

Neuropatia autonomiczna układu sercowo-naczyniowego oraz powikłania nerkowe w cukrzycy typu 1

Cardiovascular autonomic neuropathy and nephropathy in diabetic type 1 patients

¹Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Collegium Medicum, Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
Kierownik: Prof. dr hab. med. Jacek Sieradzki

²Zakład Biochemii Klinicznej, Szpital Uniwersytecki w Krakowie
Kierownik: Prof. dr hab. Jerzy W. Naskalski

³Katedra i Klinika Nefrologii Collegium Medicum, Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
Kierownik: Prof. dr hab. med. Władysław Sułowicz

⁴Zakład Epidemiologii Klinicznej i Badań Populacyjnych Instytutu Zdrowia Publicznego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
Kierownik: Dr hab. med. Andrzej Pająk

Dodatkowe słowa kluczowe:

cukrzyca typ 1
nefropatia
cystatyna C
retinopatia

Additional key words:

type 1 diabetes
nephropathy
cystatine C
retinopathy

W ciągu ostatnich lat obserwuje się duże zainteresowanie problem rozwoju, częstości występowania oraz progresji przewlekłych powikłań cukrzycy. Celem pracy była: 1. ocena wyrównania metabolicznego u chorych z wieloletnią cukrzycą typu 1; 2. ocena obecności nefropatii cukrzycowej oraz funkcji wydaliniczej nerek u chorych z wieloletnią cukrzycą typu 1; 3. ocena funkcji sercowo-naczyniowego autonomicznego układu nerwowego u chorych z wieloletnią cukrzycą typu 1; 4. poszukiwanie związków pomiędzy rodzajem i dynamiką zmian w układzie sercowo-naczyniowym, a stopniem zaawansowania nefropatii cukrzycowej. Badania przeprowadzono u 31 chorych z cukrzycą typu 1 (20 kobiet, 11 mężczyzn). Średnia wieku badanych chorych wynosiła $37,6 \pm 10,75$ lat, a czas trwania cukrzycy $21,3 \pm 9,55$ lat. Stężenie cystatyny C w badanej grupie chorych wynosiło $0,98 \pm 0,23$ ng/ml, w grupie chorych z retinopatią odpowiednio $1,13 \pm 0,30$ ng/ml, a w grupie chorych bez retinopatii $0,89 \pm 0,13$ ng/ml. Stężenie cystatyny C ($p < 0,05$) oraz wyliczone GFR wg wzorów zaproponowanych przez F.J. Hoeck [$GFR/1,73 \text{ m}^2 = -4,32 + 80,3/\text{cystatyna w osoczu}$] ($p < 0,01$) oraz G.D. Tan [$GFR-IO = (87,1/\text{cystatyna w osoczu}) - 6,87$] ($p < 0,01$) znacząco różnicują omawiane grupy chorych.

Wnioski: W badanej grupie pacjentów pomimo prawidłowego stężenia kreatyniny w surowicy stwierdzono obniżenie filtracji kłębuszkowej wyliczonej ze stężenia cystatyny C w osoczu. Stężenie cystatyny C w osoczu oraz wyliczone klirensy kłębuszkowe znacząco różnicowały grupę chorych z retinopatią od grupy chorych bez retinopatii cukrzycowej. Oznaczanie stężenia cystatyny C jako białka, które prawdopodobnie nie ulega glikacji w osoczu może mieć znaczenie w wykrywaniu wczesnej nefropatii cukrzycowej, kiedy zarówno stężenie kreatyniny w osoczu, jak i współczynnik albumina/kreatynina wyliczony w próbce moczu porannego jeszcze nie różnicują badanych grup chorych.

In the last few years much attention is being given to the problem of diabetes mellitus, to its development, prevalence and progression of chronic complications. The aim of the study was to 1. evaluate correction of metabolic disturbances in patients with long term type 1 diabetes mellitus; 2. evaluate occurrence of diabetic nephropathy and excretion function in patients with long term type 1 diabetes mellitus; 3. evaluate function of the cardiovascular autonomic nervous system in patients with long term type 1 diabetes mellitus; 4. search for connections between the type and change dynamics in the cardiovascular system and degree of diabetic nephropathy advancement. The study was performed in a group consisting of 31 patients with type 1 diabetes mellitus (20 women, 11 males). Mean age of the study group equaled 37.6 ± 10.75 years, duration of diabetes mellitus 21.3 ± 9.55 years. Concentration of cystatine C in the study group was 0.98 ± 0.23 ng/ml, in the group of patients with diabetic retinopathy 1.13 ± 0.30 ng/ml, while in the group without diabetic retinopathy 0.89 ± 0.13 ng/ml. Concentration of cystatine C ($p < 0.05$) and calculated GFR according to equations proposed by F.J. Hoeck [$GFR/1.73 \text{ m}^2 = -4.32 + 80.3/\text{plasma cystatine}$] ($p < 0.01$) also G.D. Tan [$GFR-IO = (87.1/\text{plasma cystine}) - 6.87$] ($p < 0.01$) significantly differentiated the discussed groups.

Conclusions: despite normal levels of blood creatinine in the studied patients, decreased glomerular filtration was calculated for plasma cystatine C. Plasma cystatine C concentrations and calculated glomerular clearance significantly differentiated the group with retinopathy from the group without diabetic retinopathy. Determining cystatine C concentrations as a protein which probably does not undergo glycation in plasma, may play a role in the detection of early diabetic nephropathy, when as well as plasma creatinine levels and albumin/creatinine index calculated from a sample of morning urine do not differentiate the studied group of patients.

Wstęp

W ciągu ostatnich lat obserwuje się duże zainteresowanie problemem rozwoju, częstotścią występowania oraz progresją przewlekłych powikłań cukrzycy. Wśród nich wymienia się powikłania mikroangiopatyczne, takie jak retinopatia, neuropatia obwodowa, neuropatia autonomiczna, kardiomiopatia cukrzycowa, nefropatia cukrzycowa oraz powikłania makroangiopatyczne występujące na podłożu procesu miażdżycowego [17].

Zgodnie z dotychczas obowiązującymi zaleceniami neuropatię autonomiczną układu sercowo-naczyniowego bada się przy pomocy zestawu testów oceniających zmienność rytmu serca – tzw. bateria *Ewinga*. W standardowych warunkach przeprowadza się rejestrację zapisu EKG w spoczynku w pozycji leżącej, podczas czynnej pionizacji, podczas testu *Valsalvy* (jeżeli nie ma przeciwwskazań do wykonania) oraz testu głębokich oddechów. Zmniejszenie zmienności rytmu serca w dwóch z tych testów upoważnia do rozpoznania neuropatii autonomicznej układu sercowo-naczyniowego. Ze względu na ewentualne uszkodzenie mięśnia sercowego, u każdego badanego powinna zostać przeprowadzona odpowiednia diagnostyka kardiologiczna, w tym wykonane m.in. badanie echokardiograficzne serca.

Jednym z problemów przewlekłych powikłań cukrzycy jest stwierdzenie obecności nefropatii. Zgodnie z kryteriami zaproponowanymi przez *Mogensena* w zależności od stopnia zaawansowania nefropatii cukrzycowej wyróżnia się stopień I-V. Przy rozpoznaniu III stopnia nefropatii cukrzycowej konieczne jest dwukrotne stwierdzenie mikroalbuminurii w trzech badaniach moczu dobowego, które wykonuje się w przedziale czasu 3-6 miesięcy, po wykluczeniu zakażenia dróg moczowych. W ciągu ostatnich lat zainteresowanie klinicystów zmierza ku jak najwcześniejszemu wykrywaniu nefropatii cukrzycowej, tzn. stadium I lub II wg *Mogensena*, w celu zaplanowania odpowiedniego postępowania profilaktycznego [8].

W Polsce, podobnie jak i na świecie, obserwuje się stały wzrost liczby chorych na cukrzycę leczonych nerkozastępczo, u których przyczyną schyłkowej niewydolności nerek jest nefropatia cukrzycowa. Przeżywalność tych pacjentów jest znacznie gorsza w porównaniu do chorych bez cukrzycy. Głównymi przyczynami zgonów są powikłania sercowo-naczyniowe. Powikłania sercowo-naczyniowe oraz nerkowe występujące u chorych z wieloletnią cukrzycą typu 1 są czynnikiem predysponującym do nagłych zgonów sercowych oraz udaru mózgu.

W badaniu *EURODIAB IDDM Complication Study Group* przeprowadzonym u 3250 pacjentów z cukrzycą typu 1 wykazano, że mikroalbuminuria występuje u około 21% pacjentów [4]. *Warram* i wsp. wykazali, że po 10 latach trwania cukrzycy typu 1 mikroalbuminuria występuje u 17-18% chorych [15]. *Krolewski* i wsp. wykazał, że w pierwszych 10 latach trwania cukrzycy typu 1 zapadalność na nefropatię cukrzycową wzrasta i w 15 roku trwania choroby wynosi około 2,5%/rok, a następnie obniża się poniżej 1%/rok. Uważa się, że na progresję nefropatii ma wpływ nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej, palenie pa-

Tabela I
Charakterystyka badanych chorych.
Study characteristics.

Parametr	x ± SD
Wiek badanych [lata]	37,6 ± 10,75
Czas trwania cukrzycy [lata]	21,3 ± 9,55
Cystatyna C [ng/ml]	0,98 ± 0,23
Cholesterol [mmol/l]	4,92 ± 1,07
LDL-cholesterol [mmol/l]	2,77 ± 0,80
HDL-cholesterol [mmol/l]	1,69 ± 0,44
Triglicerydy [mmol/l]	1,09 ± 0,68
HbA1c (%)	7,5 ± 1,20
Kreatynina w surowicy [μmol/l]	70,1 ± 21,44
Kreatynina w moczu [μmol/l]	9,44 ± 5,81
Albumina w surowicy [g/l]	43,94 ± 4,46
Albumina w moczu [g/l]	18,42 ± 57,29
Kwas moczowy w surowicy [mmol/l]	215,97 ± 77,20
Stężenie glukozy w profilu dobowym [mg%] (średnia z 10 pomiarów)	132,61 ± 28,39

pierosów, otyłość, białkomocz oraz wiek chorego [4,8].

Najczęściej używanym parametrem w ocenie funkcji wydalniczej nerek u chorych na cukrzycę jest klirens endogennej kreatyniny. Na stężenie kreatyniny w surowicy krwi ma niestety wpływ wiek, płeć, aktywność fizyczna oraz tzw. beztłuszczowa masa ciała. Złotym standardem służącym do oceny funkcji nerek są nadal metody radioizotopowe z użyciem np. ^{51}Cr -znakowanego EDTA, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -znakowanego DTPA, ^{125}I -znakowanego iotalamatu oraz iohexolu [4,8].

W ostatnich latach zostało opublikowanych kilka prac podkreślających znaczenie cystatyny C w rozpoznawaniu uszkodzenia nerek, w tym, w próbie oceny początkowej nefropatii cukrzycowej. Z dużym zainteresowaniem zatem oczekuje się wyników badań oceniających użyteczność oznaczenia stężenia cystatyny C w ocenie filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) [1,2,3].

Wczesna nefropatia rozwija się już w momencie rozpoznania cukrzycy. Na początku choroby wydalanie albumin z moczem jest zwykle podwyższone. Uzyskanie wyrównania metabolicznego powoduje zmniejszenie wydalania albumin z moczem aż do osiągnięcia stanu prawidłowego. Podobnie, zarówno zwiększona filtracja kłębuszkowa, jak i przepływ krwi przez nerki ulegają normalizacji [8].

Celem pracy była

1. ocena wyrównania metabolicznego u chorych z wieloletnią cukrzycą typu 1;
2. ocena obecności nefropatii cukrzycowej oraz funkcji wydalniczej nerek u chorych z wieloletnią cukrzycą typu 1;
3. ocena funkcji sercowo-naczyniowego autonomicznego układu nerwowego u chorych z wieloletnią cukrzycą typu 1;
4. poszukiwanie związków pomiędzy rodzajem i dynamiką zmian w układzie sercowo-naczyniowym, a stopniem zaawanso-

Tabela II
Stężenie cystatyny C oraz wyliczone GFR przy pomocy wzorów Hoecka i wsp. oraz Tan i wsp.
Cystatine C level and GFR estimated according to Hoeck and Tan.

Cystatyna C [mg/l]	Filtracja kłębuszkowa (GFR _h) wg Hoeck i wsp.	Filtracja kłębuszkowa (GFR _t) wg Tan i wsp.
0,98 ± 0,23	81,63 ± 16,94	86,30 ± 18,35

wania nefropatii cukrzycowej.

Materiał i metoda

Badania przeprowadzono u 31 chorych z cukrzycą typu 1 (20 kobiet, 11 mężczyzn) leczonych w roku 2003 w Katedrze i Klinice Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Średnia wieku badanych chorych wynosiła 37,6 ± 10,75 lat, a czas trwania cukrzycy 21,3 ± 9,55 lat.

W celu oceny zaawansowania powikłań mikroangiopatycznych wszyscy chorzy mieli wykonane badanie dna oka przez doświadczanego okulistę. Na podstawie badania klinicznego oraz wywiadu rozpoznawano neuropatię obwodową.

U badanych 31 chorych z wieloletnią cukrzycą typu 1 przeprowadzono badanie przesiewowe, polegające na oznaczeniu współczynnika albumina/kreatynina w moczu porannym a także oznaczone stężenie cystatyny C. Oznaczenie cystatyny C przeprowadzono przy pomocy metody immunoturbidymetrycznej, firmy DADE Behring. Krew pobierano na czczo z żyły łokciowej. Równocześnie oznaczono u badanych chorych stężenie HbA_{1c}, cholesterolu całkowitego, triglicerydów, HDL-cholesterolu, LDL-cholesterolu, kwasu moczowego w surowicy, kreatyniny w surowicy oraz w moczu porannym a także stężenie albuminy zarówno w surowicy, jak i w moczu. W celu wykluczenia zakażenia w drogach moczowych u wszystkich chorych przeprowadzono badanie ogólne oraz bakteriologiczne moczu. W przypadku stwierdzenia zakażenia w drogach moczowych zalecono leczenie zgodne z uzyskanym wynikiem badania bakteriologicznego i ponowne wykonywanie badania bakteriologicznego moczu w celu wykluczenia zakażenia, które mogłoby wpłynąć na nieprawidłowy wynik oznaczenia współczynnika albumina/kreatynina.

W celu oceny funkcji układu autonomicznego sercowo-naczyniowego przeprowadzono testy przy pomocy aparatu ProSciCard zgodne ze słosowaną baterią *Ewinga*. U chorych, u których stwierdzono zmiany o charakterze retinopatii nie wykonywano testu *Valsalvy*. W spoczynkowym zapisie 5 minutowym EKG oceniano: średnią częstotliwość rytmu serca, odchylenie standardowe, RMSSD (*root mean square successive difference*), odchylenie standardowe RMSSD, parametry analizy spektralnej w zakresie częstotliwości VLF, LF, HF, wykonano test głębokich oddechów oraz test czynnej pionizacji *Ewinga* a u chorych.

U 12 chorych stwierdzono retinopatię cukrzycową w tym u 7 chorych retinopatię proliferacyjną z przebiegami zabiegami laserowymi.

Analiza statystyczna

Analizę statystyczną przeprowadzono w oparciu o test *t-Studenta* dla zmiennych o rozkładzie normalnym oraz testem *U-Manna-Whitneya* dla zmiennych, które nie mają rozkładu normalnego. Przyjęto poziom istotności $\alpha < 0,05$. Wszyscy chorzy wyrazili zgodę na przeprowadzenie badania.

Wyniki

W badaniu uczestniczyli chorzy z wieloletnią cukrzycą typu 1. Średni wiek całej badanej grupy wynosił 37,61 ± 10,75 lat, średni czas trwania cukrzycy 21,26 ± 9,55 lat. Charakterystykę badanych chorych przedstawiono w tabeli I.

Ze względu na zainteresowanie jakie wzbudza zastosowanie cystatyny C do oznaczenia filtracji kłębuszkowej (GRF)

Tabela III
Charakterystyka chorych z i bez zmian o charakterze retinopatii cukrzycowej.
 Characteristics of patients with and without diabetic retinopathy.

Parametr	Grupa chorych bez retinopatii (n=20)	Grupa chorych z retinopatią (n = 11)	p
cystatyna C [ng/l]	0,89 ± 0,13	1,13 ± 0,30	p < 0,05
GFR ₁ wyliczony wg Hoeck i wsp.	87,6 ± 14,28	70,8 ± 16,49	p < 0,01
GFR ₇ wyliczony wg Tan i wsp.	92,77 ± 15,48	74,54 ± 17,87	p < 0,01
Cholesterol [mmol/l]	4,61 ± 0,74	5,44 ± 1,21	p<0,05
LDL-cholesterol [mmol/l]	2,49 ± 0,52	3,22 ± 0,92	p<0,05
Triglicerydy [mmol/l]	0,89 ± 0,34	1,39 ± 0,93	NS
HDL-cholesterol [mmol/l]	1,73 ± 0,41	1,62 ± 0,93	NS
HbA _{1c} (%)	6,92 ± 0,72	8,08 ± 1,36	NS
Średnie stężenie glukozy w dobie poprzedzającej badanie [mg/dl]	120,89 ± 16,58	146,94 ± 33,92	p<0,01
Kwas moczowy [mmol/l]	198,9 ± 48,33	247,00 ± 108,63	NS
Kreatynina w moczu [μ mol/l]	10,84 ± 6,53	7,02 ± 3,31	p<0,05
Kreatynina w surowicy [μ mol/l]	64,68 ± 18,43	80,32 ± 23,68	NS
Współczynnik albumina/kreatynina w moczu z nocy [g/μ mol]	0,63 ± 0,94	0,55 ± 0,33	NS
Wyliczony klirens kreatyniny wg wzoru Cockcroft-Gault	118,88 ± 30,77	100,44 ± 22,32	p<0,01
Wzrost [cm]	167,45 ± 6,39	169,09 ± 8,42	NS
Waga [kg]	66,8 ± 12,58	67,19 ± 10,82	NS
RR skurczowe [mmHg]	119,00 ± 11,65	124,55 ± 16,35	NS
RR rozkurczowe [mmHg]	73,7 ± 5,08	74,73 ± 8,11	NS

Tabela IV
Parametry analizy spektralnej w badaniu przeprowadzonym przy pomocy aparatu ProSciCard w badanej grupie chorych z cukrzycą typu 1 z retinopatią oraz bez retinopatii.
 Spectral analysis parameters in ProSciCard study in diabetic patients with and without retinopathy.

Parametr	Grupa chorych bez retinopatii (n=20)	Grupa chorych z retinopatią (n = 11)	p
(średnia częstość rytmu serca) HR w spoczynku	79,67 ± 15,81	79,37 ± 12,87	NS
(odchylenie standardowe odstępów RR) SD-HR w spoczynku	37,89 ± 17,42	26,67 ± 14,06	p<0,1
Współczynnik wariancji w spoczynku	4,71 ± 1,79	3,35 ± 1,44	p<0,05
RMSSD w spoczynku	27,40 ± 14,95	18,63 ± 18,45	NS
VLF	1,61 ± 1,23	0,96 ± 0,70	NS
LF	1,48 ± 1,08	0,37 ± 0,33	p<0,01
HF	0,95 ± 0,95	0,35 ± 0,46	p<0,01
(średnia częstość rytmu serca) HR podczas głębokich oddechów	79,98 ± 14,17	80,21 ± 14,00	NS
(odchylenie standardowe odstępów RR) SD-RR głębokie oddechy	91,23 ± 37,67	44,21 ± 36,45	p<0,01
RMSSD podczas głębokich oddechów	56,55 ± 29,64	27,29 ± 28,27	p=0,05
Różnica maksymalnego i minimalnego odstępów podczas testu głębokich oddechów	366,71 ± 194,34	172,91 ± 158,64	p<0,01
Iloraz maksymalnego do minimalnego odstępów RR podczas testu głębokich oddechów	1,56 ± 0,26	1,23 ± 0,20	p<0,01

wprowadzono wyniki stężenia cystatyny C uzyskane u badanych 31 chorych z cukrzycą typu 1 do wyżej wymienionych wzorów wyliczając u każdego badanego GFR. Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli II.

Trzy ostatnio opublikowane prace wykazały istnienie korelacji pomiędzy stężeniem cystatyny C w surowicy a oznaczonym GRF. Tan i wsp. wykazali, że istnieje następująca zależność pomiędzy stężeniem cystatyny C a filtracją kłębuszkową (GFR₇)

oznaczoną przy pomocy iohexolu: GFR-IO = (87,1/cystatyna w osoczu) - 6,87 [16].

W kolejnej publikacji F.J. Hoeck i wsp. wykazali, że pomiędzy oznaczonym stężeniem cystatyny C w osoczu a filtracją kłębuszkową (GFR₁) oznaczoną przy pomocy ¹²⁵Iiothalamate istnieje następująca zależność [9]:

GFR/1,73m² = -4,32 + 80,35/cystatyna.

Grubb i wsp. po oznaczeniu klirensu kłębuszkowego za pomocą inuliny oraz stęże-

nia cystatyny C w surowicy u 209 chorych zaproponował następujący wzór do wyliczenia GFR w oparciu o oznaczone stężenie cystatyny C [7]:

$$GFR_{\text{C}} = 74,835 / ((\text{stężenie cystatyny C})^{1/0,75}).$$

Wykazano, że stężenie cystatyny C oraz wyliczone GFR wg wzoru Hoeck (GFR₁) i Tan (GFR₇) znamienne różnicują grupę chorych z powikłaniami cukrzycy na dzień oczu od grupy bez powikłań (tabela III). Chorzy z powikłaniami mikroangiopatycznymi na dzień oczu charakteryzowali się znamienne niższymi wartościami GFR.

Dyskusja

Chorych z wieloletnią cukrzycą typu 1 z powikłaniami na dzień oczu od chorych bez powikłań w badaniu oftalmoskopowym znamienne różnicowały wyniki zmienności rytmu serca oraz stężenie cystatyny C. Nie stwierdzono istotnej różnicy w stężeniu kreatyniny w surowicy. Wyliczona na podstawie wzoru *Coccrofta i Gaulta* wartość klirensu kreatyniny była wyższa w grupie osób bez retinopatii (p<0,1). Na tym etapie badania nie u wszystkich chorych wykonano oznaczenie mikroalbuminurii dobowej. Oznaczono jedynie stężenie albuminy w moczu porannym. Uważa się bowiem, że w moczu z godzin porannych znajduje się około 90% albumin wykazywanych w moczu dobowym. Stała, znamienna mikroalbuminuria (stadium III wg *Mogensena*) odpowiada wczesnej fazie nefropatii cukrzycowej. W początkowym okresie fazy III klirens kłębuszkowy jest zwiększony (faza IIIa), w stadium IIIb – wielkość GFR ulega obniżeniu, ale nadal pozostaje w granicach normy. U chorych z cukrzycą, bardzo ważną rolę odgrywa jak najwcześniejsze wykazanie obecności nefropatii [8].

Powszechnie używanym parametrem oceniającym funkcję nerek jest klirens endogennej kreatyniny, który można oznaczyć metodami laboratoryjnymi oraz poprzez wyliczenie przy użyciu wzoru *Cockcroft i Gault* (C&G):

$$K \times [140 - \text{wiek (lata)}] \times \text{waga ciała (kg)} / [0,815 \times \text{stężenie kreatyniny w osoczu (}\mu\text{mol/l)}];$$

gdzie: K=0,85 dla kobiet,
 K=1,0 dla mężczyzn.

Wiadomo, że stężenie kreatyniny zależy od wieku chorego, płci, aktywności fizycznej, masy mięśniowej, stosowanej diety oraz od funkcji wydalniczej nerek. Kreatynina obecna w moczu to zarówno kreatynina, która uległa filtracji kłębuszkowej, jak i kreatynina która w przypadku niewydolności nerek, ulega sekrecji lub reabsorpcji w cewkach nerkowych [4,9,11].

W ostatnich latach do diagnostyki filtracji kłębuszkowej wprowadzono oznaczenie stężenia białek o małej masie takich jak cystatyna C, alfa-1-mikroglobulina, beta-2-mikroglobulina, białka wiążącego retinol (RBP), których stężenie w osoczu wzrasta przy spadku filtracji kłębuszkowej. Cystatyna C (białko γ-śladowe ang. γ-trace protein, post g globulin) jest to nieglikozylowane białko, o masie cząsteczkowej 13 359 Da, zbudowane ze 120 reszt aminokwasowych, które tworzą pojedynczy łańcuch polipeptydowy połączony dwoma mostkami siarczko-

wymi. Gen odpowiedzialny za produkcję cystatyny C znajduje się na chromosomie 20. Cystatyna C jest uważana za jeden z najważniejszych inhibitorów endogennych proteinaz cysteinowych (tutaj zalicza się katępsynę B, H, oraz L). Cystatyna C wytwarzana jest przez prawie wszystkie komórki jądrzaste ze stałą szybkością i jej stężenie w surowicy krwi wykazuje nieznaczne wahania w ciągu doby. Jej stężenie nie zależy od płci, wieku (dzieci powyżej 1 roku mają stężenie cystatyny C podobne do osób dorosłych) oraz wielkości masy mięśniowej. Na stężenie cystatyny C, w odróżnieniu od stężenia kreatyniny, nie wpływa również stężenie bilirubiny, hemoglobiny, ilości spożywanego białka w diecie, ketonów, stężenie glukozy, witaminy C, leków takich jak np. cyklosporyna A, cefalosporyny, aspiryna. Cystatyna C ulega filtracji w kłębuszkach nerkowych, natomiast w komórkach cewek proksymalnych jest zwrotnie reabsorbowana oraz katabolizowana [5-7, 10, 12-14].

W roku 1985 *Simonsen* i wsp. po raz pierwszy wykazali, że stężenie cystatyny C w osoczu ujemnie koreluje z klirensiem kłębuszkowym (GFR). Wraz ze zmniejszeniem przesączania kłębuszkowego dochodzi zatem do wzrostu stężenia cystatyny C w osoczu. Wykazano, że cystatyna C jest lepszym parametrem funkcji nerek u chorych z marskością wątroby, podczas chemioterapii, w chorobach autoimmunologicznych oraz u osób starszych [7].

W badaniach prowadzonych u zwierząt wykazano, że cystatyna C zwiększa proliferację fibroblastów oraz komórek mezanialnych. Uczestniczy także w wytwarzaniu pozakomórkowej macierzy.

Erlandsen i wsp. oznaczyli stężenie cystatyny C u 270 zdrowych dawców krwi (135 mężczyzn i 135 kobiet) w wieku 20-65 lat. Jako zakres wartości prawidłowych przyjęto stężenie cystatyny C dla kobiet 0,62-1,15 mg/l i 0,51-1,39 mg/l u mężczyzn [3].

Finney H. i wsp. przeprowadzili oznaczenie cystatyny C u 309 zdrowych dawców krwi. Klirens kreatyniny wyliczyli przy pomocy wzoru *Cockcrofta* i *Gaulta*. Zakresy stężeń kreatyniny, klirensu kreatyniny oraz stężenia cystatyny C w badanej grupie wynosiły odpowiednio [6]:

- w całej badanej grupie: 68-118 $\mu\text{mol/l}$; 58-120 ml/min/1,73 m^2 ; 0,51-0,98 mg/l ;
- w grupie kobiet: 68-98 $\mu\text{mol/l}$; 60-119 ml/min/1,73 m^2 ; 0,49-0,94 mg/l
- w grupie mężczyzn: 78-123 $\mu\text{mol/l}$; 57-122 ml/min/1,73 m^2 ; 0,56-0,98 mg/l .

U chorych z cukrzycą typowe cechy nefropatii to mikroalbuminuria lub makroalbuminuria, obniżony klirens kłębuszkowy, nadciśnienie tętnicze oraz znamienne zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych w tym zawału serca i udaru mózgu. W patogenezie nefropatii cukrzycowej podkreśla się, że głównym czynnikiem prowadzącym do uszkodzenia nerek jest hiperlikemia, natomiast u chorych z cukrzycą typu 2, u których cukrzyca rozwija się po 40 roku życia, hiperlikemii towarzyszą typowe objawy starzenia oraz nadciśnienie tętnicze, otyłość, zaburzenia lipidowe, palenie papierosów [8, 15].

Wydaje się zatem, że nefropatia cukrzycowa ma odmienny przebieg u chorych z

cukrzycą typu 1 oraz cukrzycą typu 2. Należy też podkreślić rolę czynników immunologicznych w cukrzycy typu 1 oraz typu LADA, które mogłyby wpływać na odmienny obraz kliniczny nefropatii cukrzycowej. U chorych z cukrzycą typu 1 na początku choroby zasadniczą rolę odgrywa wyrównanie glikemii, natomiast u chorych z cukrzycą typu 2 od początku choroby istnieje konieczność leczenia wieloczynnikowego.

Mikroalbuminuria może świadczyć o zwiększonej przepuszczalności oraz o nieprawidłowej reaktywności naczyń. Uważa się, że jej obecność sygnalizuje zwiększoną przepuszczalność kłębuszka nerkowego.

Czy zatem cystatyna C może być wcześniejszym markerem uszkodzenia nerek?

W badanej grupie chorych stwierdzono, że oznaczone stężenie cystatyny, a następnie wyliczone przy pomocy dwóch wzorów klirensu kłębuszkowe (GFR_H i GFR_C) znamienne różnicują grupę chorych bez powikłań cukrzycy od grupy chorych z powikłaniami na dnie oczu. Obydwie grupy chorych znamienne różnicowały także parametry analizy spektralnej tzn. LF oraz parametry analizy częstotliwościowej – odchylenie standardowe odstępów RR podczas głębokich oddechów, różnica maksymalnego i minimalnego odstępów RR podczas testu głębokich oddechów oraz także iloraz najdłuższego do najkrótszego odstępów RR podczas testu głębokich oddechów.

Badaną grupę chorych nie różnicowało stężenie hemoglobiny glikowanej, kwasu moczowego, współczynnik albumina/kreatynina w moczu stężenie kreatyniny w surowicy krwi. Stwierdzono natomiast znamienne różnicę w stężeniu cystatyny C oraz w wyliczonej wg dwóch zaproponowanych wzorów filtracji kłębuszkowej (odpowiednio w badanej grupie chorych wg *Hoeck* i wsp. $81,63 \pm 16,94$ wg *Tan* i wsp. $86,30 \pm 18,35$) [9, 16].

Wydaje się, że zastosowanie oznaczenia cystatyny C do wczesnego wykrywania zaburzeń funkcji nerek wymaga potwierdzenia poprzez równoczesne przeprowadzenie badań z zastosowaniem metod izotopowych. Szczególnie może to być ważne w grupie chorych, u których stwierdzono podwyższone stężenie cystatyny C oraz brak znamiennej mikroalbuminurii w moczu. Być może ze względu na wieloletni czas trwania cukrzycy w tej grupie chorych znaczenia nabierają powikłania makroangiopatyczne, tym bardziej, że grupa chorych z retinopatią charakteryzowała się znamienne wyższym stężeniem cholesterolu oraz LDL-cholesterolu.

Wnioski

1. Pomimo prawidłowego stężenia kreatyniny w surowicy stwierdzono obniżenie filtracji kłębuszkowej wyliczonej ze stężenia cystatyny C. Należy pamiętać, że stężenie kreatyniny ulega podwyższeniu w osoczu dopiero przy zmniejszeniu funkcji nerek o około 50-70%.

2. U chorych z cukrzycą należy oceniać klirens endogennej kreatyniny w celu wykrycia jak najwcześniejszych zmian w funkcjonowaniu nerek.

3. Wczesne wykrycie obecności nefropatii cukrzycowej wpływa na dalsze postę-

powanie prewencyjne postępu nefropatii, w tym na wdrożenie leczenia dietetycznego oraz farmakologicznego (prylaty, blokery receptora AT1, statyny).

4. Konieczne są dalsze badania przeprowadzone wśród większej grupy chorych z wieloletnią cukrzycą typu 1 w celu wykazania lub potwierdzenia, czy cystatyna C jako wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR), może być wcześniejszym markerem uszkodzenia nerek niż mikroalbuminuria stwierdzana w moczu.

5. Cystatyna C to białko, które prawdopodobnie nie ulega glikacji, co ma duże znaczenie dla użyteczności diagnostycznej, szczególnie u chorych z cukrzycą.

Piśmiennictwo

1. *Cataldi L., Mussap M., Bertelli L. et al.*: Cystatin C in healthy women at term pregnancy and in their infant newborns: relationship between maternal and neonatal serum levels and reference values. *Am. J. Perinatol.* 1999, 16, 287.
2. *Cimerman N., Brguljan P.M., Krasovec M. et al.*: Twenty-four hour variations of cystatin C and total cysteine proteinase inhibitory activity in sera from healthy subjects. *Clin. Chim. Acta* 2000, 37, 389.
3. *Erlandsen E.J., Randers E., Kristensen J.H.*: Reference intervals for serum cystatin C and serum creatinine in adults. *Clin. Chem Lab. Med.* 1998, 36, 393.
4. *EURODIAB IDDM Complication Study Group*: Microvascular and acute complications in IDDM patients. The EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1994, 37, 278.
5. *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.
6. *Finney H., Newman D.J., Thakkar H. et al.*: Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. *Arch. Dis. Child* 2000, 82, 71.
7. *Grubb A.O.*: Cystatin C-properties and use as diagnostic marker. *Adv. Clin. Chem* 2001, 35, 63.
8. *Grzeszczak W.*: Nefropatia cukrzycowa. *Via Medica*, 2003.
9. *Hoek F.J., Frits A., Hemperman W., Krediet R.T.*: A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003, 18, 2024.
10. *Le Bricon T., Theruet E., Banlakehal M. et al.*: Changes in plasma cystatin C after renal transplantation and acute rejection in adults. *Clin. Chem.* 1999, 45, 2243.
11. *Newman D.J.*: Cystatin C. *Ann. Clin. Biochem.* 2002, 39, 89.
12. *Newman D.J., Thakkar H., Edwards R.G. et al.*: Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int.* 1995, 47, 312.
13. *Owen W., Hastings M.*: Cystatin C: A good marker of evaluation renal function in pediatric and geriatric patients. *ARUP Laboratories*, 2003.
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. *Warram J.H., Gearin G., Laffel L., Krolewski A.S.*: Effect of duration of type 1 diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1996, 7, 930.
16. *Tan G.D., Lewis A.V., James T.J. et al.*: Clinical usefulness of cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in type 1 diabetes. Reproducibility and accuracy compared with standard measures and iothexal clearance. *Diabetes Care* 2002, 25, 2004.
17. *The Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) Research Group*: Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complication Trial. *Kidney Int.* 1995, 47, 785.