

Zhodnocení stanovení cystatinu C v moči jako ukazatele přítomnosti nefropatie

Solichová P.¹, Adamovská S.¹, Stejskal D.¹, Karpíšek M.², Buček P.³

¹Oddělení laboratorní medicíny Nemocnice Šternberk, p. o.

²Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

³Interní oddělení Nemocnice ve Frýdku-Místku, p. o.

SOUHRN

Cíl: Močová exkrece cystatinu C (CC) je považována za potenciální ukazatel renálního postižení, respektive tubulopatie. Práce má odhadnout diagnostickou efektivitu stanovení CC v moči.

Materiál a metody: Byly vyšetřeny 3 skupiny probandů. 1. skupina – 71 pacientů sledovaných pro primární nebo sekundární glomerulopatii, 2. skupina – 24 probandů s hypertenzí a orgánovými komplikacemi II.–III. stupně podle WHO, 3. skupina – 50 pacientů vyšetřených pro podezření na nefropatii různé etiologie. U všech byla stanovena koncentrace CC v moči (imunoturbidimetrie, ve skupině 3 byl použit současně ELISA test). Dalšími vyšetřovanými ukazateli v moči byly albumin, α 1-mikroglobulin, GMT, kreatinin a osmolalita. V séru byla stanovena koncentrace kreatininu, osmolalita a cystatin C.

Výsledky: Diagnostická efektivita stanovení CC byla pouze u 1. skupiny dostatečná (AUC 0,76), u ostatních skupin nebylo možno CC v moči pro diagnostiku postižení funkce ledvin využít. Stanovení CC metodou ELISA nevedlo ke zvýšení diagnostické efektivity.

Závěr: Stanovení CC v moči se pro diagnostiku postižení ledvinných funkcí neosvědčilo ani při využití citlivější metody ELISA. U pacientů s lehčím postižením tubulárních funkcí nebývají hladiny CC v moči měřitelné i při pozitivním nálezů jiných patologických ukazatelů v moči.

Klíčová slova: cystatin C v moči, tubulopatie.

SUMMARY

Solichová P., Adamovská S., Stejskal D., Karpíšek M., Buček P.: Estimation of the urine cystatin C measurement as a marker of nephropathy

Objective: Urine cystatin C (CC) is considered as a marker of renal affection, e. g. tubulopathy – estimation of diagnostic efficacy of urine CC measurement.

Material and Methods: 3 groups were tested: 1st group: 71 patients with primary or secondary glomerulopathy, 2nd group: 24 probands with hypertension and organ complications (II–III WHO grading), 3rd group: 50 patients with suspicion for nephropathy NS. In all of them CC in urine was assayed (immunoturbidimetry; in 3rd group CC immunoturbidimetry and ELISA test were performed). Urine albumin, α 1-microglobulin, GMT, creatinine and osmolality and serum osmolality, cystatin C and creatinine were determined additionally.

Results: Diagnostic efficacy of urine cystatin C was sufficient only in 1st subgroup (AUC 0.76). Urine CC measurement with ELISA did not increase diagnostic efficacy.

Conclusion: Urine cystatin C measurement did not prove useful for the diagnosis of mild renal function affection even if the sensitive ELISA method was used. Urine cystatin C is not usually detectable in individuals with incipient nephropathy even after positive findings of other urine pathological markers.

Key words: cystatin C, tubulopathy.

Úvod

V posledních letech se objevují informace o výhodách stanovení cystatinu C v moči jako ukazatele postižení renálního parenchymu [1, 2, 4].

Cílem naší práce bylo hledání souvislostí mezi močovou exkrecí CC a dalšími ukazateli renálního postižení.

Materiál a metoda

Skupiny vyšetřovaných

Bylo vyšetřeno 145 jedinců, kteří byli rozděleni do tří skupin dle diagnóz. První skupinu (I) tvořilo 71 pacientů, u nichž byla diagnostikována primární nebo sekundární glomerulopatie. Druhou skupinu (II) tvořilo 24 probandů s hypertenzí s orgánovými komplikacemi (II.–III. stupeň podle WHO), u kterých nebyla dříve mani-

festní nefropatie diagnostikována. Třetí skupinu (III) tvořilo 50 osob vyšetřených pro podezření na počínající nefropatii různé etiologie.

Diagnostika nefropatie

Přítomnost nefropatie byla hodnocena na základě klinického vyšetření, anamnézy, morfologického a chemického vyšetření moče a přítomnosti minimálně tří dále uvedených znaků současně:

- a) snížení hodnoty GF < 1,1 ml/s (výpočet podle Cockcrofta a Gaulta),
- b) snížení koncentračního osmolálního indexu < 1,5 u obou pohlaví,
- c) zvýšení indexu albumin/kreatinin v moči > 2,5 g/mol u mužů a > 3,5 g/mol u žen,
- d) zvýšení odpadů α -1 mikroglobulinu v moči > 10 mg/l,
- e) zvýšení indexu GMT/kreatinin v moči > 94,6 nkat/mmol.

U všech osob bylo provedeno sonografické vyšetření ledvin. Jedinci se 3 a více uvedenými znaky nebo hodnotou GF < 0,9 ml/s byli hodnoceni jako osoby s nefropatií. Pokud měly vyšetřené osoby přítomny 1 nebo 2 uvedené znaky při hodnotách GF > 0,9 ml/s a index albumin/kreatinin < 5, byly hodnoceny jako jedinci bez nefropatie. Důvodem nezařazení jedinců do studie byla hodnota indexu albumin/kreatinin > 5 a normální ostatní sledované ukazatele.

Autoři jsou si vědomi limitace předkládané práce z hlediska diagnostiky nefropatie, nicméně možnosti jsou u vybraných skupin pacientů omezené.

Laboratorní vyšetření a technika náběru vzorků

Pacienti nemuseli dodržovat před odběrem žádná zvláštní dietní omezení. Laboratorní ukazatele byly stanoveny ve vzorcích žilní krve a moče, která byla sbírána po dobu 24 hodin. Vzorky biologického materiálu byly do 60 minut od odběru centrifugovány (10 minut při 1100 g a 4 °C), následně analyzovány a uchovány při teplotě -80 °C po dobu 30 dnů. V krvi a moči byly stanoveny urea (enzymaticky, Advia 1650), kreatinin (Jaffé, Advia 1650), osmolalita (Arkray), cystatin C (imunoturbimetry, Advia 1650). V moči byly stanoveny GMT (enzymaticky, Advia 1650), α -1 mikroglobulin (imunoturbimetry, Advia 1650), albumin (imunoturbimetry, Advia 1650). U 3. skupiny byl ještě navíc stanoven CC v moči metodou ELISA (Biovendor Laboratorní medicína, a. s.). CC byl vyšetřen ze zamražených vzorků moče (-80 °C) do 30 dnů od odběru. Všechny soupravy byly verifikovány podle zásad správné laboratorní práce a analýzy byly provedeny s uspokojivými analytickými charakteristikami.

Statistické zpracování dat

Ke statistickému zpracování získaných dat byl použit program MedCalc (Belgie). Hodnoty jednotlivých veličin byly vyjádřeny jako průměry \pm směrodatná odchylka a medián. Byly sledovány vzájemné souvislosti mezi jednotlivými parametry za použití korelační analýzy (Spearmanův korelační koeficient). Hodnota $p < 0,01$ byla považována za statisticky významnou. K hodnocení vztahu mezi diagnózou nefropatie a hodnotami CC v moči bylo využito ROC a čtyřpolní tabulky.

Výsledky

Ze studie nebyl vyloučen ani jeden pacient. V 1. skupině byly zjištěny souvislosti CC v moči a CC v séru ($r = 0,6$, $p < 0,01$); žádné další souvislosti mezi CC v moči a jinými ukazateli nebyly zjištěny. 45 % této skupiny mělo hodnotu CC v moči vyšší než mez stanovitelnosti. Pouze 4 % probandů ze druhé skupiny a 28 % probandů ze třetí skupiny mělo hodnoty CC v moči vyšší než mez detekce; v těchto skupinách nebyly nalezeny žádné souvislosti mezi CC v moči a dalšími měřeními ukazateli. Stanovení CC v moči vykazovalo v 1. skupině dostatečnou efektivitu pro odhad diagnózy nefropatie (AUC 0,76; senzitivita 66%, specificita 82% při hodnotách > 0,2 mg/l; $\chi^2 = 16,4$; DF = 2; $p = 0,0003$) (obr. 1). Stanovení CC v moči u 2. a 3. skupiny nebylo diagnostické ($\chi^2 = 0,007$; DF = 1; $p = 0,93$ ve 2. skupině; $\chi^2 = 0,091$; DF = 1; $p = 0,76$ ve 3. skupině) pro odhad sledované diagnózy. Stanovení CC v moči nebylo

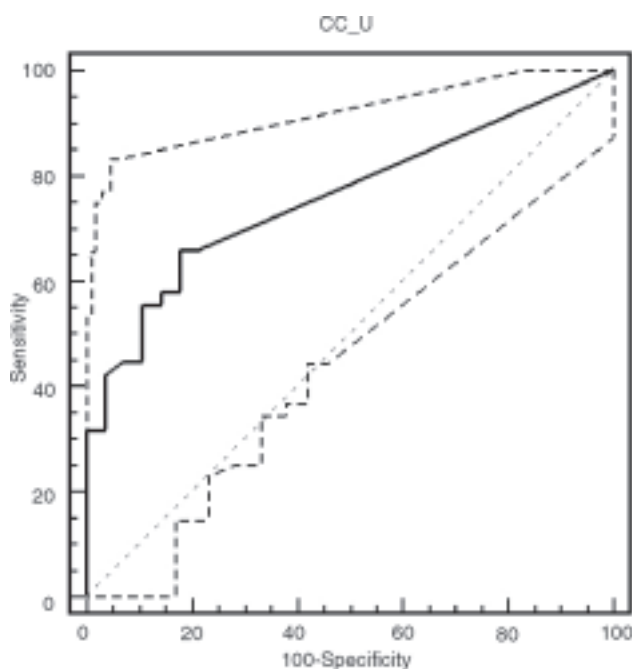


Fig. 1. Urine Cystatin C ROC in individuals with nephropathy (1st group)

Table 1. Observed subgroups, basic statistical data

Parameters	Units	Subgroup I			Subgroup II			Subgroup III		
		X	Median	S	X	Median	S	X	Median	S
BMI	u	26.0	25.0	4.0	28.0	27.0	3.0	27.0	27.0	4.0
Age	year	57.8	55.0	10.0	52.3	54.0	8.0	59.1	11.0	9.0
Creatinine serum	μ mol/l	170.0	130.0	143.0	106.0	98.0	33.0	99.0	95.0	23.0
CC serum	mg/l	1.4	1.1	0.8	1.1	0.93	0.4	1.1	1.1	0.2
CC urine	mg/l	0.7	0.2	1.4	0.2	0.2	0.0	0.2	0.2	0.1
CC urine ultrasenzitive	mg/l	-	-	-	-	-	-	0.03	0.02	0.03
Albumin/creat urine	mg/mmol	20.4	18.4	18.4	16.4	6.9	23.6	12.9	5.7	22.6
A1MG/creat urine	mg/mmol	7.9	8.4	2.5	1.9	1.1	2.0	1.6	0.7	2.2
A1MG urine	mg/l	36.0	17.3	6.1	14.3	7.8	15.5	11.2	4.6	17.0
GMT/creat urine	nkat/mmol	90.4	89.0	12.5	66.2	60.9	33.0	50.4	55.9	29.0

CC – cystatin C

u 3. skupiny diagnostické ani v případě využití analýzy metodou ELISA. Naměřené hodnoty CC v moči si ce byly při využití ELISA testu systematicky nižší, avšak pro diagnostiku nefropatie nepřinesly žádnou diagnostickou výhodu (tab. 1).

Diskuse

Nedávno byly publikovány informace o možném využití stanovení CC v moči v diagnostice tubulární dysfunkce. CC je nízkomolekulární protein, který je volně filtrován glomerulární membránou a téměř úplně zpětně resorbován buňkami proximálního tubulu [1, 2, 4]. Hodnoty CC v moči nebývají ovlivněny věkem, svalovou hmotou, nevykazují cirkadiánní kolísání a tento analyt je stabilní k řadě fyzikálních i chemických vlivů [1, 3–5].

Výsledky citovaných prací jsou v rozporu s našimi nálezy; domníváme se, že jednou z možných příčin je skutečnost, že CC v moči byl hodnocen jinými autory především u pacientů s manifestní nefropatií. Naše studie byla naopak zaměřena na pacienty s lehčím nebo počínajícím ledvinným postižením. I proto jsme využili ke stanovení CC v moči ještě analýzu pomocí citlivější metody ELISA, což však nepřineslo zvýšení diagnostické efektivity.

Závěrem lze konstatovat, že stanovení CC v moči nelze – na rozdíl od jiných ukazatelů – využít v rutinní diagnostice méně závažných tubulárních postižení. Toto vyšetření bývá diagnostické pouze u pacientů s manifestní nefropatií.

Literatura

1. **Uchida, K., Gotoh, A.** Measurement of cystatin-C and creatinine in urine. *Clinica Chimica Acta*, 2002, 323, 1–2), p. 121–128.
2. **Sumpio, B. E., Maack, T.** Kinetics, competition, and selectivity of tubular absorption of protein. *Am. Soc. Physiol.*, 1982, 243, 4, p. 379–392.
3. **Christensen, E. I., Rennke, H. G., Carone, F. A.** Renal tubular uptake of protein: effect of molecular charge. *Am. J. Physiol.*, 1983, 244, 4, p. 436–441.
4. **Herget-Rosenthal, S., Feldkamp, T., Volbracht, L., Kribben, A.** Measurement of urinary cystatin C by particle-enhanced nephelometric immunoassay: precision, interferences, stability and reference range. *Ann. Clin. Biochem.*, 2004, 41, 2, p. 111–118.
5. **Conti, M., Zater, M., Lallali, K., Durrbach, A., Moutereau, S., Manivet, P., Eschwege, P., Loric S.** Absence of circadian variations in urine cystatin C allows its use on urinary samples. *Clin. Chem.*, 2005, 51, 1, p. 272–273.

Do redakce došlo 8. 11. 2005.

Adresa pro korespondenci:

Mgr. Pavlína Solichová

OLM Nemocnice Šternberk

Jívavská 20

785 16 Šternberk

e-mail: solichova.pavlina@seznam.cz