

*Originalni naučni rad*

## Primjena cistatina C u određivanju jačine glomerularne filtracije kod oboljelih od tipa 2 dijabetes melitusa

Ivona Risović<sup>1</sup>, Snježana Popović-Pejičić<sup>2</sup>, Vlastimir Vlatković<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Internacionalni dijaliza centar, Laktaši, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

<sup>2</sup>Univerzitetna bolnica-Klinički centar, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

### Kratak sadržaj

**Uvod.** Funkcija bubrega se u praksi najčešće procjenjuje izračunavanjem jačine glomerularne filtracije (JGF) na osnovu koncentracije kreatinina u serumu. Primjena relativno novijeg parametra, cistatina C pokazala se pouzdanom i osjetljivom u procjeni bubrežne funkcije. Cilj rada je bio da se kod oboljelih od dijabetes melitusa (DM) tipa 2 odredi JGF pomoću 24-časovnog klirensa kreatinina, primjenom jednačina iz serumskog kreatinina i cistatina C, te da se utvrdi stepen senzitivnosti i specifičnosti primjenjenih metoda.

**Metode.** Šezdeset ispitanika, dobi od 40-70 godina starosti, podijeljeno je u dvije grupe od po 30 ispitanika: grupa oboljelih od DM tipa 2 i kontrolna grupa. Za određivanje JGF korišćen je 24-časovni klirens kreatinina, jednačine prema *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) za kreatinin i *Chronic Kidney Disease Epidemiology* (CKD-EPI) za cistatin C.

**Rezultati.** Prosječne vrijednosti serumskog cistatina C su bile statistički značajno više kod oboljelih od DM u poređenju sa kontrolnom grupom ( $p < 0,001$ ). Utvrđena je statistički visoko značajna pozitivna korelacija između JGF izračunate pomoću jednačina koje koriste koncentracije kreatinina i cistatina C u serumu ( $r = 0,74$ ,  $p < 0,001$ ). Jednačina po CKD-EPI pokazala je veću senzitivnost i specifičnost kod svih ispitanika. Ova senzitivnost je bila izraženija kod oboljelih od DM i iznosila je za CKD-EPI 0,938, za MDRD 0,878, za 24-časovni klirens kreatinina 0,818, a specifičnost za CKD-EPI 0,878, za MDRD 0,867, a za 24-časovni klirens kreatinina 0,802.

**Zaključak.** Koncentracija cistatina C u serumu se pokazala kao pouzdan, senzitivan i specifičan parametar za izračunavanje JGF, posebno osjetljiv kod osoba sa blagim smanjenjem funkcije bubrega.

**Ključne riječi:** dijabetes melitus, cistatin C, kreatinin, jačina glomerularne filtracije

*Adresa autora:*  
Dr Ivona Risović, mr sc.  
Maksima Gorkog 15  
78 000 Banja Luka  
ivona.risovic@gmail.com

## Uvod

Jačina glomerularne filtracije (JGF) se definiše kao volumen plazme koju glomeruli filtriraju u jedinici vremena [1,2]. Određuje se metodom klirensa supstanci. Klirens neke supstance predstavlja određeni volumen krvi koji se u jedinici vremena očisti od te supstance. Promjene u JGF mogu biti prvi znak oštećenja bubrežne funkcije [2]. Prema vodiču Američke Nacionalne fondacije za bubrege predložena je podjela hronične bubrežne bolesti u stadijume u zavisnosti od JGF [3]. Idealan marker za procjenu JGF je supstanca koja se stvara u organizmu u konstantnoj količini, filtrira se u glomerulima, ne sekretuje se u tubulima i ne vraća se u cirkulaciju [2,4]. Metode zlatnog standarda za određivanje JGF poput klirensa inulina ili primjene radioizotopa se rijetko primjenjuju u kliničkoj praksi [1,2]. U svakodnevnom radu JGF se određuje iz nivoa kreatinina u serumu i urinu metodom klirensa endogenog kreatinina ili primjenom jednačina izvedenih iz serumske koncentracije kreatinina [2,3]. Kod oboljelih od tipa 2 dijabetes melitusa (DM) treba odmah po postavljanju dijagnoze bolesti da se izračuna JGF na osnovu koncentracije kreatinina u serumu, a potom najmanje jednom godišnje, nezavisno od stepena albuminurije. Za izračunavanje JGF preporučuje se primjena jednačina po *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)* ili *Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI)* [5].

Na vrijednosti kreatinina utiče dob, pol, rasa, ishrana i konstitucija. Zato se kreatinin ne smatra najpreciznijim parametrom za procjenu bubrežne funkcije [4,6]. Niskomolekularni proteini, poput cistatina C su pokazali veću pouzdanost u procjeni bubrežne funkcije, u odnosu na dosadašnje metode koje se baziraju na kreatininu. Cistatin C se filtrira u glomerulima, reapsorbuje u tubulima i ne vraća se u cirkulaciju [6,7]. Slično kao i za serumski kreatinin, postoji više jednačina za određivanje JGF iz serumske koncentracije cistatina C [8]. Ovaj parametar je pokazao dobru korelaciju sa metodama zlatnog standarda za određivanje JGF [1,4]. Cistatin C se do sada pokazao i kao osjetljiv parametar za procjenu početnog oštećenja bubrežne funkcije, što kod oboljelih od DM omogućava prevenciju i preduzimanje mjera u usporavanju ili zaustavljanju progresije hronične bubrežne bolesti i razvoju terminalne

bubrežne insuficijencije [9,10].

Cilj rada je bio da se kod oboljelih od DM tipa 2 odredi JGF pomoću 24-časovnog klirensa kreatinina, primjenom jednačina iz serumske koncentracije cistatina C i kreatinina, te da se utvrdi stepen senzitivnosti i specifičnosti JGF određene tim metodama.

## Metode rada

Studija je sprovedena na Odjeljenju endokrinologije Univerzitetske bolnice- Kliničkog centra u Banjoj Luci, u periodu od jula 2011. godine do februara 2012. godine. Studijom je obuhvaćeno 60 ispitanika u dobi od 40-70 godina starosti, koji su bili podijeljeni u dvije grupe od po 30 ispitanika: prva grupa su bili oboljeli od DM tip 2 i druga kontrolna grupa, zdravi ispitanici. Ispitivanje je sprovedeno uz poštovanje Helsinške deklaracije o medicinskim istraživanjima i principima dobre naučne prakse. Saglasnost za protokol istraživanja odobrio je Etički komitet Univerzitetske bolnice-Kliničkog centra u Banjoj Luci. Prosječno trajanje DM bilo je 10,16±8,74 godina. Zbog mogućeg uticaja na vrijednosti cistatina C u serumu iz ispitivanja su isključeni bolesnici sa akutnim dijabetičkim komplikacijama, poremećajem funkcije štitaste žlijezde (hipotireoidizam i hipertireoidizam), malnutricijom, srčanom dekompenzacijom, znacima zapaljenjskog procesa, te oni koji su u terapiji imali kortikosteroide [7,11].

Sistolni i dijastolni krvni pritisak mjereni su aneroidnim sfingomanometrom firme *Welch Allyn* prije fizikalnog pregleda. Hipertenzija je kod oboljelih od DM tipa 2 definisana kao vrijednosti krvnog pritiska >140/80 mmHg, prema smjernicama Američke Dijabetološke Asocijacije iz 2014. godine ili ukoliko su ispitanici koristili antihipertenzivne lijekove [5]. Izračunavanje indeksa tjelesne mase (*Body Mass Index, BMI*) za procjenu i praćenje stanja uhranjenosti vršeno je prema *Quetelet*-ovoj formuli:  $BMI = \text{tjelesna težina u kg} / (\text{tjelesna visina u m})^2$ .

Biohemijske analize krvi i urina rađene su u Zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Univerzitetske bolnice-Kliničkog centra u Banjoj Luci. Uzorci krvi i urina za laboratorijsku obradu uzimani su ujutru. Uzimanjem anamnestičkih podataka i uvidom u medicinsku

dokumentaciju utvrđeni su dužina trajanja DM, prisustvo komorbiditeta i terapija koju su bolesnici koristili. Cistatin C u serumu je određivan imunoturbidimetrijskom metodom, primjenom Roche komercijalnih testova, na aparatu Cobas 6000, firme Roche. Referentne vrijednosti, prema upustu proizvođača su 0,47 - 1,09 mg/l. Na aparatu AU 680, firme Olympus određivani su: kreatinin u serumu puferiranom kinetičkom Jaffe-ovom reakcijom bez deproteinizacije; glikemija enzimatskom metodom sa heksokinazom i glikolizirani hemoglobin (HbA1c%) testom inhibicije lateks aglutinacije. Na osnovu koncentracije kreatinina u urinu i serumu i minutnog volumena urina izračunat je 24-časovni klirens kreatinina. Dobijena vrijednost je korigovana prema DuBois formuli za površinu tijela TP (m<sup>2</sup>) = 0,20247 x tjelesna visina (m)<sup>0,725</sup> x tjelesna težina (kg)<sup>0,425</sup>, uz pomoć elektronskog kalkulatora [12]. Uz pomoć elektronskog kalkulatora izračunata je JGF prema MDRD i CKD-EPI jednačini [13]. JGF(MDRD) (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) = 186 x kreatinin<sup>-1,154</sup>(μmol/l) x godine<sup>-0,203</sup> (x 0,742 ukoliko je osoba ženskog pola). JGF (CKD-EPI) (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) = 76,7 x Cistatin C<sup>-1,19</sup> [14].

Za obradu i analizu podataka u radu primijenjene su metode deskriptivne statistike. Za upoređivanje razlika između grupa korišćen je X<sup>2</sup> test kontigencije, za upoređivanje srednjih vrednosti obilježja korišćen je Student-ov t-test za nezavisne uzorke (ako razlika varijansi posmatranih obilježja nije statistički značajna)

i neparametarski Mann-Whitney test (ako je razlika u varijansama posmatranih obilježja statistički značajna). Za utvrđivanje stepena povezanosti (korelacije) posmatranih obilježja korišćena je Pearson-ova parametarska korelacija. Stepenn senzitivnosti i specifičnosti određivan je primjenom binarne logističke regresije, nakon koje su uporedno predstavljene ROC krivom. Prag značajnosti bila je vjerovatnoća 0,05. Za statističku analizu, tabelarne i grafičke prikaze rezultata korišćeni su MS Office Word 2007 i MS Office Excel 2007, SPSS 16.0 for Windows.

## Rezultati

U tabeli 1 prikazani su demografski, klinički i laboratorijski podaci o ispitanicima. Prosječne vrijednosti glikemije natašte, HbA1c i dijastolnog krvnog pritiska u grupi oboljelih od DM su bile iznad preporučenih. Za regulaciju glikemije 15 bolesnika koristilo je insulin, 12 bolesnika oralne antihiperglikemike, a 3 bolesnika su imala kombinaciju oralne i insulinske terapije. Prosječne vrijednosti serumskog cistatina C su bile statistički značajno više kod oboljelih od DM u poređenju sa kontrolnom grupom (p <0,001), za razliku od prosječnih vrijednosti serumskog kreatinina i 24-časovnog klirensa kreatinina koje su bile u okviru referentnih vrijednosti. Prosječne vrijednosti JGF su bile smanjene kod oboljelih od DM. U grupi obolje-

**Tabela 1.** Demografski, klinički i laboratorijski podaci o ispitanicima

Parametar	Oboljeli od DM tipa 2	Kontrolna grupa	Statistička značajnost
Pol (žene / muškarci)	15/15	14/16	nz
Dob, godine	60,1 ± 8,5	58,03 ± 6,23	nz
TA sistolni, mmHg	132,16 ± 15,40	132,17 ± 15,41	nz
TA dijastolni, mmHg	81,17 ± 7,15	78,0 ± 6,36	nz
BMI, kg / m <sup>2</sup>	28,53 ± 4,24	23,36 ± 8,51	p <0,05
Glukoza, mmol/l	11,54 ± 4,31	5,26 ± 0,53	p <0,05
HbA1c, %	10,24 ± 2,47	-	
Kreatinin, μmol/l	91,10 ± 59,09	83,6 ± 9,71	nz
Cistatin C, mg/l	1,21 ± 0,49	0,71 ± 0,77	p <0,001
24-časovni klirens kreatinina, ml/min/ 1,73m <sup>2</sup>	97,25 ± 23,16	93,86 ± 37,15	nz
JGF po MDRD, ml/min/ 1,73m <sup>2</sup>	80,2 ± 23,86	95,96 ± 5,14	p <0,05
JGF po CKD-EPI, ml/min/ 1,73m <sup>2</sup>	83,56 ± 30,12	98,53 ± 15,04	p < 0,05

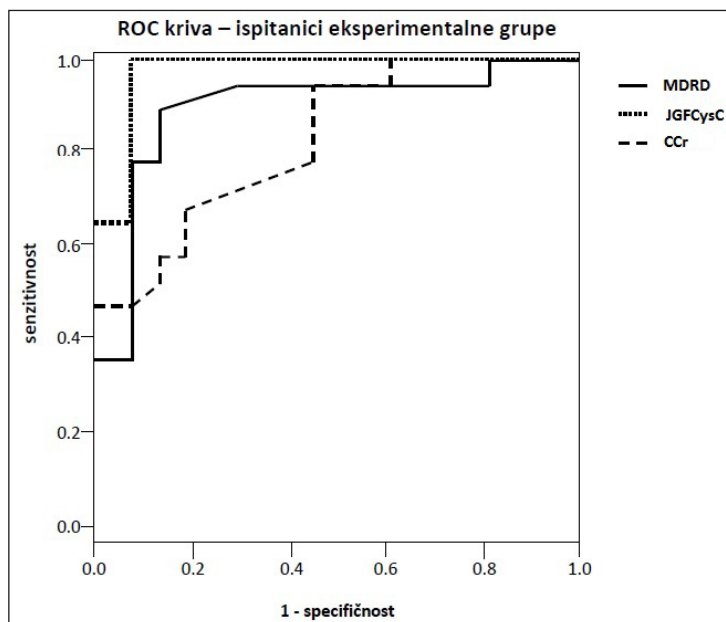
Rezultati prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija (X ± SD); nz - nije značajno; BMI- indeks tjelesne mase; TA- krvni pritisak; HbA1c-hemoglobin A1c; JGF- jačina glomerularne filtracije; MDRD - Modification of Diet in Renal Disease; CKD-EPI- Chronic Kidney Disease Epidemiology

lih od DM, kod 4 ispitanika, prema CKD-EPI, i 3 ispitanika prema MDRD jednačini, uočene su vrijednosti JGF <math>< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2</math>. Utvrđena je statistički visoko značajna pozitivna korelacija između JGF izračunate prema jednačinama iz serumske koncentracije kreatinina i cistatina C ( $r = 0,74, p < 0,001$ ). Cistatin C nije pokazao statistički značajnu korelaciju sa dobi, polom i BMI kod oboljelih od DM tipa 2. U ovoj grupi ispitanika vrijednosti serumskog cistatina C pokazale su statistički značajnu pozitivnu korelaciju sa sistolnim krvnim pritiskom ( $r = 0,46, p < 0,05$ ), trajanjem DM ( $r = 0,31, p < 0,05$ ) i vrijednostima HbA1c ( $r = 0,38, p < 0,05$ ). Veća pouzdanost cistatina C u procjeni JGF pokazana je primjenom binarne logističke regresije na osnovu traženih parametara, te analizom ROC krive. Dobijeni rezultati su pokazali da je CKD-EPI jednačina bila osjetljivija i specifičnija za procjenu JGF. Ovo je bilo naročito izraženo u grupi oboljelih od DM gdje je senzitivnost za CKD-EPI bila 0,938, za MDRD 0,878, a za klirens kreatinina 0,818. Specifičnost za CKD-EPI je bila 0,878, za MDRD 0,867, za klirens kreatinina 0,802. Ovo je prikazano grafički ROC krivom na kojoj se vidi da oblast koju pokriva CKD-EPI iznosi 0,973, MDRD 0,887, a 24-časovni klirens kreatinina 0,819 (Grafikon 1).

## Diskusija

Određivanje JGF predstavlja jednu od najčešćih metoda za procjenu bubrežne funkcije, koja odražava stanje i funkciju nefrona [1-4]. S obzirom da DM predstavlja jedan od vodećih uzroka hronične bubrežne bolesti, preporuke su da se evaluacija bubrežne funkcije kod oboljelih od tipa 2 DM uradi odmah po postavljanju dijagnoze bolesti [5]. Jedan od glavnih ciljeva procjene bubrežne funkcije kod oboljelih od DM jeste da se otkriju bolesnici sa oštećenjem bubrega u ranoj fazi, kako bi se preduzele mjere sa ciljem da se uspori dalja progresija bubrežnog oštećenja [6]. Ovo prvo ispitivanje treba da obuhvati određivanje nivoa albumina u urinu i vrijednosti kreatinina u serumu. Na osnovu vrijednosti serumskog kreatinina se izračunava JGF primjenom matematičkih jednačina. Kod oboljelih od DM preporučuje se primjena MDRD ili CKD-EPI jednačine za izračunavanje JGF [5]. Značaj određivanja JGF u ovoj populaciji je u tome što može da postoji smanjena JGF bez prisustva albuminurije [5]. U našem istraživanju JGF je određivana primjenom jednačina za procjenu JGF na osnovu koncentracije kreatinina i cistatina C.

Kod oboljelih od DM utvrđene su povišene



CCr-24-časovni klirens kreatinina; JGFCys - JGF izračunata pomoću CKD-EPI jednačini za cistatin C; MDRD - JGF izračunata pomoću MDRD jednačine

**Grafikon 1.** ROC krive za jačinu glomerularne filtracije određenu pomoću CKD-EPI jednačine za cistatin (JGFCys), MDRD jednačine i 24-časovnog klirensa kreatinina (CCr). CKD-EPI jednačina je senzitivnija i specifičnija u određivanju JGF u odnosu na MDRD jednačinu i 24-časovni klirens kreatinina (CKD-EPI: ROC oblast: 0,973, standardna greška - SE: 0,076,  $p < 0,000$ ; MDRD: ROC oblast: 0,887, SE: 0,067,  $p < 0,000$ ; CCr: ROC oblast: 0,819, SE: 0,076,  $p < 0,003$ ).

prosječne vrijednosti serumskog cistatina C, za razliku od prosječnih vrijednosti serumskog kreatinina i 24-časovnog klirensa kreatinina, koje su bile u okviru referentnih kod obje grupe ispitanika. Povišene vrijednosti cistatina C i normalne vrijednosti kreatinina u serumu, pokazuju da je cistatin C osjetljiv na promjene u "slijepom opsegu kreatinina" [15,16]. Poznato je da se normalne vrijednosti kreatinina u serumu mogu održavati sve dok se bubrežna funkcija ne ošteti za polovinu od normalne. Pucci i saradnici [9] su u svom istraživanju pokazali prednost cistatina C, u odnosu na kreatinin, za procjenu početnog oštećenja bubrežne funkcije kod oboljelih od oba tipa DM. Cistatin C je u njihovom istraživanju bio povišen kada su vrijednosti JGF bile blizu referentnih vrijednosti (90ml/min/1,73m<sup>2</sup>) ili u opsegu od 60 do 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Stoga su zaključili, da cistatin C omogućava ranu detekciju, prevenciju i liječenje dijabetesne nefropatije. U našem istraživanju vrijednosti cistatina C su bile u značajnoj korelaciji sa glavnim faktorima rizika za oštećenje bubrežne funkcije u DM: vrijednostima sistolnog krvnog pritiska, HbA1c i dužinom trajanja DM. Ovu povezanost su utvrdili i drugi autori [9,15]. Cistatin C nije pokazao značajnu korelaciju sa dobi, polom i BMI kod oboljelih od DM, što mu daje prednost u odnosu na kreatinin. Bevc i saradnici [16] su u svom istraživanju pokazali da je cistatin C dobar pokazatelj JGF kod gojaznih osoba i osoba sa DM tipa 2. Oni su zaključili da on ne može u potpunosti da zamijeni metode „zlatnog standarda“ za izračunavanje JGF, ali može da pomogne u selekciji bolesnika za primjenu tih invazivnih metoda. Perkins i saradnici [17] su pratili vrijednosti JGF kod oboljelih od DM tokom četiri godine. Vrijednosti JGF izračunavane su pomoću jednačina iz serumskih vrijednosti cistatina C i kreatinina, te upoređivane sa klirensom jotalamata kao metodom „zlatnog standarda“ za određivanje JGF. Vrijednosti JGF iz serumskog cistatina C su imale bolju korelaciju sa jotalamatom i pratile su promjene JGF koje su se dešavale

tokom vremena [17]. Ležaić i saradnici [18] su istraživali da li cistatin C može da bude prediktor odbacivanja bubrežnog grafta. Pored cistatina C, određivan je serumski kreatinin, 24-časovni klirens kreatinina, proteinurija, te izračunavana JGF prema jednačinama za cistatin C i kreatinin. Period praćenja je bio pet godina. Rezultati su pokazali da su cistatin C, ali i serumski kreatinin i proteinurija, dobri prediktori odbacivanja grafta [18].

Određivanjem senzitivnosti i specifičnosti primjenjenih metoda u određivanju JGF utvrđeno je da je CKD-EPI jednačina imala najveću senzitivnost i specifičnost, koja je bila izraženija u grupi oboljelih od DM. Na prikazu ROC krive je oblast koju pokriva CKD-EPI iznosila 0,973, za MDRD 0,887, a za klirens kreatinina 0,819. El-Shafey i saradnici [19] su pokazali da je oblast koju pokriva ROC kriva bila najviša za jednačinu JGF iz cistatina C u odnosu na jednačinu iz kreatinina i 24-časovni kreatinin. Slične rezultate pokazao je MacIsaac sa saradnicima [20]. Oni su kod oboljelih od DM tipa 2 upoređivali jednačine JGF izračunate iz serumskog cistatina C i kreatinina, te dobijene vrijednosti JGF upoređivali sa referentnom metodom, odnosno klirensom dietilen-tri-aminopentaacidna kiselina. Najveća oblast ROC krive bila je JGF iz cistatina C (97,9%). Ovi rezultati upućuju da je cistatin C osjetljiv i pouzdan parametar za izračunavanje JGF.

## Zaključak

Određivanje JGF je obavezan dio procjene bubrežne funkcije kod oboljelih od DM. U ovom istraživanju cistatin C se pokazao kao osjetljiv, specifičan i pouzdan parametar u određivanju JGF. Zbog svoje relativno visoke cijene, cistatin C za sada ne spada u rutinske parametre za procjenu bubrežne funkcije namijenjene širokoj upotrebi.

Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.  
The authors declare no conflicts of interest.

## Literatura

1. Woo KS, Choi JL, Kim BR, Kim JE, Han JY. Clinical usefulness of serum cystatin C as marker of renal function. *Diabetes Metab J* 2014;38(4):278-84.
2. Hojs R, Bevc S, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec M. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in patients with mild to moderate impairment of kidney function. *Neph Dial Transplant* 2006;21:1855-62.
3. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(suppl 1):S1-S266. Available from: [https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/ckd\\_evaluation\\_classification\\_stratification.pdf](https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/ckd_evaluation_classification_stratification.pdf) Accessed June 15, 2015
4. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2013;3(Suppl 1):S5-14. Available from: [http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/CKD/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf) Accessed June 15, 2015
5. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2014. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl 1):S14-80.
6. Walczak K, Rosniak-Bak K, Paradowski M, Moczulski D. Cystatin C as a marker of renal function in diabetic kidney disease. *Diabet Dosw Klin* 2009;9(2):69-72.
7. Brguljan PM, Cimerman N. Human Cystatin C. *Turk J Biochem* 2007;32(3):95-103.
8. Beauvieux M.C, Le Moigne F, Lasseur C, et al. New predictive equations improve monitoring of kidney function in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(8):1988-94.
9. Pucci L, Triscornia S, Lucchesi D, et al. Cystatin C and estimates of renal function: searching for better measure of kidney function in diabetic patients. *Clin Chem* 2007;53:480-8.
10. Fricker M, Wiesli P, Brande M, Schwegler B, Schmid C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int* 2003;63:1944-7.
11. Bokenkamp A, Van Wil A E, Lentze M J, Stoffel-Wagner B. Effect of corticosteroid therapy on serum cystatin C and  $\beta$ 2-Microglobulin concentrations. *Clin Chem* 2002;48:1123-6.
12. Body Surface Area - Cornell University Available from: <http://www-users.med.cornell.edu/~spon/picu/calc/bsacalc.htm> Accessed March 26, 2014
13. National Kidney Foundation. Calculator For Health Care Professionals. Available from: [http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr\\_calculator](http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculator) Accessed March 18, 2014
14. National Kidney Foundation. Cystatin C. Available from: <https://www.kidney.org/atoz/content/CystatinC> Accessed March 18, 2014
15. Jeon YK, Kim MR, Huh JE, et al. Cystatin C as an early biomarker of nephropathy in patients with type 2 diabetes. *J Korean Med Sci* 2011;26:258-63.
16. Bevc S, Hojs R, Kart R, Završnik M, Gorenjak M, Puklavec L. Simple cystatin C formula for estimation of glomerular filtration rate in overweight patients with diabetes mellitus type 2 and chronic kidney disease. *Exp Diabetes Res* 2012;2012:1-8.
17. Perkins BA, Nelson RG, Ostrander BE, 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* 2005;16:1404-12.
18. Lezaic V, Dajak M, Radivojevic D, Ristic S, Marinkovic J. Cystatin C and serum creatinine as predictors of kidney graft outcome. *Int Urol Nephrol* 2014;46(7):1447-54.
19. El-Shafey M, El-Nagar GF, Selim MF, El-Sorogy HA, Sabry AA. Is serum cystatin C an accurate endogenous marker of glomerular filtration rate for detection of early renal impairment in patients with type 2 diabetes mellitus? *Ren Fail* 2009;31(5):355-9.
20. MacIsaac RJ, Premaratne E, Jermus G. Estimating glomerular filtration rate in diabetes using serum cystatin C. *Clin Biochem Rev* 2011;32(2):61-7.

## Application of cystatin C in estimating glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes mellitus

Ivona Risović<sup>1</sup>, Snježana Popović-Pejičić<sup>2</sup>, Vlastimir Vlatković<sup>2</sup>

<sup>1</sup>International Dialysis Center Laktaši, the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

<sup>2</sup>University Hospital – Clinical Center, Banja Luka, the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

**Introduction.** Kidney function is usually assessed by estimating the glomerular filtration rate (GFR) from serum creatinine. Application of a relatively newer parameter, cystatin C, has proven to be a reliable and sensitive method in estimating kidney function. The aim of this study is to estimate GFR in patients with type 2 diabetes mellitus (DM), using 24-hour creatinine clearance test and applying equations from serum creatinine and cystatin C, and to determine the sensitivity and specificity of these methods.

**Methods.** Sixty respondents, aged 40-70 years, were divided into two groups of 30: the group of patients with type 2 DM and the control group. 24-hours creatinine clearance test was used to estimate GFR, according to the equation *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) for creatinine and *Chronic Kidney Disease Epidemiology* (CKD-EPI) for cystatin C.

**Results.** The mean values of cystatin C were significantly higher in patients with DM compared with the control group ( $p < 0,001$ ). Highly significant positive correlation was determined between GFR estimated by the equations of serum creatinine and cystatin C ( $r = 0,74$ ,  $p < 0,001$ ). Equation by CKD-EPI has shown higher sensitivity and specificity in all patients. This sensitivity was more expressed in patients with type 2 DM and was for CKD-EPI 0.938 vs. 0.878 for MDRD vs. 0.818 for 24-hours creatinine clearance, and the specificity for CKD-EPI 0.878 vs. 0.867 for MDRD vs. 0.802 for 24-hour creatinine clearance.

**Conclusion.** In this study, the application of serum cystatin C has proven to be a reliable, sensitive and specific parameter for GFR estimation, especially in patients with mild decrease in GFR.

**Keywords:** diabetes mellitus, cystatin C, creatinine, glomerular filtration rate