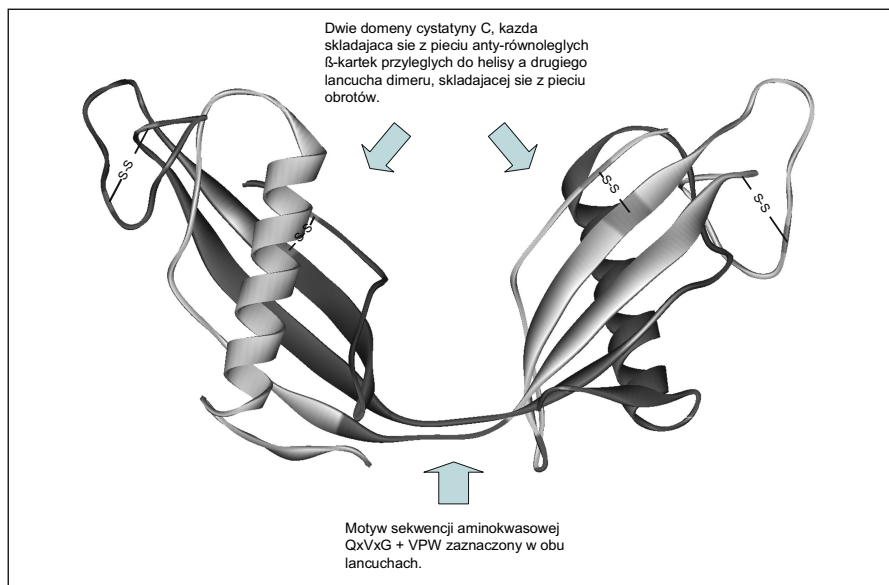
Rycina 2

Podobieństwo sekwencji aminokwasowych nadrodziny cystatyn – klasy 1 (A i B), klasy 2 (C, D, E, M, F, S, SA, SN) i kininogenu 1 (kin 1, fragment sekwencji). Dopasowanie wykonane programem KALIGN (<http://msa.cgb.ki.se/cgi-bin/msa.cgi>, algorytm Clustal W). Zacinienie jednoliterowych symboli aminokwasów obrazuje stopień podobieństwa sekwencji - albo zachowanie (zakonserwowanie) tych samych aminokwasów albo obecność aminokwasów o zbliżonych właściwościach biochemicznych łańcuchów bocznych (np. Val vs. Ile). Zakonserwowane motywy sekwencji pełnią z reguły funkcje biologiczne. Zaznaczono położenie reszt cysteinowych tworzących dwa wiązania disiarczkowe oraz zachowane motywy sekwencji QxVxG i VPW. Kreski pomiędzy symbolami aminokwasów oznaczają luki (ang. gaps), umieszczone w celu lepszego dopasowania tych fragmentów sekwencji, które zachowują homologię. Pokazana pełna sekwencja prekursora cystatyny C (146 aminokwasów, 26 reszt od N-końca stanowi peptyd sygnałowy).

Similarity of aminoacids sequences of cystatin superfamilies - class 1 (A and B), class 2 (C, D, E, M, F, S, SA, SN) and kininogen 1 (kin 1, part of sequence).

Rycina 3

Struktura dimeru cystatyny C w formie uciętej o 10 aminokwasów z N-końca, znaleziona przez prof. Jaskólskiego i wsp. w złogach amyloidowych [17]. Dimer posiada podwójną oś symetrii. Helisa α jednego monomeru oraz β -karkta drugiego łańcucha oplatają się wzajemnie tworząc dwie symetryczne domeny. Na rysunku pokazano mostki disiarczkowe stabilizujące dimer tworzone między resztami cysteiny. Strzałka na dole rysunku wskazuje motyw sekwencji aminokwasowej QxVxG + VPW (x – dowolny aminokwas). Wizualizacja została opracowana programem WebLabViewer 4.0 na podstawie danych z Protein Data Bank (kod struktury białka: 1R4C) (monomery zaznaczono innymi odcieniami szarości). Dimmer of cystatic C structure without last 10 N-terminal aminoacids discovered in amyloid deposits by prof. Jaskólski et al.



czoną na podstawie klirensu ^{51}Cr -EDTA i równolegle obliczanego klirensu endogennej kreatyniny [26]. Współczynnik korelacji między cystatyną C (wyrażoną jako odwrotność stężenia) i GFR standardu radioizotopowego ($r=0,84$) był znamienne wyższy niż dla zależności między kreatyniną (wyrażoną jako odwrotność stężenia) i standardem radioizotopowym ($r=0,65$). Szacowanie GFR na podstawie równania *Cockcrofta* i *Gaulta* tylko nieznacznie poprawiło dokładność korelacji z rzeczywistą wartością GFR dla wskaźnika opartego na kreatyninie ($r=0,70$). Autorzy wykazali silniejszą korelację między wzrostem stężenia cystatyny C i obniżeniem GFR ze 120 do 20 ml/min/1,73 m² niż dla kreatyniny ($p<0,05$). Na korzyść cystatyny C przemawiała również wyznaczona maksymalna dokładność diagnostyczna pomiaru stężenia cystatyny C w surowicy (dokładność 90%) różnicująca pacjentów z zachowaną funkcją nerek (24 pacjentów, GFR>80 ml/min/1,73 m²) oraz jej upośledzeniem (28 pacjentów, GFR<80 ml/min/1,73 m²), znacznie wyższa niż dla kreatyniny w surowicy (dokładność 77%) lub dla klirensu kreatyniny (dokładność 85%). Założona w pracy wartość graniczna stężenia cystatyny C w surowicy równa 0,93 mg/

dl odpowiadała częstości wyników fałszywie dodatnich 7,7% (tj. 92,3% swoistości), dając jednocześnie 1,9% wyników fałszywie ujemnych (tj. 98,1% czułość). Obliczony próg stężenia kreatyniny (87,5 mmol/l) różnicujący obie grupy badanych dawał 5,8% wyników fałszywie dodatnich i aż 17,0% wyników fałszywie ujemnych, a więc w praktyce, większe prawdopodobieństwo uznania pacjenta chorego za zdrowego w oparciu o analizę stężenia kreatyniny, niż przy ocenie stanu nerek na podstawie stężenia cystatyny C (1,9%). Znamienne statystycznie wartości diagnostyczna cystatyny C otrzymała z kolei polska grupa badaczy w różnicowaniu chorych na cukrzycę typu 1 pod kątem współtowarzyszącej retinopatii, o czym warto krótko nadmienić mimo dość nielicznej grupy badanych [27]. Badania prowadzone na grupie 31 pacjentów (20 kobiet i 11 mężczyzn), ze średnim wiekiem życia 37,6 ± 10,75 lat i czasie trwania choroby 21,3 ± 9,55 lat. Stężenie cystatyny C u pacjentów z retinopatią wyniosło 1,13 ± 0,30 ng/ml i było wyższe niż w przypadku pacjentów bez retinopatii (0,89 ± 0,13 ng/ml). Autorzy wykazali wartość diagnostyczną w różnicowaniu tych chorych, również w przypadku klirensu cystatyny C obliczanego za pomocą równań

empirycznych, podczas gdy stężenie kreatyniny oraz stosunek albumin do kreatyniny w moczu pozostawał w normie w przypadku obu grup badanych. Z kolei wstępne badania z udziałem dzieci z cukrzycą typu 1 wykazały znamienne podwyższonego poziomu cystatyny C u pacjentów ze źle wyrównaną cukrzycą, a jej stężenie znacząco wzrastało wraz z czasem trwania choroby i towarzyszącymi jej powikłaniami (nadciśnienie, retinopatia, nefropatia) [28]. Również polscy autorzy wykazali przewagę diagnostyczną oceny funkcji nerek u chorych w podeszłym wieku (powyżej 75 lat) za pomocą cystatyny C w porównaniu z badaniem stężenia kreatyniny [29]. Nie wykazano natomiast korelacji między podwyższonym stężeniem tego białka, a wielkością nerek ocenianą za pomocą badania USG. Autorzy komentują przy tym kontrowersje wokół oceny funkcji nerek w podeszłym wieku na podstawie ultrasonograficznej oceny wielkości tych narządów [30].

W przypadku pacjentów po transplantacji nerek stężenie cystatyny C okazało się markerem funkcji nerek o wyższej precyzji dla wysokich wartości GFR, podczas gdy korelacja klirensu kreatyniny oraz stężenia cystatyny C z wzorcowym GFR nie różniła

Tabela I

Wybrane równania empiryczne (wśród wielu opracowanych) stosowane do szacowania GFR w oparciu o stężenie kreatyniny w surowicy (P_{kreat} [mg/dl]).

Selected empiric formulas (from many) for GFR estimation based on serum creatinine level (P_{kreat} [mg/dl]).

<p>Równanie Cockcrofta i Gaulta (w przypadku pacjentów dorosłych):</p> $C_{kreat} = A \times \frac{(140 - \text{wiek}) \times \text{masa ciała [kg]}}{P_{kreat} [\text{mg/dl}] \times 72} \quad [\text{ml/min}]$ <p>A=1 dla mężczyzn, A=0.85 dla kobiet.</p>
<p>Uprozczone zalecane równanie MDRD (Modified Diet of Renal Disease):</p> $\text{GFR} = \frac{186.3}{P_{kreat} [\text{mg/dl}]^{1.154} \times \text{wiek}^{0.203}} \times A \times B$ <p>[ml/min/1.73 m²] (wartość standaryzowana na powierzchnię ciała)</p> <p>A=1 (0.742) mężczyźni (kobiety); B=1 (lub 1.21 dla rasy czarnej).</p>
<p>Oryginalne równanie MDRD:</p> $\text{GFR} = \frac{170 \times \text{Alb}^{0.318}}{P_{kreat} [\text{mg/dl}]^{0.999} \times \text{wiek}^{0.176} \times \text{BUN}^{0.170}} \times A \times B$ <p>W [ml/min/1.73 m²]</p> <p>A=1 (0.762) mężczyźni (kobiety); B=1 (lub 1.18 dla rasy czarnej) BUN – stężenie azotu mocznika w surowicy [mg/dl] Alb- stężenie albumin w surowicy [g/dl].</p>
<p>Równanie kwadratowe Mayo-Clinic (MCQ):</p> $\text{GFR} = \exp[1.911 + 5.249/P_{kreat} - 2.114 / P_{kreat}^2 - 0.00686 \times \text{wiek} - A]$ <p>gdzie A=0(0.205) dla mężczyzn(kobiet).</p>
<p>Równanie Schwartza (stosowane u dzieci i dorastającej młodzieży):</p> $\text{GFR} = \frac{k \times \text{wzrost [cm]}}{P_{kreat}} \quad [\text{ml/min/1.73m}^2]$ <p>gdzie k=0.33-0.45 dla niemowląt, k=0.55 dla wieku 2-12 lat, k=0.55 dla dojrzewających dziewcząt, k=0.70 dla dojrzewających chłopców (wartości k bardzo zależne od laboratorium i metody oznaczania kreatyniny).</p>

Tabela II

Stadia przewlekłej choroby nerek w oparciu o graniczne wielkości przesączania kłębuszkowego według K/DOQI (por. tekst).

Stages of chronic kidney disease based on borderline values of glomerular filtration rate.

Stadium PCChN	Według K/DOQI	Nazwa zwyczajowa	Przedział wartości GFR [ml/min/1,73m ²]
1.	Uszkodzenie nerek z prawidłowym lub podwyższonym GFR	Choroba nerek z prawidłowym GFR (występuje często z albuminurią)	>90
2.	Uszkodzenie nerek z niewielkim zmniejszeniem GFR	PNN wczesna (tj. utajona)	60-89
3.	Umiarkowane zmniejszenie GFR	PNN umiarkowana (tj. wyrównana)	30-59
4.	Duże zmniejszenie GFR	PNN ciężka (tj. niewyrównana)	15-29
5.	Niewydolność nerek	PNN schyłkowa(tj. mocznica)	<15

się istotnie statystycznie dla cięższych stadiów przewlekłej choroby nerek. Autorzy badań prowadzonych w Klinice Chorób Wewnętrznych na Uniwersytecie w Bonn z udziałem 105 pacjentów dokonali porównania wartości diagnostycznej stężenia cys-

tyny C oraz klirensu MDRD z wartością GFR otrzymaną na podstawie pomiaru klirensu ^{99m}Tc-DTPA [31]. Analiza wykresów ROC [ang. Receiver Operating Characteristic, tj. zależności czułości względem parametru (1-spezifyczność), według których idealny mar-

ker charakteryzowałby się 100% specyficznością i 100% czułością] stosowana do oceny wartości diagnostycznej pojedynczych markerów, wykazała porównywalną wartość obu wskaźników dla całego zakresu GFR wyznaczonego metodą wzorcową. Zaobserwowano jednak zwiększenie wartości diagnostycznej cystatyny C w porównaniu z klirensu MDRD dla wartości GFR wyższych od 55 ml/min/1,73 m² (p=0,045 dla 65 ml/min/1,73 m²), tj. w przypadku dobrze funkcjonujących przeszczepów (GFR>40 mL/min/1,73 m²). Niemniej jednak ze względu na większą dostępność pomiarów poziomu kreatyniny, autorzy polecają nadal wartość klirensu MDRD do oceny funkcji nerek u pacjentów po przeszczepie tego narządu.

GFR szacowane za pomocą równań empirycznych opartych na stężeniu cystatyny C

Ci sami autorzy z Uniwersytetu w Bonn w późniejszej pracy opartej na tej samej grupie chorych, wykazują jednak przewagę obliczania GFR w oparciu o stężenie cystatyny C przy pomocy równań empirycznych, nad równaniem MDRD opierającym się na stężeniu kreatyniny w surowicy [32]. W przeciwieństwie do dobrze określonych (wraz z poznanymi ograniczeniami) równań wiążących stężenie kreatyniny z GFR, równania oparte na cystatynie C do tej pory nie spotkały się z równie szerokim zainteresowaniem i wymagają dalszych prac. Autorzy porównywali dokładność diagnostyczną oceny GFR za pomocą trzech formuł opartych na cystatynie C, tj. równań Larssona, Hoeka i Fillera (tabela III) z wynikami otrzymanymi na podstawie równania MDRD. Współczynniki korelacji szacunków GFR za pomocą równań empirycznych z rzeczywistym GFR (klirens ^{99m}Tc-DTPA) były wysokie i mieściły się w przedziale 0,83-0,87. Zarówno równanie Fillera jak i MDRD zawyżało znacznie szacowaną wartość GFR (tj. dawało wysokie wartości przesączania mimo wysokich stężeń markerów), podczas gdy równanie Larssona znacząco ją niedoszacowywało (mimo niskich wartości cystatyny C dawało zbyt niskie wartości szacowanego GFR). Odchylenie od wartości rzeczywistej w przypadku równania Hoek'a było natomiast minimalne. Precyzja (precision) formuły Hoeka (8,9 ml/min/1,73 m²) i równania Larssona (9,6 ml/min/1,3 m²) była znacząco wyższa niż równania MDRD (11,4 ml/min/1,73 m²; p<0,035 dla każdego) (tj. równania oparte na cystatynie C dawały mniejszy rozrzut szacowanych wartości niż równanie MDRD). Dokładność (accuracy) równania Hoeka (97,2%) (obliczona na poziomie 50% – tj. tylko 2,8% oszacowanych wyników różniło się więcej niż 50% od rzeczywistych wartości GFR) była znacznie wyższa niż w przypadku równania MDRD (85,3%). Przewagę diagnostyczną równania Hoeka nad oceną wielkości przesączania kłębuszkowego za pomocą MDRD autorzy wykazali również w przypadku pacjentów po ortotopowym przeszczepie wątroby, gdzie dokładna ocena funkcji filtracyjnych nerek jest szczególnie istotna [33].

Przedziały stężeń cystatyny C wyprowadzone z wybranych równań empirycz-

Tabela III

Niektóre równania stosowane do obliczania GFR na podstawie stężenia cystatyny C w surowicy.
Selected formulas used for calculation of GFR based on serum creatinine concentration.

Równanie Hoeka	$GFR = -4,32 + 80,35/CysC$ [ml/min/1,73 m ²]
Równanie Larssona	$GFR = 77,239 \times CysC^{-1,2623}$ [ml/min]
Równanie Fillera	$\text{Log}(GFR) = 1,962 + [1,123 \times \text{log}(1/CysC)]$ [ml/min/1,73 m ²]
Równanie Le Bricona	$GFR = 78/CysC + 4$ [ml/min/1,73 m ²]
Gdzie CysC - stężenie cystatyny C [mg/l] (uwaga: występujące w ww. równaniach parametry liczbowe, określone empirycznie, noszą odpowiedni wymiar)	

Tabela IV

Stężenia cystatyny C [mg/l] wyliczone na podstawie równań empirycznych dla poszczególnych przedziałów wartości GFR charakteryzujących kolejne stadia przewlekłej choroby nerek.

Cystatin C concentration (mg/l) calculated from empirical formulas for given values of GFR characterized consecutive stages of chronic kidney disease.

Stadium PChN	GFR [ml/min/1,73m ²]	Cystatyna C (równ.Hoeka) [mg/l]	Cystatyna C (równ.Larssona) [mg/l]	Cystatyna C (równ. Fillera) [mg/l]	Cystatyna C (równ. Le Bricona) [mg/l]
1.	>90	<0,85	<0,85	<1,01	<0,91
2.	60-89	1,25-0,86	1,01-0,85	1,18-1,01	1,39-0,92
3.	30-59	2,34-1,27	1,36-1,02	1,54-1,19	3,00-1,42
4.	15-29	4,16-2,41	1,84-1,38	2,01-1,56	7,09-3,12
5.	<15	>4,16	>1,84	>2,01	>7,09

nych, a odpowiadające granicznym wartościom GFR charakteryzującym kolejne stadia przewlekłej choroby nerek, przedstawiliśmy w tabeli IV. O ile niskie wartości stężenia cystatyny C szacują wartość GFR według wszystkich rozważanych równań na odpowiadającą wczesnym stadiom choroby, o tyle należy wykazywać ostrożność przy interpretacji oznaczeń wyższych stężeń tego markera, gdzie rozbieżność w ocenie GFR jest wysoka i zależy od zastosowanego równania.

Niektóre prace wskazują jednak, że stężenie cystatyny C podobnie jak kreatyniny, może być zależne od masy mięśniowej, a równania szacujące wartość GFR na podstawie stężenia cystatyny C przy uwzględnieniu tego parametru dają wartości bliższe rzeczywistemu klirensowi markera wzorcowego (inuliny) [34].

Dostępne metaanalizy

Weryfikację wielu przeprowadzonych analiz wartości diagnostycznej cystatyny C jako wykładnika funkcji nerek stanowią opublikowane meta-analizy, w których autorzy przedstawiają korelacje wartości diagnostycznej wskaźników endogennych, tj. cystatyny C i kreatyniny z precyzyjnymi pomiarami klirensu substancji egzogennych. Pierwsza, opublikowana w 2002 roku podsumowuje wyniki z 54 grup danych, obejmujących łączną liczbę 4492 przedmiotowych próbek krwi, dając całkowity współczynnik korelacji dla odwrotności stężenia cystatyny C w surowicy równy $r=0,816$ (95% CI 0,804-0,826), wyższy niż dla odwrotności stężenia kreatyniny (1/Cr) ($r=0,742$, 95% CI 0,726-0,758, $p<0,001$) [35]. Analiza ROC (por. wyżej) wskazuje również na istotną poprawę czułości i specyficzności dla korelacji odwrot-

ności stężenia cystatyny C z wartością wzorcowego GFR, dając wartość średnią parametru AUC (ang. *area under curve*, tj. pole powierzchni pod krzywą; im większe tym lepsza charakterystyka czułości i specyficzności) równą 0,926; 95% CI 0,892-0,960, tj. wyższą niż dla kreatyniny (AUC=0,837; 95% CI, 0,796 to 0,878; $p<0,001$). W świetle analizowanych danych, według autorów najdokładniejszą metodą oznaczania stężenia cystatyny C, w porównaniu z innymi metodami (ELISA, immunoturbidymetria), było oznaczanie immunonefelometryczne ($r=0,846$ vs. $r=0,784$, $p<0,001$) [36]. W meta-analizie opublikowanej w 2007 autorzy porównywali wyniki badań z lat 1985-2006 opisane w bazach MEDLINE i EMBASE, uwzględniając 27 grup chorych analizowanych w 24 projektach badawczych (łącznie 2007 pacjentów) [37]. Jak wynika z ich interpretacji, średnia czułość cystatyny C (81%) przewyższa czułość diagnozy upośledzenia funkcji nerek na podstawie stężenia kreatyniny (69%) przy podobnej specyficzności (średnia 88% dla obu markerów). Cystatyna C ma przewagę diagnostyczną zwłaszcza w przypadku wartości referencyjnych GFR odpowiadających łagodnemu upośledzeniu funkcji nerek (GFR 60-79 mL/min/1,73 m²).

Nie ma natomiast jednoznacznych danych na temat przydatności cystatyny C w ocenie funkcji nerek u kobiet w ciąży. Niektóre prace wykazują przewagę diagnostyczną cystatyny C nad kreatyniną także u pacjentek z nadciśnieniem w ciąży, jednak część z nich demonstrowa bardzo niski współczynnik korelacji z rzeczywistymi wielkościami przesączania kłębuszkowego. Dane te wymagają dalszego potwierdzenia [38-40].

Czynnik prognostyczny w chorobach sercowo-naczyniowych

Zagadnienie wartości prognostycznej cystatyny C w chorobach sercowo-naczyniowych zasługuje na odrębne omówienie, trudno jednak nie wspomnieć o nim krótko w niniejszej pracy. Przewlekła choroba nerek wiąże się z aktywacją układu współczulnego, stresem oksydacyjnym, dysfunkcją śródbłonna, kalcyfikacją naczyń, wzrostem oporu naczyniowego. Czynniki te w oczywisty sposób wiążą się z patofizjologią układu sercowo naczyniowego [41]. Ponadto w skrajnym przypadku pacjentów dializowanych ocenia się, że ryzyko śmierci z powodu incydentów sercowo-naczyniowych wzrasta od 10 do 30 razy [42]. Badania nad znaczeniem cystatyny C w diagnostyce chorób sercowo-naczyniowych wykazują wysoką wartość prognostyczną poziomu cystatyny C w ocenie ryzyka ogólnej śmiertelności, oraz śmiertelności związanej z nagłymi incydentami sercowo-naczyniowymi.

Cystatyna C stosownie do badań z udziałem kohorty *Cardiovascular Health Study* okazała się dobrym czynnikiem prognostycznym chorób sercowo-naczyniowych w przypadku starszych pacjentów, u których nie stwierdzono przewlekłej choroby nerek na podstawie pomiaru klirensu kreatyniny. Podwyższone stężenie cystatyny C korelowało ze zwiększoną częstością śmierci na tle sercowo-naczyniowym (HR=1,42; 95% CI 1,30-1,54); zwiększeniem ogólnej śmiertelności (HR=1,33; 95% CI 1,25-1,40), wystąpieniem zawału serca (HR=1,20; 95% CI 1,06-1,36), pogorszeniem niewydolności krążenia (HR=1,28; 95% CI 1,17-1,40), a także częstością udarów mózgu (HR=1,22; 95% CI 1,08-1,38). Podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy charakteryzowało się o wiele słabszą korelacją z ryzykiem wystąpienia analizowanych punktów końcowych i stanowiło czynnik prognostyczny jedynie dla śmierci sercowo-naczyniowej (HR=1,17; 95% CI 1,03-1,32) [43].

Możliwości diagnostyczne

O ile przeciętna cena standardowego pomiaru stężenia kreatyniny waha się w granicach 5 zł, analiza stężenia cystatyny C, którą oferują niektóre laboratoria w Polsce, wiąże się obecnie z kosztem ok. 35 zł. Choć oznaczanie poziomu cystatyny C oparte jest głównie na metodach immunonefelometrycznych oraz immunoturbidymetrycznych, chyba warto wspomnieć o możliwościach jakie daje dynamicznie rozwijająca się spektrometria masowa (MS), coraz bardziej dostępna w proteomice diagnostycznej (tj. ocenie profilu i stosunków ilościowych wszystkich białek w określonych tkankach), także w kontekście chorób nefro- i kardiologicznych [44,45]. Niewykluczone, że techniki, które w wielu krajach stosowane są na szeroką skalę do badań przesiewowych (np. wykluczanie bloków metabolicznych u noworodków na podstawie analizy metabolitów) i w Polsce wyjdą szeroko poza ośrodki i programy badawcze, gdzie wykorzystuje się przecież ich szeroką gamę na poziomie światowym również do identyfikacji białek. Możliwości zastosowań spektrometrii masowej do diagnostyki także innych chorób mogą przyspieszyć proces wdrażania tej techniki w medycynie. Warto wspomnieć, że

blisko spokrewniony z cystatyną C polipeptyd cystatyna o masie cząsteczkowej 12 500 (produkt proteolizy cystatyny C), ostatnio rozważany jest jako marker niektórych chorób neurologicznych, w tym stwardnienia rozsianego, stwardnienia zanikowego bocznego oraz otępienia czołowo-skroniowego [46-48]. Do wyników tych należy podchodzić jednak ostrożnie. Według innych autorów, którzy zweryfikowali otrzymany wynik, zmiana stosunku cystatyny/cystatyny C wykazana u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wynikała raczej z proteolizy białka podczas transportu i przechowywania próbek, niż jako obraz swoisty dla tej choroby [49].

Podsumowanie

Coraz szersze zainteresowanie cystatyną C jako wczesnym markerem przewlekłej choroby nerek ma uzasadnienie w wielu przeprowadzonych badaniach uwzględniających pacjentów z różnymi chorobami współtowarzyszącymi. Obserwuje się większą wartość diagnostyczną cystatyny C w przypadku chorób współistniejących i mniejszą zależnością od parametrów stanu fizjologicznego pacjenta niż w przypadku kreatyniny.

Autorzy badań nad wykorzystaniem cystatyny C w diagnostyce przewlekłej choroby nerek zwracają szczególną uwagę na jej czułość, a także korelację z dokładną wartością GFR we wczesnych stadiach przedklinicznych oraz łagodnym upośledzeniu funkcji tych narządów, gdzie ocena funkcji filtracyjnych za pomocą klirensu endogennej kreatyniny może w ogóle nie zdradzać odchyłań od normy. Marker ten może być przydatny we wczesnych badaniach przesiewowych. W ocenie funkcji nerek w zaawansowanych stadiach choroby zalecają jednak ostrożność.

Cystatyna C stanowi również czynnik prognostyczny chorób sercowo-naczyniowych związanych z zaburzeniami funkcji nerek, także na etapie przedklinicznych stadiów PChN. Należy przy tym pamiętać, że jej poziom może być zwiększony w chorobach nowotworowych, jak również zależy od niektórych leków oraz stanu funkcji tarczycy.

Oznaczanie cystatyny C posiada zalety jako pomiar markera endogennego nie związany z obciążeniem dla pacjenta przy dokładności dorównującej ocenie funkcji nerek za pomocą inwazyjnych badań radioizotopowych.

Niezależnie jednak od wartości diagnostycznej i predykcyjnej pojedynczego markera biochemicznego, nie należy przeceniać jego znaczenia. Choć jest on pomocny przy wykluczeniu ryzyka oraz monitorowania przebiegu choroby, nie może być jedynym kryterium oceny stanu klinicznego, determinującym dalsze postępowanie terapeutyczne.

Piśmiennictwo

1. Myśliwiec M., Pasierski T., Imiela J.: *Kardio-nefrologia*. Medical Tribune Polska, Warszawa 2006.
2. Herget-Rosenthal S., Bokenkamp A., Hofmann W.: How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clin. Biochem.* 2007, 40, 153.
3. Rule A.D., Larson T.S., Bergstralh E.J. et al.: Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann. Intern. Med.* 2004, 141, 929.
4. Rigalleau V., Lasseur C., Raffaitin C. et al.: The Mayo Clinic quadratic equation improves the predic-

tion of glomerular filtration rate in diabetic subjects. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007, 22, 813.

5. O'Hare A.M., Bertenthal D., Covinsky K.E. et al.: Mortality risk stratification in chronic kidney disease: one size for all ages? *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006, 17, 846.
6. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am. J. Kidney Dis.* 2002, 39 (Suppl 2), S1.
7. Rutkowski B.: *Przewlekła choroba nerek (PChN) - wyzwanie XXI wieku*. Przew. Lek. 2007, 2, 80.
8. Rutkowski B.: *Przewlekła niewydolność nerek w: red. Myśliwiec M., Pasierski T., Imiela J.: Kardio-nefrologia*, Medical Tribune Polska, Warszawa 2006.
9. Price C.P., Finney H.: Developments in the assessment of glomerular filtration rate. *Clin. Chim. Acta.* 2000, 297, 55.
10. Nilsson-Ehle P., Grubb A.: New markers for the determination of GFR: Iohexol clearance and cystatin C serum concentration. *Kidney Int.* 1994, 47 (Suppl.), S17.
11. Halbesma N., Kuiken D.S., Brantsma A.H. et al.: Macroalbuminuria is a better risk marker than low GFR to identify subjects at risk for accelerated GFR loss in a general population. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006, 17, 2582.
12. Grubb A., Simonsen O., Sturfelt G. et al.: Serum concentration of cystatin C, factor D and beta 2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Med. Scand.* 1985, 218, 499.
13. Piwowar A., Warwas M.: Cystatin C as a marker of glomerular filtration rate. *Postępy. Hig. Med. Dośw.* 2001, 55, 687.
14. Randers E., Erlandsen E.J., Pedersen O.L. et al.: 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.
15. Kozłowska K., Wysocka J., Janicka K.: Diagnostic usefulness of cystatin C. *Przegl. Lek.* 2001, 58, 524.
16. Miklaszewska M., Pietrzyk J.A., Zachwieja K. i wsp.: Early laboratory markers of acute renal failure. *Przegl. Lek.* 2006, 63, 81.
17. Janowski R., Kozak M., Jankowska E. et al.: Human cystatin C, an amyloidogenic protein, dimerizes through three-dimensional domain swapping. *Nat. Struct. Biol.* 2001, 8, 316.
18. Alvarez-Fernandez M., Barrett A.J., Gerhartz B. et al.: Inhibition of mammalian legumain by some cystatins is due to a novel second reactive site. *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 19195.
19. Kopitar-Jerala N.: The role of cystatins in cells of the immune system. *FEBS Lett.* 2006, 580, 6295.
20. Levy E., Jaskolski M., Grubb A.: The role of cystatin C in cerebral amyloid angiopathy and stroke: cell biology and animal models. *Brain Pathol.* 2006, 16, 60.
21. Sanchez J.C., Guillaume E., Lescuyer P. et al.: Cystatin C as a potential cerebrospinal fluid marker for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Proteomics* 2004, 4, 2229.
22. Singh D., Whooley M.A., Ix J.H. et al.: Association of cystatin C and estimated GFR with inflammatory biomarkers: the Heart and Soul Study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007, 22, 1087.
23. Finney H., Newman D.J., Price C.P.: Adult reference ranges for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance. *Ann. Clin. Biochem.* 2000, 37, 49.
24. Coll E., Botey A., Alvarez L. et al.: 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.
25. Watanabe S., Okura T., Kurata M. et al.: Valsartan reduces serum cystatin C and the renal vascular resistance in patients with essential hypertension. *Clin. Exp. Hypertens.* 2006, 28, 451.
26. Mussap M., Vestra M.D., Fioretto P. et al.: Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney Int.* 2002, 61, 1453.
27. Galicka-Latala D., Fedak D., Kuzniewski M. i wsp.: Cardiovascular autonomic neuropathy and nephropathy in patients with type-1 diabetes mellitus.

Przegl. Lek. 2004, 61, 155.

28. Peczyńska J., Urban M., Glowinska B. i wsp.: If the level of cystatin C in children and adolescents with type 1 diabetes an early marker for diabetic nephropathy? *Endokrynol. Diabetol. Chor. Przemiany Materii Wieku Rozw.* 2005, 11, 141.
29. Skalska A., Klimek E.: Przydatność cystatyny C jako markera funkcji nerek u osób w starszym wieku. *Gerontol. Pol.* 2006, 14, 91.
30. Gryglewska B., Skalska A., Pawlik T. i wsp.: Stężenie cystatyny C a ultrasonograficzny obraz nerek u osób w starszym wieku. *Gerontol. Pol.* 2006, 14, 140.
31. Poje U., Gerhardt T., Stoffel-Wagner B. et al.: Prediction of glomerular filtration rate in renal transplant recipients: cystatin C or modification of diet in renal disease equation? *Clin. Transplant.* 2006, 20, 200.
32. Poje U., Gerhardt T., Stoffel-Wagner B. et al.: Cystatin C-based calculation of glomerular filtration rate in kidney transplant recipients. *Kidney Int.* 2006, 70, 204.
33. Sauerbruch T., Woitas R.P.: Estimation of glomerular filtration rates after orthotopic liver transplantation: Evaluation of cystatin C-based equations. *Liver Transpl.* 2006, 12, 1667.
34. Macdonald J., Marcora S., Jibani M. et al.: GFR estimation using cystatin C is not independent of body composition. *Am. J. Kidney Dis.* 2006, 48, 712.
35. 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.
36. Priem F., Althaus H., Jung K. et al.: Beta-protein is not better than cystatin C as an indicator of reduced glomerular filtration rate. *Clin. Chem.* 2001, 47, 2181.
37. Roos J.F., Doust J., Tett S.E. et al.: 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.
38. Akbari A., Lepage N., Keely E. et al.: Cystatin-C and beta trace protein as markers of renal function in pregnancy. *BJOG* 2005, 112, 575.
39. Strevens H., Wide-Svensson D., Torffvit O. et al.: Serum cystatin C for assessment of glomerular filtration rate in pregnant and non-pregnant women. Indications of altered filtration process in pregnancy. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2002, 62, 141.
40. Moodley J., Gangaram R., Khanyle R. et al.: Serum cystatin C for assessment of glomerular filtration rate in hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertens. Pregnancy* 2004, 23, 309.
41. Imiela J.: Wybrane zagadnienia kardiologiczne u chorych z przewlekłą chorobą nerek w wieku podeszłym. w: red. Steciwko A, Masztalerz-Migas A. *Wybrane zagadnienia z praktyki lekarza rodzinnego*. Tom 10: Kardiologia, nefrologia, diabetologia, gastroenterologia, pediatria, psychiatria, okulistyka, Wydawnictwo Continuo, Wrocław 2007, 26.
42. Galley R.: Improving outcomes in renal disease. *JAAPA* 2006, 19, 20.
43. Shlipak M.G., Katz R., Sarnak M.J. et al.: Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann. Intern. Med.* 2006, 145, 237.
44. Stanley B.A., Gundry R.L., Cotter R.J. et al.: Heart disease, clinical proteomics and mass spectrometry. *Dis. Markers* 2004, 20, 167.
45. Mosley K., Tam F.W., Edwards R.J. et al.: Urinary proteomic profiles distinguish between active and inactive lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006, 45, 1497.
46. Irani D.N., Anderson C., Gundry R. et al.: Cleavage of cystatin C in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2006, 59, 237.
47. Pasinetti G.M., Ungar L.H., Lange D.J. et al.: Identification of potential CSF biomarkers in ALS. *Neurology* 2006, 66, 1218.
48. Ruetschi U., Zetterberg H., Podust V.N. et al.: Identification of CSF biomarkers for frontotemporal dementia using SELDI-TOF. *Exp. Neurol.* 2005, 196, 273.
49. Del Boccio P., Pieragostino D., Lugesia A. et al.: Cleavage of cystatin C is not associated with multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2006, 62, 201.