



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA
"TOR VERGATA"**

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

DOTTORATO DI RICERCA IN
FISIOLOGIA DEI DISTRETTI CORPOREI

CICLO DEL CORSO DI DOTTORATO

21° ciclo (2005-2008)

Titolo della tesi

Uso della Cistatina C nella diagnosi di Insufficienza Renale Acuta
in Terapia Intensiva

Nome e Cognome del dottorando

Dott. Michele Ferrannini

A.A. 2008/2009

Docente Guida/Tutor: Prof. Antonino De Lorenzo

Coordinatore: Prof. Nicola Di Daniele

INDICE

- 1. Background**
- 2. Scopo del lavoro**
- 3. Materiali e Metodi**
- 4. Risultati**
- 5. Discussione**
- 6. Conclusioni**
- 7. Bibliografia**

Al Prof. Antonino De Lorenzo,

*per la sua altissima professionalità, pari solo alla simpatia e serietà
con cui fa Scuola.*

Al Prof. Nicola Di Daniele,

per tutto ciò che mi ha insegnato.

BACKGROUND

L'insufficienza renale acuta (IRA) è una delle complicanze di maggiore rilievo nella pratica clinica quotidiana, con un impatto rilevante sulla morbilità, sulla mortalità e sui costi sanitari ospedalieri (1).

In ambito intensivistico è una delle complicanze più temute, essendo spesso la prima espressione di uno stato di sepsi e/o di shock (2). La sua incidenza varia notevolmente nelle casistiche riportate in letteratura. Tale variabilità è dovuta alle differenti popolazioni oggetto di studio e alle differenti definizioni di IRA che sono state di volta in volta adottate. E' comunque evento frequente in ambito intensivistico e comunque presente in circa il 5% di tutti i pazienti ospedalizzati.

Una diagnosi precoce, che permetta di pianificare una terapia adeguata, risultata essere - a parità di fattori di rischio - determinante

per un migliore outcome del paziente. Infatti l'IRA è gravata da un aumento di mortalità (3).

L'IRA può essere definita come una riduzione della funzione renale che si instaura in breve tempo (ore o giorni); è una situazione potenzialmente reversibile.

Questa definizione, esaustiva dal punto di vista teorico, risulta essere poco pratica nella attività clinica quotidiana. Infatti non fa riferimento né alla causa del danno renale, né al grado di disfunzione renale, né al tipo di danno e dei quadri clinici con cui si può esprimere.

Pertanto dal punto di vista operativo, al letto del paziente, può apparire di scarso valore. Perché una definizione possa essere fruibile dal medico, deve esprimere - oltre ad un generico concetto di disfunzione - anche un aspetto pratico-operativo. Pertanto dovrebbe indicare come misurare la funzione d'organo, il grado di alterazione necessario per definire una insufficienza renale, il tempo in cui si deve instaurare. Inoltre il grado di disfunzione dovrebbe essere legato

ad un outcome preciso (danno renale permanente, necessità di dialisi, mortalità, ecc.).

L'assenza di una definizione operativa è stata causa in passato di un numero notevole di definizioni diverse, basate sull'incremento a vari livelli della creatininemia, o sulla riduzione dell'output urinario nel tempo, o ancora sulla necessità o meno della terapia sostitutiva emodialitica.

Tuttavia, come già detto, l'IRA è un evento frequente, che complica la degenza ospedaliera ed in particolare quella delle terapie intensive, aumenta i costi e peggiora la prognosi, aumentandone la mortalità.

Pertanto del tutto recentemente si è sentita la necessità di trovare una definizione condivisa e condivisibile, per poter migliorare il potere diagnostico, per aumentare i dati epidemiologici, confrontare i dati disponibili in letteratura, e soprattutto confrontare tale definizione con *hard-endpoint* quali la mortalità.

Pertanto nel 2004 sono stati pubblicati i “criteri R.I.F.L.E.”(4) quale risultato di una consensus-conference di esperti intensivisti e nefrologi.

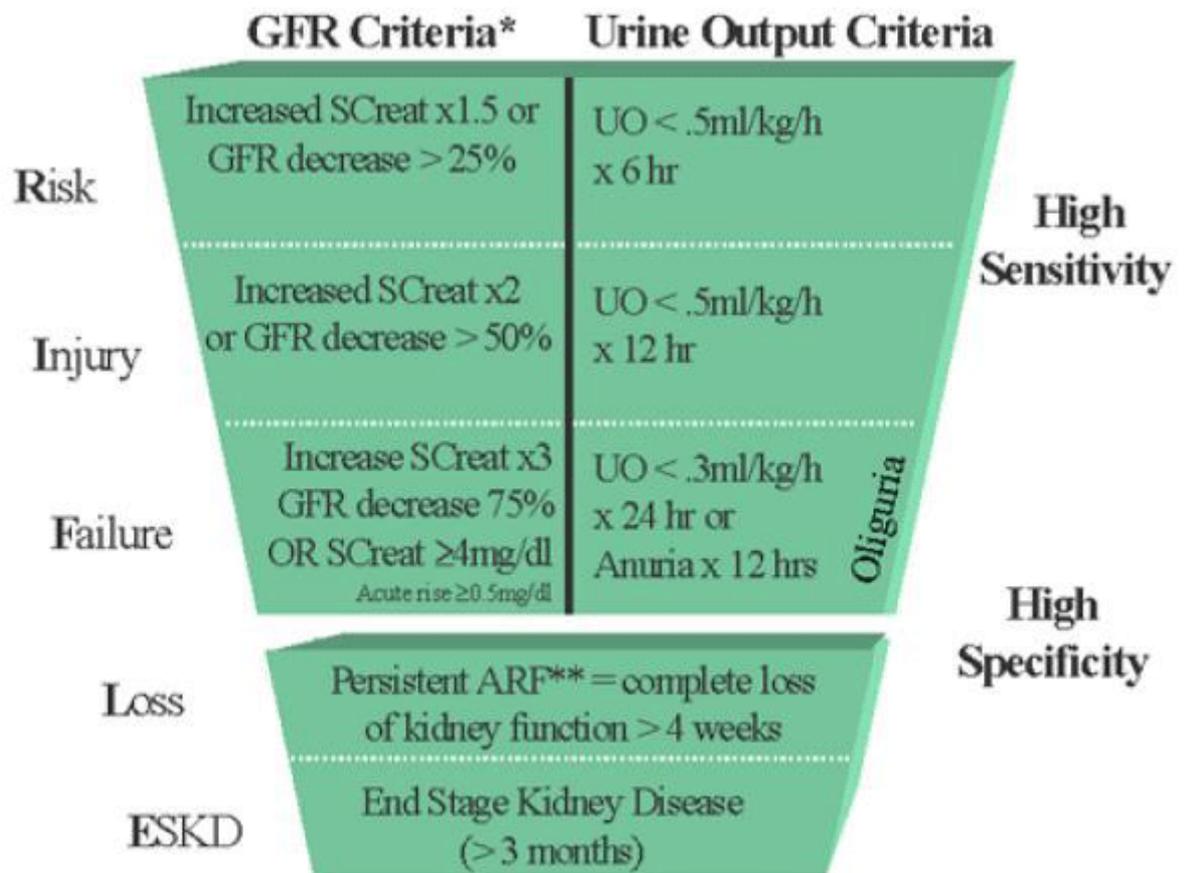


Fig 1. R.I.F.L.E. criteri per la diagnosi di IRA

Tali criteri, anche se lacunosi per taluni aspetti, rappresentano uno strumento operativo per la stratificazione del rischio e per la diagnosi di IRA. Si basano su livelli crescenti di creatinina sierica e sul deficit di output urinario: ad ogni livello corrisponde un rischio sempre più alto, passando dal livello “risk”, all’ ”injury” e quindi al “failure” (fig.1).

Il merito di questa definizione risiede non solo nel carattere “operativo”, ma anche nel aver dato l’incipit a studi che hanno potuto mostrare un aumento del rischio di mortalità ad ogni livello di rischio.

Tuttavia studi più recenti eseguiti in TI hanno mostrato che il rischio di mortalità aumenta per incrementi di creatinina ancora più piccoli (0,3 mg/dl). Inoltre alla definizione di IRA (Acute Renal Failure in lingua anglosassone) si preferisce attualmente quella di Acute Kidney Injury (AKI), sottolineando quindi uno stato di danno renale che ne precede la disfunzione conclamata (5). E’ quindi nato un network (AKIN) di nefrologi ed intensivisti che hanno lo scopo di migliorare

le conoscenze sull'IRA, di individuarne i markers di danno – oltre che di funzione – e di correlare le nuove definizioni alla mortalità o morbilità dei pazienti.

Da quanto sopra esposto si evince che la affidabilità della creatinina nella diagnosi di IRA, per quanto ad oggi ancora estesamente usata, risulta di scarso valore. Qui di seguito si farà accenno ad alcuni aspetti della creatinina come marker di funzione renale.

* * *

La creatinina come marker di funzione renale

La creatinina sierica è il marker di screening della funzione renale più diffuso per il basso costo e la facilità di esecuzione.

La creatinina è prodotta dal catabolismo della creatina, la cui trasformazione in creatinina avviene per il 90% a livello epatico.

Il ritmo di produzione della creatinina è pressoché costante nell'arco delle 24 ore: un adulto di 70 kg, ad esempio, ne produce circa 1,2 mg/minuto, per un totale di 1,7 g/die.

Essendo legata al metabolismo delle masse muscolari, la quota prodotta è direttamente proporzionale alla massa muscolare dell'individuo e può perciò varia in relazione all'età, al sesso e alla razza.

Il metodo di misurazione più diffuso è il metodo colorimetrico che si basa sulla reazione di Jaffè. Tale metodo infatti sfrutta la reazione tra picrato di sodio e creatinina in ambiente alcalino, dando luogo ad un complesso che assume una colorazione rosso-arancio. L'intensità del colore quindi varierà con l'aumentare della quantità di creatinina presente nel campione.

Sieri lipemici, emolizzati, o con diversi medicinali come l'acido ascorbico o la levodopa, interferiscono con la determinazione. La temperatura della reazione deve essere tra i 20-25°C.

Aumenti dei valori di creatinina si hanno per valori elevati di glucosio, piruvato, acido urico, fruttosio, idantoina e cefalosporine.

La variabilità analitica di questo metodo di misurazione, in condizioni standard, è del 4,5%.

Storicamente è il marker di riferimento per lo studio della funzione renale. Tutti gli studi sono basati su di essa o su formule da essa derivate. Tali formule nascono dall'esigenza di ridurre l'influenza di fattori confondenti quali il sesso, la massa magra, la razza, l'età.

La sua quota plasmatica esprime il rapporto tra la produzione e la sua eliminazione. L'eliminazione avviene per filtrazione glomerulare.

Tuttavia, quando il filtrato diminuisce, una quota di creatinina è secreta a livello tubulare, alterando quindi l'attendibilità sia del dosaggio sierico che delle determinazioni nelle urine.

Se nell'IR cronica, pur con limitazioni, la sua attendibilità è buona, nell'IRA vi sono fattori confondenti che ne limitano l'attendibilità.

Condizioni quali febbre, l'immobilizzazione, il trauma, le ustioni, l'ipertiroidismo, la miastenia, e tutte le condizioni che causano il

catabolismo proteico, ne aumentano la produzione; mentre malattie epatiche, la diminuzione della massa muscolare, l'età avanzata sono responsabili di una riduzione della produzione di creatinina.

Ma il limite maggiore è rappresentato dalla velocità con cui aumentano i livelli sierici. In un soggetto normale adulto maschio di 70 kg, l'improvviso annullamento completo della filtrazione glomerulare porta all'aumento in 24 ore di max 0.5 mg/dl di creatinina nel siero (1.2 gr di creatinina urinaria non eliminata in 35L di acqua extracellulare). Tuttavia l'aumento sarà sempre dato dal rapporto tra velocità di produzione e di eliminazione. Pertanto nell'IRA la creatinina, che ha già una grande variabilità individuale, aumenta con grave ritardo rispetto all'evento nefrolesivo, ritardando anche la terapia.

Pertanto attualmente sono in fase di studio altri marker, sia di funzione renale (come la Cistatina C) che di danno renale (NGAL, KIM1, IL18).

* * *

Negli ultimi 3 anni la nostra attenzione si è rivolta alla Cistatina C come marker endogeno di funzione renale in pazienti di terapia intensiva.

La Cistatina C, chiamata in passato anche γ -trace protein o post- γ -globulina C, è una antiproteasi, ovvero un inibitore endogeno delle proteasi della cisteina (principalmente rappresentate dalle catepsine lisosomiali). La forma attiva è un singolo peptide non glicosilato di 120 aminoacidi, con una massa molecolare di 13.343-13.359 Da, contenente 4 ponti disolfuro per i legami con la cisteina. E' codificata dal gene CST3, espresso ubiquitariamente; si tratta di un gene del

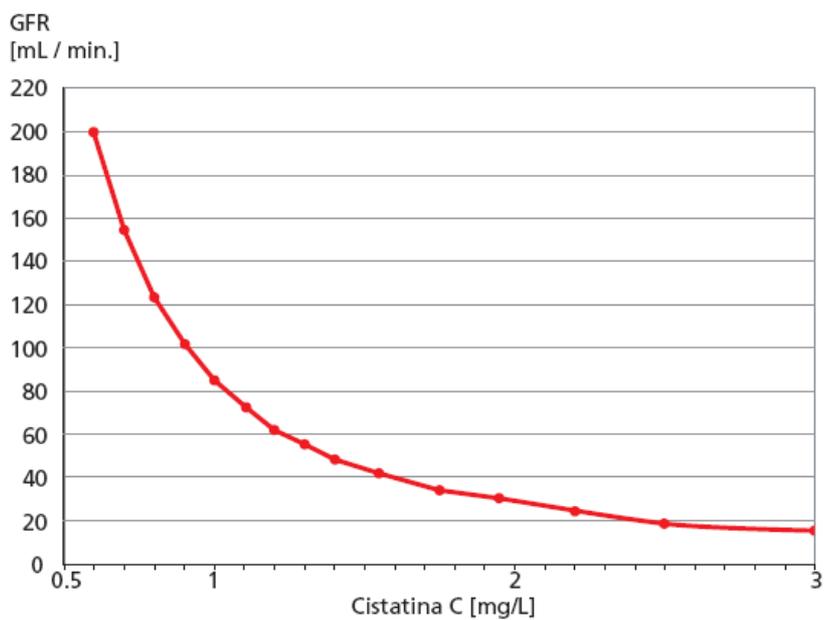
tipo “housekeeping”, che ne garantisce una produzione costante. Essa è sintetizzata come pre-proteina con un peptide segnale, indicando che le sue funzioni inibitorie sono principalmente extracellulari (6).

E' presente in forma monomerica in tutti i fluidi corporei ed è abbondante nel liquido cefalorachidiano, nel liquido seminale e nel latte.

Il rene elimina più del 99% della cistatina C ed è eliminata dal plasma per filtrazione glomerulare, mentre a livello del tubulo prossimale è completamente riassorbita e degradata.

E' stato dimostrato che i livelli sierici di Cistatina C sono un indice sensibile della funzione renale in tutti i gruppi di età. Tuttavia questo indice non è usato nella pratica clinica principalmente per i costi elevati rispetto la creatinina. I livelli sierici di Cistatina C dipendono principalmente dal filtrato glomerulare (fig 2).

Cistatina C (mg/L)	GFR calcolato con la cistatina C (mL/min)*
0.6	200
0.7	154
0.8	123
0.9	101
1.0	85
1.1	72
1.2	62
1.3	55
1.4	48
1.5 - 1.6	41
1.7 - 1.8	33
1.9 - 2.0	28
2.1 - 2.3	23
2.4 - 2.6	18
2.7 - 3.0	15



$$\text{GFR (mL/min)}_{\text{calcolato}} = 84.69 \times \text{cistatina C (mg/L)}^{-1.680}$$

*Per bambini < 14 anni il risultato deve essere moltiplicato con il fattore 1.384

Fig 2: rapporto tra filtrato glomerulare e livelli sierici di Cistatina C.

Diversi studi (tabella I) hanno mostrato una significativa correlazione lineare tra valori plasmatici di Cistatina C in condizioni di normale funzione renale e nei diversi stadi di Insufficienza Renale Cronica, usando diversi goldstandard di riferimento per il FG.

Author	Clearance Technique	Correlation Coefficient (r) Cystatin C	Correlation Coefficient (r) Creatinine
Helin I et al.	⁵¹ Cr EDTA	0.83	0.67
Kilpatrick et al	⁵¹ Cr EDTA	0.81	0.44
Bokenkamp et al	Inulin	0.88	0.72
Ylinen et al	⁵¹ Cr EDTA	0.89	0.80
Risch et al	¹²⁵ Iothalamat e	0.83	0.25
Fliser et al	Inulin	0.65	0.3

Tab I: correlazione tra FG e valori di Cistatina C.

L'utilizzo della Cistatina C sierica come marker di GFR fu proposto per la prima volta nel 1985, ma poiché allora non era disponibile nessuna metodica automatizzata per la determinazione la Cistatina C, essa non ricevette molta attenzione per molti anni (7).

Questa proteina sembra presentare molte delle caratteristiche del marker ideale di GFR. Infatti è prodotta in quantità costante da tutte le cellule; non dipende dal peso, dalla massa magra, dall'età (tranne che per il 1° anno di vita), al sesso, alla razza; circola libera, non è legata a nessuna proteina plasmatica; ha un basso peso molecolare ed una carica elettrica positiva, che fanno sì che la Cistatina C passi

facilmente la barriera glomerulare; a livello tubulare non è secreta; non ha nessuna eliminazione extra-renale; le cellule tubulari prossimali riassorbono e catabolizzano praticamente tutta la Cistatina C filtrata ed il risultato è che la sua concentrazione nelle urine è pressoché nulla, facendone un ottimo marker anche di danno tubulare (8, 9).

Alla nascita sia valori della creatinina che quelli della Cistatina C sono elevati per poi diminuire. Dopo il primo anno di vita i valori della Cistatina C rimangono costanti fino all'età di 70 anni, quando si ha un graduale declino del GFR correlato con l'età e quindi un corrispettivo aumento dei livelli di Cistatina C. Al contrario i valori di creatinina, come la massa corporea, aumentano durante tutta l'infanzia, e pertanto il range dei valori per la creatinina si mantiene molto ampio.

Se nell'insufficienza renale cronica la letteratura è concordemente a favore dell'uso della Cistatina C, pochi sono i lavori sul suo uso in ambiente intensivo. I pochi eseguiti (10,11) concordano nel

sottolineare una più rapida diagnosi di IRA rispetto ai criteri RIFLE anticipandola di due giorni.

Analoghi risultati abbiamo ottenuto da uno studio prospettico eseguito presso l'Unità di Terapia Intensiva del Policlinico "Tor Vergata" nel periodo compreso tra Luglio ed Ottobre 2004, dove a tutti i pazienti è stata dosata quotidianamente la Cistatina C e la creatinina sierica. Anche in questo caso la Cistatina C ha anticipato di almeno 72 ore la diagnosi di IRA secondo i criteri RIFLE, livello Injury (12).

Nonostante tali risultati più che incoraggianti, si è assistito ad una battuta di arresto per ciò che riguarda la valutazione della Cistatina C in Terapia intensiva.

Uno dei motivi per cui l'interesse dei ricercatori si è ridotto nel tempo, è legato ad alcuni articoli che dal 2005 sono stati pubblicati ed hanno cambiato l'immagine della Cistatina C, facendone un marker di rischio cardiovascolare legato all'infiammazione (13).

Tuttavia l'infiammazione è un evento sempre presente in ambito intensivistico. Pertanto, se la Cistatina C esprimesse anche uno stato infiammatorio, questo sarebbe un fattore confondente e la Cistatina C non sarebbe più un marker affidabile di funzione renale in ambito intensivistico.

Pertanto si è ritenuto fondamentale valutare una possibile correlazione tra un marker di infiammazione – la PCR - , la Cistatina C e la creatininemia nelle terapie intensive del Policlinico “Tor Vergata”.

SCOPO.

Il lavoro è stato eseguito presso il Policlinico “Tor Vergata” grazie alle competenze e alla gentile collaborazione del dr Ilio Giambini e della Prof.ssa Maria Rita Dessì.

Si tratta di uno studio retrospettivo eseguito su una popolazione di Terapia Intensiva e Terapia Intensiva post Cardio-Chirurgica.

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare una eventuale esistenza di correlazione tra la PCR, la Cistatina C e la Creatinina sierica.

MATERIALI E METODI

Dal database elettronico del Laboratorio Analisi del Policlinico “Tor Vergata” sono stati selezionati tutti i campioni di sangue inviati in laboratorio dalla TI e dalla TIPCCCH tra l’Ottobre 2004 ed il Marzo 2007. I pazienti della TIPCCCH erano stati tutti sottoposti a circolazione extracorporea con macchina cuore-polmone. Da questi, sono stati selezionati i campioni con dosaggio **contemporaneo** della PCR, della Creatinina sierica e della Cistatina sierica.

Sono stati quindi esclusi pazienti di cui erano note patologie tiroidee ed i dati relativi a campionamenti eseguiti durante le terapie sostitutive dialitiche.

I dosaggi di creatinina sono stati eseguiti con metodo colorimetrico (reazione di Jaffè); i valori normali della metodica sono compresi tra 0.7 e 1.2 mg/dl.

La determinazione della concentrazione sierica della Cistatina è stata eseguita usando un metodo nefelometrico (Dade Behring - Marburg, Germany); i valori di normalità sono compresi tra 0.53-0.95 mg/L.

La PCR è stata dosata con metodo nefelometrico ed i valori di normalità sono inferiori a 5 mg/dl.

E' stata calcolata, separatamente per i due gruppi, la media e la Deviazione Standard (DS) dell'età, della Creatinina, della Cistatina e della PCR, sia per i dati relativi all'ingresso del paziente in terapia intensiva sia per tutti i dati ottenuti durante la degenza.

Per normalizzare le distribuzioni dei valori di Creatinina, Cistatina e PCR, sono state trasformate in scale logaritmiche naturali.

Al fine di comparare le distribuzioni delle due popolazioni, è stata eseguita l'ANOVA, sia per i valori all'ingresso che per quelli raccolti durante l'intero ricovero.

Infine è stata eseguito i test di Pearson per ottenere la correlazione lineare tra Creatinina, Cistatina e PCR, in ciascun gruppo, sia al ricovero che durante la degenza.

E' stato considerato significativo un valore di $P < 0.05$.

Tutte le analisi statistiche sono state eseguite con SPSS Statistical Software (versione 13.0).

RISULTATI

Dal database del Laboratorio Analisi Cliniche sono stati selezionati in totale **3993** campioni di sangue, relativi a 1000 pazienti, in cui erano dosate contemporaneamente Creatinina sierica, Cistatina sierica e PCR.

Dell'intero pool di campioni, **1212** provenivano dalla TIPCCH relativi a 683 pazienti (maschi 437, età media $66,5 \pm 12$ anni); i valori di Creatinina, Cistatina e PCR *all'ingresso* erano di 1.13 ± 0.9 mg/dl, 1.44 ± 0.8 mg/L e 38.4 ± 68.9 mg/dl rispettivamente; mentre **durante la degenza** sono risultati di 1.25 ± 1.02 mg/dl, 1.58 ± 0.9 mg/L and 73.8 ± 86.5 mg/dl.

2781 prelievi provenivano dalla TI, relativi a 317 pazienti (maschi 174, età media 59.5 ± 13.3). I valori medi di creatinina sierica, di cistatina sierica e di PCR *all'ingresso* in TI erano di 1.3 ± 1.2 mg/dl,

1.68±1.23mg/L e 112.5±106.2 mg/dl, mentre i *dati relativi ai 2781*

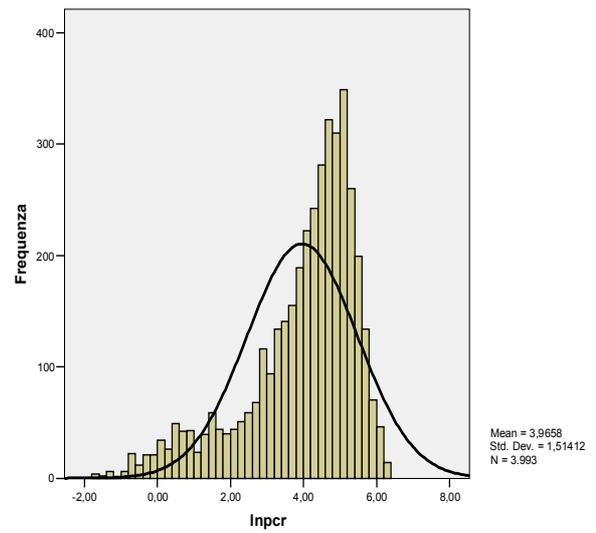
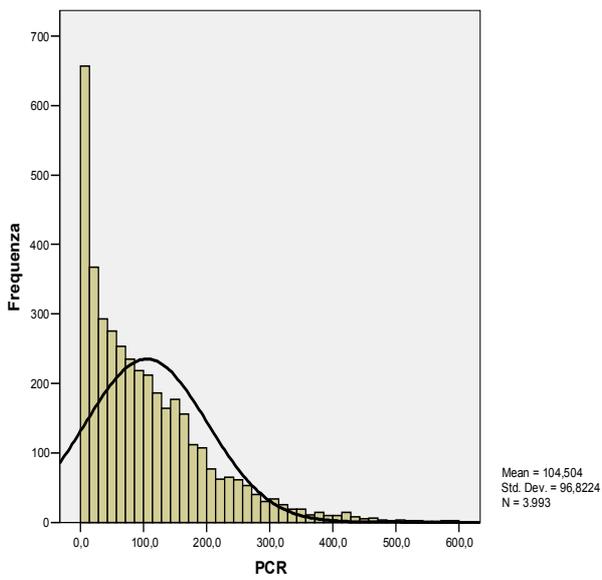
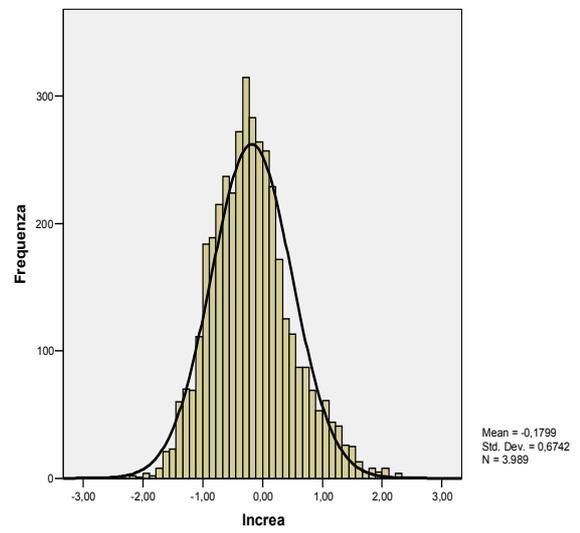
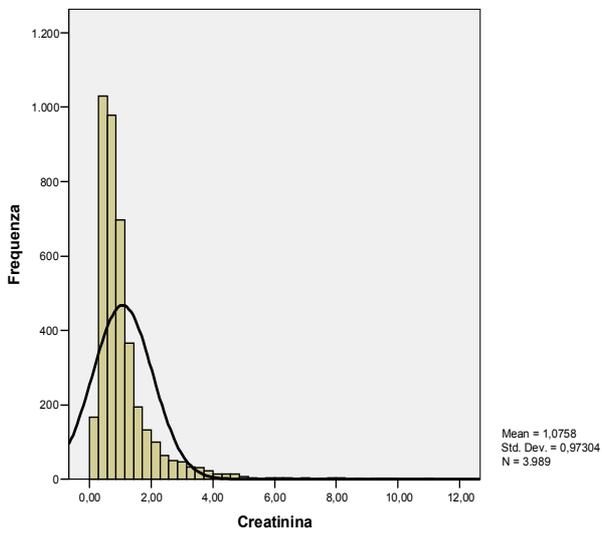
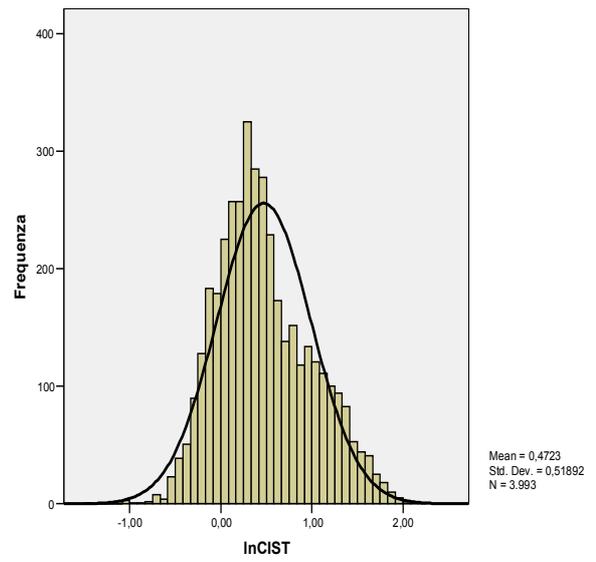
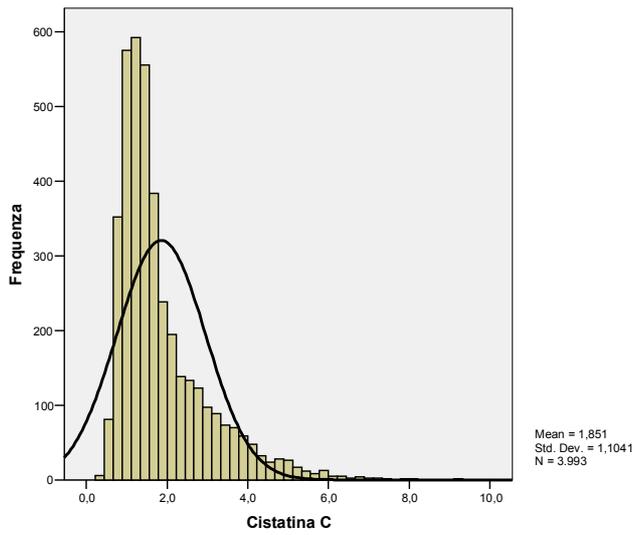
campioni sono risultati essere 1±0.94 mg/dl, 1.97±1.16 mg/L and

117.9±98 mg/dl. I risultati sono stati riassunti in Tab II.

		TIPCCH						TI					
		All'ingresso			Durante la degenza			All'Ingresso			Durante la degenza		
	n.v.	n°	Mean	SD	n°	mean	SD	n°	Mean	SD	n°	mean	SD
età	n.v.	683	66,5	12	1212	67,1	11,7	317	59,5	19,3	2781	59,2	19,1
sCys C (mg/L)	0.53-0.95	683	1,44	0,8	1212	1,58	0,9	317	1,68	1,23	2781	1,97	1,16
PCR (mg/dl)	<0.5-0.7-	683	38,4	68,9	1212	73,8	86,5	317	112,5	106,2	2781	117,9	98
sCr (mg/dl)	1.2	679	1,13	0,91	1208	1,25	1,02	317	1,3	1,2	2781	1	0,94

Tablel. Media e DS dell'età, della Cistatina C sierica (sCys C), della PCR (Proteina C Reattiva) e della sCr (creatinina sierica) of 1000 pazienti di TI (Terapia Intensiva) e TIPCCH (Terapia Intensiva Post-CardioChirurgica), al momento del ricovero e durante la degenza.

Per poter eseguire il confronto tra le due popolazioni (TI e TIPCCH) per i parametri relativi all'età, alla creatinina, alla cistatina ed alla PCR, le distribuzioni sono state normalizzata usando una scala logaritmica naturale (vedi fig. 3).



E' stata quindi eseguita l'ANOVA per il confronto tra gruppi.

	Media dei quadrati	F	Sig.
ETA'	4936,863	17,487	0,001
In Cistatina	3,790	14,536	0,001
Ln Creatinina	13,785	32,730	0,001
Ln PCR	27,769	14,378	0,001

Tab III. ANOVA tra i 2 gruppi (TI e TIPCCCH) per i valori di Cistatina, creatinina, PCR ed età.

I dati relativi all'ANOVA (Tab III) mostrano una differenze significative tra i due gruppi. Pertanto le correlazioni sono state sviluppate per i due gruppi separatamente.

La correlazione tra Creatinina, Cistatina e PCR in TIPCCCH ha mostrato una correlazione significativa tra i due parametri di funzione renale, sia all'ingresso ($r=0,793$, $r^2=0,629$, $p<0.01$) che durante tutto il ricovero ($r =0.83$, $r^2 =0.69$, $p< 0.01$); mentre nessuna correlazione è risultata tra Cistatina C vs PCR e tra Creatinina vs PCR.

I dati relativi alla TI sono risultati simili, con una significativa correlazione tra i markers di funzione renale all'ingresso ($r=0,783$, $r^2=0,613$, $p<0.01$) e durante la degenza ($r=0,717$, $r^2=0,514$, $p<0.01$);

mentre alcuna relazione è risultata tra PCR ed i markers di funzione renale (Fig 4-6).

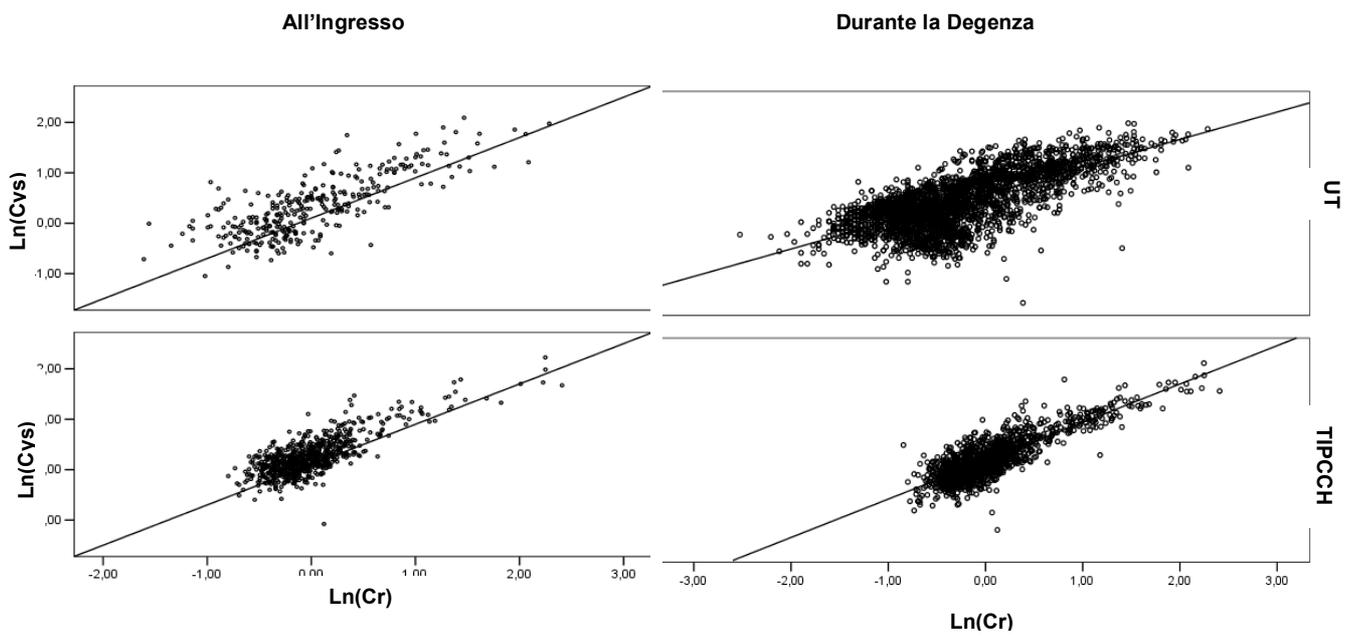


Fig 4: correlation between $\ln(\text{sCys C})$ and $\ln(\text{sCr})$ in ICU and PCSICU populations, at admission (a) and during hospitalization (b).

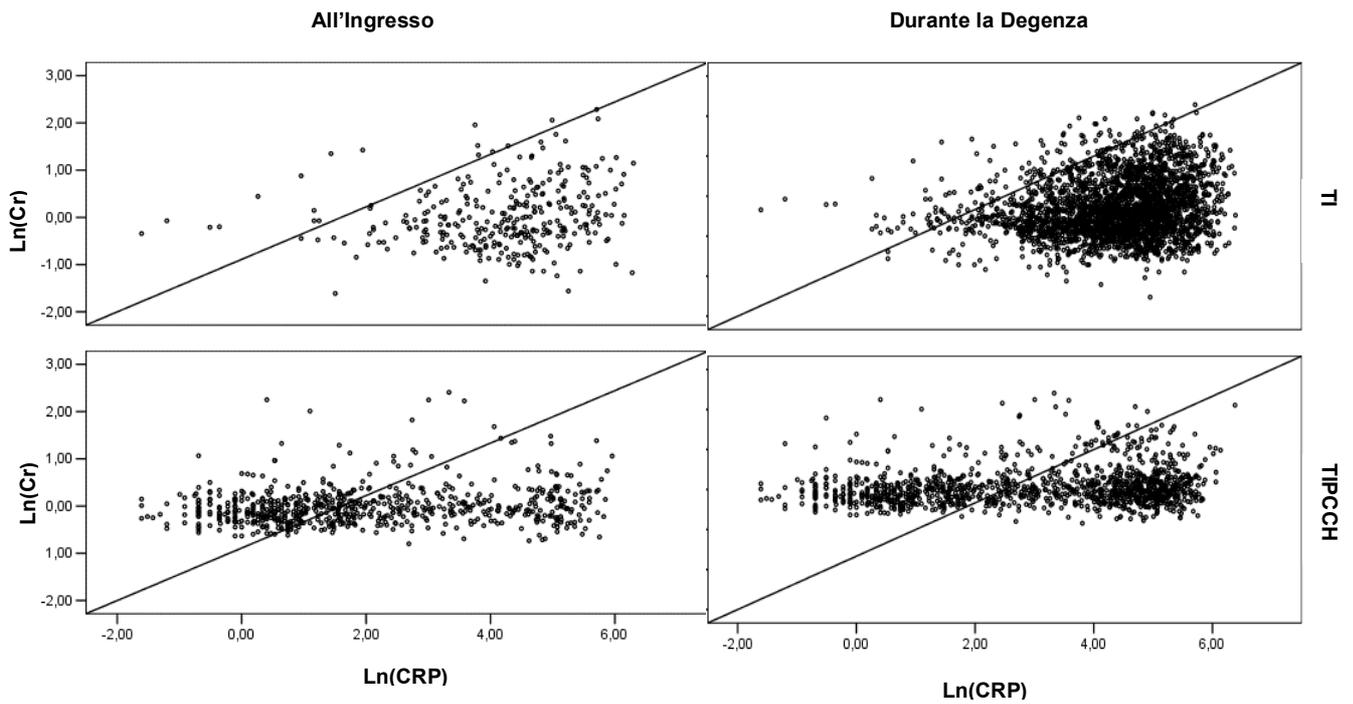


Fig 2: correlation between $\ln(sCr)$ and $\ln(CRP)$ in ICU and PCSICU populations, at admission (a) and during hospitalization (b).

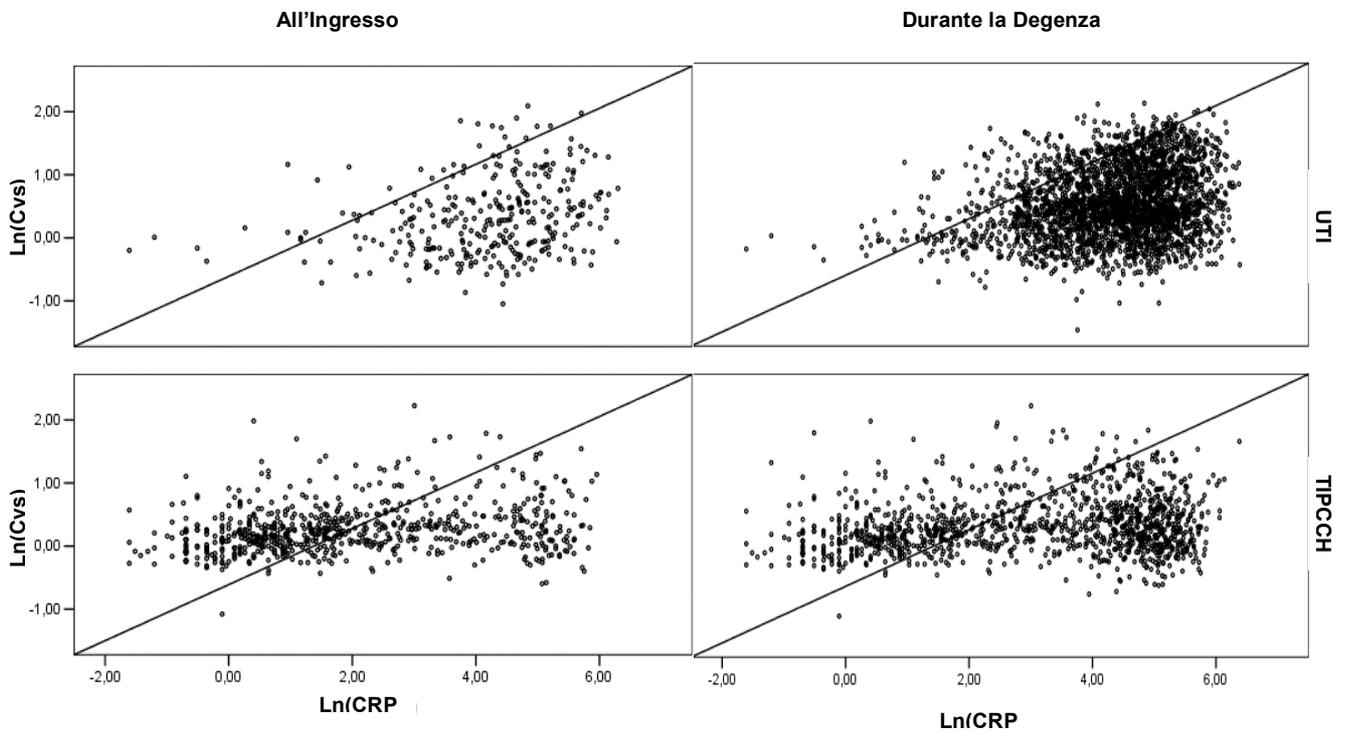


Fig 3: correlation between $\ln(\text{sCys C})$ and $\ln(\text{CRP})$ in ICU and PCSICU populations, at admission (a) and during hospitalization (b).

DISCUSSIONE

L'insufficienza renale acuta è un evento frequente nel malato critico, e si associa ad un'elevata mortalità. In assenza di effettive e specifiche terapie per l'IRA, una accurata e precoce diagnosi risulta cruciale per prevenirne la progressione e quindi migliorare la prognosi del paziente.

Recentemente sono state elaborate, per la diagnosi di IRA, le linee guida internazionali della nuova classificazione R.I.F.L.E, che nasce dall'esigenza di standardizzare gli interventi in questo ambito.

Benché l'uso di questi parametri sia diffuso nella pratica clinica, nessuno di essi è tuttavia in grado di segnalare precocemente una compromissione della funzione renale.

Da questo deriva la necessità di individuare un marker precoce ed accurato per la diagnosi di IRA. Diversi studi propongono la

Cistatina C sierica come marker endogeno del GFR. Tuttavia recentemente è stata messa in relazione a fenomeni di infiammazione, in studi su popolazione generale con scopi diversi da quelli del confronto tra Cistatina e PCR.

Da allora in poi la cistatina è stata considerata in letteratura come markers “legato” all’infiammazione.

Tuttavia mancano studi in letteratura aventi come endpoint primario il confronto tra i valori di PCR e Cistatina. Inoltre, se i valori di Cistatina fossero influenzati dall’infiammazione, la sua attendibilità come marker di funzione renale risulterebbe alterata soprattutto in ambito intensivistico, dove l’infiammazione è sempre presente. In particolare, i pazienti di TIPCCCH sottoposti a circolazione extracorporea con macchina cuore-polmone, hanno incrementi della PCR rimarchevoli, mentre i pazienti di TI risultano molto spesso essere affetti da forme infiammatorie-infettive.

Qualunque sia la causa, comunque, questi pazienti rappresentano – a nostro giudizio – una popolazione particolarmente adatta in cui confrontare i livelli di Cistatina C e PCR.

Il confronto tra Cistatina e creatinina eseguito sulle nostre popolazioni ha mostrato che la Cistatina è un marker di funzione renale affidabile anche in ambito intensivistico. Pertanto l'uso della Cistatina è da promuovere, e ulteriori studi dovranno confermare se veramente la cistatina permette una diagnosi precoce di IRA.

Il confronto tra Cistatina e PCR (così come tra Creatinina e PCR) ha mostrato l'assenza completa di qualsiasi forma di correlazione tra i due dati, rimarcando quindi l'attendibilità della cistatina come marker di funzione renale, non influenzata da stati infiammatori.

Ad oggi mancano in letteratura studi “ad hoc” relativi al confronto tra PCR e Cistatina e mancano dati relativi a correlazioni su dati così numerosi tra creatinina e cistatina. Pertanto questo studio rappresenta il primo dato sul tema.

Il limite fondamentale di questo studio è la retrospettività. Pertanto tali dati dovranno essere necessariamente confermati da studi prospettici, che mireranno a confermare la bontà della Cistatina come marker di funzione renale nei pazienti di che necessitano di cure intensive.

CONCLUSIONI

La potenzialità cruciale di questo nuovo marker plasmatico, la Cistatina C, è la capacità di segnalare precocemente una compromissione renale.

I marker di funzione renale ad oggi disponibili nella pratica clinica palesano il danno renale quando esso si è già innescato da tempo.

In ambiente intensivo l'IRA si presenta oggi con maggior frequenza, spesso come parte di una disfunzione multiorganica, incidendo negativamente sia sull'outcome che sui costi di gestione del paziente.

In mancanza di una terapia specifica dell'IRA, la prevenzione e la diagnosi precoce, che consente di pianificare interventi adeguati, rappresentano i fronti su cui investire nuove risorse.

Tuttavia è fondamentale dimostrare che la cistatina non è influenzata dall'infiammazione, come recente letteratura tende a sottolineare.

Dai nostri dati risulta che non esiste nessuna correlazione tra la PCR e la cistatina e che pertanto la Cistatina non è influenzata dell'inflammazione; inoltre i nostri dati mostrano una stretta correlazione tra Creatinina e Cistatina, confermando quest'ultima un ottimo marker di funzione renale anche in ambito intensivistico.

BIBLIOGRAFIA

1. Shaefer J.H., Jochimsen F., et al: “ Outcome prediction of acute renal failure in medical intensive care” *Intensive Care Med* 17:19-24,1991
2. Muthers R.S. “Acute renal failure: acute azotemia in the critically ill”, cap 123, Eds *Critical care* 2° ed, 1992.
3. Mehta et al *AM J Med*, 2002
4. Zaccaria Ricci1 and Claudio Ronco. Year in review: *Critical Care* 2004 – nephrology. *Crit Care*. 2005; 9(5): 523–527.
5. Ronco C, Levin A, Warnock DG, Mehta R, Kellum JA, Shah S, Molitoris BA; AKIN Working Group. Improving outcomes from acute kidney injury (AKI): Report on an initiative. *Int J Artif Organs*. 2007 May;30(5):373-6.

6. Abrahamson M, olafsson I, Palsdottir A, Ulvsbäck M, Lundwall Å, Jensson O *et al.* "Structure and expression of the human Cystatin C gene" *Biochem J* 268: 287-284,1990.
7. Simonsen O.,Grubb A., et al," the blood serum concentration of cystatin C, g-trace, as a measure of the glomerular filtration rate" *Scand J CLIN Lab Invest.* 45:97-101, 1985.
8. Grubb A.O. et al. The sensitive marker for glomerular filtration rate. *Clin Chem*35 :63-99,2001.
9. Kazuo U., Akiko G. Measurement of Cystatin C and creatine in urine. *Clin Chim Acta* 323:121-128,2002.
10. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O, Philipp T, Kribben A. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int.* 2004 Sep;66(3):1115-22.
11. Villa P, Jiménez M, Soriano MC, Manzanares J, Casasnovas P. Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal

dysfunction in critically ill patients. Crit Care. 2005
Apr;9(2):R139-43.

12.M. Ferrannini, E. Venti, S. Casciani, et al Utility of Cystatin C
Serum Levels in Intensive Care Unit Blood Purif 2005;23:149–
174.

13.Singh D, Whooley MA, Ix JH, Ali S, Shlipak MG. Association
of cystatin C and estimated GFR with inflammatory
biomarkers: the Heart and Soul Study. Nephrol Dial
Transplant. 2007 Apr;22(4):1087-92.