

Invecchiamento e funzionalità renale: indagine prospettica in una coorte di soggetti anziani in buone condizioni di salute

Giorgia Fontana¹, Cataldo Abaterusso¹, Alessandro Sorio², Francesco Fantin¹, Giovanni Gambaro¹, Mauro Zamboni¹, Paolo Rizzotti², Maria Stella Graziani²

¹Divisione di Geriatria e Divisione di Nefrologia, Università degli Studi, Verona

²Laboratorio di Analisi Chimico Cliniche ed Ematologiche, Ospedale Civile Maggiore, Azienda Ospedaliera, Verona

ABSTRACT

Aging and renal function: a longitudinal study in healthy elderly subjects. Renal function assessment is pivotal for an early identification of renal impairment. Aim of this study was to prospectively evaluate the renal function in a population of elderly healthy subjects using endogenous serum substances to estimate glomerular filtration rate (GFR). 91 women aged 72 ± 2.4 years with a body mass index (BMI) of 26.3 ± 4.4 kg/m² and 62 men aged 72.5 ± 2.3 years with a BMI of 27.0 ± 3.4 kg/m² were studied at baseline and after five years of follow-up. The participants were healthy and had physiological serum creatinine concentrations. The body composition was assessed by dual-energy x-ray absorptiometry (DXA). Serum creatinine, cystatin C, high sensitivity C-reactive protein, lipids, insulin, and albumin were also measured. Five GFR prediction formulas (Cockcroft-Gault, MDRD, Virga, Taylor, Hoek) utilizing serum creatinine or cystatin C were used. During the follow-up, a significant decrease in total and appendicular fat free mass (FFM) and in serum creatinine concentrations was observed, whereas cystatin C concentrations increased in both genders. Among GFR prediction formulas, only Hoek's formula, which utilizes cystatin C, showed a significant decrease in GFR during the follow-up. With aging serum creatinine concentrations do not seem to correlate with kidney function due to the age-related FFM decrease. The GFR prediction formulas using serum creatinine values are not accurate in healthy elderly subjects with normal renal function. This study seems to suggest the use of cystatin C in the assessment of renal function in the elderly, considering its independence from age-related body composition changes.

INTRODUZIONE

La valutazione della funzione renale rappresenta un indispensabile strumento per l'identificazione precoce e il monitoraggio delle malattie renali. L'importanza della stima del filtrato glomerulare (GFR) risulta ancora più importante nella popolazione anziana, dove sovente un adeguamento della posologia dei farmaci è necessario nella pratica clinica.

L'esame più comunemente utilizzato per valutare la funzione glomerulare renale è la determinazione della creatinina plasmatica. La creatinina è un prodotto metabolico della creatina e della fosfocreatina, derivanti entrambi dal compartimento muscolare. Ne consegue che la concentrazione della creatinina nel siero è direttamente correlata alla massa muscolare (1). La sua produzione può modificarsi nel tempo in relazione a importanti cambiamenti nella composizione corporea (2). Differenze nella sua concentrazione sono associate al sesso, all'età e sono anch'esse attribuibili alla diversa massa muscolare (3).

Di recente è stato proposto il dosaggio della cistatina C quale indicatore della funzionalità renale. La cistatina C è una proteina a basso PM, a singola catena, la cui sequenza amminoacidica è stata determinata nel 1981 (4). Due anni dopo la cistatina C è stata identificata quale inibitore delle proteasi della cisteina (5-8). Studi di immunochimica e di Northern blot in tessuti umani e in linee

cellulari hanno dimostrato che la cistatina C o il suo mRNA sono presenti in tutte le cellule studiate (9). È stato dimostrato che la cistatina C è liberamente filtrata dal glomerulo e circa il 99% della cistatina C filtrata è quindi degradata nelle cellule tubulari (10). Per queste sue proprietà la cistatina C sembra avere alcuni vantaggi come indicatore della funzione renale rispetto alla creatinina anche perché le sue concentrazioni plasmatiche sono indipendenti da massa muscolare, sesso ed età (11-13).

È noto che la GFR si riduce con l'età di circa $1 \text{ mL} \times \text{min}^{-1} / 1,73 \text{ m}^2$ per anno oltre i 40 anni e che tale riduzione accelera dopo i 65 anni. Nella pratica clinica, le concentrazioni sieriche di creatinina sono comunemente usate per stimare la filtrazione glomerulare, ma è noto che è necessaria una riduzione di circa il 50% del GFR rispetto al valore fisiologico perché la creatinemia superi il limite superiore di riferimento. Nell'anziano il fenomeno risulta amplificato a causa della riduzione della massa muscolare e/o della presenza di malnutrizione con conseguente sovrastima della GFR. La concentrazione di cistatina C potrebbe quindi essere un marcatore più accurato di alterata funzionalità renale, intesa come riduzione del GFR, rispetto ai valori di creatinemia (14); in particolare la concentrazione plasmatica di cistatina C potrebbe essere un migliore indice di modeste variazioni di GFR (tra 60 e $90 \text{ mL} \times \text{min}^{-1} / 1,73 \text{ m}^2$) (15).

Scopo di questo studio è stato quello di valutare la funzionalità renale in una popolazione di anziani apparentemente sani utilizzando la misura della creatinina e della cistatina C plasmatiche, nonché alcune formule di stima di GFR (16-21).

MATERIALI E METODI

Soggetti

Lo studio è stato condotto in una popolazione di 274 soggetti di età compresa tra 65 e 74 anni, non istituzionalizzati. Tutti i soggetti arruolati nello studio erano in grado di camminare per 800 m senza difficoltà, non presentavano significativi deficit cognitivi, valutati mediante "mini-mental state examination" (MMSE >24), e avevano mantenuto il peso invariato nei 6 mesi precedenti. Nessuno dei soggetti svolgeva regolare attività fisica più di una volta alla settimana durante lo studio. I criteri di esclusione comprendevano: insufficienza renale (definita come concentrazioni di creatinina sierica >100 µmol/L), osteoartrite, scompenso cardiaco, broncopneumopatia cronica ostruttiva moderata o severa (definita secondo documentazione clinica), perdita di peso maggiore del 5% nell'anno precedente, assunzione di farmaci nefrotossici. La presenza di patologie croniche è stata valutata usando i questionari standardizzati precedentemente utilizzati nell'"Italian Longitudinal Study on Aging" (22). Le malattie croniche valutate includevano patologie cardiovascolari, patologie polmonari (enfisema, bronchite croniche, asma), patologie articolari degenerative ed ipertensione.

Durante il follow-up si sono perduti 9 maschi e 13 femmine per decesso, 12 maschi e 25 femmine per rifiuto a continuare lo studio, 14 maschi e 48 femmine per incompletezza dei dati. I dati presentati in questo studio si riferiscono quindi a 153 soggetti, 62 maschi e 91 femmine, la cui valutazione dei parametri antropometrici, di composizione corporea e performance fisica è risultata completa nelle varie fasi di studio.

Lo studio ha ottenuto l'approvazione del Comitato Etico Aziendale.

Variabili antropometriche

Tutti i partecipanti sono stati sottoposti a misurazione del peso corporeo, dopo essere stati spogliati degli indumenti pesanti e delle scarpe, con un'approssimazione di

0,1 kg ed a misurazione dell'altezza mediante l'utilizzo di uno stadiometro (Salus Stadiometer), con un'approssimazione di 0,5 cm.

L'indice di massa corporea (BMI) è stato calcolato come rapporto tra peso ed altezza al quadrato (kg/m²).

La misurazione della circonferenza vita è stata valutata come minima circonferenza addominale tra processo xifoideo ed ombelico, effettuata con il soggetto in ortostatismo, utilizzando un metro a nastro.

Valutazione della composizione corporea

La composizione corporea è stata valutata con la metodica "dual energy x-ray absorptiometry" (DXA). Nello studio, per la misurazione del grasso corporeo totale (FM) e della massa muscolare (FFM), è stato impiegato inizialmente il DXA Hologic QDR 2000, dotato di "software" di sistema vers. 7.20. La valutazione al termine del follow-up è stata effettuata attraverso l'impiego di DXA Hologic QDR 4500 con il "software" di analisi vers. 8.21 (Waltam). FM e FFM sono stati valutati in kg.

Poiché studi precedenti hanno dimostrato che DXA Hologic QDR 4500 sovrastima la FFM rispetto a DXA Hologic QDR 2000 (23,24), un sottogruppo di 13 soggetti è stato valutato, nella stessa giornata, con entrambi gli strumenti al fine di ottenere due equazioni di regressione per aggiustare le differenze di FFM e FM.

Tutte le scansioni sono state esaminate e valutate da un singolo operatore, appositamente addestrato. Il CV di misurazioni ottenute da determinazioni in duplicato in 11 soggetti è risultato 1% per FM e 1,3% per FFM.

La massa muscolare appendicolare (FFM App) è stata calcolata mediante la somma della massa muscolare degli arti superiori e inferiori.

Parametri biochimici

I parametri ematici misurati all'inizio dello studio e dopo 5 anni di follow-up erano glucosio, cistatina C, creatinina, urea, acido urico, insulina, colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi, proteina C reattiva e albumina.

Glucosio, urea, colesterolo totale e HDL, trigliceridi, albumina e creatinina sono stati misurati su Dimension RxL (Siemens Diagnostics Inc). L'insulina è stata determinata in chemiluminescenza su Immulite 2000 (Medical Systems). Cistatina C e proteina C reattiva sono state eseguite in nefelometria su Immage 800 (Beckman Coulter).

Tabella 1

Formule utilizzate per la stima del filtrato glomerulare

Formula di Cockcroft e Gault	$[(140 - \text{età}) \times \text{peso} \times 0,85 \text{ se femmina}] / 72 \times \text{creatinina siero}$
Formula studio MDRD	$170 \times \text{creatinina siero}^{-0,999} \times \text{età}^{-0,176} \times (1,180 \text{ se razza nera})(0,762 \text{ se femmina}) \times \text{urea siero}^{-0,170} \times \text{albuminemia}^{-0,318}$
Formula di Virga	$[69,4 - (0,59 \times \text{età}) + 0,79 \times \text{peso}] / \text{creatinina siero} - 3 \text{ (maschi)}$ $[57,3 - (0,37 \times \text{età}) + 0,51 \times \text{peso}] / \text{creatinina siero} - 2,9 \text{ (femmine)}$
Formula di Taylor	$(2,4 \times \text{massa muscolare}) - (0,75 \times \text{massa muscolare} \times \text{creatinina siero})$
Formula di Hoek	$-4,32 + 80,35 / \text{cistatina C}$

MDRD, Modification of diet in renal disease.

La Tabella 1 riporta le formule utilizzate per la stima della GFR.

RISULTATI

I valori dei parametri antropometrici e di composizione corporea all'inizio dello studio e dopo 5 anni di follow-up sono riportati in Tabella 2. Nel sesso femminile si è osservato significativo incremento dopo 5 anni di follow-up di BMI e circonferenza della vita, nonché riduzione significativa di FFM e FFM App. Negli uomini non si è osservata significativa modificazione di peso corporeo e BMI, mentre si è osservato significativo decremento di FFM sia totale che appendicolare.

Le differenze osservate nelle variabili biochimiche dopo 5 anni di follow-up sono riportate nella Tabella 3. In particolare, si osservava una significativa diminuzione della creatinina nel sesso maschile e, in entrambi i sessi, un significativo aumento della cistatina C.

Solo la formula di Hoek evidenziava una riduzione statisticamente significativa della GFR stimata nel corso del follow-up in entrambi i sessi (Tabella 4). Nei maschi la GFR stimata con la formula di Virga e quella MDRD è risultata significativamente migliorata.

La cistatina C non presentava alcuna associazione con le variabili di composizione corporea (FFM, FFM App e FM), mentre è emersa una debole correlazione tra creatinina e FFM ($r=0,22$) e tra cistatina C e proteina C reattiva in entrambi i sessi ($r=0,23$, $P<0,05$).

DISCUSSIONE

I risultati di questo studio longitudinale con follow-up di 5 anni di un campione di soggetti anziani in buone condizioni generali, confermano che con l'invecchiamento si verificano significative modificazioni della composizione corporea con riduzione di FFM e FFM App in entrambi i sessi. Parallelamente, abbiamo osservato una diminuzione della concentrazione di creatinina plasmatica, il cui andamento nel corso del follow-up è risultato essere dissociato da quello della cistatina C, che ha mostrato un significativo aumento. Non è infine emersa coerenza nelle modificazioni età-correlate della GFR così come stimata dalle diverse formule utilizzate. A partire dalla terza-quarta decade di vita è infatti segnalata una progressiva riduzione della GFR pari a circa $1 \text{ mL} \times \text{min}^{-1}/1,73 \text{ m}^2$ per anno; una riduzione della clearance della creatinina con l'invecchiamento di tale entità è stata descritta anche nel "Baltimore Longitudinal Study on Aging" (25).

Dai nostri dati emerge come la creatininemia non sia stata in grado di rispecchiare nel corso del follow-up la fisiologica riduzione della GFR; la sua dipendenza dalle variazioni di composizione corporea ne annulla il valore predittivo.

Non sono presenti in letteratura studi longitudinali che descrivano variazioni della cistatina C correlate all'invecchiamento; tutte le ricerche che ne hanno descritto caratteristiche fisico-chimiche e funzionali ne hanno sottolineato l'indipendenza dall'età (12-14, 26,

Tabella 2

Valori (media \pm DS) dei parametri antropometrici e di composizione corporea nei soggetti studiati all'inizio dello studio e dopo 5 anni di follow-up

	Inizio studio	Dopo 5 anni	P
<i>Femmine (n=91)</i>			
Età (anni)	71,9 \pm 2,4	76,9 \pm 2,2	<0,001
Peso (kg)	63,6 \pm 10,8	63,8 \pm 10,9	NS
BMI (kg/m ²)	26,3 \pm 4,4	26,7 \pm 4,6	<0,05
Altezza (m)	1,55 \pm 0,06	1,54 \pm 0,06	<0,005
Circonferenza vita (cm)	82,8 \pm 10,5	84,7 \pm 10,8	<0,01
FFM (kg)	34,7 \pm 4,1	34,2 \pm 4,4	<0,01
FFM App (kg)	13,3 \pm 2,0	12,8 \pm 2,0	<0,001
FM (kg)	25,9 \pm 8,2	26,1 \pm 8,9	NS
<i>Maschi (n=62)</i>			
Età (anni)	72,5 \pm 2,3	77,0 \pm 2,3	<0,001
Peso (kg)	78,1 \pm 11,1	77,7 \pm 10,7	NS
BMI (kg/m ²)	27,0 \pm 3,4	26,9 \pm 3,2	NS
Altezza (m)	1,70 \pm 0,08	1,70 \pm 0,08	NS
Circonferenza vita (cm)	95,9 \pm 9,2	96,2 \pm 9,1	NS
FFM (kg)	52,2 \pm 5,7	50,3 \pm 5,7	<0,001
FFM App (kg)	21,1 \pm 2,7	19,9 \pm 2,7	<0,001
FM (kg)	21,7 \pm 6,9	21,8 \pm 7,1	NS

NS, non significativo; BMI, indice di massa corporea; FFM, massa muscolare; FFM App, massa muscolare appendicolare; FM, grasso corporeo totale.

Tabella 3Valori (media \pm DS) dei parametri laboratoristici nei soggetti studiati all'inizio dello studio e dopo 5 anni di follow-up

	Inizio studio	Dopo 5 anni	P
<i>Femmine (n=91)</i>			
Glucosio (mmol/L)	5,45 \pm 1,68	5,66 \pm 0,98	NS
Insulina (mUI/mL)	11,41 \pm 18,01	8,86 \pm 4,66	NS
Creatinina (μ mol/L)	79,3 \pm 15,5	76,9 \pm 16,3	NS
Cistatina C (mg/L)	1,31 \pm 0,17	1,42 \pm 0,22	<0,001
Urea (mmol/L)	6,19 \pm 1,55	6,26 \pm 1,5	NS
Acido urico (mmol/L)	0,27 \pm 0,06	0,27 \pm 0,06	NS
Colesterolo totale (mmol/L)	5,89 \pm 0,88	6,12 \pm 0,92	<0,05
Colesterolo HDL (mmol/L)	1,36 \pm 0,23	1,60 \pm 0,30	<0,001
Trigliceridi (mmol/L)	1,42 \pm 0,33	1,29 \pm 0,50	<0,05
Albumina (g/L)	43,8 \pm 3,06	40,9 \pm 2,62	<0,001
Proteina C reattiva (mg/L)	7,9 \pm 9,6	8,3 \pm 8,7	NS
<i>Maschi (n=62)</i>			
Glucosio (mmol/L)	5,99 \pm 1,32	6,25 \pm 1,51	NS
Insulina (mUI/mL)	11,73 \pm 12,50	9,80 \pm 5,03	NS
Creatinina (μ mol/L)	101,90 \pm 17,5	93,8 \pm 20,2	<0,005
Cistatina C (mg/L)	1,29 \pm 0,19	1,44 \pm 0,24	<0,001
Urea (mmol/L)	6,87 \pm 1,36	6,75 \pm 1,52	NS
Acido urico (mmol/L)	0,34 \pm 0,06	0,31 \pm 0,06	<0,005
Colesterolo totale (mmol/L)	5,49 \pm 1,03	5,40 \pm 1,0	NS
Colesterolo HDL (mmol/L)	1,23 \pm 0,22	1,30 \pm 0,30	<0,05
Trigliceridi (mmol/L)	1,52 \pm 0,66	1,30 \pm 0,63	<0,01
Albumina (g/L)	46,2 \pm 4,57	41,4 \pm 2,80	<0,001
Proteina C reattiva (mg/L)	6,3 \pm 9,4	8,6 \pm 11,0	NS

NS, non significativo.

Tabella 4Valori (media \pm DS) di filtrato glomerulare (mL \times min⁻¹/1,73 m²) stimati con le diverse formule nei soggetti studiati all'inizio dello studio e dopo 5 anni di follow-up

	Inizio studio	Dopo 5 anni	P
<i>Femmine (n=91)</i>			
Formola di Cockcroft-Gault	54,5 \pm 11,1	52,8 \pm 12,1	NS
Formola di Virga	64,4 \pm 11,9	65,3 \pm 13,8	NS
Formola studio MDRD	53,2 \pm 9,7	53,5 \pm 11,5	NS
Formola di Hoek	58,1 \pm 8,1	53,5 \pm 8,4	<0,001
Formola di Taylor	56,6 \pm 8,7	56,6 \pm 9,0	NS
<i>Maschi (n=62)</i>			
Formola di Cockcroft-Gault	51,8 \pm 9,9	53,1 \pm 11,4	NS
Formola di Virga	59,9 \pm 11,1	64,1 \pm 13,7	<0,01
Formola studio MDRD	53,8 \pm 9,3	57,1 \pm 12,3	<0,05
Formola di Hoek	59,0 \pm 8,4	52,8 \pm 8,4	<0,001
Formola di Taylor	73,4 \pm 12,1	74,4 \pm 11,9	NS

NS, non significativo; MDRD, Modification of diet in renal disease.

27). Nella nostra popolazione la cistatina C risulta significativamente aumentata in uomini e donne dopo 5 anni di follow-up con valori medi all'inizio dello studio di circa 1,3 mg/L. Tali valori sono più elevati di quelli riportati in studi recenti (28, 29); le differenze riscontrate sono attribuibili sia all'età più avanzata della nostra popolazione, sia al diverso metodo di misura impiegato. È già stato segnalato che il metodo da noi impiegato fornisce valori più elevati e che le differenze riscontrate sono riconducibili all'utilizzo di calibratori di diversa origine commerciale, non essendo al momento disponibile per la cistatina C un materiale di riferimento (30). Nella nostra popolazione, l'aumento di cistatina C con l'età è inoltre molto più marcato rispetto a quanto riscontrato da Ichihara et al. (in media 0,13 mg/L in cinque anni rispetto a 0,047 ogni decade) (28). Tuttavia, i due studi sono difficilmente paragonabili trattandosi di due disegni sperimentali diversi (studio longitudinale vs. trasversale) ed essendo, come già detto, la nostra popolazione più anziana. In realtà, nella fascia di età nella quale l'incremento di cistatina C è più marcato (>70 anni), Ichihara et al. presentano pochissimi casi (28).

Una caratteristica essenziale della cistatina C, confermata anche nel nostro studio, è la sua indipendenza dalla massa muscolare (12, 13). Un solo studio eseguito in 77 persone di età media 65 anni e con malattia renale cronica ha finora confutato questa caratteristica, dimostrando che la correzione delle formule che utilizzano cistatina C con i parametri di composizione corporea e/o antropometrici fornisce un ulteriore, anche se lieve, miglioramento della capacità di predizione della GFR (31).

Una meta-analisi di 46 studi, che hanno utilizzato la cistatina C quale marcatore di GFR, ne ha confermata la superiore accuratezza rispetto alla creatinemia (12). L'unico studio che in modo prospettico ha analizzato la relazione tra GFR misurata e cistatina C è stato eseguito da Perkins et al. in 30 pazienti diabetici (15). Tale studio ha confermato l'esistenza di significativa correlazione ($r=0,77$) tra cistatina C e GFR a tutti i livelli di declino della funzionalità renale.

Nella casistica del nostro studio la cistatina C misurata all'inizio dello studio è risultata correlare significativamente con la proteina C reattiva in entrambi i sessi. Tale risultato conferma precedenti osservazioni di Keller et al. (32), i quali hanno osservato la presenza di associazione lineare tra cistatina C e i marcatori di infiammazione, quali proteina C reattiva, interleuchina 6 e "tumor necrosis factor" α e recettori solubili 1 e 2 dello stesso, nella popolazione di anziani con GFR ancora conservata.

I risultati delle formule di stima della GFR, applicate al nostro campione di popolazione, hanno mostrato risultati discordanti. La formula di Cockcroft e Gault ha dimostrato un decremento medio di GFR pari a $1,7 \text{ mL} \times \text{min}^{-1}/1,73 \text{ m}^2$ al termine del follow-up ($-0,34 \text{ mL} \times \text{min}^{-1}/1,73 \text{ m}^2$ per anno) nelle donne e un aumento medio di GFR pari a $1,3 \text{ mL} \times \text{min}^{-1}/1,73 \text{ m}^2$ ($+0,26 \text{ mL} \times \text{min}^{-1}/1,73 \text{ m}^2$ per anno) negli uomini. Questa formula è facilmente applicabile nella pratica clinica, ma numerosi studi hanno dimostrato che la forza di predizione di questa,

come di altre meno diffuse formule, si riduce sensibilmente quando applicata a soggetti con caratteristiche differenti rispetto a quelle della popolazione sperimentale studiata. Inoltre, è noto che tutte le formule di stima della GFR presentano scarsa accuratezza proprio nella fase di esordio del declino della funzione renale. È stato infatti dimostrato che la formula di Cockcroft e Gault può sovrastimare la GFR tendenzialmente bassa nei soggetti giovani, nei soggetti sovrappeso od obesi e nelle donne (33-35) e sottostimare invece i valori elevati di GFR (36). Questa formula, come anche quella derivata dalla studio "Modification of Diet in Renal Disease" (MDRD), non appare adeguata allo scopo di monitorare nel tempo piccole variazioni di funzionalità individuale anche perché presenta CV ben superiori al 10% (37).

La formula MDRD è stata proposta da Levey et al nell'ambito del "MDRD study" (17); diverse equazioni sono state sviluppate attraverso modelli di regressione, ma la formula semplificata a 4 variabili (creatinina sierica, età, sesso e razza) è divenuta la più diffusa formula di stima della GFR tanto da essere suggerita dalle linee guida internazionali come strumento per la stadiazione delle nefropatie croniche (18). Da sottolineare però come nel campione di popolazione dello studio MDRD furono esclusi i soggetti di età geriatrica.

La formula a 6 variabili del MDRD descrive nella popolazione del nostro studio un aumento dei valori di GFR nel corso dei 5 anni dello studio. Diversi Autori hanno indicato che la formula MDRD presenta vario grado di inaccuratezza sottostimando in maniera evidente la GFR ai valori alti, nei soggetti di sesso femminile, negli obesi (33-38).

Virga et al. (19) hanno recentemente proposto una nuova formula per la stima della clearance della creatinina (quindi direttamente confrontabile con la più famosa e diffusa formula di Cockcroft and Gault) studiando una popolazione veneta di 530 soggetti di età media di 57 anni e clearance della creatinina $55,2 (\pm 38,3) \text{ mL} \times \text{min}^{-1}/1,73 \text{ m}^2$. Applicando la formula di Virga ai 153 anziani del nostro studio si è osservata stabilità della GFR nelle donne e addirittura un suo miglioramento nei maschi nel follow-up a 5 anni.

Pochi studi hanno direttamente esaminato la relazione tra GFR, creatinemia e composizione corporea. In effetti tutte le formule basate sulla creatinina sierica includono parametri che sono indirettamente espressione di massa muscolare, quali età e sesso. Donadio et al. (39) hanno dimostrato un alto grado di accuratezza impiegando una formula che include creatinina urinaria, creatinina sierica e massa muscolare misurata con analisi bioimpedenziometrica. Va peraltro segnalato che tali Autori non hanno potuto fornire una formula per predire la GFR che possa essere generalizzata. L'accuratezza della tecnica bioimpedenziometrica nella determinazione della FFM è inoltre controversa (40).

Taylor et al. (20) hanno proposto una formula per la predizione della GFR partendo da una più esatta misurazione della FFM effettuata mediante esame densitometrico con uno studio limitato peraltro a soli 10 pazienti.

Nel nostro studio abbiamo inoltre considerato la for-

mula più nota utilizzata nei soggetti adulti che contenesse la cistatina C (21). Tale formula ha descritto nella nostra casistica una riduzione della GFR di circa 4,6 mL x min⁻¹/1,73 m² nelle donne e 6,2 mL x min⁻¹/1,73 m² negli uomini dopo 5 anni, in linea con i risultati attesi dovuti al fisiologico invecchiamento. Tali risultati sembrano confermare precedenti studi che hanno usato formule basate sulla cistatina C, predicendo la GFR in modo più accurato rispetto a quelle utilizzando creatinina (41).

È interessante notare che, relativamente alle formule utilizzate, le variazioni consensuali nei due sessi al follow-up sono osservate solo per la formula di Hoek che utilizza il valore di cistatina C. Nella popolazione esaminata infatti, la cistatina C non presenta differenze tra i sessi analogamente a quanto osservato da Ichihara et al. (28), che segnalano valori di riferimento diversi fra i sessi solo per età inferiori a 50 anni. Questa caratteristica potrebbe essere un ulteriore punto a favore dell'utilizzo della cistatina C nella popolazione geriatrica.

In generale, la variabilità delle popolazioni usate nello studio delle diverse formule di stima della GFR e il fatto che nessuna delle formule sia stata ottenuta in coorti di pazienti con valori fisiologici di creatininemia o con GFR solo marginalmente ridotta, può spiegare la variabilità di stima della GFR.

Limiti dello studio

Lo studio presenta alcune limitazioni. La principale risiede nella mancanza del "gold standard" per la stima della GFR nei soggetti presi in esame. Va peraltro segnalato che l'esecuzione contemporanea di più determinazioni (urea, creatinina, cistatina C) e l'utilizzo di più formule validate può avere in parte ovviato a tale problema.

Una seconda limitazione potrebbe derivare dal fatto che, per motivi tecnici, la DXA Hologic QDR 2000 usata per la valutazione iniziale è stata sostituita con la DXA Hologic QDR 4500. È stato precedentemente dimostrato che quest'ultima sovrastima la FFM rispetto alla DXA Hologic 2000 (23, 24). Per aggiustare eventuali differenze tra i due sistemi è stata utilizzata un'equazione di regressione, ottenuta nello stesso giorno, tramite due valutazioni della composizione corporea in 13 dei nostri soggetti con le due diverse strumentazioni.

Una terza limitazione potrebbe derivare dalla limitata numerosità della popolazione in esame, nonché dal fatto che i soggetti selezionati erano tutti in buone condizioni di salute all'inizio dello studio, e quindi i risultati potrebbero non essere rappresentativi di una popolazione geriatrica usuale.

I dati ottenuti vanno infine valutati con cautela per la segnalata associazione tra l'aumento della concentrazione di cistatina C e la presenza di flogosi (42, 43). D'altra parte, nella popolazione esaminata, pur in presenza di stabilità al follow-up della proteina C reattiva, l'aumento di cistatina C era significativo.

CONCLUSIONI

Questo studio longitudinale sembra confermare che con l'invecchiamento la determinazione della creatinina

plasmatica perde parte della sua capacità di predire la funzionalità renale in relazione alla perdita di massa muscolare nell'anziano, suggerendo quindi una scarsa utilità della stessa per la stima della GFR nella popolazione geriatrica.

Le formule di stima del GFR, che impiegano la concentrazione di creatinina, risultano poco accurate nell'anziano a causa dell'inadeguatezza dei surrogati di FFM introdotti nelle formule stesse per la stima della composizione corporea (sesso, età, peso).

I risultati del nostro studio suggeriscono una specifica utilità della cistatina C nella valutazione della funzionalità renale nell'anziano in buone condizioni di salute, sottolineando la sua indipendenza dalle modificazioni età-correlate della composizione corporea. Essendo infine stato segnalato (29) che valori elevati di cistatina C nell'anziano sono in grado di predire disabilità di vario genere indipendentemente dalla funzione renale, riteniamo che si stiano accumulando elementi che indicano un utilizzo potenzialmente importante di tale variabile biochimica nella popolazione geriatrica.

BIBLIOGRAFIA

1. Heymsfield SB, Arteaga C, McManus C, et al. Measurement of muscle mass in humans: validity of the 24-hour urinary creatinine method. *Am J Clin Nutr* 1983;37:478-94.
2. Horber FF, Scheidegger J, Frey FJ. Overestimation of renal function in glucocorticoid treated patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1985;28:537-41.
3. James GD, Sealey JE, Alderman M, et al. A longitudinal study of urinary creatinine and creatinine clearance in normal subjects: race, sex, and age differences. *Am J Hypertens* 1988;1:124-31.
4. Grubb A, Lffberg H. Human γ -trace, a basic microprotein: amino acid sequence and presence in the adenohipophysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1982;79:3024-7.
5. Barrett AJ, Davies ME, Grubb A. The place of human gamma-trace (cystatin C) amongst the cysteine proteinase inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun* 1984;120:631-6.
6. Brzin J, Popovic T, Turk V, et al. Human cystatin, a new protein inhibitor of cysteine proteinases. *Biochem Biophys Res Commun* 1984;118:103-9.
7. Schwabe C, Anastasi A, Crow H, et al. Cystatin C. Amino acid sequence and possible secondary structure. *Biochem J* 1984;217:813-7.
8. Turk V, Brzin J, Longer M, et al. Protein inhibitors of cysteine proteinases: III. Amino-acid sequence of cystatin from chicken egg white. *Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem* 1983;364:1487-96.
9. Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, et al. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J* 1990;268:287-94.
10. Jacobsson B, Lignelid H, Bergerheim US. Transthyretin and cystatin C are catabolized in proximal tubular epithelial cells and the proteins are not useful as markers for renal cell carcinomas. *Histopathology* 1995;26:559-64.
11. Grubb AO. Cystatin C-properties and use as diagnostic marker. *Adv Clin Chem* 2000;35:63-99.
12. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002;40:221-6.
13. Tanaka A, Suemaru K, Araki H. A new approach for evalua-

- ting renal function and its practical application. *J Pharm Sc* 2007;105:1-5.
14. Pucci L, Triscornia S, Lucchesi D, et al. Cystatin C and estimates of renal function: searching for a better measure of kidney function in diabetic patients. *Clin Biochem* 2007;53:480-8.
 15. Perkins BA, Nelson R, Ostrander B, et al. Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevate GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4 year follow up study. *J Am Soc Nephrol* 2005;216:1404-12.
 16. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
 17. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
 18. Levey AS, Greene T, Kusek JW, et al. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:A0828.
 19. Virga G, Gaspari F, Thomaseth K, et al. A new equation for estimating renal function using age, body weight and serum creatinine. *Nephron Clin Pract* 2007;105:c43-53.
 20. Taylor TP, Wang W, Shrayyef MZ, et al. Glomerular filtration rate can be accurately predicted using lean mass measured by dual-energy X-ray absorptiometry. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:84-7.
 21. Hoek FJ, Kemperman FAW, RT Krediet. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2024-31.
 22. The Italian longitudinal study on aging (ISLA) working group. Prevalence of chronic disease in older Italians: comparing self reported and clinical diagnoses. *Int J Epidemiol* 1997;26:995-1002.
 23. Tylavsky F, Lohman T, Blunt BA, et al. QDR 4500A DXA overestimates fat free mass compared with criterion methods. *J Appl Physiol* 2003;94:959-65.
 24. Schoeller DA, Tylavsky FA, Baer DJ, et al. QDR 4500A dual-energy x-ray absorptiometer underestimates fat mass in comparison with criterion methods in adults. *Am J Clin Nutr* 2005;81:1018-25.
 25. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985;33:278-85.
 26. Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, et al. Cystatin C as a marker of GFR: history, indication, and future research. *Clin Biochem* 2005;38:1-8.
 27. Galteau M-M, Guyon M, Gueguen R, et al. Determination of serum cystatin C; biological variation and reference values. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:850-7.
 28. Ichihara K, Saito K, Itoh Y. Sources of variation and reference intervals for serum cystatin C in a healthy Japanese adult population. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:1232-6.
 29. Sarnack MJ, Katz R, Fried LF, et al. Cystatin C and aging success. *Arch Intern Med* 2008;168:147-53.
 30. Stowe H, Lawrence D, Newman DJ, et al. Analytical performances of a particle-enhanced nephelometric immunoassay for serum cystatin C using rate analysis. *Clin Chem* 2001;47:1482-5.
 31. Macdonald J, Martora S, Jibani M, et al. GFR estimation using cystatin C is not independent of body composition. *Am J Kidney Dis* 2006;48:712-9.
 32. Keller CR, Odden MC, Fried LF, et al. Kidney function and markers of inflammation in elderly persons without chronic kidney disease: The health, aging, and body composition study. *Kidney Int* 2007;71:239-44.
 33. Poggio ED, Wang X, Greene T, et al. Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:459-66.
 34. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, et al. Predictive performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:763-73.
 35. Kuan Y, Hossain M, Surman J, et al. GFR prediction using the MDRD and Cockcroft and Gault equations in patients with end stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2394-401.
 36. Rule AD, Gussak HM, Pond GR, et al. Measured and estimated GFR in healthy potential kidney donors. *Am J kidney Dis* 2004;43:112-9.
 37. Gaspari F, Ferrari S, Stucchi N, et al. Performance of different prediction equations for estimating renal function in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2004;4:1826-35.
 38. Cirillo M, Anastasio P, De Santo NG. Relation of gender, age, and body mass index to errors in predicted kidney function. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1791-8.
 39. Donadio C, Lucchesi A, Tramonti G, et al. Creatinine clearance predicted from body cell mass is a good indicator of renal function. *Kidney Int* 1997;63:S166-8.
 40. Armellini F, Zamboni M, Bissoli L. Metodologie di valutazione della massa grassa e alipidica. In: Bosello O, ed. *Obesità*. Milano: Kurtis, 1998:61-78.
 41. Grubb A, Bjork J, Lindstrom V, et al. A cystatin C based formula without anthropometric variables estimates glomerular filtration rate better than creatinine clearance using the Cockcroft-Gault formula. *Scand J Clin Lab Invest* 2005;65:153-62.
 42. Singh D, Whooley MA, Ix JH, et al. Association of cystatin C and estimated GFR with inflammatory biomarkers: the Heart and Soul Study. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1087-92.
 43. Niccoli G, Conte M, Della Bona R, et al. Cystatin C is associated with an increased coronary atherosclerotic burden and a stable plaque phenotype in patients with ischemic heart disease and normal glomerular filtration rate. *Atherosclerosis* 2008;198:373-80.