

Kan Cystatin C ersätta Kreatinin som njur- funktionsmarkör vid hälsoundersökning?

En pilotstudie

Camilla Lexar
Specialist i allmänmedicin, Capio Citykliniken i Lund

camilla.lexar@capio.se

Handledare: Professor Peter Nilsson-Ehle,
Institutionen för Laboratoriemedicin i Lund

Projektarbete vid Företagsläkarkursen Väst 2009
Sahlgrenska akademien vid Göteborgs Universitet

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING	2
2 INLEDNING	3
3 SYFTE	3
4 UNDERSÖKT GRUPP	4
5 METOD	4
6 RESULTAT	5
1.1 KREATININ	6
1.2 S-CYSTATIN C	7
1.3 CYSTATIN OCH KREATININ	8
7 DISKUSSION	9
8 LITTERATURREFERENSER	10

SAMMANFATTNING

Capio Företag i Lund utför hälsokontroller och som ett led i kvalitetssäkringen jämfördes två mätmetoder för njurfunktionsundersökning i denna pilotstudie.

För att undersöka metodernas potential att identifiera asymptomatiska njurfunktionsnedsättningar vid hälsoundersökningar bestämdes två serummarkörer för glomerulär filtrationshastighet (GFR), S-Kreatinin och S-Cystatin C hos 68, subjektivt friska, personer i åldern 28-82 år.

S-Cystatin C men ej S-kreatinin visade signifikant ökning med åldern och fångade således in den åldersbetingade sänkningen av GFR. Det fanns statistiskt signifikant ($p < 0.001$) samband mellan S-Cystatin C och S-Kreatinin. Förklaringsvärdet var emellertid lågt ($r^2 = 0,12$), vilket visar att de två njurfunktionsmarkörerna i denna population har mycket olika informationsvärde.

Cystatin C mätningarna identifierade 6 personer med mätvärden som föranledde uppföljning och i tre av fallen krävdes även profylaktisk behandling. Ingen av dessa fångades in med S-Kreatinin. Resultatet pekar på att S-Cystatin C är en bättre markör i detta avseende och indikerar byte av mätmetod även i FHV.

2 INLEDNING

Njuren är ett tyst organ och asymptomatisk njurinsufficiens ökar i takt med typ 2 diabetes samt hypertoni. Enligt stora amerikanska longitudinella studier kan utvecklingen bromsas om patienterna identifieras i tid (1).

I ett av de senare numren av Läkartidningen kan man läsa om nya svenska rekommendationer inom njurdiagnostik (3). Tidigare publicerade studier i olika patientgrupper har visat att cystatin C är överlägset traditionellt kreatinin för att identifiera nedsatt GFR (2). Cystatin C är ett proteas, som utsöndras från alla kärnförande celler i kroppen, förekommer i alla extracellulära rum och elimineras via njurarna.

I nuläget finns redan konsensus att bästa sättet att skatta GFR, dvs. den glomerulära filtrationshastigheten är via cystatin C, ffa för att differentiera normal från nedsatt njurfunktion, i det sk kreatininblinda området (4), (5).

FHV servar företagsanställda med bl.a hälsokontroll och där ingår omfattande provtagning. Vid Capio ingår bl.a kreatinin, blodtryck samt urinsticka avseende protein. Lätta till måttliga njurfunktionsnedsättningar, som är svårfångade, borde finnas i denna population. Kreatinin, som är svårtolkat pga ålder, kön, vikt och muskelmassa, är inte en idealisk markör för detta ändamål.

3 SYFTE

Studien designades för att jämföra utfallet av cystatin C och kreatinin vid hälsoundersökningar.

- Jämföra mätvärdenas överrensstämmelse samt diskrepans.
- Identifiera riskindivider med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion.

4 UNDERSÖKT GRUPP

Den undersökta gruppen utgjordes av arbetsföra kvinnor och män, där en liten andel arbetade inom industrin/byggsektor medan merparten av de anställda var tjänstemän. Det handlade i huvudsak om småföretag, max tio anställda, där verksamheterna fanns i Lund med omnejd. Ålder och könsfördelning framgår av tabell 1.

Medelåldern var 50,3 år.

u

Dessa kom alla på förutbestämd hälsoundersökning 090204-090415, som de erbjudits via sin arbetsgivare. Gruppen kom att innefatta 68 individer tabell 1, där samtliga svar kunde användas, ursprungsgruppen utgjordes av 81. Bortfallet var 13 mätningar, som berodde på logistiska skäl.

Tabell 1: Ålder och könsfördelning

Ålder/Kön	Män	Kvinnor	Total
20 - 29	1	1	2
30 - 39	8	6	14
40 - 49	9	5	14
50 - 59	15	6	21
60 - 69	9	5	14
70 -	1	2	3
Summa	43	25	68

5 METOD

Blodproverna skickades för analys till Laboratoriet för klinisk kemi och farmakologi, Universitetssjukhuset i Lund. Utöver svar på S-Kreatinin, och S- Cystatin C erhöles svar på estimerat GFR, dvs. GFR beräknat från S-Cystatin C med hjälp av en algoritm (7).

Proverna analyserades med laboratoriets rutinmetod, partikelförstärkt immunturbidimetri (9). Laboratoriet är ackrediterat vid Swedac.

Sambandet mellan S-Cystatin C och S-Kreatinin analyserades med linjär regression (6). Skillnader mellan grupper analyserades med Student's t-test.

6 RESULTAT

S-Kreatinin och S-cystatin i relation till kön och ålder

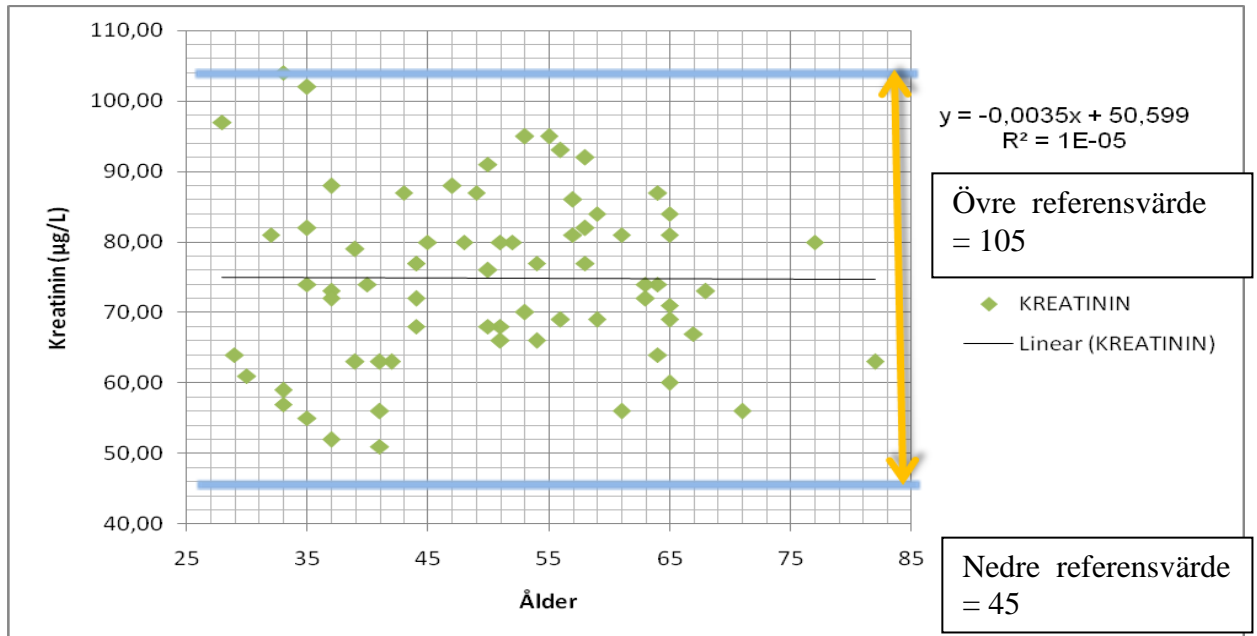
Det är väl känt att GFR sjunker med stigande ålder och att GFR inte uppvisar några könsskillnader. Som ett första steg i jämförelsen mellan de två GFR-markörerna jämfördes därför S-Kreatinin och S-Cystatin C i dessa avseenden (fig.1a och 1b, tabell 2).

Tabell 2: Medelvärde: kreatinin och cystatin C för män respektive kvinnor

Undersökt ämne	Män (antal = 44)	Kvinnor (antal = 25)
Kreatinin ($\mu\text{g/L}$)	81	63
Cystatin C (mg/L)	0,88	0,86

I vår undersökning visade S-Kreatinin, men ej S-Cystatin C, en tydlig könsskillnad, som väntat med högre värden bland männen (tabell 2). S-Cystatin C, men ej S-Kreatinin, uppvisade däremot en svag ökning med stigande ålder (fig. 1). S-Cystatin C, men inte S-Kreatinin, reflekterar således de köns- och åldersbetingade skillnaderna i GFR.

1.1 Kreatinin

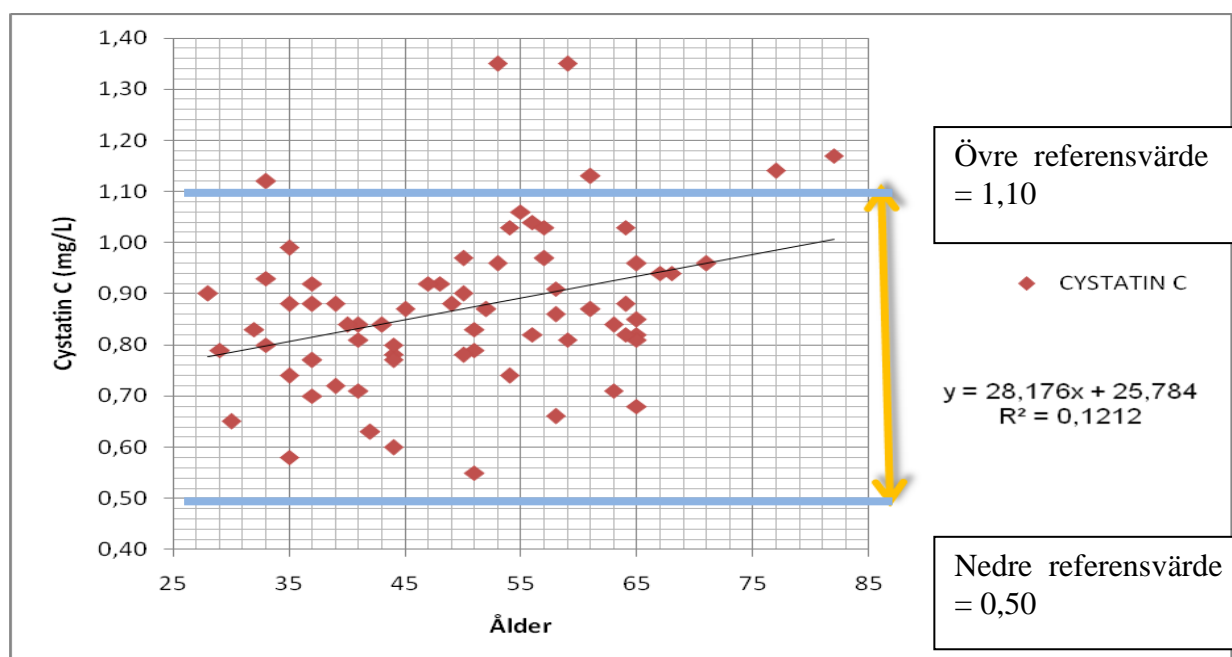


Figur 1a. S-Kreatinin i relation till ålder
Pilen t. h referensintervallet för S-Kreatinin.

Inget säkert patologiskt värde kan identifieras.

Den förmodade ökningen med ålder avslöjas ej, sannolikt maskerad av den sänkta muskelmassan.

1.2 S-Cystatin C



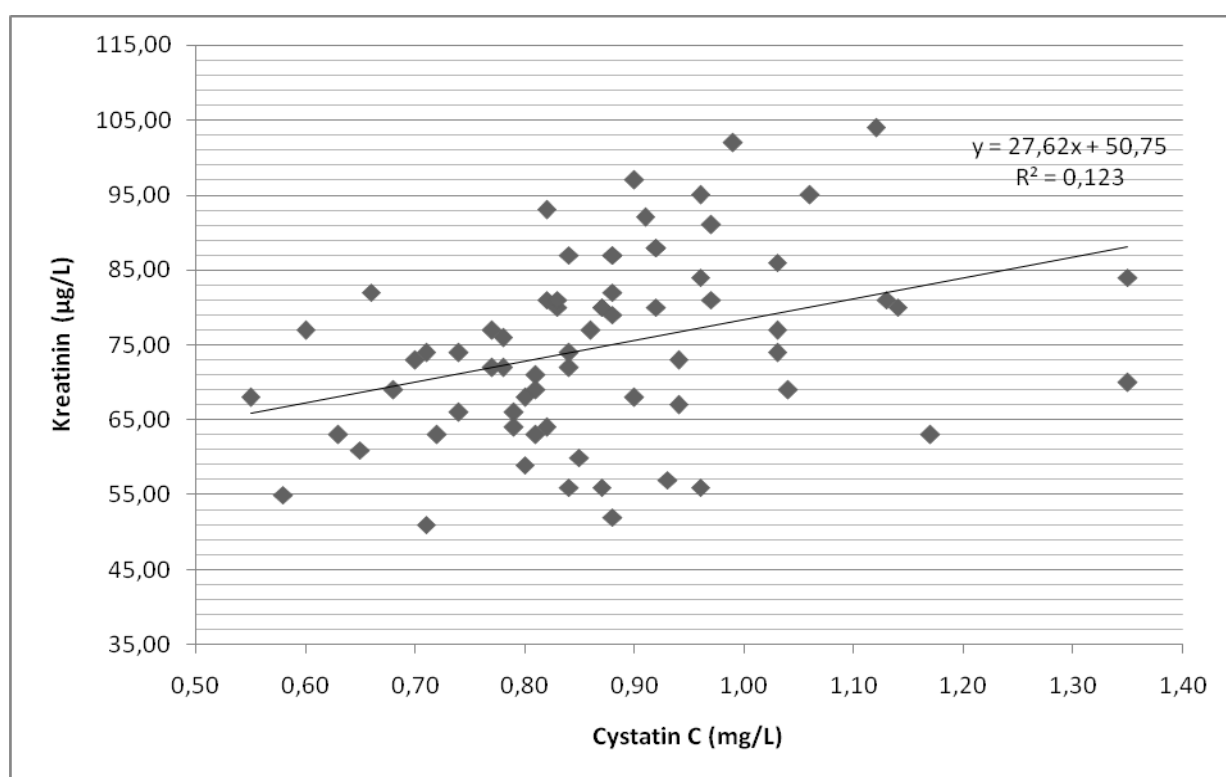
Figur 1b. S-Cystatin C i relation till ålder
Pilen t. h anger referensintervallet för S-Cystatin C.
Korrelationskoefficient 0,35 ($p < 0,01$).

Den linjära lutningen visar ett förväntat stigande värde med åldern, figur 1b.

1.3 Jämförelse mellan kreatinin och cystatin C

Linjär regressionsanalys av sambandet mellan S-Cystatin C och S-Kreatinin visade ett signifikant samband ($p < 0.001$, figur 2). Förklaringsvärdet, $R^2 = 0,123$ (12%) anger att kreatinin- och cystatin C värdet innehåller mycket olika information: Endast 12 % av variationerna i kreatinin kan förklaras av cystatin C värdet, medan resterade 88% förklaras av andra faktorer.

Även om sambandet cystatin C och kreatinin är statistiskt signifikant är det förvånansvärt svagt och visar att informationsvärdet av de två analyserna skiljer sig åt.



Figur 2. Linjär regression av S-Kreatinin vs S-Cystatin C.

Regressionsekvation $y = 27,62x + 50,75$; korrelationskoefficient 0,35 ($p < 0,001$).

Identifiering av riskindivider

Av de 68 plottade värdena avvek 6, (figur 1). Tre värden visade S-Cystatin C i överkant talande för lätt nedsatt GFR. Ingen av deltagarna avvek däremot vad avser S-Kreatinin.

Tre individer visade klart förhöjt cystatin C och därmed måttligt nedsatt GFR, som kräver behandling.

7 DISKUSSION

I denna hälsoundersökningspopulation framkommer avsevärda diskrepanser mellan S-Cystatin C och S-Kreatinin. Vi hade i denna pilotstudie inte möjlighet att jämföra de två markörerna för GFR med en referensmetoden iohexolclearance och det är därför omöjligt att a priori tillskriva diskrepansen till svagheter i S-Kreatinin (8).

Åtskilliga studier i olika patientmaterial pekar på att cystatin C är mer informativt och att denna metod lättare kan sortera ut individer med GFR under 90 (3).

Att cystatin C är mera informativt även i denna hälsoundersökningspopulation antyds av att S-Cystatin C, men inte S-Kreatinin, kunde fånga upp den välkända åldersbetingade sänkningen i GFR. På samma sätt fanns för S-Kreatinin en tydlig könsskillnad, som torde kunna tillskrivas skillnader i muskelmassa mellan män och kvinnor.

Det vore intressant att närmare undersöka de individer som uppvisade störst diskrepans mellan de två GFR-markörerna för att bättre förstå orsakerna till variationen.

Med S-Cystatin C uppmärksammades 6 individer av sextioåtta för vidare åtgärd samt ytterligare 6 med gränsvärden, vilket inte skulle ha uppmärksammats med enbart S-Kreatinin. Två visade sig vara kända sen tidigare, en var diabetiker, den andra hade känd hjärt- och kärlsjukdom. Övriga kommer att följas upp vid mottagningen.

Alla kunde heller inte ha avslöjats via blodtryck eller urinsticka eftersom dessa var normala. Intressant vore ju att gå vidare med iohexolbelastning, referensmetod för GFR på de som avvek, dock medgav tid och resurser ej detta (8).

Alltså detekterades några individer med lättare till måttlig asymtomatisk njurfunktionsnedsättning, trots att gruppen var liten. Det är för individen och även samhälls-ekonomiskt av största vikt att finna riskindivider för att tidigt kunna följa njurfunktionen samt blodtryck för att undvika progress. Här finns ju möjlighet att bl.a ordinera blodtryckssänkande läkemedel för att skydda njurarna.

I dag utgör provet en obetydlig merkostnad ca tio kronor. Som jämförelse kostar en dialyspatient ca 0,7 mkr årligen.

Resultaten i denna pilotstudie bör initiera större, longitudinella studier i denna patientkategori med exakt mätning av GFR som referensmetod för att ge stabilt underlag för nya rutiner inom företagshälsovården. På sistone har olika algoritmer utvecklats för att förfinna bedömningen av kreatinin och cystatin C, som markör för GFR. I dessa tar man hänsyn till bl.a ålder, kön och vikt. I detta materialet kunde vi med denna metod identifiera ytterligare 6 riskindivider (opublicerad data). Det tydliga utfallet i studien gör emellertid att FHV redan nu bör överväga byte till cystatin C.

8 LITTERATURREFERENSER

1. American Society on Nephrology. Am J Kidn Dis 2002; 39, Suppl 1, 1-147.
2. Dharnidharka VR et al. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. (2002) Am J Kidney Dis 40: 221-226.
3. Simonsson P. Lär känna din patients GFR. Läkartidningen 2009; 106: 425-426.
4. Randers E, Erlandsen EJ, Pedersen OL, Hasling C, Danielsen H. Serum cystatin C as an endogenous parameter of the renal function in patients with normal to moderately impaired kidney function. Clin Nephrol. 2000; 3: 203-209.
5. Svensk förening för klinisk kemi. Konsensus om GFR estimering och cystatin C plats i njurdiagnostiken 2008. [Http://www.klinisk kemi.org/Filer/Dokument/31/Konsensus%20%20GFR%20final%200803§8.pdf](http://www.klinisk kemi.org/Filer/Dokument/31/Konsensus%20%20GFR%20final%200803§8.pdf).
6. Hammar N, Persson G. Grunderna i Biostatistik. Studentlitteratur, Malmö 2008.
7. Berggren Söderlund M, Blom A, Carlsson J, Christensson, Dahlbäck B, Laurells Klinisk Kemi i praktisk medicin. Kapitel: Njurar och urin. Studentlitteratur 2003.
8. Krutze´n E, Bäck S, Nilsson-Ehle I, Nilsson-Ehle P. Plasma clearance of a new contrast agent, iohexol: A method for assessment of GFR. The journal of laboratory and clinical medicine 1984; 104: 955-61.
9. Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindström V, et al. Serum Cystatin C, Determined by a Rapid, Automated Particle-Enhanced Turbidimetric Method, Is a Better Marker than Serum Creatinine for Glomerular Filtration Rate. Clinical Chemistry 1994; 40: 1921-26.