

ROLUL CISTATINEI C VERSUS CREATININA CA MARKER ENDOGEN AL FUNCTIEI RENALE

THE ROLE OF CYSTATIN C VERSUS ENDOGENOUS CREATININE AS MARKERS OF RENAL FUNCTION

drd Mihai Greavu, prof.univ.dr. Mariana Rădoi

Facultatea de Medicină, Universitatea „Transilvania” din Braşov,
Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă Braşov

Autor corespondent: Mihai Greavu, e-mail: greavumihai@yahoo.com

Abstract:

Kidney function estimates are central to the diagnosis and management of chronic kidney disease, and these estimates are usually based on the creatinine blood test. However, the creatinine test can miss early losses of kidney function, particularly in patients with low muscle mass.

Cystatin C, a newer kidney function marker, is becoming more widely available and in some settings provides improved estimates of kidney function. Cystatin C defines an important preclinical period of reduced kidney function before chronic kidney disease can be diagnosed with creatinine alone.

Key-words: cystatin C, kidney function, creatinine

Introducere

Cistatina C mai este cunoscută sub denumirea de cistatină 3, post-gamma-globulină sau polipeptid bazic neuroendocrin și este o proteină codată de gena CST3. Este o proteină non glicozilată alcătuită dintr-un singur lanț de 120 de aminoacizi și are o greutate moleculară de 13.36 kDa. Este isoelectrică în punctul de pH 9.3 iar structura cristalină a cistatinei C este caracterizată de un helix alfa scurt și un helix alfa lung care se afla peste o regiune beta antiparalelă.

Cistatina C face parte din familia inhibitorilor de cistein-proteinază și intervine în catabolismul intracelular al peptidelor și proteinelor. Lipsa echilibrului între cistatina C și cistein proteinaze este asociată cu inflamație, insuficiența renală, cancer, boala Alzheimer, scleroza multiplă și angiopatia ereditară amiloidă cu cistatină C.

Substanța este produsă de către toate celulele nucleate, rata sa de sinteză fiind constantă pe tot parcursul vieții, chiar în prezența proceselor infecțioase, inflamatorii sau neoplazice. Se află practic în toate țesuturile și lichidele corpului omenesc. De asemenea, producția de cistatină nu este influențată de masa musculară, dietă, medicație asociată, sex și

rasă [1; 3; 4].

Valori crescute au fost găsite la pacienți cu boli autoimune, cu tumori colorectale și la pacienții aflați în programul de dializă. Din studiile efectuate până în prezent reiese ca cistatina C pare a fi un marker al filtrării glomerulare mai bun și mai precis decât creatinina serică [6; 8].

Ca urmare a masei moleculare mici și a sarcinii electrice pozitive, cistatina C este filtrată liber la nivel glomerular și reabsorbită complet în tubii proximali unde este și metabolizată. Astfel, în absența unei leziuni tubulare, cistatina C nu este prezentă în urina finală [9].

Datorită acestor caracteristici cistatina C reprezintă un marker endogen al ratei filtrării glomerulare (RFG), corelația fiind invers proporțională: valorile crescute indică o rată scăzută a filtrării glomerulare, într-un mod similar creatininei serice [1;3;4]. A fost propusă ca măsurător al RFG de către Grubb și colaboratorii încă din 1985.

Astfel, cistatina C are specificitate mai mare decât creatinina în diferențierea pacienților cu rată anormală a filtrării glomerulare (numărul rezultatelor fals-pozitive este mai mic). De asemenea, la pacienții cu insuficiență renală

cronică s-a evidențiat o corelație mai strânsă între valorile cistatinei C serice și cea a ratei filtrării glomerulare decât cea dintre creatinina și RFG, ceea ce permite o mai bună monitorizare a afecțiunii [1].

Pe de altă parte reiese că cistatina C reprezintă un factor de risc în evenimentele cardiovasculare secundare. Studii recente arată clar un rol în prezicerea unui început de afectare cardiovasculară sau o deteriorare a bolii cardiovasculare deja constituite [7].

Beneficiile testării cistatinei C sunt mai mari în special în următoarele situații:

- rată a filtrării glomerulare moderat scăzută (între 80 și 40 mL/min);
- pacienți cu insuficiență renală acută care necesită administrarea de medicamente cu eliminare glomerulară;
- vârstnici, copii, gravide cu suspiciune de pre-eclampsie, diabetici, pacienți cu diverse afecțiuni musculare
- pacienții cu transplant renal [2; 3].
- recent, s-a luat în discuție posibilitatea ca cistatina C să fie un marker prognostic pentru insuficiența cardiacă acută [2].

Metode de măsurare:

Cistatina C poate fi măsurată din ser și este mai costisitoare decât măsurarea creatininei serice. Valorile de referință diferă în populație, în funcție de vârstă și de sex. În studiile efectuate până acum media valorilor de referință este între 0,52 și 0,98 mg/L. Pentru bărbați intervalul de referință este între 0,56 și 0,98mg/L, cu o medie de 0,77 mg/L. La femei intervalul se află între 0,52 și 0,90 mg/L cu o medie de 0,71 mg/L. Valorile normale scad până în primul an de viață, apoi rămân relativ stabile până ce vor crește din nou, mai ales după vârsta de 50 de ani [4, 5, 8, 9].

Nivelele crescute de cistatină C indică o rată scăzută a filtrării glomerulare [4]. Conform studiilor efectuate valorile cistatinei C serice cresc semnificativ pe măsura ce RFG scade <80mL/min/1,73 m².

Limite și interferențe

Datorită imaturității funcției renale la naștere, se înregistrează valori crescute ale cistatinei C în primele 3 luni de viață [11].

Există dovezi că preparatele cortizonice ar reduce producția de cistatină și acest fapt ar putea conduce la o supraestimare a funcției renale la pacienții transplantați aflați sub corticoterapie [15].

Rolul cisteinei C în urmărirea funcției renale.

Rata filtrării glomerulare (RFG), un marker al funcției renale este cel mai bine măsurată prin injectarea unor compuși ca inulina, raioizotopi (chromium-EDTA, I-iothalamat, Tc-DTPA) sau agenți de radiocontrast (iohexol), dar aceste tehnici sunt complicate, costisitoare, consumatoare de timp și au potențiale efecte secundare adverse [12].

Creatinina este cel mai folosit biomarker al funcției renale. Cu toate acestea, este un marker imprecis în detectarea afectării renale ușoare și nivelele creatininei pot varia cu masa musculară și ingestia de proteine. Formulele de calcul a RFG (ratei de filtrare glomerulară), cum ar fi Cockcroft - Gault sau MDRD, încearcă să ajusteze aceste variabile [14].

Nivelele serice de cistatină C sunt mai precise decât cele de creatinină în ceea ce privește testarea funcției renale. Această descoperire este bazată mai mult pe studii cross-sectionale. Studiile longitudinale sunt mult mai rar întâlnite, dar cele existente arată rezultate promițătoare [15;16;17].

Nivelele serice de cistatină C sunt mult mai puțin dependente de vârstă, sex, rasă și masa musculară în comparație cu creatinina [8]. S-a sugerat că cistatina C poate prezice riscul dezvoltării bolii renale cronice, prin urmare să semnaleze o stare de disfuncție renală preclinică. Studii noi au investigat de asemenea rolul cistatinei C ca marker al funcției renale în ajustarea dozelor de medicamente.

Nivelele serice de cistatină C au fost raportate crescute la pacienți cu cancer (chiar și în stadii incipiente), în disfuncții tiroidiene și la cei sub terapie cu glucocorticoizi (dar nu la toți subiecții) [12;14;15].

Alte studii au raportat că nivelele cistatinei C sunt influențate de fumat și de nivelele proteinei C reactive. De asemenea se pare că valorile cistatinei C sunt influențate de infecțiile HIV dar că acestea s-ar putea să reflecte de fapt disfuncția renală[16;18;19].

Mortalitatea și boala cardiovasculară

Boala renală crește riscul mortalității și a bolii cardiovasculare. Câteva studii recente au arătat că nivele crescute de cistatină C asociază un risc de mortalitate crescut, și de asemenea asociază câteva tipuri de boală cardiovasculară care pot include infarctul acut de miocard, atacul vascular cerebral, insuficiența cardiacă, boala arterială periferică și sindromul metabolic [7;8;10]. Majoritatea studiilor au arătat că cistatina C reprezintă un marker mai bun în această privință decât creatinina sau decât ecuațiile RFG bazate pe creatinină [16;17;18].

Muntner et al. au înrolat într-un studiu recent 4991 pacienți adulți în vârstă de peste 20 ani, fără boală renală cronică. Pacienții au fost subdivizați în funcție de nivelele de cistatina C din ser. Prevalența factorilor de risc cardiovasculari, cum ar fi fumatul, hipertensiunea arterială și HDL colesterolul scăzut, au fost mai crescuți la pacienții cu nivele mari de cistatină C serică. Iar prevalența bolii cardiovasculare, a infarctului de miocard, a anginei pectorale și a atacului vascular cerebral, a fost crescută semnificativ odată cu creșterea concentrației serice de cistatina C. Aceste rezultate demonstrează asocierea dintre cistatina C și factorii de risc cardiovasculari.

Kestenbaum et al. au efectuat un studiu pentru a evalua dacă disfuncția renală ușoară, măsurată cu ajutorul cistatinei C sau a albuminei urinare, reprezintă un factor de risc pentru apariția hipertensiunii arteriale. Au fost introduși 2767 de indivizi în studiu, fără hipertensiune arterială, boala renală cronică sau boala cardiovasculară. Studiul a demonstrat că indivizii cu nivele crescute de cistatină C serică au fost mai vârstnici și cu un risc mai mare de a dezvolta hipertensiune arterială. La 3 ani de zile de la includerea în studiu, 19,7% au dezvoltat hipertensiune arterială și s-a stabilit că la fiecare creștere cu 0,2mg/L a cistatinei C există o creștere a incidenței hipertensiunii cu 15% (P=0,017).

Deoarece asocierea cistatinei C cu prognosticul pe termen lung a părut să fie mai puternică decât în cazul RFG, a apărut ipoteza că cistatina C ar putea fi de asemenea legată de mortalitate într-un mod independent de funcția renală [14,15].

Alte roluri ale cistatinei C

Nivelele cistatinei C sunt scăzute în leziunile aterosclerotice și anevrismale ale aortei. Disfuncția endotelială prezentă în aceste afecțiuni se pare că apare ca un rezultat al unui dezechilibru între proteinaze (proteazele cistatinei și metaloproteinazele matricei care sunt crescute) și inhibitorii lor (ca cistatina C care este scăzută) [11, 12].

Cistatina C a mai fost studiată ca și un marker de prognostic în câteva tipuri de cancer [13].

Bibliografie:

- [1] Corrao A.M., Lisi G., Di Pasqua G. et al. - Serum cystatin C as a reliable marker of changes in glomerular filtration rate in children with urinary tract malformations, *J. Urol.* 175 (1): 303–309. 2006.
- [2] 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.* 40 (2): 221–226. 2002.
- [3] Fischbach F. - Overview of Chemistry Studies. In *A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests*. Lippincott Williams & Wilkins, USA, 8 Ed., 2010; 377-378.
- [4] Hermida J., Tutor J.C. - Serum cystatin C for the prediction of glomerular filtration rate with regard to the dose adjustment of amikacin, gentamicin, tobramycin, and vancomycin, *Ther Drug Monit* 28 (3): 326–331. 2006.
- [5] King A.J., Levey A.S. - Dietary protein and renal function, *J. Am. Soc. Nephrol.* 3 (11): 1723–37. 1993.
- [6] Kolodziejczyk R., Michalska K., Hernandez-Santoyo A., Wahlbom M., Grubb A., Jaskolski M. - Crystal structure of human cystatin C stabilized against amyloid formation, *FEBS Journal* 277 (7): 1726–1737. 2010.
- [7] Laborator Synevo - Referințele specifice tehnologiei de lucru utilizate, 2012. Ref Type: Catalog.
- [8] Lothar Th. - Plasma Proteins. In *Clinical Laboratory Diagnostics-Use and Assessment of Clinical laboratory Results*. TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt /Main, Germany, 1 Ed., 1998; 662-663.
- [9] Mayo Clinic/Mayo Medical Laboratories - Test Catalogs and Guides. Cystatin C, Serum. www.mayomedicallaboratories.com. Ref Type: Internet Communication, Ian 2013.

- [10] Macdonald J., Marcora S., Jibani M. et al. - GFR estimation using cystatin C is not independent of body composition, *Am. J. Kidney Dis.* 48 (5): 712–719. 2006.
- [11] Premaratne E., MacIsaac R.J., Finch S., Panagiotopoulos S., Ekinci E., Jerums G. Serial measurements of cystatin C are more accurate than creatinine-based methods in detecting declining renal function in type 1 diabetes, *Diabetes Care* 31 (5): 971–973. 2008.
- [12] Perkins B.A., Nelson R.G., Ostrander B.E. et al. - 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. Soc. Nephrol.* 16 (5): 1404–1412. 2005.
- [13] McPetersen R.A., Pincus M. R. - Evaluation of Renal Function, Water, Electrolytes and Acid-Base Balance. In *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods-* Saunders Elsevier 21-Ed. 2007, 153-154.
- [14] Roos J.F., Doust J., Tett S.E., Kirkpatrick C.M. - Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children-a meta-analysis. *Clin. Biochem.* 40 (5–6): 383–391. 2007.
- [15] Stevens L.A., Coresh J., Schmid C.H. et al. - Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 51 (3): 395–406. 2008.
- [16] Shlipak M.G. - Cystatin C as a marker of glomerular filtration rate in chronic kidney disease: influence of body composition". *Nat Clin Pract Nephrol* 3 (4): 188–189, 2007.
- [17] 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, *Annals of Internal Medicine* 145 (4): 237–46. 2006.
- [18] Schück O., Teplan V., Sibová J., Stollová M. - Predicting the glomerular filtration rate from serum creatinine, serum cystatin C and the Cockcroft and Gault formula with regard to drug dosage adjustment. *Int J Clin Pharmacol Ther* 42 (2): 93–7., 2004
- [19] Zahran A., El-Husseini A., Shoker A. - Can cystatin C replace creatinine to estimate glomerular filtration rate? A literature review. *Am. J. Nephrol.* 27 (2): 197–205. 2007.

Aknowledgement: This paper is supported by the Sectoral Operational Programme Human Resources Development (SOP HRD), ID 76945 financed from the European Social Fund and by the Romanian Government.