

Strokovni prispevek/Professional article

OCENA GLOMERULNE FILTRACIJE – PRIMERJAVA SERUMSKEGA KREATININA, SERUMSKEGA CISTATINA C IN ENAČB ZA IZRAČUN OČISTKA KREATININA

ESTIMATION OF THE GLOMERULAR FILTRATION RATE – COMPARISON
BETWEEN SERUM CREATININE, CYSTATIN C AND CALCULATED CREATININE
CLEARANCE

*Radovan Hojs¹, Sebastjan Bevc², Robert Ekart², Maksimiljan Gorenjak³,
Ludvik Puklavec⁴*

¹ Oddelek za nefrologijo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

² Oddelek za hemodializo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

³ Oddelek za laboratorijsko diagnostiko, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

⁴ Oddelek za nuklearno medicino, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Prispelo 2006-05-15, sprejeto 2006-06-30; ZDRAV VESTN 2006; 75: 455-62

Ključne besede *kronična ledvična bolezen; serumski kreatinin; serumski cistatin C; očistek kreatinina; Cockcroft-Gault enačba; enačba MDRD raziskave*

Izvleček

Izhodišča *V želji po zgodnejšem odkrivanju in zdravljenju kronične ledvične bolezni (KLB) je ocena glomerulne filtracije (GF) pridobila na pomenu. Za oceno GF najpogosteje uporabljamo serumsko koncentracijo kreatinina, v zadnjem času tudi cistatina C ter Cockcroft-Gaultovo (C&G) enačbo in enačbo MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) raziskave za izračun očistka kreatinina. V naši raziskavi smo med seboj primerjali različne označevalce GF glede na zlati standard, očistek ⁵¹CrEDTA.*

Bolniki in metode *Vključili smo 468 bolnikov s stopnjo 2 do 5 KLB (216 žensk in 252 moških; povprečna starost 60,4 ± 14,3 leta), ki so imeli določen očistek ⁵¹CrEDTA. Ob odvzemu krvi za določitev očistka ⁵¹CrEDTA smo izmerili tudi serumsko koncentracijo kreatinina in cistatina C ter na podlagi C&G enačbe in enačbe MDRD raziskave izračunali kreatininski očistek.*

Rezultati *Ugotovili smo povezavo med očistkom ⁵¹CrEDTA in serumsko koncentracijo kreatinina ($r = -0,889$), recipročno vrednostjo serumskega kreatinina ($r = 0,866$), serumsko koncentracijo cistatina C ($r = -0,902$), recipročno vrednostjo cistatina C ($r = 0,901$) in očistkom kreatinina, izračunanega tako po enačbi C&G ($r = 0,808$) kot po enačbi raziskave MDRD ($r = 0,901$). Ugotovili smo (ROC krivulje) višjo diagnostično zanesljivost meritev serumskega cistatina C v primerjavi z diagnostično zanesljivostjo meritev serumskega kreatinina ($P = 0,006$) in očistka kreatinina, izračunanega po enačbi C&G ($P = 0,004$) pri mejni vrednosti GF 60 ml/min/1,73m². Diagnostična zanesljivost serumskega cistatina C je bila v primerjavi z diagnostično zanesljivostjo enačbe raziskave MDRD statistično neznačilna.*

Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

Prof. dr. Radovan Hojs, dr. med., svetnik, specialist internist, Klinični oddelek za interno medicino, Oddelek za nefrologijo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Zaključki *Serumski cistatin C je v primerjavi s serumskim kreatininom in izračunom očistka kreatinina z enačbo C&G boljše metoda za oceno GF. Izračun očistka kreatinina z enačbo raziskave MDRD se je izkazal kot diagnostično enako zanesljiv kot metoda določanja cistatina C.*

Key words *chronic kidney disease; serum creatinine; serum Cystatin C, Cockcroft-Gault formula, MDRD formula*

Abstract

Background *With increasing emphasis on the earlier detection and management of chronic kidney disease (CKD), estimation of the glomerular filtration rate (GFR) has assumed greater importance. GFR is often estimated from serum creatinine, recently also from serum cystatin C and by Cockcroft-Gault (C&G) and Modification of diet in renal disease (MDRD) formulas. In our study different markers of GFR were compared with gold standard ⁵¹CrEDTA clearance.*

Patients and methods *We included 468 patients with CKD stages 2–5 (216 women and 252 men, average age 60.4 ± 14.3 years), who performed ⁵¹CrEDTA clearance. In each patient, serum creatinine and cystatin C were determined, creatinine clearance was calculated using C&G and MDRD formulas.*

Results *We found significant correlation between ⁵¹CrEDTA clearance with serum creatinine ($r = -0.889$), reciprocal of serum creatinine ($r = 0.866$), serum cystatin C ($r = -0.902$), reciprocal of serum cystatin C ($r = 0.901$) and with calculated creatinine clearance from C&G ($r = 0.808$) and MDRD formulas ($r = 0.901$). The ROC curve analysis (cut-off for GFR 60 ml/min/1.73m²) showed that serum cystatin C had higher diagnostic accuracy than serum creatinine ($P = 0.006$) and calculated creatinine clearance from C&G formula ($P = 0.004$). No difference in diagnostic accuracy was found between serum cystatin C and creatinine clearance calculated from the MDRD formula.*

Conclusions *Serum cystatin C is a better marker of GFR and has a higher diagnostic accuracy than serum creatinine and calculated creatinine clearance from C&G formula. No difference in diagnostic accuracy was found between serum cystatin C and creatinine clearance calculated from the MDRD formula.*

Uvod

Kronična ledvična bolezen (KLB) je zaradi naraščajoče incidence, prevalence, obolevnosti, umrljivosti in visokih stroškov postala velik svetovni zdravstveni problem. Posledice KLB se poleg ledvične odpovedi zrcalijo skoraj na vseh organskih sistemih, najpomembnejši zaplet pa so srčno-žilne bolezni (1, 2). Zaradi pomanjkljive opredelitve in klasifikacije KLB je doslej pre pogosto niso prepoznali in zdravili. V želji po boljši obravnavi in skrbi za bolnike s KLB, še preden ti postanejo odvisni od dialize, so nastale najnovejše smernice o vrednotenju in klasifikaciji KLB, ki jih je razvila Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) (3). Smernice obsegajo definicijo in klasifikacijo stopenj KLB, temeljijo pa predvsem na oceni glomerulne filtracije (GF), upoštevajo pa tudi laboratorijske kazalce ledvične okvare (proteinurija, hematurija itd.) ter nenormalnosti ledvic, odkrite s slikovnimi metodami. Zajemajo tudi povezavo ledvične funkcije z zapleti KLB ter opredelitev tveganja izgube ledvične funkcije in razvoja srčno-žilnih bolezni (1). V 1. stopnjo KLB uvrščamo bolnike s prisotno ledvično okvaro in normalno ali povečano GF (GF ≥ 90 ml/min/1,73m²). Bolniki z ledvično okvaro in bla-

go zmanjšano GF predstavljajo 2. stopnjo KLB (GF 60–89 ml/min/1,73m²). Tretja stopnja KLB (GF 30–59 ml/min/1,73m²) je opredeljena kot zmerno, 4. stopnja KLB (GF 15–29 ml/min/1,73m²) pa kot zelo zmanjšana GF. Peta stopnja KLB (GF < 15 ml/min/1,73m²) govori v prid končni ledvični odpovedi (3). Ocena GF je tako pridobila na pomenu, saj je primerna za čim zgodnejše odkrivanje in nato ustrezno zdravljenje ledvične bolezni ter za spremljanje napredovanja ledvične bolezni (4). Pomembna je tudi za določanje višine odmerka zdravila, ki se izloča preko ledvice (4).

GF bi lahko natančno določili s pomočjo snovi, ki v telesu nastaja stalno, ki se izloča iz telesa izključno s prosto filtracijo, ki se v ledvicah ne presnavlja in ne nastaja ter se v ledvičnih tubulih ne izloča in ne absorbira (5). Danes takšne snovi, ki bi zadostila vsem tem pogojem, še ne poznamo. V vsakdanji klinični praksi za oceno GF najpogosteje uporabljamo koncentracijo serumskega kreatinina in očistek kreatinina, ki pogosto nista dovolj natančna (6, 7). Na koncentracijo kreatinina v serumu vplivajo poleg GF še drugi dejavniki, kot so izločanje kreatinina v tubulih, tvorba kreatinina in zunajledvično izločanje. Vrednosti serumskega kreatinina imajo zato pri normalnih osebah sorazmerno širok razpon, kar pomeni, da se lahko GF

zmanjša že na približno polovico normalne vrednosti, preden koncentracija serumskega kreatinina poraste nad zgornjo mejo normale. V starosti koncentracija serumskega kreatinina ne zrcali starostno pogojenega zmanjšanja GF zaradi sočasnega starostno pogojenega zmanjševanja mišične mase, ki zmanjša nastanek kreatinina. Zato za natančno oceno ledvične funkcije, odkrivanje zgodnjih stopenj KLB ali prilagoditev odmerka zdravil ni dovolj uporabljati samo koncentracije serumskega kreatinina (6, 7). Standardna referenčna metoda za določanje GF je očistek radioizotopnega označevalca ($^{51}\text{CrEDTA}$, $^{99\text{m}}\text{TcDTPA}$ in ^{125}I -iothalamate) (8). Žal ima tudi ta metoda številne pomanjkljivosti (cena, ni mogoča pogosta uporaba radioizotopa itd.).

V zadnjem času se kot eden novih označevalcev glomerulne filtracije pojavlja serumski cistatin C (9,10). Cistatin C je protein, ki spada v družino zaviralcev proteinaze in je produkt genskega izražanja v vseh celicah, ki vsebujejo jedro (11). Protein nastaja stalno, zaradi svoje majhnosti pa se prosto filtrira v glomerulu. Epitelne celice proksimalnih tubulov ga ne izločajo, pač pa na tem mestu steče resorpcija ter razgradnja cistatina C, ki se tako ne vrača v kri v svoji prvotni obliki, pač pa kot manjši peptidi ali kot aminokisljine (11,12). Zaradi razgradnje v proksimalnem tubulu ne moremo meriti njegovega očistka, serumska koncentracija pa je dober kazalec GF. Za razliko od serumskega kreatinina koncentracija cistatina C v serumu ni odvisna od mišične mase, starosti, spola in načina ter vrste prehrane (13). Prav tako na njegovo koncentracijo ne vplivajo vnetje, vročina in/ali zunanji dejavniki (14). Glede možnega vpliva malignih bolezni na serumsko koncentracijo obstajajo nasprotujoči si podatki. Vendar je večina avtorjev prepričana, da maligni procesi ne vplivajo na koncentracijo serumskega cistatina C (15–18).

Ob sprejetju smernic K/DOQI so stopile v veljavo tudi enačbe za oceno stopnje GF, ki upoštevajo serumski kreatinin in nekatere spremenljivke, kot so starost, spol, rasa in površina telesa. Pri odraslih najpogosteje uporabljamo Cockcroft-Gaultovo (C&G) enačbo in enačbo raziskave MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) (18, 19). Enačba C&G predstavlja izračunan očistek kreatinina na podlagi koncentracije serumskega kreatinina ob upoštevanju starosti, spola in mišične mase bolnika. Za izračun očistka kreatinina z enačbo C&G je potrebna stabilna vrednost serumskega kreatinina. Znano je, da je enačba C&G nezanesljiva pri bolnikih z boleznijo jeter, obilnimi otekljami, izrazito debelostjo in izgubo mišične mase (19). Leta 1999 je na podlagi določanja GF z ^{125}I -iothalamat-om pri 1628 bolnikih s KLB nastala enačba raziskave MDRD (20). Enačba je sprva vključevala meritve serumskega kreatinina, sečnine, albuminov, starost, spol in raso bolnikov. Pozneje, leta 2000, so svetovali poenostavitve enačbe raziskave MDRD, ki od laboratorijskih meritev vključuje le vrednosti serumskega kreatinina. Enačba je postala splošno uporabljana v klinični praksi (21).

V naši raziskavi smo pri bolnikih s stopnjo 2 do 5 KLB ($\text{GF} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) med seboj primerjali različne označevalce GF v želji, da bi ugotovili, kateri opa-

zovani označevalec GF se najbolj približa zlatemu standardu določanja GF, očistku $^{51}\text{CrEDTA}$.

Bolniki in metode

V raziskavi je sodelovalo 468 bolnikov s stopnjo 2 do 5 KLB ($\text{GF} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), 216 (46,2 %) je bilo žensk in 252 (53,8 %) moških. Zajeli smo vse bolnike, pri katerih je bil določen očistek $^{51}\text{CrEDTA}$. Vzorce smo zbirali v obdobju 49 mesecev. Povprečna starost bolnikov je bila $60,4 \pm 14,3$ leta (od 18 do 90 let). Sočasno z meritvijo očistka $^{51}\text{CrEDTA}$ smo pri vseh v raziskavo vključenih bolnikih izmerili serumsko koncentracijo kreatinina in serumsko koncentracijo cistatina C. Kreatinin v serumu smo določili s kinetično kompenzirano metodo po Jaffeju brez deproteinizacije (Roche Diagnostics), serumski cistatin C pa z nefelometrično metodo s pomočjo trdih nosilcev (Dade Behring). Pri merjenju očistka $^{51}\text{CrEDTA}$ smo uporabili metodo enkratnega odmerka označevalca $^{51}\text{CrEDTA}$. Njegov odmerek smo določili matematično na podlagi telesne teže in višine. Vzorce krvi smo odvzeli 4-krat, in sicer pred dajanjem radioizotopnega označevalca in 120, 180 in 240 minut po parenteralnem dajanju radioizotopnega označevalca. Nato smo na podlagi pridobljenih meritev gama sevanja računalniško izračunali očistek $^{51}\text{CrEDTA}$ v ml/min/1,73 m^2 . Za vse bolnike smo na podlagi enačbe C&G (I) in enačbe raziskave MDRD (II) izračunali kreatininski očistek.

I. Kreatininski očistek, izračunan z enačbo C&G:

$$[140 - \text{starost (leta)}] \times \text{telesna teža (kg)} / [0,815 \times \text{serumski kreatinin } (\mu\text{mol/l})]$$

Za ženske smo uporabili korekcijski količnik 0,85.

II. Kreatininski očistek, izračunan z enačbo raziskave MDRD:

$$186 \times \text{serumski kreatinin } (\mu\text{mol/l} / 88,4)^{-1,154} \times \text{starost (leta)}^{-0,203}$$

Za ženske smo uporabili korekcijski količnik 0,742.

V statistični analizi smo uporabili program SPSS za Windows (različica 12.0) in MedCalc za Windows (različica 5.0). Upoštevali smo povprečno vrednost, razpon vrednosti in standardni odklon (SD). S korelacijskim koeficientom po Pearsonu smo ugotavljali povezanost med $^{51}\text{CrEDTA}$ očistkom in recipročnimi vrednostmi serumskega kreatinina in cistatina C ter izračunanimi čistki kreatinina po enačbi C&G in enačbi raziskave MDRD. S korelacijskim koeficientom po Spearmanu pa smo ugotavljali povezanost med $^{51}\text{CrEDTA}$ očistkom in vrednostmi serumskega kreatinina in cistatina C. Diagnostično zanesljivost preučevanih označevalcev GF smo ocenili s pomočjo površine pod krivuljo ROC (receiver operating characteristic). Določili smo različne mejne vrednosti in izračunali občutljivost in specifičnost opazovanih označevalcev GF. Opravili smo tudi analizo po Blandu in Altmanu, s katero smo grafično prikazali pristranost in natančnost posameznih metod za določanje GF. Pristranost, sistematično napako, ki povzroča, da se ocena pojavi sistematično razlikuje od stvarne vrednosti, smo v naši raziskavi izračunali s povprečjem

razlik vrednosti GF, določeni z meritvijo in z izračunom po enačbi C&G ali enačbi raziskave MDRD. Vrednost ene SD od povprečja razlik vrednosti GF, določenih z meritvijo in z izračunom po enačbah, pa je predstavljala natančnost metode. Čim višja je bila vrednost SD, tem manjša je bila natančnost metode. Rezultate, pri katerih je bilo tveganje statističnega sklepanja manjše od 0,05 ($p < 0,05$), smo šteli za statistično značilne. Protokol raziskave je bil v skladu z etičnimi smernicami. Bolniki so podpisali privolitev za sodelovanje v raziskavi.

Rezultati

Povprečna vrednost očistka $^{51}\text{CrEDTA}$ je bila $35,8 \pm 23,3$ ml/min/1,73 m² (2 do 89 ml/min/1,73 m²). Povprečna vrednost serumske koncentracije kreatinina v raziskavo vključenih bolnikov je bila $300,4 \pm 200,2$ μmol/l (79 do 984 μmol/l), povprečna vrednost serumske koncentracije cistatina C pa je bila $3,0 \pm 1,59$ mg/l (0,59 do 10,13 mg/l). Povprečna vrednost očistka kreatinina, izračunanega po enačbi C&G, je bila $37,8 \pm 26,7$ ml/min/1,73 m² (3,8 do 156,7 ml/min/1,73 m²), povprečna vrednost očistka kreatinina, izračunanega po enačbi raziskave MDRD, pa $28,4 \pm 18,3$ ml/min/1,73 m² (4,2 do 85,5 ml/min/1,73 m²). Ugotovili smo statistično pomembno povezavo med očistkom $^{51}\text{CrEDTA}$ in serumsko koncentracijo kreatinina ($r = -0,889$), recipročno vrednostjo serumskega kreatinina ($r = 0,866$), serumsko koncentracijo cistatina C ($r = -0,902$), recipročno vrednostjo serumskega cistatina C ($r = 0,901$) in očistkom kreatinina, izračunanega tako po enačbi C&G ($r = 0,808$) kot po enačbi raziskave MDRD ($r = 0,901$) (Sl. 1). Ob primerjanju korelacijskih koeficientov povezav med očistkom $^{51}\text{CrEDTA}$ in recipročnimi vrednostmi cistatina C ter očistkom $^{51}\text{CrEDTA}$ in recipročnimi vrednostmi serumskega kreatinina pa smo ugotavljali močnejšo povezavo med očistkom $^{51}\text{CrEDTA}$ in recipročnimi vrednostmi cistatina C ($P = 0,014$). Primerjava korelacijskih koeficientov povezav med očistkom $^{51}\text{CrEDTA}$ in recipročnimi vrednostmi cistatina C ter očistkom $^{51}\text{CrEDTA}$ in izračunanimi vrednostmi očistka kreatinina po enačbi C&G je pokazala moč-

Razpr. 1. *Diagnostična zanesljivost (površina pod krivuljo ROC, občutljivost, specifičnost) za različne mejne vrednosti GF za različne označevalce GF.*

Table 1. *Diagnostic accuracy (area under the ROC curves, sensitivity and specificity) at different cut-off values for GFR of different markers of GFR.*

	Površina pod krivuljo ROC (srednja vrednost ± SD)	Občutljivost (%)	Specifičnost (%)	*p-vrednost	**p-vrednost
	Area under the ROC curves (mean value ± SD)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	*p-value	**p-value
GFR 60 ml/min/1,73m²					
Cistatin C / Serum Cystatin C	0,967 ± 0,007	89,0	96,8		
Kreatinin / Serum Creatinine	0,939 ± 0,010	82,1	96,8	0,006	
Enačba C&G / C&G formula	0,912 ± 0,021	85,0	84,0	0,004	
Enačba raziskave MDRD / MDRD formula	0,960 ± 0,014	87,2	93,6	0,596	0,005
GFR 30 ml/min/1,73m²					
Cistatin C / Serum Cystatin C	0,966 ± 0,009	87,9	95,2		
Kreatinin / Serum Creatinine	0,964 ± 0,009	84,9	93,4	0,799	
Enačba C&G / C&G formula	0,944 ± 0,011	88,7	87,3	0,035	
Enačba raziskave MDRD / MDRD formula	0,969 ± 0,008	96,7	79,5	0,657	0,003
GFR 15 ml/min/1,73m²					
Cistatin C / Serum Cystatin C	0,907 ± 0,021	92,6	77,5		
Kreatinin / Serum Creatinine	0,917 ± 0,020	93,7	81,2	0,612	
Enačba C&G / C&G formula	0,925 ± 0,012	94,7	76,4	0,339	
Enačba raziskave MDRD / MDRD formula	0,922 ± 0,012	96,8	75,3	0,371	0,799

* p-vrednosti so izračunane glede na cistatin C / p-values calculated according to serum Cystatin C

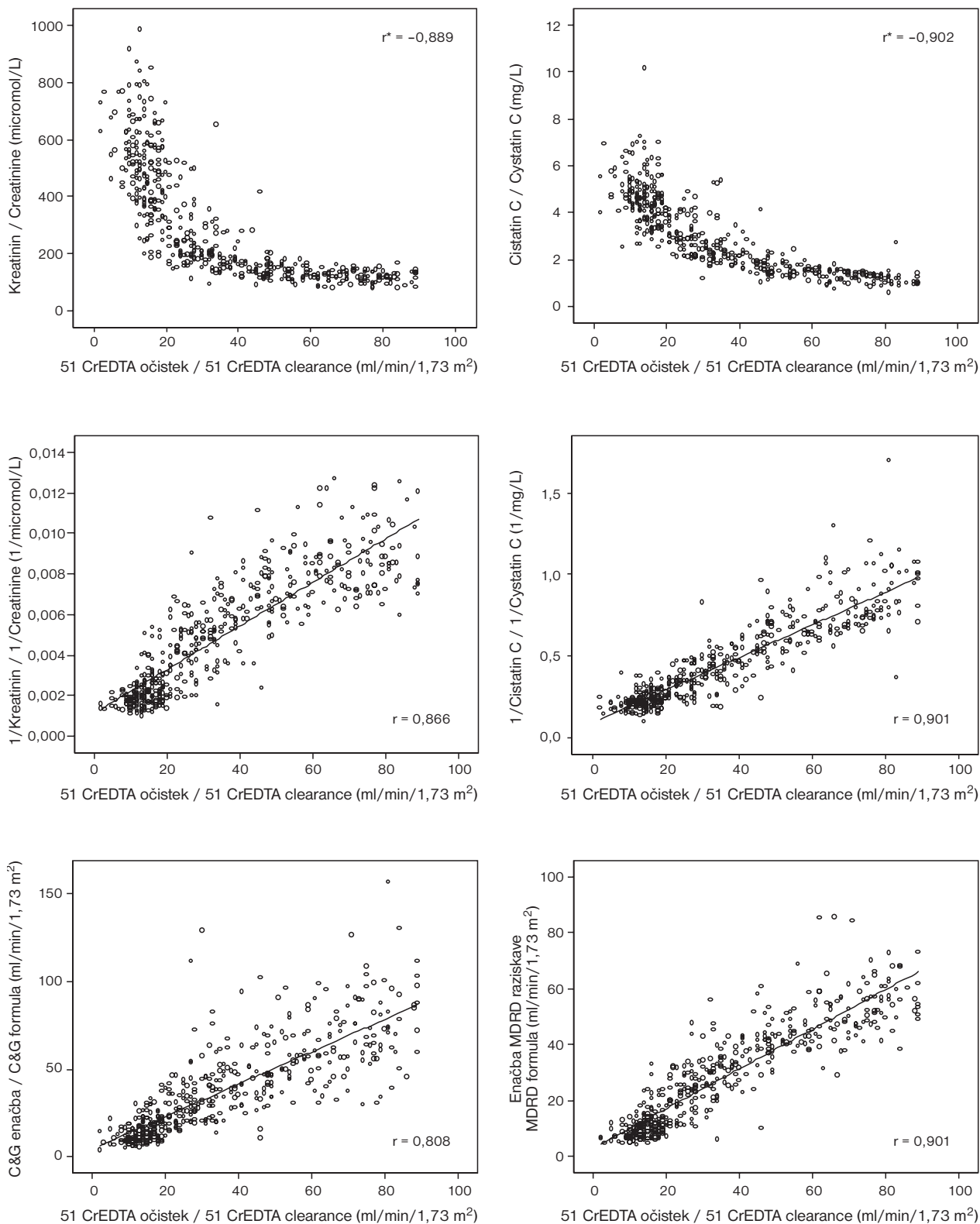
** p-vrednosti so izračunane glede na C&G enačbo / p-values calculated according to C&G formula

Razpr. 2. *Bland in Altmanova analiza kreatininskega očistka, izračunanega z enačbo C&G in enačbo raziskave MDRD glede na stopnjo KLB.*

Table 2. *Bland and Altman analysis of creatinine clearance calculated from C&G and MDRD formula according to stages of CKD.*

Stopnja KLB Stage of CKD	Število bolnikov No. of patients	C&G ml/min/1,73m ²		p-vrednost p-value	MDRD ml/min/1,73m ²		p-vrednost p-value
		Pristranost Bias	Pristranost Bias		Natančnost Precision	Natančnost Precision	
60-89	94	-3,3	-20,3	< 0,0001	22,2	11,7	< 0,001
30-59	135	4,6	-6,3	< 0,0001	18,4	8,6	< 0,001
15-29	144	3,2	-3,6	< 0,0001	11,6	6,7	< 0,001
< 15	95	1,5	-1,9	< 0,0001	5,2	3,6	< 0,001

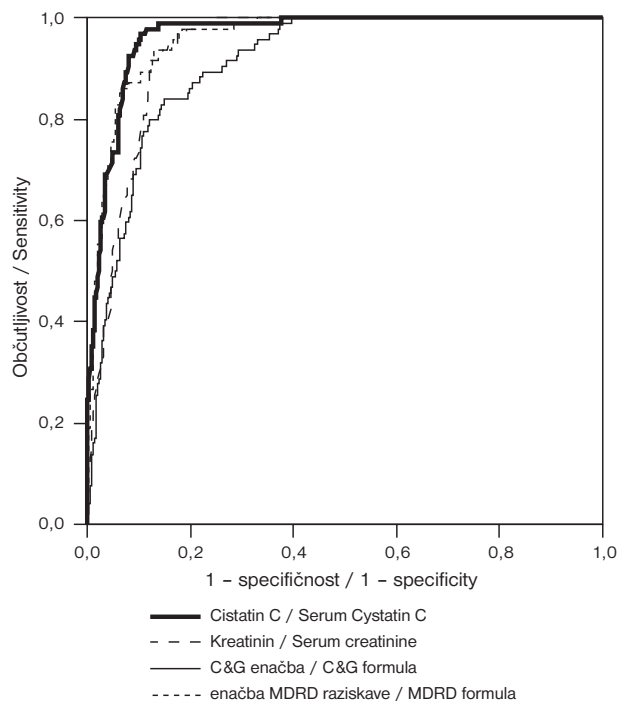
nejšo povezavo med očistkom $^{51}\text{CrEDTA}$ in recipročnimi vrednostmi cistatina C ($P = 0,0001$), medtem ko med korelacijskima koeficientoma povezav med očistkom $^{51}\text{CrEDTA}$ in recipročnimi vrednostmi cistatina C ter očistkom $^{51}\text{CrEDTA}$ in izračunanimi vrednostmi očistka kreatinina po enačbi MDRD raziskave ni bilo razlike ($P = 1,0$). Določili smo različne mejne vrednosti med stopnjami KLB (60, 30 in 15 ml/min/1,73m²) in izračunali občutljivost ter specifičnost opazovanih označevalcev GF (Razpr. 1). Analiza krivulj ROC pri mejni vrednosti za GF 60 ml/min/1,73m² je pokazala statistično značilno višjo diagnostično zanesljivost meritev serumskega cistatina C v primerjavi z diagnostično zanesljivostjo meritev serumskega kreatinina ($P = 0,006$) in očistka kreatinina, izračunanega po enačbi C&G ($P = 0,004$). Diagnostična zanesljivost meritev serumskega cistatina C je bila v primerjavi z diagnostično zanesljivostjo enačbe MDRD raziskave višja, vendar razlika ni bila statistično značilna ($P = 0,596$) (Sl. 2). Primerjava diagnostičnih zanesljivosti očistka kreatinina, izračunanega po enačbi C&G in po enačbi raziskave MDRD, je



r = Pearsonov koeficient korelacije / Pearson' correlation coefficient
 r^* = Spearmanov koeficient korelacije / Spearman' correlation coefficient

Sl. 1. Povezave med očistkom $^{51}\text{CrEDTA}$ in različnimi označevalci GF.

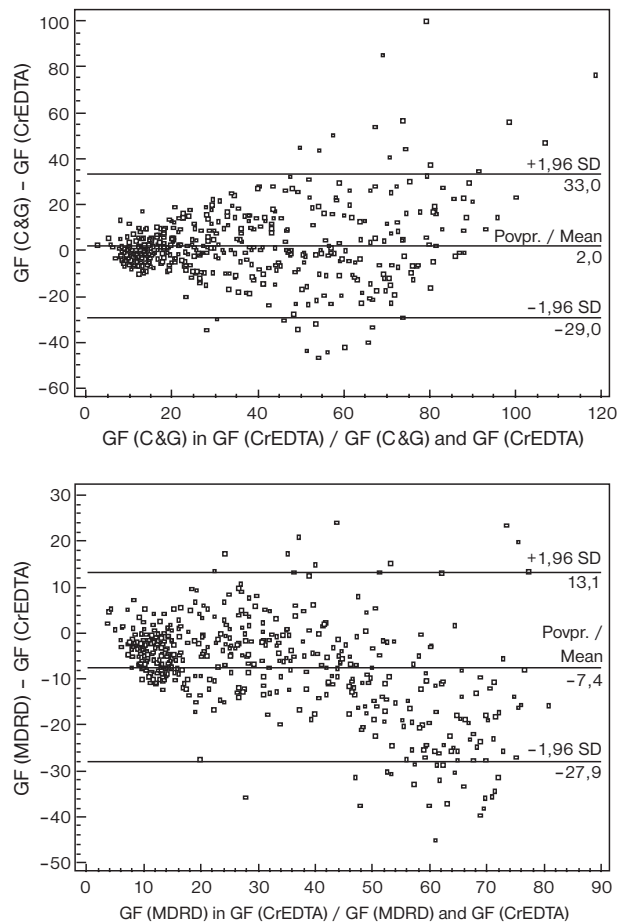
Figure 1. Correlations between $^{51}\text{CrEDTA}$ clearance and different markers of GFR.



Sl. 2. Analiza krivulj ROC pri mejni vrednosti za GF 60 ml/min/1,73m² za različne označevalce GF.

Figure 2. ROC curve analysis at cut-off value 60 ml/min/1.73m² for different markers of GFR.

pokazala statistično značilno višjo diagnostično zanesljivost za očištek kreatinina, izračunanega po enačbi raziskave MDRD za mejni vrednosti GF 60 ml/min/1,73m² (P = 0,005) in 30 ml/min/1,73m² (P = 0,003). Pri mejni vrednosti 15 ml/min/1,73m² sta bili krivulji obeh enačb praktično povsem enaki in med njima ni bilo statistično značilne razlike (P = 0,799). Pristranost po Bland in Altmanovi analizi za računanje očiška kreatinina z enačbo C&G je bila 2 ml/min/1,73m², z enačbo raziskave MDRD pa -7,4 ml/min/1,73m². Natančnost računanja očiška kreatinina z enačbo C&G je bila 15,8, z enačbo raziskave MDRD pa 10,5. Natančnosti ene in druge enačbe sta bili med sabo statistično značilno različni (P < 0,001). Bland in Altmanova analiza je pokazala tudi, da so vrednosti GF, izračunane po enačbi C&G, v skupini bolnikov z 2. stopnjo KLB, glede na vrednosti očiška ⁵¹CrEDTA, podcenjene. S slabšanjem ledvične funkcije (3., 4., 5. stopnja KLB) pa so postale vrednosti GF, ocenjene po enačbi C&G, precenjene glede na vrednost očiška ⁵¹CrEDTA. Pri analizi izračunanih vrednosti GF z enačbo raziskave MDRD, glede na izmerjene vrednosti, smo ugotavljali podcenjene vrednosti GF, izračunane s pomočjo enačbe raziskave MDRD, pri vseh stopnjah okvare ledvične funkcije. Primerjava natančnosti obeh enačb je pokazala različno natančnost obeh enačb za različne stopnje KLB. Natančnost obeh enačb je bila večja pri računanju vrednosti GF bolnikov z višjimi stopnjami ledvične okvare. Za vse opazovane stopnje KLB se je enačba raziskave MDRD izkazala za bolj natančno metodo za računanje vrednosti GF kot enačba C&G (Razpr. 2, Sl. 3).



Sl. 3. Bland in Altmanova analiza kreatininskega očiška, izračunanega z enačbo C&G in enačbo raziskave MDRD.

Figure 3. Bland and Altman analysis of creatinine clearance calculated from C&G and MDRD formula.

Razpravljanje

KLB je eden od svetovnih zdravstvenih problemov. Ob želji po zgodnejšem odkrivanju in zdravljenju KLB je ocena GF pridobila na pomenu. Ocena GF je najboljše merilo filtracijske sposobnosti vseh nefronov tako pri zdravih kot bolnih osebah. Normalna vrednost GF se spreminja s starostjo, odvisna je od spola in površine telesa. Normalna vrednost GF mladih odraslih oseb je približno 120-130 ml/min/1,73m² (22-24). Zmanjšanje GF pod 60 ml/min/1,73m² predstavlja izgubo najmanj polovice normalne ledvične funkcije odrasle osebe. V vsakdanji klinični praksi se za oceno GF najpogosteje uporablja serumska koncentracija kreatinina, v zadnjem času pa se kot eden novih označevalcev GF pojavlja serumska koncentracija cistatina C (6-10).

Rezultati naše raziskave so pokazali, da je cistatin C dober označevalec GF pri bolnikih s stopnjo 2-5 KLB. Glede na najnovije smernice K/DOQI za boljše ovrednotenje KLB, ki svetujejo poleg laboratorijskega določanja označevalcev GF še oceno GF s pomočjo enačb, smo v našo raziskavo vključili tudi izračun GF z enačbo C&G in enačbo raziskave MDRD. Primerja-

va korelacijskih koeficientov povezav med očištkom $^{51}\text{CrEDTA}$ in cistatinom C ter očištkom $^{51}\text{CrEDTA}$ in izračunanimi vrednostmi očiščka kreatinina po enačbi C&G je tako pokazala močnejšo povezavo med očištkom $^{51}\text{CrEDTA}$ in cistatinom C, medtem ko med korelacijskim koeficientoma povezav med očištkom $^{51}\text{CrEDTA}$ in cistatinom C ter očištkom $^{51}\text{CrEDTA}$ in izračunanimi vrednostmi očiščka kreatinina po enačbi MDRD raziskave ni bilo razlike. Na slabost računanja GF po enačbah je opozoril Froissart s sod., ki je v svoji raziskavi ugotavljal, da se ob uporabi enačb le približno 70 % bolnikov uvrsti v ustrezno stopnjo KLB. 20 % bolnikov z izmerjeno vrednostjo GF nad 60 ml/min/1,73 m² je bilo tako uvrščenih v skupino bolnikov s 3. stopnjo KLB, kar pa bi lahko vodilo v nepotrebna ukrepanja proti zapletom, povezanim s KLB (25). Pri računanju enačb je potrebno vedeti, s katero metodo določimo kreatinin v serumu. Raziskava Wuytsa s sod. je namreč pokazala, da so bile vrednosti GF, izračunane z enačbami C&G ali raziskave MDRD pri določanju kreatinina z nekompenzirano Jaffe metodo nižje od vrednosti GF, izračunanih z enačbami C&G ali MDRD raziskave pri določanju kreatinina s kompenzirano Jaffe metodo (26).

Pri analizi rezultatov naše raziskave, v kateri smo vključili veliko število bolnikov, uvrščenih v stopnje 2 do 5 KLB, za določanje vrednosti serumskega kreatinina pa uporabili kompenzirano Jaffe metodo, smo ugotovili statistično značilno višjo diagnostično zanesljivost meritev serumskega cistatina C v primerjavi z diagnostično zanesljivostjo meritev serumskega kreatinina in očiščka kreatinina, izračunanega po enačbi C&G. Diagnostična zanesljivost meritev serumskega cistatina C je bila višja tudi od diagnostične zanesljivosti očiščka kreatinina, izračunanega po enačbi raziskave MDRD, vendar razlika ni bila statistično značilna. Ko smo primerjali diagnostično zanesljivost očiščka kreatinina, izračunanega po enačbi C&G in očiščka kreatinina, izračunanega po enačbi raziskave MDRD, se je enačba raziskave MDRD izkazala za statistično značilno bolj diagnostično zanesljivo. Analiza po Bland in Altmanu je pokazala večjo natančnost očiščka kreatinina, izračunanega po enačbi raziskave MDRD, v primerjavi z enačbo C&G. Rezultati naše raziskave so potrdili rezultate raziskav Froissarta s sod. in Poggia s sod., ki sta ugotavljala višjo diagnostično zanesljivost in večjo natančnost metode računanja očiščka kreatinina po enačbi MDRD raziskave kot pri metodi računanja očiščka kreatinina po enačbi C&G tako pri bolnikih z normalno kot pri bolnikih z okrnjeno ledvično funkcijo (25, 27).

Raziskave, ki bi primerjale cistatin C kot označevalec GF z drugimi možnimi metodami ocene GF (serumski kreatinin, očišek kreatinina, očišek kreatinina, izračunan po enačbah C&G ali MDRD raziskave), so redke in rezultati raziskav so si nasprotujoči. Raziskava Hoeka s sod. pri bolnikih z različnimi stopnjami KLB, ki ni vključila izračuna GF po enačbi MDRD raziskave, je pokazala statistično značilno višjo diagnostično zanesljivost cistatina C in očiščka kreatinina, izračunanega z enačbo C&G glede na diagnostično zanesljivost določanja vrednosti serumskega kreatinina (28). Razlike v diagnostični zanesljivosti med

cistatinom C in očištkom kreatinina, izračunanega z enačbo C&G omenjena raziskava ni potrdila (27). Raziskava Donadia s sod. nasprotno ni potrdila statistično značilnih razlik v diagnostični zanesljivosti cistatina C in serumskega kreatinina (29). Natančen pregled podatkov sicer pokaže višjo diagnostično zanesljivost cistatina C nad serumskim kreatininom za populacijo bolnikov z GF, večjo od 60 ml/min/1,73 m², vendar razlika diagnostičnih zanesljivosti ne doseže statistične značilnosti (29). Odgovor se najverjetneje skriva v majhnem številu bolnikov z zmerno in normalno ledvično funkcijo, vključenih v to raziskavo. Risch s sod. je opravil oceno GF za bolnike s presajeno ledvico in ugotovil statistično značilno višjo diagnostično zanesljivost cistatina C v primerjavi z diagnostično zanesljivostjo serumskega kreatinina za populacijo bolnikov z GF, večjo od 60 ml/min/1,73 m², medtem ko statistično značilno višja diagnostična zanesljivost cistatina C glede na očišek kreatinina, izračunanega z enačbo C&G, ni bila ugotovljena (30). Nedavno objavljena raziskava, ki je zajela bolnike z ledvično okvaro in blago do zmerno zmanjšano GF (2. in 3. stopnja KLB), je pokazala statistično značilno višjo diagnostično zanesljivost cistatina C v primerjavi z diagnostično zanesljivostjo serumskega kreatinina in očiščka kreatinina, izračunanega z enačbo C&G pri uvrščanju bolnic v 2. ali 3. stopnjo KLB. Pri bolnikih moškega spola, vključenih v raziskavo, je bila za mejno vrednost 60 ml/min/1,73 m² ugotovljena statistično značilno višja diagnostična zanesljivost cistatina C le v primerjavi z diagnostično zanesljivostjo očiščka kreatinina, izračunanega z enačbo C&G. Statistično značilno višje diagnostične zanesljivosti cistatina C v primerjavi z diagnostično zanesljivostjo očiščka kreatinina, izračunanega z enačbo raziskave MDRD za ločevanje bolnikov med skupinama KLB, pa raziskava ni potrdila ne pri ženkah kot tudi ne pri moških, vključenih v raziskavo (31).

Zaključki

V naši raziskavi, v katero smo vključili veliko število bolnikov s stopnjo 2 do 5 KLB, smo potrdili, da je določanje serumske vrednosti cistatina C, v primerjavi z določanjem serumskega kreatinina in očiščka kreatinina z enačbo C&G, boljše metoda za oceno GF pri bolnikih s KLB, še posebej za ločevanje bolnikov na tiste z blago (2. stopnja KLB) in tiste z zmerno (3. stopnja KLB) okrnjeno ledvično funkcijo. Metoda določanja očiščka kreatinina z enačbo raziskave MDRD se je v naši raziskavi pokazala kot diagnostično enako zanesljiva kot metoda določanja cistatina C. Primerjava enačb C&G in MDRD raziskave je potrdila višjo diagnostično zanesljivost, večjo pristranost in natančnost enačbe MDRD raziskave za izračun kreatininskega očiščka bolnikov s stopnjo 2 do 5 KLB.

Literatura

1. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation Practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139: 137-47.

2. Ekart R, Hojs R, Hojs-Fabjan T, Pečovnik-Balon B, Dvoršak B. Srčno-žilne bolezni in kronična ledvična odpoved. *Zdrav Vestn* 2003; 72: 145-52.
3. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-S246.
4. Lamb EJ, Tomson CRV, Roderick PJ. Estimating kidney function in adults using formulae. *Ann Clin Biochem* 2005; 42: 321-45.
5. Coresh J, Toto RD, Kirk KA, Whelton PK, Massry S, Jones C, et al. Creatinine clearance as a measure of GFR in screenings for the African-American study of kidney disease and hypertension pilot study. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 32-42.
6. Duncan L, Heathcote J, Djurdjev O, Levin A. Screening for renal disease using serum creatinine: who are missing? *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1042-6.
7. Payne RB. Creatinine clearance and glomerular filtration rate. *Ann Clin Biochem* 2000; 37: 98-9.
8. Fleming JS, Nunan TO. The new BNMS guidelines for measurement of glomerular filtration rate. *Nucl Med Commun* 2004; 25: 755-7.
9. Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (γ -trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 1985; 45: 97-101.
10. Hojs R, Antolinc B, Gorenjak M, Puklavec L. Serumski cistatin C - nov označevalec glomerulne filtracije. *Zdrav Vestn*, 2004; 73: 171-5.
11. Newman DJ. Cystatin C. *Ann Clin Biochem* 2002; 39: 89-104.
12. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: An improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 2002; 48: 699-707.
13. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quinto L, Saurina A, et al. Serum cystatin C as a new marker for non-invasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 29-34.
14. Randers E, Erlandsen EJ. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function: a review. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 389-95.
15. Kos J, Štabuc B, Cimerman N, Brünner N. Serum cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression. *Clin Chem* 1998; 44: 2556-7.
16. Štabuc B, Vrhovec L, Štabuc-Šilih M, Cizej TE. Improved prediction of decreased creatinine clearance by serum cystatin C: use in cancer patients before and during chemotherapy. *Clin Chem* 2000; 46: 193-7.
17. Finney H, Williams AH, Price CP. Serum cystatin C in patients with myeloma. *Clin Chem Acta* 2001; 309: 1-6.
18. Page MK, Dukki J, Luppia P, Neumeier D. Clinical value of cystatin C determination. *Clin Chem Acta* 2000; 297: 67-72.
19. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
20. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-70.
21. Levey AS, Greene T, Kusek J, Beck GJ, Group MS. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: A0828.
22. Smith HW. Comparative physiology of the kidney. In: Smith HW, ed. *The kidney: Structure and function in health and disease*. New York: Oxford Univ Pr; 1951. p. 520-74.
23. Davies DF, Shock NW. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest* 1950; 29: 496-507.
24. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 278-85.
25. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the Modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 763-73.
26. Wuys B, Bernard D, Van den Noortgate N, Van de Walle J, Van Vlem B, De Smet R, et al. Reevaluation of formulas for predicting creatinine clearance in adults and children, using compensated creatinine methods. *Clin Chem* 2003; 49: 1011-4.
27. Poggio ED, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall PM. Performance of the Modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 459-66.
28. Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. 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: 2024-31.
29. Donadio C, Lucchesi A, Ardini M, Giordani R. Cystatin C, β 2 microglobulin, and retinol binding proteins as indicators of glomerular filtration rate: comparison with plasma creatinine. *J Pharm Biom Anal* 2001; 24: 835-42.
30. Risch L, Blumberg A, Huber A. Rapid and accurate assessment of glomerular filtration rate in patients with renal transplant using serum cystatin C. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1991-6.
31. Hojs R, Bevc S, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in patients with mild to moderate impaired kidney function. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1855-62.