

Metabolické abnormality u dospělých se zvýšenou sérovou koncentrací cystatinu C

Muntner P, Vupputuri S, Coresh J, et al. Metabolic abnormalities are present in adults with elevated serum cystatin C. *Kidney Int* 2009;76:81–88.

Nemocní s chronickým onemocněním ledvin mají závažný výskyt metabolických abnormalit, které následně ovlivňují jejich morbiditu a mortalitu. Je známo, a řada studií to prokazuje, že v dospělé populaci nemocných s chronickým onemocněním ledvin (CKD) stadia III a IV se velmi často vyskytují metabolické abnormality, např. anémie, zvýšená koncentrace kyseliny močové a hyperhomocysteinémie. Tyto poruchy se mohou také významně podílet na zvýšeném riziku kardiovaskulárního postižení. Výskyt těchto metabolických abnormalit však může být i mnohem častější. Jednou z možností detekce je i stanovení sérové koncentrace cystatinu C jako predikčního faktoru časně fáze renálního onemocnění.

Cystatin C je nízkomolekulární protein, který je volně filtrován v glomerulu a kompletně reabsorbován a metabolizován v proximálním tubulu. Předpokládá se, že zvýšená sérová koncentrace cystatinu C při dosud neprůkazném poškození ledvin (např. při výpočtu GFR dle MDRD) může predikovat již časně stadium ledvinového onemocnění, a tedy i zvýšené riziko rozvoje jak progresu CKD, tak kardiovaskulární morbiditu a mortality.

Autoři studovali 6 722 jedinců vyšetřených v rámci Third National Health and Nutrition Examination Survey, kteří byli rozděleni do tří skupin:

1. skupina zahrnovala pacienty s normální hodnotou cystatinu C a GFR dle MDRD;
2. skupinu představovali probandi s normální hodnotou GFR dle MDRD, ale se zvýšenou sérovou koncentrací cystatinu;
3. skupinu tvořili nemocní ve stadiu CKD 3–4 se zvýšenou koncentrací cystatinu.

Prevalence závažných metabolických poruch spojených se zvýšenou koncentrací cystatinu C byla korigována s ohledem na věk, původ a pohlaví. Ze sledovaných parametrů byly stanoveny hodnoty hemoglobinu, kyseliny močové, homocysteinu, fosforu, fibrinogenu a C-reaktivního proteinu. Za hranici normální hodnoty dle MDRD byla považována $GFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Průměrný věk v první skupině s normální sérovou koncentrací cystatinu C ($n = 4\,570$) činil 41,8 roku, 51,2 % bylo mužů a zastoupení bělošské nehispanšské populace 75,1 %. Zvýšená hodnota cystatinu C byla zjištěna u 1 200 nemocných v průměrném věku 64,9 roku, z čehož 81,1 % tvořilo bělošské nehispanšského obyvatelstvo. Poslední skupina 934 nemocných měla jak zvýšenou hodnotu cystatinu C, tak významně sníženou renální funkci (stadium 3–4 CKD). Průměrný věk zde činil 70 let a zastoupení bělošského nehispanšského obyvatelstva bylo 86,3 %. Největší zastoupení kuřáků bylo ve skupině 2 se zvýšenou koncentrací

cystatinu a činilo 42,4 %, ve srovnání s 28 % ve skupině 1 s normální hodnotou cystatinu. Nemocní ve skupině 2 měli též nejvyšší hodnotu BMI ($28,7 \text{ kg/m}^2$) ve srovnání se skupinou 1 (BMI $26,4 \text{ kg/m}^2$), ale i skupinou 3 (BMI $28,3 \text{ kg/m}^2$). Hodnoty krevního tlaku, jak systolického, tak diastolického, byly vyšší také ve skupině 2 ve srovnání se skupinou 1 (29,9 % vs. 21,0 %). Výskyt diabetu byl ve skupině 2 dvojnásobný ve srovnání se skupinou 1 (8,4 % vs. 4,4 %). Dále byly v této skupině zjištěny signifikantně zvýšené hodnoty kyseliny močové, homocysteinu, fosforu, fibrinogenu a C-reaktivního proteinu ($p < 0,01$ – $0,001$). Naproti tomu, výskyt snížených hodnot hemoglobinu, albuminu a bikarbonátu ve skupině 2 byl ve srovnání se skupinou 1 nesignifikantní. Při korekci metabolických abnormalit s ohledem na věk, rasu, pohlaví, vzdělání, fyzickou aktivitu, kouření, BMI, celkový a HDL cholesterol, systolický krevní tlak a diabetes mellitus byla prokázána signifikantní prevalence všech uvedených faktorů s výjimkou nízké hodnoty ionizovaného kalcia, sérového bikarbonátu a C-reaktivního proteinu. Při podrobném hodnocení ve vícerozměrovém korekčním modelu byla plocha pod křivkou (ROC) významně rozdílná pro jedince ze zvýšenou hodnotou cystatinu C ve všech sledovaných parametrech. Významně nižší rozdíly byly zachyceny pro sérový albumin, bikarbonát a fibrinogen.

Při věkové stratifikaci souboru na jedince mladší a starší než 70 roků bylo zjištěno, že normální koncentrace cystatinu C se vyskytovala v 91,5 % u jedinců mladších než 70 let a u 41,2 % nemocných starších než 70 let (hodnocení skupin 1 a 2). Zvýšená koncentrace cystatinu C byla nalezena u 5,6 % mladších nemocných, ale u 36 % nemocných starších než 70 roků. Výskyt závažného postižení ledvin CKD 3–4 pak činil 2,9 %, resp. 28,2 %.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Studie dokumentuje signifikantní zvýšení prevalence některých metabolických poruch u nemocných se zvýšenou koncentrací cystatinu C. Významně zvýšené hodnoty byly pochopitelně zjištěny i u nemocných stadia 3–5 CKD. Nález závažných metabolických odchylek u nemocných s hodnotou $GFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (stadium 1–2 CKD) jasně dokumentují zvýšenou prevalenci metabolických abnormalit ve velkém reprezentativním vzorku dospělé populace. Tento vztah byl významně prokázán i u nemocných starších než 70 let, a to přesto, že v této skupině byl vyšší výskyt závažnějšího poškození ledvin stadia 3–4 CKD. Uvedené nálezy podporují hypotézu, že zvýšené sérové koncentrace cystatinu C u nemocných s hodnotou $GFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ mohou reprezentovat méně závažné, ale již přítomné poškození ledvin s uvedenými metabolickými důsledky. Neboli zvýšená sérová koncentrace cystatinu C může být velmi významným nálezem u nemocných s dosud normální sérovou koncentrací kreatininu. Význam tohoto nálezu stoupá s věkem. U starších nemocných totiž s poklesem svalové hmoty klesá i sérová koncentrace kreatininu. Velmi významným podpůrným nálezem je průkaz při vícerozměrové (ROC) analýze, kdy výpočet plochy pod křivkou dokumentuje zatím sice diskrétní, ale již zjištělné signifikantní metabolické změny.

Limitem této studie jsou metabolické situace, které mohou ovlivnit metabolizaci cystatinu C, a tedy jeho sérovou koncentraci. V klinické praxi je pro jednoduchost a cenu stanovován sérový kreatinin a počítána hodnota GFR pomocí MDRD formule. Stanovení cystatinu C je finančně náročnější a vyžaduje jedno-

značně standardizovanou biochemickou metodu. Dalším limitem této studie je její „cross-sectional“ uspořádání. S časem může totiž docházet ke změnám sérového cystatinu, takže korelace mezi kreatininem a cystatinem nemusí být stejná.

Závěrem lze konstatovat, že studie přináší závažné důkazy o možnosti časně detekce renálního onemocnění a s ním spojených metabolických poruch, a to ve vztahu k následnému rozvoji ledvinných i kardiovaskulárních komplikací.

Literatura

Muntner P, He J, Astor BC, et al. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study. J Am Soc Nephrol 2005;16:529–538.

Muntner P, Winston J, Uribarri J, et al. Overweight, obesity, and elevated serum cystatin C levels in adults in the United States. Am J Med 2008;121:341–348

Shipak MG, Katz R, Sarnak MJ, et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly person without chronic kidney disease. Ann Intern Med 2006;145:237–246.