



**УНИВЕРЗИТЕТ „КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ ВО СКОПЈЕ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**



Зоран, Јане Јаневски

**ЦИСТАТИН Ц НАСПРОТИ КРЕАТИНИН - РАН ПРЕДИКТОР ВО РАЗВОЈ НА
ХРОНИЧНАТА БУБРЕЖНА
БОЛЕСТ КАЈ ПАЦИЕНТИТЕ СО ЕСЕНЦИЈАЛНА АРТЕРИСКА
ХИПЕРТЕНЗИЈА, ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС И ОБЕЗИТАС**

Докторски труд

Скопје, 2026



УНИВЕРЗИТЕТ „КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ ВО СКОПЈЕ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



Зоран, Јане Јаневски

ЦИСТАТИН Ц НАСПРОТИ КРЕАТИНИН - РАН ПРЕДИКТОР ВО РАЗВОЈ НА
ХРОНИЧНАТА БУБРЕЖНА
БОЛЕСТ КАЈ ПАЦИЕНТИТЕ СО ЕСЕНЦИЈАЛНА АРТЕРИСКА
ХИПЕРТЕНЗИЈА, ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС И ОБЕЗИТАС

Докторски труд

Скопје, 2026

Докторанд:

Зоран, Јане Јаневски

Тема: ЦИСТАТИН Ц НАСПРОТИ КРЕАТИНИН - РАН ПРЕДИКТОР ВО РАЗВОЈ НА ХРОНИЧНАТА БУБРЕЖНА БОЛЕСТ КАЈ ПАЦИЕНТИТЕ СО ЕСЕНЦИЈАЛНА АРТЕРИСКА ХИПЕРТЕНЗИЈА, ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС И ОБЕЗИТАС

Ментор:

Проф.д-р Весна Ристовска,

ЈЗУ УК за Нефрологија

Комисија за одбрана:

Проф.д-р Ирена Рамбабова Бушлетиќ (претседател)

ЈЗУ УК за Нефрологија

Проф.д-р Весна Ристовска, (ментор)

ЈЗУ УК за Нефрологија

Проф.д-р Петар Дејанов, (член)

ЈЗУ УК за Нефрологија

Проф.д-р Лада Трајческа,(член)

ЈЗУ УК за Нефрологија

Проф.д-р Саша Јовановска Мишевска, (член)

ЈЗУ УК за Ендокринологија

Научна област:

Клиничка Медицина- Нефрологија

Датум на одбрана:

ЦИСТАТИН Ц НАСПРОТИ КРЕАТИНИН - РАН ПРЕДИКТОР ВО РАЗВОЈ НА ХРОНИЧНАТА БУБРЕЖНА БОЛЕСТ КАЈ ПАЦИЕНТИТЕ СО ЕСЕНЦИЈАЛНА АРТЕРИСКА ХИПЕРТЕНЗИЈА, ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС И ОБЕЗИТАС

– Апстракт –

Вовед. Значајно е да се воведи ран предиктор за откривање на хроничната бубрежна болест во лабораториските иследувања особено кај пациентите со ризик фактор како што се есенцијалната артериска хипертензија, дијабетес мелитус, обезитас. Серумскиот креатинин е златен стандард во пресметувањето на ГФР (гломеруларната филтрациона рата), за дефинирање на стадиумот и развојот на хроничната бубрежна болест. Истиот е зависен со возраст, полот, тежина, мускулната маса, употребата на некои лекови и слично. Надежен ран предиктор кој не зависи од претходно наведените фактори од кои зависи серумскиот креатинин, е цистатинот Ц. Всушност од тука ни произлегува и мотивот за докажување на ран предиктор со кој ќе се пресметува ГФР и ќе се добие резултат кој ќе укажува за можност за развој на хронична бубрежна болест, а истиот нема да биде зависен од факторите од кој е зависен златниот стандард за ГФР.

Цели. Примарна цел: Одредување на серумскиот цистатин Ц и ГФР-цистатин Ц кај пациентите со хипертензија, дијабет и обезност и неговата улога во раното откривање на ризикот од развој на хронична бубрежна болест. **Секундарна цел:** Да се спореди ГФР на база на цистатин Ц, ГФР на база на серумски креатинин и ГФР на база на серумски креатинин и цистатин Ц (СКД-ЕРИ-креатинин, СКД-ЕРИ-цистатин Ц и СКД-ЕРИ - креатинин/цистатин Ц) кај пациентите со хипертензија, дијабет, обезност и контролните здрави пациенти.

Материјали и методи. Ова е проспективна, кохортна и клиничка студија која се спроведе на Клиниката за Нефрологија. Беа вклучени повеќе од 150 пациенти, кои беа поделени во 4 групи: група 1 : испитаници со есенцијална артериска хипертензија; група 2: испитаници со дијабетес мелитус; група 3: испитаници со обезност и контролна група: здрави возрасни испитаници без хипертензија, дијабетес мелитус и/или обезност. Секоја група беше составена од минимум 30 испитаници.

Резултати. Во нашите резултати кај испитаниците со ризик (дијабет, хипертензија и обезност) добивме резултати кои укажуваат дека серумскиот цистатин Ц е подобар предиктор за развој на бубрежно заболување и хронична бубрежна болест во однос на серумскиот креатинин: **1.**Кај испитаниците со хипертензија плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за серумскиот цистатин Ц има вредност од 0.949 (AUC=0.949, CI 95%0.886-1.0), што укажува дека **овој маркер е одличен предиктор.** **2.**Кај испитаниците со обезност плоштината под ROC кривата AUC за серумскиот цистатин Ц има вредност од 0.926 (AUC=0.926, CI 95%0.837-1.0), што укажува дека **овој маркер е одличен предиктор.** **3.**Кај испитаниците со обезност плоштината под ROC кривата AUC за серумскиот цистатин Ц има вредност од 0.918(AUC=0.918, CI 95%0.821-1.0), што укажува дека **овој маркер е одличен предиктор.**

Клучни зборови. цистатин Ц, серумски креатинин, хронична бубрежна болест, есенцијална артериска хипертензија, обезитас.

CYSTATIN C VS. CREATININE – AN EARLY PREDICTOR IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PATIENTS WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION, DIABETES MELLITUS, AND OBESITY

– Abstract –

Introduction. It is important to introduce an early predictor for the detection of chronic kidney disease in laboratory investigations, especially in patients with risk factors such as essential arterial hypertension, diabetes mellitus, and obesity. Serum creatinine is the gold standard in calculating GFR (glomerular filtration rate) for defining the stage and progression of chronic kidney disease. However, it depends on age, sex, body weight, muscle mass, the use of certain medications, and similar factors. A reliable early predictor that is not dependent on the aforementioned factors affecting serum creatinine is cystatin C. This forms the basis and motivation for demonstrating an early predictor for calculating GFR that would indicate the possibility of developing chronic kidney disease, without being influenced by the same factors as the gold standard.

Objectives.**Primary objective:** Determination of serum cystatin C and cystatin C-based GFR in patients with hypertension, diabetes, and obesity, and its role in the early detection of the risk for developing chronic kidney disease.**Secondary objective:** To compare GFR based on cystatin C, GFR based on serum creatinine, and GFR based on both serum creatinine and cystatin C (CKD-EPI creatinine, CKD-EPI cystatin C, and CKD-EPI creatinine/cystatin C) in patients with hypertension, diabetes, obesity, and in healthy control subjects.

Materials and Methods. This is a prospective, cohort, and clinical study conducted at the Clinic of Nephrology. More than 150 patients were included and divided into four groups: Group 1: subjects with essential arterial hypertension; Group 2: subjects with diabetes mellitus; Group 3: subjects with obesity; Control group: healthy adult subjects without hypertension, diabetes mellitus, and/or obesity. Each group consisted of at least 30 subjects.

Results.

In our results, among subjects at risk (diabetes, hypertension, and obesity), we obtained findings indicating that serum cystatin C is a better predictor of kidney disease and chronic kidney disease compared to serum creatinine: 1. In subjects with hypertension, the area under the ROC curve (AUC) for serum cystatin C was 0.949 (AUC = 0.949, 95% CI 0.886–1.0), indicating that this marker is an excellent predictor. 2. In subjects with obesity, the AUC for serum cystatin C was 0.926 (AUC = 0.926, 95% CI 0.837–1.0), indicating that this marker is an excellent predictor. 3. In subjects with diabetes, the AUC for serum cystatin C was 0.918 (AUC = 0.918, 95% CI 0.821–1.0), indicating that this marker is an excellent predictor.

Keywords.

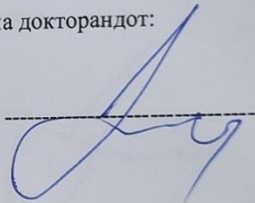
Cystatin C, serum creatinine, chronic kidney disease, essential arterial hypertension, obesity.

Благодарност и посвета: Голема благодарност до мојот ментор Проф. Др. Весна Ристовска и моите драги колеги од Кл. за Нефрологија за успешната соработка.

Овој докторат го посветувам на моите родители како и на мојата драга сопруга и мојот син, како главна моја мотивација и поддршка во целиот овој пат до успехот!!!

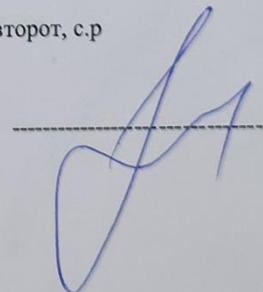
Изјавувам дека докторскиот труд е оригинален труд што го имам изработено самостојно.

Своерачен потпис на докторандот:

Др Зоран Јоневски 

Изјавувам дека електронската верзија на докторскиот труд е идентична со отпечатениот докторски труд.

Потпис на авторот, с.р

Др Зоран Јоневски 

КРАТЕНКИ:

ХББ/СКД-Хронична бубрежна болест

ГФР/GFR-Гломеруларна филтрациона рата

еГФР /eGFR- Проценетиот ГФР

мГФР /mGFR- Измерениот ГФР

ККК/ CCr/CrCl- Креатинин клиренс

БСА/BSA- Телесна површина

ЦКД-ЕПИ/СКД-ЕП- Соработка за епидемиологија на хронични бубрежни заболувања

БМИ/BMI-индексот на телесна маса

КГ/KG- Контролна група

сУр/sUr- Серумска уреа

сКр/sKr- Серумски креатинин

СОДРЖИНА:

1. ВОВЕД.....	10
1.1 Градба и функција на бубрегот.....	10
1.1.1 Значење на раното откривање на оштетување на бубрегот	
1.2 Гломеруларната филтрациона рата (ГФР).....	15
1.2.1 Мерења на ГФР	
1.2.2 Пресметување ГФР	
1.3 Хроничната бубрежна болест (ХББ).....	30
1.4 Серумски креатинин.....	32
1.4.1 Биолошка важност на креатининот	
1.4.2 Антибактериски потенцијал на креатининот	
1.4.3 Дијагностичка употреба на креатининот	
1.4.4 Серумски креатинин	
1.4.5 Креатинин во урината	
1.5 Цистатин Ц.....	35
1.5.1 Улогата во медицината на цистатин Ц	
1.5.2 Лабораториско мерење на цистатин Ц	
1.5.3 Молекуларна биологија	
1.5.4 Историја на цистатин Ц	
2.0 МОТИВ ЗА ОБРАБОТКА НА СТУДИЈАТА.....	40
3.0 ЦЕЛИ НА СТУДИЈАТА.....	40
4.0 МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ.....	41
4.1 Дизајн на студија: проспективна, кохортна, клиничка студија	
4.2 Инклузии и Ексклузии критериуми	
5.0 ПРОТОКОЛ.....	45
6.0 СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА.....	46
7.0 РЕЗУЛТАТИ.....	47
8.0ДИСКУСИЈА.....	95
9.0 ЗАКЛУЧОК.....	101
10.0 РЕФЕРЕНЦИ.....	108

1.ВОВЕД

1.1 Градба и функција на бубрег.

Кај луѓето, бубрезите се парен орган, црвеникаво-кафеаво пребоени, кои служат за филтрирање на крвта. Тие имаат облик на грав[1], кои се мутилобарна, мултипапиларна форма на бубрези кај цицачи, обично без знаци на надворешна лобулација.[2,3] Тие се наоѓаат лево и десно во ретроперитонеалниот простор, а кај возрасните луѓе се долги околу 12 сантиметри.[4-6] Бубрезите крвта ја примаат од парните бубрежни артерии, а крвта излегува во парните бубрежни вени. Од секој бубрег излегува уретер, цевка кој ја носи излачената урина до мочниот меур.

Бубрегот учествува во контролата на волуменот на разни телесни течности, осмолалноста на течностите, киселинско-базната рамнотежа, различните концентрации на електролити и отстранувањето на токсините. Филтрацијата се одвива во гломерулот: една петтина од волуменот на крвта што влегува во бубрезите се филтрира. Примери за реапсорбирани супстанции се вода без растворени супстанции, натриум, бикарбонат, гликоза и аминокиселини. Примери за секретирани супстанции се водород, амониум, калиум и урична киселина. Нефронот е структурна и функционална единица на бубрегот. Секој бубрег кај возрасен човек содржи околу 1 милион нефрони, додека бубрегот кај глушец содржи само околу 12.500 нефрони. Бубрезите, исто така, извршуваат функции независни од нефроните. На пример, тие го претвораат претходникот на витаминот Д во неговата активна форма, калцитриол и ги синтетизираат хормоните еритропоетин и ренин.

Кај луѓето, бубрезите се наоѓаат високо во абдоминалната празнина, по еден од секоја страна на 'рбетот, и лежат во ретроперитонеалниот простор под малку кос агол.[9] Асиметријата во абдоминалната празнина, предизвикана од положбата на црниот дроб, обично резултира со тоа што десниот бубрег е малку понизок и помал од левиот, и е поставен малку поблиску до средината за разлика од левиот бубрег.[7-12] Левиот бубрег е приближно на ниво на пршленот од Т12 до Л3, а десниот е малку понизок. Десниот бубрег се наоѓа веднаш под дијафрагмата и зад црниот дроб. Левиот бубрег се наоѓа под

дијафрагмата и зад слезината. На врвот на секој бубрег се наоѓа надбубрежна жлезда. Горните делови на бубрезите се делумно заштитени од 11-тото и 12-тото ребро. Секој бубрег, со својата надбубрежна жлезда, е опкружен со два слоја масно ткиво: периренална маст присутна помеѓу бубрежната фасција и бубрежната капсула и парареналната маст над бубрежната фасција.

Човечкиот бубрег е структура во облик на грав со конвексен и конкавен раб.[13,14] Вдлабната област на конкавниот раб е бубрежниот хилум, каде што бубрежната артерија влегува во бубрегот, а бубрежната вена и уретерот излегуваат. Бубрегот е опкружен со тврдо фиброзно ткиво, бубрежната капсула, која самата е опкружена со периренално масно ткиво, бубрежна фасција и параренално масно ткиво. Предната (предна) површина на овие ткива е перитонеумот, додека задната (задна) површина е трансверзалната фасција[15,16].

Горниот пол на десниот бубрег е во непосредна близина на црниот дроб. Кај левиот бубрег, тој е веднаш до слезината. Затоа, и двата се движат надолу при вдишување.

Табела 1- приказ на тежина на бубрезите кај двата пола.

Пол	Тежина, стандардни референтни вредности	
	Десен бубрег	Лев бубрег
Машки ^[15]	80–160 g ($2\frac{3}{4}$ – $5\frac{3}{4}$ oz)	80–175 g ($2\frac{3}{4}$ – $6\frac{1}{4}$ oz)
Женски ^[16]	40–175 g ($1\frac{1}{2}$ – $6\frac{1}{4}$ oz)	35–190 g ($1\frac{1}{4}$ – $6\frac{3}{4}$ oz)

Една данска студија ја измери средната должина на бубрегот на 11,2 см ($4\frac{7}{16}$ инчи) на левата страна и 10,9 см ($4\frac{5}{16}$ инчи) на десната страна кај возрасни. Средните бубрежни волумени беа 146 см³ ($8\frac{15}{16}$ кубни инчи) на левата страна и 134 см³ ($8\frac{3}{16}$ кубни инчи) на десната страна.[17]

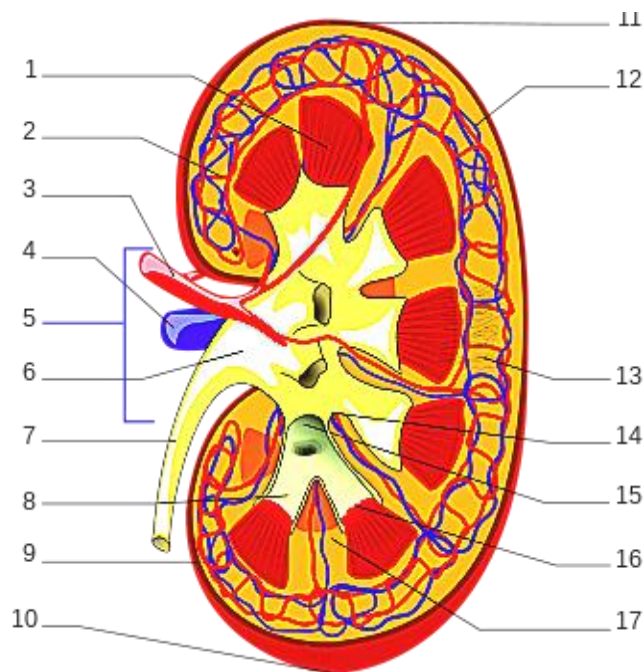
Функционалната супстанца, или паренхимот, на човечкиот бубрег е поделена на две главни структури: надворешен бубрежен кортекс и внатрешен бубрежна медула. Грубо земено, овие структури имаат облик на 8 до 18 конусни бубрежни лобуси, од кои секој

содржи бубрежен кортекс кој опкружува дел од медулата наречен бубрежна пирамида.[18]
Помеѓу бубрежните пирамиди се проекциите на кортексот наречени бубрежни колони.

Врвот, или папилата, на секоја пирамида ја празнат урината во мала чашка; малите чашки се празнат во големи чашки, а големите чашки се празнат во бубрежната карлица. Од тука се формира уретер. На хилумот, уретерот и бубрежната вена излегуваат од бубрегот и влегува бубрежната артерија. Хиларната маст и лимфното ткиво со лимфни јазли ги опкружуваат овие структури. Хиларната маст е во непосредна близина на празнина исполнета со маснотии наречена бубрежен синус. Бубрежниот синус колективно ги содржи бубрежната карлица и чашките и ги одделува овие структури од бубрежното медуларно ткиво.[19]



Слика 1-Нормален десен бубрег возрасен како што се гледа на абдоминален ултразвук со мерење од пол до пол од 9,34 см



Слика 2- приказ на градба на васкуларна компонента на бубрег:

1. Бубрежна пирамида • 2. Интерлобуларна артерија • 3. Бубрежна артерија • 4. Бубрежна вена 5. Бубрежен хилум • 6. Бубрежна карлица • 7. Уретер • 8. Мала чашка • 9. Бубрежна капсула • 10. Долна бубрежна капсула • 11. Горна бубрежна капсула • 12. Интерлобуларна вена • 13. Нефрон • 14. Бубрежен синус • 15. Голема чашка • 16. Бубрежна папила • 17. Бубрежна колона

Бубрезите примаат крв од бубрежните артерии, лева и десна, кои се разгрануваат директно од абдоминалната аорта. Бубрезите примаат приближно 20–25% од срцевиот минутен волумен кај возрасен човек.[18][20][21] Секоја бубрежна артерија се разгранува на сегментални артерии, делејќи се понатаму на интерлобарни артерии, кои продираат во бубрежната капсула и се протегаат низ бубрежните колони помеѓу бубрежните пирамиди. Потоа, интерлобарните артерии снабдуваат крв до лачните артерии кои минуваат низ границата на кортексот и медулата. Секоја лачна артерија снабдува неколку интерлобуларни артерии кои се хранат со аферентните артериоли кои ги снабдуваат гломерулите.

Крвта се влева од бубрезите, на крајот во долната шуплива вена. Откако ќе се случи филтрацијата, крвта се движи низ мала мрежа од мали вени (венули) кои се спојуваат во интерлобуларни вени. Како и со дистрибуцијата на артериолите, вените го следат истиот модел: интерлобуларните снабдуваат крв до лачните вени, а потоа назад до интерлобарните вени, кои доаѓаат да ги формираат бубрежните вени кои излегуваат од бубрегот.

Бубрегот и нервниот систем комуницираат преку бубрежниот плексус, чии влакна се движат по бубрежните артерии за да стигнат до секој бубрег.[22] Влезните сигнали од симпатичкиот нервен систем предизвикуваат вазоконстрикција во бубрегот, со што се намалува бубрежниот проток на крв.[22] Бубрегот, исто така, прима влезни сигнали од парасимпатичкиот нервен систем,[23] преку бубрежните гранки на вагусниот нерв; функцијата на ова е сè уште нејасна.[22][24] Сензорните влезни сигнали од бубрегот патуваат до нивоата T10–11 на грбетниот мозок и се чувствуваат во соодветниот дерматом.[22] Така, болката во слабинскиот регион може да се пренесе од соодветниот бубрег.[22]

1.1.1 Значење на раното откривање на оштетување на бубрегот

Поради важноста на бубрегот во телото, важно е рано да се препознаат нарушувањата на неговите функции. Тие можат да доведат до оштетување и дисфункција на бубрезите од различни причини како што се инфекции, опструкции, малигнитет, воспаление, прекумерна и долготрајна употреба на некои лекови, намален проток на крв низ бубрегот, некои системски заболувања, траума. Процесите што водат до оштетување на функцијата на бубрезите можат да бидат од акутна и хронична природа. Акутната бубрежна инсуфициенција се јавува ненадејно и се развива брзо во текот на неколку дена.

Може да биде предизвикана од состојби што го нарушуваат циркулацијата (шок, инфекции, труење), директно оштетување на бубрежниот паренхим и опструкција на уринарниот тракт. За разлика од акутното оштетување, хроничната бубрежна инсуфициенција се развива бавно, постепено, во текот на долг временски период, а раната фаза на оштетување обично останува незабележана. Хроничната слабост на бубрезите најчесто е последица на хипертензија, дијабетес и дебелина и стана главна причина за јавно здравствен проблем во западниот свет. Според податоците од Националниот институт за дијабетес и дигестивни и бубрежни заболувања во САД, повеќе од 10% од населението или повеќе од 20 милиони луѓе над 20 години имаат хронична бубрежна болест. Жените се почесто погодени од мажите, 35% од оние што страдаат од хронична бубрежна болест се дијабетичари, додека повеќе од 20% од пациентите имаат хипертензија.[25-29]. Националните организации, поради преваленцата и сериозноста на хроничната бубрежна болест, издаваат препораки за следење на ризичните групи со цел што порано да се открие и испланира стратегијата за лекување и следење на болеста и да се едуцира населението и медицинските професионалци. [30,31]

Фактори на ризик за заболувања на бубрезите се начинот на живот, пушењето, долготрајната употреба на нестероидни антиревматски лекови, срцевите заболувања,

високиот холестерол, атеросклерозата, позитивната семејна историја и етничката припадност, а вклучуваат и возраст. По 40 години живот, стапката на гломеруларна филтрација, се намалува за приближно 1 ml/min/1,73 m² годишно, а стапката на намалување на гломеруларната филтрација се зголемува по 65 години. Стареењето е поврзано со развој на фиброза на тубулоинтерстициумот, намалување на должината на проксималните тубули и губење на масата на тубулите. Зголемувањето на филтрациската фракција со стареењето е веројатно адаптација кон структурните промени во бубрегот што помага во зачувувањето на функцијата на бубрезите.[32]

1.2 Гломеруларната филтрациона рата

Бубрежните функции вклучуваат одржување на киселинско-базна рамнотежа; регулирање на рамнотежата на течностите; регулирање на натриумот, калиумот и другите електролити; чистење на токсините; апсорпција на гликоза, аминокиселини и други мали молекули; регулирање на крвниот притисок; производство на разни хормони, како што е еритропоетин; и активирање на витамин Д.

Бубрегот има многу функции, кои добро функционалниот бубрег ги извршува со филтрирање на крвта во процес познат како гломеруларна филтрација. Главна мерка за функцијата на бубрезите е гломеруларната филтрација (ГФР/GFR). Гломеруларната филтрација е брзината на проток на филтрирана течност низ бубрегот. Стапката на клиренс на креатинин (ККК/CCr или CrCl₂/) е волуменот на крвна плазма што е исчистен од креатинин по единица време и е корисна мерка за приближување на ГФР. Клиренсот на креатинин го надминува ГФР поради секрецијата на креатинин,[33] што може да се блокира со циметидин. И ГФР и CCr може точно да се пресметаат со компаративни мерења на супстанции во крвта и урината или да се проценат со формули користејќи само резултат од крвен тест (eГФР и eCCr). Резултатите од овие тестови се користат за проценка на екскреторната функција на бубрезите. Стадиумите на хронична бубрежна болест се базираат на категории на ГФР, како и албуминуријата и причината за бубрежна болест.[34]

Проценетиот ГФР (eГФР или eGFR) се препорачува од страна на упатствата за клиничка пракса и регулаторните агенции за рутинска евалуација на ГФР, додека измерениот ГФР (мГФР или mGFR) се препорачува како потврден тест кога е потребна попрецизна проценка.[35]

Дефиниција: Гломеруларната филтрациона рата (или гломеруларна филтрациона стапка) стапка)-(ГФР) е волуменот на течност филтрирана од бубрежните (бубрежните) гломеруларни капилари во Боумановата капсула по единица време.[36] Централен за физиолошкото одржување на ГФР е диференцијалниот базален тон на аферентните (влезни) и еферентните (излезни) артериоли (видете дијаграм). Со други зборови, стапката на филтрација зависи од разликата помеѓу повисокиот крвен притисок создаден со вазоконстрикција на аферентната артериола наспроти понискиот крвен притисок создаден со помала вазоконстрикција на еферентната артериола.

ГФР е еднаков на стапката на бубрежен клиренс кога која било растворена супстанца е слободно филтрирана и не се реапсорбира ниту се лачи од бубрезите. Затоа, мерената стапка е количината на супстанцијата во урината што потекнува од пресметан волумен на крв. Поврзувајќи го овој принцип со равенката подолу - за употребената супстанција, производот од концентрацијата на урина и протокот на урина е еднаков на масата на супстанцијата што се излачува во текот на времето додека е собрана урината.

Оваа маса е еднаква на масата филтрирана во гломерулот бидејќи ништо не се додава или отстранува во нефронот. Делењето на оваа маса со концентрацијата во плазмата го дава волуменот на плазмата од која масата мора да потекнува, а со тоа и волуменот на плазматската течност што влегла во Боумановата капсула во горенаведениот временски период. ГФР обично се евидентира во единици волумен по време, на пр., милилитри во минута (mL/min). Споредете со фракцијата на филтрација.

$$\text{ГФР} = \frac{\text{Концентрација урина} \times \text{Проток на урина}}{\text{Плазма концентрација}}$$

Постојат неколку различни техники што се користат за пресметување или проценка на стапката на гломеруларна филтрација (ГФР или Егфр-eGFR). Горенаведената формула се применува само за пресметка на ГФР кога е еднаква на стапката на клиренс.

1.2.1 Мерења на ГФР

Креатинин

Сепак, во клиничката пракса, клиренсот на креатинин или проценките на клиренсот на креатинин врз основа на нивото на серумски креатинин се користат за мерење на ГФР. Креатининот се произведува природно од телото (креатининот е производ на разградување на креатин фосфат, кој се наоѓа во мускулите). Тој слободно се филтрира од гломерулот, но исто така активно се лачи од перитубуларните капилари во многу мали количини, така што клиренсот на креатинин ја преценува вистинската ГФР за 10-20%. Оваа маргина на грешка е прифатлива, со оглед на леснотијата со која се мери клиренсот на креатинин.

За разлика од прецизните мерења на ГФР што вклучуваат постојани инфузии на инулин, креатининот е веќе во стабилна концентрација во крвта, па затоа мерењето на клиренсот

на креатинин е многу полесно. Сепак, проценките на креатининот на ГФР имаат свои ограничувања. Сите равенки за проценка зависат од предвидување на 24-часовната стапка на екскреција на креатинин, што е функција на мускулната маса што е доста варијабилна. Една од равенките, равенката на Cockcroft и Gault (видете подолу), не ја корегира расата. Со поголема мускулна маса, серумскиот креатинин ќе биде повисок за која било дадена стапка на клиренс.

Инулин

ГФР може да се одреди со инјектирање на инулин или синистирин, аналог на инулин, во крвотокот. Бидејќи и инулинот и синистиринот не се реапсорбираат ниту се лачат од бубрегот по гломеруларната филтрација, нивната стапка на екскреција е директно пропорционална на стапката на филтрација на вода и растворени супстанции низ гломеруларниот филтер. Нецелосното собирање урина е важен извор на грешка при мерењето на клиренсот на инулин.[37] Користењето на инулин за мерење на функцијата на бубрезите е „златен стандард“ за споредба со други средства за проценка на стапката на гломеруларна филтрација.[38]

Во 2018 година, француската агенција за фармаковигиланца ги повлече производите базирани на инулин и синистирин од пазарот откако некои пациенти доживеале реакции на преосетливост, вклучително и фатален исход.[39] Следствено, контрастните средства Јохексол и Јоталамат станаа попопуларни алтернативи за одредување на ГФР и се смета дека покажуваат доволна точност за одредување на ГФР.[40]

Радиоактивни трасери

ГФР може прецизно да се измери со употреба на радиоактивни супстанции, особено хром-51 и технециум-99m. Овие се блиску до идеалните својства на инулинот (подлежат само на гломеруларна филтрација), но можат да се измерат попрактично само со неколку примероци од урина или крв.[41] Мерењето на бубрежниот или плазматскиот клиренс на $^{51}\text{Cr-EDTA}$ е широко користено во Европа, но не е достапно во Соединетите Американски Држави, каде што може да се користи $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$.[42] Бубрежниот и плазматскиот клиренс на $^{51}\text{Cr-EDTA}$ се покажа како точен во споредба со златниот стандард, инулин.[43][44][38] Употребата на $^{51}\text{Cr-EDTA}$ се смета за референтна стандардна мерка во упатствата на Велика Британија.[45]

Цистатин Ц

Проблемите со креатининот (променлива мускулна маса, неодамнешно внесување месо (многу помалку зависи од исхраната отколку уреата) итн.) доведоа до евалуација на алтернативни агенци за проценка на ГФР. Еден од нив е цистатин Ц, се присутен протеин што го лачат повеќето клетки во телото (тој е инхибитор на цистеин протеазата).[46]

Цистатин Ц слободно се филтрира во гломерулот. По филтрацијата, цистатин Ц се реапсорбира и катаболизира од страна на тубуларните епителни клетки, при што само мали количини се излачуваат во урината. Затоа, нивоата на цистатин Ц се мерат во крвотокот, а не во урината.

Развиени се равенки што ја поврзуваат проценетата ГФР со нивоата на серумски цистатин Ц.[47] Неодамна, некои предложени равенки ги комбинираа полот, возраста, прилагодениот цистатин Ц и креатининот. Во 2022 година, Заедничката работна група на Националната фондација за бубрези и Американското здружение за нефрологија за преиспитување на вклучувањето на расата во дијагностицирањето на бубрежни заболувања препорача национални напори за олеснување на зголемената, рутинска и навремена употреба на цистатин Ц.

Тие забележаа дека цистатин Ц би бил корисен особено за потврдување на проценетиот ГФР кај возрасни кои се изложени на ризик од или имаат хронична бубрежна болест. Тие сугерираа дека комбинирањето на филтрациски маркери (креатинин и цистатин Ц) е попрецизно и би поддржало подобри клинички одлуки отколку секој маркер поединечно.[48]

1.2.2 Пресметување ГФР

Пресметка

Попрецизно, ГФР е брзината на проток на течност помеѓу гломеруларните капилари и Боумановата капсула:

$$Q = \frac{dV}{dt} = Kf \times (P_G - P_B - \Pi_G + \Pi_B) \quad [49][50]$$

Каде:

-Q е ГФР.

-Kf се нарекува константа на филтрација и се дефинира како производ од хидрауличната спроводливост и површината на гломеруларните капилари.

-PG е хидростатскиот притисок во гломеруларните капилари.

-PB е хидростатскиот притисок во Боуманова капсула.

-ПГ е колоиден осмотски притисок во гломеруларните капилари.

и

ПВ е колоиден осмотски притисок во Боуманова капсула.

Kf

Бидејќи оваа константа е мерка на хидрауличната спроводливост помножена со површината на капиларите, речиси е невозможно да се измери физички. Сепак, може да се одреди експериментално. Методите за одредување на GFR се наведени во горниот и долниот дел и од нашата равенка е јасно дека Kf може да се пресмета со делење на експерименталниот GFR со нето притисокот на филтрација:[49]

$$Kf = \frac{\text{ГФР}}{\text{Нето притисок на филтација}} = \frac{\text{ГФР}}{PG - PB - PG + PV}$$

PG

Хидростатскиот притисок во гломеруларните капилари се определува со разликата во притисокот помеѓу течноста што влегува директно од аферентната артериола и излегува низ еферентната артериола. Разликата во притисокот се пресметува приближно со производот од вкупниот отпор на соодветната артериола и протокот на крв низ неа:[50]

$$P_a - P_G = R_a \times Q_a$$

$$P_G - P_e = R_e \times Q_e$$

Каде што:

- P_a е притисокот во аферентните артериоли.
- P_G е хидростатскиот притисок во гломеруларните капилари.
- P_e е притисокот во еферентните артериоли.
- R_a е отпорот на аферентните артериоли.
- R_e е отпорот на еферентните артериоли.
- Q_a е аферентниот артериолски флукс.
- и,
- Q_e е еферентниот артериолски флукс.

P_B

Притисокот во Боуманова капсула и проксималниот канал може да се одреди со разликата помеѓу притисокот во Боуманова капсула и опаѓачкиот канал:[50]

$$P_B - P_d = R_d \times (Q_a - Q_e)$$

Каде што:

- P_d е притисокот во опаѓачкиот канал.
- и,
- R_d е отпорот на опаѓачкиот канал.

ПГ

Крвната плазма има добар број протеини во себе и тие вршат сила насочена навнатре наречена осмотски притисок врз водата во хипотонични раствори низ мембрана, т.е. во Боуманова капсула. Бидејќи плазматските протеини практично не се способни да избегаат од гломеруларните капилари, овој онкотски притисок е дефиниран, едноставно, со законот за идеален гас:[49][50]

$$\Pi G = RTc$$

Каде што:

-R е универзалната гасна константа

-T е температурата.

и, c-е концентрацијата во mol/L на плазматските протеини (запомнете дека растворените супстанции можат слободно да дифундираат низ гломеруларната капсула).

ПВ

Оваа вредност речиси секогаш се зема еднаква на нула бидејќи кај здрав нефрон, не треба да има протеини во Боумановата капсула.[49]

Фракцијата на клиренс и филтрација

Фракција на филтрација

Фракцијата на филтрација е количината на плазма што всушност се филтрира низ бубрегот. Ова може да се дефинира со помош на равенката:

$$FF = \frac{GFR}{RPF}$$

FF е фракцијата на филтрација

GFR е стапката на гломеруларна филтрација-ГФР

RPF е протокот на бубрежна плазма

Нормалниот човечки FF е 20%.

Ренален клиренс:

$$C_x = (U_x) \frac{V}{P_x}$$

C_x-е клиренсот на X (нормално во единици mL/min).

U_x-е концентрацијата на X во урината.

P_x-е концентрацијата на X во плазмата.

V-е брзината на протокот на урина.

Проценка на ГФР

Сепак, во клиничката пракса, клиренсот на креатинин или проценките на клиренсот на креатинин врз основа на нивото на серумски креатинин се користат за мерење на ГФР. Креатининот се произведува природно од телото (креатининот е производ на разградување на креатин фосфат, кој се наоѓа во мускулите).

Слободно се филтрира од гломерулот, но исто така активно се лачи од перитубуларните капилари во многу мали количини, така што клиренсот на креатинин ја преценува вистинската ГФР за 10-20%. Оваа маргина на грешка е прифатлива, со оглед на леснотијата со која се мери клиренсот на креатинин. За разлика од прецизните мерења на ГФР што вклучуваат постојани инфузии на инулин, креатининот е веќе во стабилна концентрација во крвта, па затоа мерењето на клиренсот на креатинин е многу помалку мачно. Сепак, проценките на креатинин за ГФР имаат свои ограничувања.

Сите равенки за проценка зависат од предвидување на 24-часовната стапка на екскреција на креатинин, што е функција на мускулната маса, што е доста варијабилно. Равенките Cockcroft -Gault и CKD-EPI 2021 (видете подолу) не се корегираат за расата. Со поголема мускулна маса, серумскиот креатинин ќе биде повисок за која било дадена стапка на клиренс.[51]

Честа грешка што се прави кога се гледа само серумскиот креатинин е неуспехот да се земе предвид мускулната маса. Од тука, постара жена со серумски креатинин од 1,4 mg/dL всушност може да има умерено тешка хронична бубрежна болест, додека млад мускулист

маж може да има нормално ниво на бубрежна функција на ова ниво на серумски креатинин. Равенките базирани на креатинин треба да се користат со претпазливост кај кахектични пациенти и пациенти со цироза. Тие често имаат многу мала мускулна маса и многу пониска стапка на екскреција на креатинин отколку што е предвидено со равенките подолу, така што циротичен пациент со серумски креатинин од 0,9 mg/dL може да има умерено тежок степен на хронична бубрежна болест.

Проценетиот ГФР(еGFR-еГФР) сега се препорачува од страна на упатствата за клиничка пракса и регулаторните агенции за рутинска евалуација на ГФР, додека измерениот ГФР (mGFR-мГФР) се препорачува како потврден тест кога е потребна попрецизна проценка.[35]

Креатинин клиренс CCr

Еден метод за одредување на ГФР од креатинин е собирање урина (обично 24 часа) за да се утврди количината на креатинин што е отстранета од крвта во даден временски интервал. Ако се отстранат 1440 mg за 24 часа, ова е еквивалентно на отстранување на 1 mg/min. Ако концентрацијата во крвта е 0,01 mg/mL (1 mg/dL), тогаш може да се каже дека 100 mL/min крв се „прочистуваат“ од креатинин, бидејќи, за да се добие 1 mg креатинин, 100 mL крв што содржи 0,01 mg/mL би требало да биде прочистена.

Клиренсот на креатинин (CCr) се пресметува од концентрацијата на креатинин во собраниот примерок од урина (UCr), брзината на проток на урина (Vdt) и концентрацијата во плазмата (PCr). Бидејќи производот од концентрацијата на урина и брзината на проток на урина дава брзина на екскреција на креатинин, што е брзина на отстранување од крвта, клиренсот на креатинин се пресметува како брзина на отстранување во минута (UCr×Vdt) поделена со концентрацијата на креатинин во плазмата. Ова најчесто се претставува математички како:

$$CCr = \frac{UCr \times V}{PCr}$$

Пример: Едно лице има концентрација на креатинин во плазмата од 0,01 mg/mL и за 1 час произведува 60 mL урина со концентрација на креатинин од 1,25 mg/mL.

$$CCr = \frac{1,25mg/mL \times \frac{60mL}{60min}}{0,01mg/mL} = \frac{1,25mg/mL \times 1mL/min}{0,01mg/mL} = \frac{1,25mg/min}{0,01mg/mL} = 1,25 \text{ mL/min}$$

Вообичаената постапка вклучува собирање урина во текот на 24 часа, од празен мочен меур едно утро до содржината на мочниот меур следниот ден, а потоа се прави споредбен тест на крвта. Брзината на протокот на урина сè уште се пресметува во минута, па оттука:

$$\text{CCr} = \frac{\text{UCr} \times 24\text{-часовен волумен}}{\text{PCr} \times 24 \times 60 \text{ min}}$$

За да се овозможи споредба на резултатите помеѓу луѓе со различни големини, CCr често се корегира за површината на телото (BSA) и се изразува во споредба со мажот со просечна големина како mL/min/1,73 m². Додека повеќето возрасни имаат BSA што се приближува до 1,7 m² (1,6 m² до 1,9 m²), кај екстремно дебели или слаби пациенти треба да се корегира CCr за нивната вистинска BSA.

$$\text{CCr-коригиран} = \frac{\text{CCr} \times \text{BSA}}{1,73}$$

BSA може да се пресмета врз основа на тежината и висината. Дваесет и четири часовното собирање урина за проценка на клиренсот на креатинин повеќе не е широко распространето, поради тешкотиите во обезбедувањето целосно собирање примероци. За да се процени адекватноста на целосното собирање, секогаш се пресметува количината на излачен креатинин во период од 24 часа. Оваа количина варира во зависност од мускулната маса и е поголема кај млади/стари лица и кај мажи/жени. Неочекувано ниска или висока стапка на екскреција на креатинин во рок од 24 часа го поништува тестот. Сепак, во случаи кога проценките за клиренсот на креатинин од серумскиот креатинин се несигурни, клиренсот на креатинин останува корисен тест. Овие случаи вклучуваат „проценка на GFR кај лица со варијации во внесот на храна (вегетаријанска исхрана, додатоци на креатинин) или мускулна маса (ампутација, неухранетост, губење на мускулите), бидејќи овие фактори не се земаат конкретно предвид во равенките за предвидување“.[52]

Формула на COCKROFT-GAULT

Често користен сурогатен маркер за проценка на клиренсот на креатинин е формулата на Cockcroft -Gault (CG), која пак ја проценува ГФР во mL/min:[53] Именувана е по

научниците, астмологот Donald William Cockcroft [де] (роден 1946) и нефрологот Henry Gault [де] (1925–2003), кои први ја објавија формулата во 1976 година, а таа користи мерења на серумскиот креатинин и тежината на пациентот за да го предвиди клиренсот на креатинин.[54][55]

Формулата, како што е првично објавена, е:

$$eCCr = \frac{(140 - \text{Возраст}) \times \text{Маса (во килограми)} \times [0.85 \text{ за Жени}]}{72 \times [\text{серум креатинин (во mg/dl)}]}$$

Оваа формула очекува тежината да се мери во килограми, а креатининот да се мери во mg/dL, како што е стандардно во САД. Добиената вредност се множи со константа од 0,85 ако пациентот е жена. Оваа формула е корисна бидејќи пресметките се едноставни и често може да се извршат без помош на калкулатор.

Кога серумскиот креатинин се мери во $\mu\text{mol/L}$:

$$eCCr = \frac{(140 - \text{Возраст}) \times \text{Маса (во килограми)} \times \text{константа}}{[\text{серум креатинин (во } \mu\text{mol/L)}]}$$

Каде што Константата е 1,23 за мажи и 1,04 за жени.

Една интересна карактеристика на равенката на Кокрофт и Голт е тоа што таа покажува колку е зависна проценката на CCr врз основа на возраста. Членот за возраст е (140 – возраст). Ова значи дека 20-годишно лице (140 – 20 = 120) ќе има двојно поголем клиренс на креатинин од 80-годишно лице (140 – 80 = 60) за исто ниво на серумски креатинин. Равенката C-G претпоставува дека жената ќе има 15% помал клиренс на креатинин од мажот при исто ниво на серумски креатинин.

Формула за модификација на исхраната кај бубрежни заболувања (MDRD)

Друга формула за пресметување на GFR е онаа развиена од Студиската група за модификација на исхраната кај бубрежни заболувања.[56] Повеќето лаборатории во

Австралија,[57] и Обединетото Кралство сега ја пресметуваат и ја пријавуваат проценетата GFR заедно со мерењата на креатинин и ова ја формира основата за дијагноза на хронична бубрежна болест.[58][59] Усвојувањето на автоматското пријавување на MDRD-eGFR е широко критикувано.[60][61][62]

Најчесто користената формула е „MDRD со 4 варијабли“, која ја проценува GFR користејќи четири варијабли: серумски креатинин, возраст, етничка припадност и пол.[63] Оригиналната MDRD користела шест варијабли, а дополнителните варијабли се нивоата на уреа азот и албумин во крвта.[56] Равенките се потврдени кај пациенти со хронична бубрежна болест; сепак, обете верзии ја потценуваат ГФР кај здрави пациенти со ГФР над 60 mL/min.[64][65] Равенките не се потврдени кај акутна бубрежна инсуфициенција.

За креатинин во $\mu\text{mol/L}$:

$\text{eGFR} = 32788 \times [\text{Серумски креатинин}]^{-1,154} \times \text{Возраст}^{-0,203} \times [1,212 \text{ ако е црна раса}] \times [0,742 \text{ за жени}]$

За креатинин во mg/dL:

$\text{eGFR} = 186 \times [\text{Серумски Креатинин}]^{-1,154} \times \text{Возраст}^{-0,203} \times [1,212 \text{ ако е црна раса}] \times [0,742 \text{ за жени}]$

Нивото на креатинин во $\mu\text{mol/L}$ може да се конвертира во mg/dL со делење со 88,4. Горенаведениот број 32788 е еднаков на $186 \times 88,41,154$.

Посложена верзија на равенката за MDRD, исто така, ги вклучува нивоата на серумски албумин и азот од уреа во крвта (BUN):

$\text{eGFR} = 170 \times [\text{Серумски креатинин}]^{-0,999} \times \text{Возраст}^{-0,176} \times [0,762 \text{ за жени}] \times [1,180 \text{ ако е црна раса}] \times \text{BUN}^{-0,170} \times \text{Албумин}^{+0,318}$

каде што концентрациите на креатинин и уреа во крвта се во mg/dL. Концентрацијата на албумин е во g/dL.

Овие MDRD равенки треба да се користат само ако лабораторијата HE ги калибрирала мерењата на серумскиот креатинин со масена спектрометрија со разредување на изотопи (IDMS). Кога се користи серумски креатинин калибриран со IDMS (што е околу 6% пониско), горенаведените равенки треба да се помножат со 175/186 или со 0,94086.[66]

Бидејќи овие формули не се прилагодуваат на големината на телото, резултатите се дадени во единици mL/min на 1,73 m², при што 1,73 m² е проценетата површина на телото на возрасен со маса од 63 kg и висина од 1,7 m.

Формула за CKD-EPI

Формулата за CKD-EPI (соработка за епидемиологија на хронични бубрежни заболувања) првпат беше објавена во мај 2009 година. Таа беше развиена во обид да се создаде формула попрецизна од формулата за MDRD, особено кога вистинскиот GFR е поголем од 60 mL/min на 1,73 m². Ова е формулата што моментално ја препорачува NICE во Велика Британија. [59]

Истражувачите здружија податоци од повеќе студии за да ја развијат и потврдат оваа нова равенка. Тие користеа 10 студии во кои учествуваа 8254 учесници, случајно користејќи 2/3 од множествата податоци за развој, а другата 1/3 за внатрешна валидација. Шеснаесет дополнителни студии, во кои учествуваа 3896 учесници, беа користени за надворешна валидација.

Равенката за хронична бубрежна болест (CKD-EPI) се покажа подобро од равенката MDRD (студија за модификација на исхраната кај бубрежни заболувања), особено при повисок ГФР, со помала пристрасност и поголема точност. Кога се разгледуваат податоците од Национално истражување за здравје и исхрана, медијаната проценета ГФР беше 94,5 mL/min на 1,73 m² наспроти 85,0 mL/min на 1,73 m², а преваленцата на хронична бубрежна болест беше 11,5% наспроти 13,1%.

И покрај нејзината целокупна супериорност во однос на равенката на MDRD, равенките на CKD-EPI покажаа слаби резултати кај одредени популации, вклучувајќи ги црните жени, постарите лица и дебелите, и беа помалку популарни меѓу клиницистите од проценката на MDRD.[67]

Равенката на CKD-EPI од 2009 година е:

$eGFR = 141 \times \min(SCr/k, 1)^a \times \max(SCr/k, 1)^{-1,209 \times 0,993 \text{Возраст} \times [1,018 \text{ за жени}] \times [1,159 \text{ ако е црна раса}]$

каде што SCr е серумски креатинин (mg/dL), k е 0,7 за жени и 0,9 за мажи, а е -0,329 за жени и -0,411 за мажи, min го означува минимумот од SCr/k или 1, а max го означува максимумот од SCr/k или 1.

Табела 2: Како посебни равенки за различни популации: За креатинин (IDMS калибриран) во mg/dL:

Basis of equation and sex	Serum creatinine	Equation for estimating GFR
CKD-EPI equation		
Female	≤0.7 mg/dl	$144 \times (SC \div 0.7)^{-0.329} \times 0.993^{Age} [\times 1.159 \text{ if black}]$
Female	>0.7 mg/dl	$144 \times (SC \div 0.7)^{-1.209} \times 0.993^{Age} [\times 1.159 \text{ if black}]$
Male	≤0.9 mg/dl	$141 \times (SC \div 0.9)^{-0.411} \times 0.993^{Age} [\times 1.159 \text{ if black}]$
Male	>0.9 mg/dl	$141 \times (SC \div 0.9)^{-1.209} \times 0.993^{Age} [\times 1.159 \text{ if black}]$
New equation		
Female	≤0.7 mg/dl	$140 \times (SC \div 0.7)^{-0.176} \times 0.993^{Age}$
Female	>0.7 mg/dl	$127 \times (SC \div 0.7)^{-0.616} \times 0.993^{Age}$
Male	≤0.9 mg/dl	$128 \times (SC \div 0.9)^{-0.015} \times 0.993^{Age}$
Male	>0.9 mg/dl	$119 \times (SC \div 0.9)^{-0.688} \times 0.993^{Age}$

Оваа формула е развиена од Леви и сор.[68]

Формулата за CKD-EPI од 2009 година беше предложена за подобрување на предвидувањето на кардиоваскуларниот ризик во однос на формулата на студијата MDRD кај популација на средна возраст.[69]

Формулата за CKD-EPI од 2021 година[70] не вклучува коефициент на раса.

Равенката за CKD-EPI за 2021 година е:

$$eGFR = 142 \times \min(SCr/k, 1)^a \times \max(SCr/k, 1)^{-1.209} \times 0.9938 \text{ Возраст} \times [1,012 \text{ за жени}]$$

каде SCr е серумски креатинин (mg/dL), k е 0,7 за жени и 0,9 за мажи, а е -0,241 за жени и -0,302 за мажи, мин- го означува минимумот од SCr/k или 1, а макс- го означува максимумот од SCr/k или 1.

Како посебни равенки за различни популации: За креатинин (IDMS калибриран) во mg/dL се дадени во табелата погоре.

Мајо квадратна формула

Друга алатка за проценка за пресметување на ГФР е Мајо квадратната формула. Оваа формула е развиена од Рул и сор.,[64] во обид подобро да се процени ГФР кај пациенти со зачувана функција на бубрезите. Добро е познато дека MDRD формулата има тенденција да ја потцени ГФР кај пациенти со зачувана функција на бубрезите.

Студиите во 2008 година покажаа дека квадратната равенка на клиниката Мајо умерено добро се споредува со радионуклидната ГФР, но има помала пристрасност и точност од равенката MDRD во клиничка средина.[71][72]

Равенката е:

$$eGFR = \exp(1,911 + 5,249 / [\text{Серумски креатинин}] - 2,114 / [\text{Серумски креатинин}]^2 - 0,00686 \times \text{Возраст} - [0,205 \text{ за жени}])$$

Ако серумскиот креатинин е < 0,8 mg/dL, користете 0,8 mg/dL за серум Креатинин.

Шварцова формула

Кај децата се користи Шварцовата формула.[74] Ова го користи серумскиот креатинин (mg/dL), висината на детето (cm) и константа за да се процени гломеруларната филтрација:

$$eGFR = \frac{k \times \text{Висина}}{\text{Серумски креатинин}}$$

Каде k е константа што зависи од мускулната маса, која сама по себе варира со возраста на детето:

Во првата година од животот, за предвремено родени бебиња $k=0,33$ [75] и за доносени бебиња $k=0,45$ [74] За доенчиња и деца на возраст од 1 до 12 години, $k=0,55$ [73]

Методот на избор на константата k е доведен во прашање како зависен од златниот стандард на бубрежната функција што се користи (т.е. клиренс на инулин, клиренс на креатинин, итн.) и исто така може да зависи од брзината на протокот на урина во времето на мерењето.[76]

Во 2009 година формулата беше ажурирана за да користи стандардизиран серумски креатинин (препорачан $k=0,413$) и беа изведени дополнителни формули што овозможуваат подобрена прецизност ако се мери серумскиот цистатин Ц покрај серумскиот креатинин.[77,78,79,80]

Напор за стандардизација на IDMS

Еден проблем со која било равенка за ГФР базирана на креатинин е тоа што методите што се користат за анализа на креатинин во крвта се разликуваат многу во нивната подложност на неспецифични хромогени, што предизвикува преценување на вредноста на креатинин. Особено, равенката MDRD е изведена со користење на мерења на серумски креатинин кои го имаа овој проблем. Програмата NKDEP во Соединетите Американски Држави се обиде да го реши овој проблем со обид да ги натера сите лаборатории да ги калибрираат своите мерења на креатинин според „златен стандард“, што во овој случај е масена спектрометрија со разредување на изотопи (IDMS). Кон крајот на 2009 година, не сите лаборатории во САД се префрлија на новиот систем. Постојат две форми на равенката MDRD што се достапни, во зависност од тоа дали креатининот е измерен со анализа калибрирана со IDMS.

Нормални опсези

Нормалниот опсег на ГФР, прилагоден според површината на телото, е 100–130 просечно 125 mL/min/1,73m² кај мажи и 90–120 mL/min/1,73m² кај жени помлади од 40 години. Кај децата, ГФР мерено со клиренс на инулин е 110 mL/min/1,73 m² до 2-годишна возраст кај двата пола, а потоа прогресивно се намалува. По 40-годишна возраст, ГФР прогресивно се намалува со возраста, за 0,4–1,2 mL/min годишно.

1.3 Хроничната бубрежна болест (ХББ)

Хроничната бубрежна болест (ХББ) е глобален здравствен товар со висока економска цена за здравствените системи. Сите фази на ХББ се поврзани со зголемен ризик од кардиоваскуларен морбидитет, предвремена смртност и/или намален квалитет на живот.

Во текот на тридеценискиот студиски период, глобалниот број на смртни случаи поврзани со хронична бубрежна болест (ХББ) се зголеми од 0,60 милиони (95% интервал на несигурност (UI): 0,57-0,63 милиони) во 1990 година на 1,43 милиони (95% UI: 1,31-1,52 милиони) во 2019 година[81]. Стапката на смртност стандардизирана според возраста од ХББ, меѓу сите причини, се зголеми од 15-то место во 1990 година на 10-то место во 2019

година[82]. На глобално ниво, тапката на смртност стандардизирана според возраста кај мажите беше повисок од оној кај жените. Смртните случаи поврзани со ХББ главно се случиле кај оние на возраст над 50 години. Меѓу факторите на ризик, метаболните фактори на ризик, особено систолниот крвен притисок, плазматската гликоза на гладно и индексот на телесна маса- body mass indeks(БМИ/ВМИ), беа главните придонесувачи за смртните случаи поврзани со ХББ.[83].

ХББ има висока глобална преваленца со конзистентна проценета глобална преваленца на ХББ меѓу 11 и 13% со мнозинска фаза.[84].

ХББ се дефинира како оштетување на бубрезите или стапка на гломеруларна филтрација (GFR) $<60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ за 3 месеци или повеќе, без оглед на причината[85-88]. Оштетувањето на бубрезите кај многу бубрежни заболувања може да се утврди со присуство на албуминурија, дефинирана како сооднос албумин-креатинин $>30 \text{ mg/g}$ во два од три примероци[84].

Националната бубрежна фондација, иницијатива за квалитет на исходот на бубрежни заболувања насоките ја стратифицираат ХББ од стадиум 1 што е на благиот крај на спектарот достадиумот 5 што означува бубрежна инсуфициенција или ГФР помалку од $15 \text{ mL/минута/1.73 m}^2$ телесна површинаобласт. Вообичаени причини за ХББ се покачен крвен притисок, дијабетес мелитус,хроничен гломерулонефритис, рено-васкуларни заболувања, хроничен пиелонефритис, полицистиченбубрежна болест (ПКД), дебелина, бенигна хипертрофија на простатата, интерстицијален нефритис,аналгетичка нефропатија, бубрежни камења и ретките вклучуваат миелом, амилоидоза,системски лупус еритроцитозус (СЛЕ), склеродермија, васкулитис, хемолитична уремична синдром (ХУС), нефрокалциноза, гихт, фабри-ова болест.

Хроничната бубрежна болест е прогресивна состојба која погодува $>10\%$ од општата популација ширум светот, која изнесува >800 милиони индивидуи. Хроничната бубрежна болест е позастапена кај постарите лица, жените и кај луѓето кои имаат дијабетес мелитус и хипертензија.[89,90].

Хроничната бубрежна болест се појави како една од водечките причини за смртност ширум светот и е една од малиот број незаразни болести кои покажаа зголемување на придружните смртни случаи во текот на изминатите 2 децени.[91].

Поради сиот овој зголемен ризик и рангирање на смртноста на светско ниво како и нејзината преваленца, економскиот товар на здравствениот систем, хроничната бубрежна болест е едно од покарактеристичните заболувања за кое е потребно да се најде ран предиктор кој ќе укажува за можен развој на истата.

1.4 Серумски креатинин

Креатининот (/kri'ætɪnɪn, -ni:n/; од старогрчкиот κρέας (kréas) „месо“) е производ на разградување на креатин фосфатот од мускулниот и протеинскиот метаболизам. Се ослободува со константна брзина од страна на телото (во зависност од мускулната маса).[92,93]

1.4.1 Биолошка важност на креатининот

Серумскиот креатинин (мерење на крвта) е важен индикатор за функцијата на бубрезите, бидејќи лесно е мерлив како нуспроизвод од мускулниот метаболизам кој се излачува непроменет преку бубрезите. Самиот креатинин се произведува преку биолошки систем кој вклучува креатин, фосфокреатин (исто така познат како креатин фосфат) и аденозин трифосфат (АТР, непосредно снабдување со енергија на телото).[94]

Креатинот се синтетизира првенствено во црниот дроб со метилација на гликоцијамин (гванидино ацетат, синтетизиран во бубрегот од аминокиселините аргинин и глицин) од S-аденозил метионин. Потоа се транспортира во крвта до други органи, мускули и мозокот, каде што се фосфорилира во фосфокреатин, соединение со висока енергија.[95] Конверзијата на креатин во фосфокреатин е катализирана од креатин киназа; спонтано формирање на креатинин се јавува за време на реакцијата.[96]

Креатининот се отстранува од крвта главно преку бубрезите, првенствено преку гломеруларна филтрација, но исто така и преку проксимална тубуларна секреција. Се јавува мала или никаква тубуларна реапсорпција на креатинин. Ако филтрацијата во бубрегот е дефицитарна, концентрациите на креатинин во крвта се зголемуваат. Затоа, концентрациите на креатинин во крвта и урината може да се користат за пресметување на клиренсот на креатинин (CrCl), кој приближно корелира со стапката на гломеруларна филтрација (ГФР). Концентрациите на креатинин во крвта може да се користат и самостојно за пресметување на проценетиот ГФР (eGFR).

ГФР е клинички важен за мерење на функцијата на бубрезите. Сепак, во случаи на тешка бубрежна дисфункција, стапката на CrCl ќе ја прецени ГФР, бидејќи хиперсекрецијата на креатинин од страна на проксималните бубрежни тубули ќе претставува поголем дел од вкупниот исчистен креатинин.[97] Кетокиселините, циметидинот и триметопримот го намалуваат тубуларното лачење на креатинин и затоа ја зголемуваат точноста на проценката на ГФР, особено кај тешка бубрежна дисфункција. (Во отсуство на секреција, креатининот се однесува како инулин.)[98,99]

Алтернативна проценка на функцијата на бубрезите може да се направи при толкување на концентрацијата на креатинин во крвната плазма заедно со онаа на уреата. Односот на азот од уреа во крвта кон креатинин може да укаже на други проблеми покрај оние кои се својствени за бубрегот; на пример, зголемената концентрација на уреа непропорционално на креатининот може да укаже на преренален проблем, како што е намалување на волуменот.

Спротивно на интуицијата, поддржувајќи го набљудувањето на поголемо производство на креатинин кај жените отколку кај мажите и ставајќи ги во прашање алгоритмите за ГФР кои не прават разлика според полот, жените имаат поголема синтеза на мускулни протеини и поголем метаболизам на мускулни протеини во текот на нивниот животен век.[100] Бидејќи HDL(high-density lipoprotein) го поддржува мускулниот анаболизам, повисокиот метаболизам на мускулните протеини го поврзува зголемениот креатин со генерално повисокиот серумски HDL кај жените во споредба со серумскиот HDL кај мажите и придобивките поврзани со HDL, како што се намалена инциденца на кардиоваскуларни компликации и намалена сериозност на COVID-19.[101-103]

1.4.2 Антибактериски потенцијал креатининот

Студиите сугерираат дека креатининот може да биде ефикасен во убивањето на бактерии од многу видови, и грам-позитивни и грам-негативни, како и на различни бактериски соеви отпорни на антибиотици.[104] Креатининот се чини дека не влијае на растот на габите и квасците; ова може да се користи за изолирање на побавно растечки габи, ослободени од нормалните бактериски популации пронајдени во повеќето примероци од животната средина. Механизмот со кој креатининот ги убива бактериите во моментот не е познат. Некои извештаи, исто така, сугерираат дека креатининот може да има имуносупресивни својства.[105,106]

1.4.3 Дијагностичка употреба на креатининот

Серумскиот креатинин е најчесто користениот индикатор (иако не е директна мерка) за бубрежната функција. Зголемениот креатинин не е секогаш знак за намалување на GFR.

Високата вредност на серумскиот креатинин може да се должи на зголемено производство на креатинин, кое не е поради намалена функција на бубрезите, или на намалена тубуларна секреција на креатинин. Зголемувањето на серумскиот креатинин може да се должи на зголемено внесување варено месо (кое содржи креатинин) или прекумерен внес на протеини и додатоци на креатин, земени за подобрување на атлетските перформанси. Интензивното вежбање може да го зголеми креатининот со зголемување на мускулното распаѓање.

Дехидратацијата, секундарно на воспалителен процес со треска, може да предизвика лажно зголемување на концентрациите на креатинин, кое не е поврзано со вистинско оштетување на бубрезите, како што во некои случаи е поврзано со холециститис. Неколку лекови и хромогени фактори можат да дадат промена во вредностите при испитувањето. Секрецијата на креатинин од страна на бубрежните тубули може да биде блокирана од некои лекови, повторно зголемувајќи го измерениот креатинин. [107]

1.4.4 Серумски креатинин

Дијагностичките студии за серумски креатинин се користат за да се утврди бубрежната функција.[93] Референтниот интервал е 45–109 $\mu\text{mol/L}$. [93] Мерењето на серумскиот креатинин е едноставно и е најчесто користен индикатор за бубрежна функција-златен стандард.[95] Зголемувањето на концентрацијата на креатинин во крвта е доцен маркер, кој се забележува само со изразено оштетување на функционалните нефрони. Затоа, тестот е несоодветен за откривање на заболување на бубрезите во рана фаза. Подобра проценка на функцијата на бубрезите се дава со пресметување на проценетата стапка на гломеруларна филтрација (eGFR-eГФР). eGFR може да се пресмета користејќи ја концентрацијата на серумски креатинин и некои или сите од следниве варијабли: пол, возраст и тежина, како што сугерира Американското здружение за дијабетес.[108] Лабораториски автоматски се пресметува eGFR кога е потребно да се пресмета истиот. Алгоритмите за проценка на ГФР од концентрацијата на креатинин и други параметри се дискутирани во статијата за бубрежна функција. За жал, равенката на студијата MDRD е развиена кај луѓе со хронична бубрежна болест, а нејзините главни ограничувања се непрецизност и систематското потценување на измерениот ГФР (пристрасност) при повисоки/нормални вредности.[109]

Загриженост од крајот на 2010 година се однесува на усвојувањето на нов аналитички метод и можниот ефект што тој може да го има во клиничката медицина. Повеќето клинички лаборатории сега ги усогласуваат своите мерења на креатинин со нов стандардизиран метод на масена спектрометрија со разредување на изотопи за мерење на серумскиот креатинин. Се чини дека оваа метода дава пониски вредности од постарите методи кога вредностите на серумскиот креатинин се релативно ниски. Овој метод би

резултирал со компаративно преценување на соодветниот пресметан ГФР кај некои пациенти со нормална бубрежна функција. Неколку лекови се дозираат дури и при нормална бубрежна функција користејќи ја таа изведена вредност на ГФР. Дозата, освен ако не се измени дополнително, може да биде поголема од посакуваната, што потенцијално предизвикува зголемена токсичност поврзана со лекот. За да се спротивстави на ефектот од промената на оваа метода, новите упатства на FDA предложија ограничување на дозите на карбоплатин, лек за хемотерапија, на одредени максимуми.[110]

Јапонска студија од 2009 година откри дека пониската концентрација на серумски креатинин е поврзана со зголемен ризик за развој на дијабетес тип 2 кај јапонските мажи.[111]

1.4.5 Креатинин во урината

Мажите произведуваат приближно 150 μmol до 200 μmol креатинин на килограм телесна тежина на 24 часа, додека жените произведуваат приближно 100 $\mu\text{mol/kg/24}$ часа до 150 $\mu\text{mol/kg/24}$ часа. Во нормални околности, целиот произведен креатинин се излачува во урината.

Концентрацијата на креатинин се проверува за време на стандардни тестови за дрога во урината. Очекуваната концентрација на креатинин укажува дека примерокот за тестирање е неразреден, додека ниските количини на креатинин во урината укажуваат или на манипулиран тест или на ниски почетни концентрации на креатинин во основата. Тест примероците што се сметаат за манипулирани поради низок креатинин не се тестираат, а тестот понекогаш се смета за неуспешен.

1.5 Цистатин Ц

Цистатин Ц или цистатин 3 (порано познат како гама трага, пост-гама-глобулин или невроендокрин основен полипептид),[112,113] протеин кодиран од генот CST3, главно се користи како биомаркер на функцијата на бубрезите. Неодамна, се проучува неговата улога во предвидувањето на новопоявени или влошени кардиоваскуларни заболувања. Исто така, се чини дека игра улога во мозочните нарушувања кои вклучуваат амилоид (специфичен вид на таложeње на протеини), како што е Алцхајмеровата болест. Кај луѓето, сите клетки со клеточно јадро кое ја содржи ДНК-та произведуваат цистатин Ц

како синцир од 120 аминокиселини. Се наоѓа во практично сите ткива и телесни течности. Тој е моќен инхибитор на лизозомалните протеинази (ензими од посебна поединица на клетката што ги разградуваат протеините) и веројатно еден од најважните екстрацелуларни инхибитори на цистеинските протеази (го спречува разградувањето на протеините надвор од клетката од страна на специфичен тип на ензими што ги разградуваат протеините). цистатин Ц припаѓа на семејството гени на цистатин тип 2.

1.5.1 Улогата во медицината на цистатин Ц

Гломеруларната филтрациона стапка (ГФР), маркер за здравјето на бубрезите, најпрецизно се мери со инјектирање соединенија како што се инулин, радиоизотопи како што се ^{51}Cr -EDTA, ^{125}I -јоталамат, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA или радиоконтрастни агенси како што е јохексол, но овие техники се комплицирани, скапи, одземаат многу време и имаат потенцијални несакани ефекти.[114,115] Креатининот е најшироко користениот биомаркер за функцијата на бубрезите. Тој е неточен во откривањето на благи бубрежни оштетувања, а нивоата може да варираат со мускулната маса, но не и со внесот на протеини. Нивоата на уреа може да се променат со внесот на протеини.[116] Формулите како што се формулата на Cockcroft и Gault и формулата MDRD (видете Бубрежна функција) се обидуваат да ги прилагодат овие варијабли.

Цистатин Ц има мала молекуларна тежина (приближно 13,3 килодалтони) и се отстранува од крвотокот со гломеруларна филтрација во бубрезите. Ако функцијата на бубрезите и стапката на гломеруларната филтрација се намалат, нивоата на цистатин Ц во крвта се зголемуваат. Студиите на пресек (врз основа на еден момент во времето) сугерираат дека серумските нивоа на цистатин Ц се попрецизен тест за функцијата на бубрезите (како што е претставено со стапката на гломеруларна филтрација, GFR) отколку нивоата на серумски креатинин.[115,117]

Лонгитудиналните студии (следејќи го цистатин Ц со текот на времето) покажуваат ветувачки резултати.[118,119,120] Повеќето студии откриваат дека нивоата на цистатин Ц се помалку зависни од возраста, полот, етничката припадност, исхраната и мускулната маса во споредба со креатининот,[121,122] и дека цистатин Ц е еднаков или супериорен во однос на другите достапни биомаркери кај различни популации на пациенти, вклучувајќи пациенти со дијабетес, срцеви заболувања, кај хронична бубрежна болест (ХББ) и по трансплантација на бубрег.[123] Се претпоставува дека цистатин Ц може да го предвиди ризикот од развој на ХББ, со што сигнализира состојба на „претклиничка“ дисфункција на бубрезите.[124] Дополнително, зголемувањето на серумскиот цистатин Ц поврзано со возраста е моќен предиктор за негативни здравствени исходи поврзани со возраста,

вклучувајќи смртност од сите причини, смрт од кардиоваскуларни заболувања, мултиморбидитет и опаѓање на физичката и когнитивната функција.[125] Во упатството на Националниот институт за здравствена и здравствена извонредност на Велика Британија за проценка и управување со хронична бубрежна болест (ХББ) кај возрасни се заклучува дека користењето на серумски цистатин Ц за проценка на ГФР е поспецифично за важни исходи од болеста отколку употребата на серумски креатинин и може да ја намали предозирањето кај пациенти со гранична дијагноза, намалувајќи ги непотребните прегледи, грижите на пациентите и целокупниот товар на ХББ кај популацијата.[126]

Студиите, исто така, го испитувале цистатин Ц како маркер на функцијата на бубрезите при прилагодување на дозите на лекови.[127,128]

Нивоата на цистатин Ц се менуваат кај пациенти со рак,[129,130,131] (дури и суптилна) дисфункција на тироидната жлезда[132,133,134] и терапија со глукокортикоиди во некои[27][28]-[135,136], но не во сите ситуации.[137,138]. Се чини дека нивоата се зголемени кај ХИВ инфекцијата, што може, но и не мора да ја одразува вистинската бубрежна дисфункција.[139,140,141] Улогата на цистатин Ц за следење на ГФР за време на бременоста останува контроверзна.[142,143] Како и креатининот, елиминацијата на цистатин Ц преку други патишта освен преку бубрезите се зголемува со влошување на GFR.[144]

Смрт и кардиоваскуларни заболувања

Дисфункцијата на бубрезите го зголемува ризикот од смрт и кардиоваскуларни заболувања.[145,146] Неколку студии покажаа дека зголемените нивоа на цистатин Ц се поврзани со ризикот од смрт, неколку видови кардиоваскуларни заболувања (вклучувајќи миокарден инфаркт, мозочен удар, срцева слабост, периферна артериска болест и метаболички синдром) и здраво стареење. Некои студии покажаа дека цистатин Ц е подобар во овој поглед од серумскиот креатинин или равенките на GFR базирани на креатинин.[147-158]

Бидејќи поврзаноста на цистатин Ц со долгорочните исходи се покажа посилна од она што може да се очекува за GFR, се претпоставува дека цистатин Ц може да биде поврзан и со смртноста на начин независен од функцијата на бубрезите.[159] Во согласност со неговите својства на генот за одржување на здравјето, се сугерира дека цистатин Ц може да биде под влијание на базалната метаболичка стапка.[160]

Предложен синдром на смалени пори

Гломеруларните коефициенти на просејување за плазма протеини од 10–30 kDa во човечкиот бубрег се релативно високи со коефициенти помеѓу 0,9 и 0,07. [161] Овие релативно високи коефициенти на просејување, во комбинација со високото производство на ултрафилтрат кај здрави луѓе, значат дека протеините помали или еднакви на 30 kDa во плазмата нормално се чистат главно преку бубрезите и најмалку 85% од клиренсот на цистатин Ц се јавува во бубрегот. [162] Ако порите на гломеруларната мембрана се намалат, филтрацијата на поголемите молекули, на пр. цистатин Ц, ќе се намали, додека филтрацијата на малите молекули, како вода и креатинин, ќе биде помалку засегната. Во овој случај, проценките на GFR, eGFR, базирани на цистатин Ц, ќе бидат пониски од проценките на eGFR базирани на креатинин, така што хипотетизираната состојба, наречена синдром на смалени пори, се идентификува со низок сооднос eGFR цистатин Ц/eGFR креатинин. [163] Овој синдром е поврзан со многу силно зголемување на смртноста. [164]

Невролошки нарушувања

Мутациите во генот цистатин 3 се одговорни за исландскиот тип на наследна церебрална амилоидна ангиопатија, состојба која предиспонира за интрацеребрална хеморагија, мозочен удар и деменција.[165,166] Состојбата се наследува на доминантен начин. Мономерниот цистатин Ц формира димери и олигомери со замена на домени[167] и структурите и на димерите[168] и на олигомерите[169] се утврдени.

Бидејќи цистатин 3 исто така се врзува за амилоид β и ја намалува неговата агрегација и таложење, тој е потенцијална цел кај Алцхајмеровата болест.[170,171] Иако не сите студии го потврдија ова, целокупните докази се во прилог на улогата на CST3 како ген за подложност на Алцхајмерова болест.[172] Пријавено е дека нивоата на цистатин Ц се повисоки кај лица со Алцхајмерова болест.[173]

Улогата на цистатин Ц кај мултиплекс склероза и други демиелинизирачки болести (карактеризирани со губење на миелинската нервна обвивка) останува контроверзна.[174]

Други улоги

Нивото на цистатин Ц е намалено кај атеросклеротични (т.н. „стврднување-губење на еластичноста“ на артериите) и аневризмални (сакуларни испакнати) лезии на аортата.[175 - 178] Генетските и прогностичките студии, исто така, укажуваат на улога на Цистатин Ц.[179 - 182] Се смета дека распаѓањето на делови од сидот на крвниот сад во овие состојби е резултат на нерамнотежа помеѓу протеиназите (цистеински протеази и матрикс металопроотеинази, зголемени) и нивните инхибитори (како што е Цистатин Ц, намален).

Цистатин Ц е исто така испитан како прогностички маркер кај неколку форми на рак.[183,184]Неговата улога во прееклампијата останува да се потврди.[185 - 188]

1.5.2 Лабораториско мерење на цистатин Ц

Цистатин Ц може да се мери во примерок од серум со користење на имунотестови како што се нефелометрија или турбидиметрија со честички.[189] Тоа е поскап тест од серумскиот креатинин, кој може да се мери со Јафеова реакција[190 - 192]

Нивоата на креатинин се зголемуваат до пубертетот и оттогаш се разликуваат во зависност од полот, што ја прави нивната интерпретација проблематична за педијатриските пациенти.[193-198]

1.5.3 Молекуларна биологија

Супер семејството цистатин опфаќа протеини кои содржат повеќе секвенци слични на цистатин. Некои од членовите се активни инхибитори на цистеинска протеаза, додека други ја изгубиле или можеби никогаш не ја стекнале оваа инхибиторна активност. Во суперсемејството постојат три инхибиторни семејства, вклучувајќи ги цистатините тип 1 (стефини), цистатините тип 2 и кининогените. Протеините на цистатин тип 2 се класа на инхибитори на цистеинска протеиназа кои се наоѓаат во различни човечки течности и секрети, каде што се чини дека обезбедуваат заштитни функции. Локусот на цистатин на краткиот крак на хромозомот 20 содржи поголем дел од гените и псевдогените на цистатин тип 2.

Генот CST3 се наоѓа во локусот на цистатин и се состои од 3 егзони (кодирачки региони, за разлика од интрони, некодирачки региони во рамките на еден ген), кои опфаќаат 4,3 килобазни парови. Тој го кодира најзастапениот екстрацелуларен инхибитор на цистеинска протеаза. Се наоѓа во високи концентрации во биолошките течности и се експресира во практично сите органи на телото (CST3 е ген за одржување на здравјето). Највисоките нивоа се наоѓаат во спермата, проследено со мајчиното млеко, солзите и плунката. Хидрофобната водечка секвенца укажува дека протеинот нормално се лачи. Постојат три полиморфизми во промоторскиот регион на генот, што резултира со две вообичаени варијанти.[199] Неколку полиморфизми на единечни нуклеотиди се поврзани со променети нивоа на Цистатин Ц.[200]

Цистатин Ц е негликозилиран, основен протеин (изоелектрична точка на рН 9,3). Кристалната структура на цистатин Ц се карактеризира со кратка алфа спирала и долга алфа спирала која лежи преку голема антипаралелна, петверижна бета плоча. Како и

другите Цистатини од тип 2, тој има две дисулфидни врски. Околу 50% од молекулите носат хидроксилиран пролин. Цистатин Ц формира димери (молекуларни парови) со размена на поддомени; во спарена состојба, секоја половина е составена од долгата алфа спирала и една бета нишка на едниот партнер и четири бета нишки на другиот партнер.[201]

1.5.4 Историја на Цистатин Ц

Цистатин Ц првпат беше опишан како „гама-трага“ во 1961 година како протеин во трага заедно со други (како што е бета-трагата) во цереброспиналната течност и во урината кај луѓе со бубрежна инсуфициенција.[202] Груб и Лефберг први ја објавија неговата аминокиселинска секвенца.[202] Тие забележаа дека е зголемена кај пациенти со напредна бубрежна инсуфициенција.[203] Првпат беше предложен како мерка за стапката на гломеруларна филтрација од Груб и неговите соработници во 1985 година.[204,205]

Употребата на серумски креатинин и цистатин Ц беше пронајдена како многу ефикасна во прецизното одразување на GFR во студија објавена во бројот од 5 јули 2012 година на New England Journal of Medicine.[205]

2.0 МОТИВ ЗА ОБРАБОТКА НА СТУДИЈАТА

- ▶ Одредувањето на гломеруларната филтрациона рата базирана на цистатин Ц (ГФР-ц) овозможува одредување на ГФР која не зависи од возраста и мускулната маса на испитаникот споредено со гломеруларната филтрациона рата базирана на серумскиот креатинин (ГФР-к).
- ▶ Рана детекција на ризикот за развој на ХББ кај пациентите со хипертензија, дијабет, и обезност.

3.0 ЦЕЛИ НА СТУДИЈАТА

1. Примарна цел:

- ▶ Одредување на серумскиот цистатин Ц и ГФР-цистатин Ц кај пациентите со хипертензија, дијабет,и обезност и неговата улога во раното откривање на ризикот од развој на хронична бубрежна болест.

2. Секундарна цел:

- ▶ Да се спореди ГФР на база на цистатин Ц, ГФР на база на серумски креатинин и ГФР на база на серумски креатинин и цистатин Ц (СКД-ери-креатинин, СКД-ери-цистатин Ц и СКД-ери -креатинин/цистатин Ц) кај пациентите со хипертензија, дијабет, обезност и контролните здрави пациенти.

4.0 МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

4.1 Дизајн на студија: проспективна, кохортна, клиничка студија

- ▶ Во студија беа вклучени повеќе од 150 испитаници поделени во 4 групи:
- ▶ група 1 : испитаници со есенцијална артериска хипертензија
- ▶ група 2: испитаници со дијабетес мелитус
- ▶ група 3: испитаници со обезност
- ▶ контролна група: здрави возрасни испитаници без хипертензија, дијабетес мелитус и/или обезност
- ▶ Секоја група беше составена од минимум 30 испитаници
- ▶ Секој испитаник беше вклучен во студијата после потпишувањето на информативната согласност за учество во студијата

4.2 Инклузиони и Ексклузиони критериуми

Инклузиони критериуми за групата 1 со артериска хипертензија:

- ▶ возраст од 18 до 60 години
- ▶ со предходно дијагностицирана есенцијална артериска хипертензија на секундарно и/или терциерно здравствено ниво
- ▶ отсуство на ХББ* (ГФР>60mL/min/1,73m² без наод на албуминурија (<30мг/Л) и/или без наод за други параметри асоцирани со бубрежно оштетување кое е присутно во период ≥3 месеци)

Инклузиони критериуми за група 2 со дијабетес мелитус:

- ▶ возраст од 18 до 60 години
- ▶ со предходно дијагностициран дијабетес мелитус тип 2 на секундарно и/или терциерно здравствено ниво
- ▶ отсуство на ХББ* (ГФР>60mL/min/1,73m² без наод на албуминурија (<30мг/Л) и/или без наод за други параметри асоцирани со бубрежно оштетување кое е присутно во период ≥3 месеци)

Инклузиони критериуми за групата 3 со обезност:

- ▶ возраст од 18 до 60 години
- ▶ со предходно дијагностицирана обезност (БМИ над 30 kg/m²) на секундарно и/или терциерно здравствено ниво
- ▶ отсуство на ХББ* (ГФР>60mL/min/1,73m² без наод на албуминурија (<30мг/Л) и/или без наод за други параметри асоцирани со бубрежно оштетување кое е присутно во период ≥3 месеци)

Инклузиони критериуми за групата 4 на контролни здрави пациенти:

- ▶ возраст од 18 до 60 години
- ▶ без артериска хипертензија, дијабетес мелитус и обезност

- ▶ отсуство на ХББ* (ГФР>60mL/min/1,73m² без наод на албуминурија (<30мг/Л) и/или без наод за други параметри асоцирани со бубрежно оштетување кое е присутно во период ≥3 месеци)

*Дефиниција според КИДГО 2024

Ексклузиони критериуми:

- ▶ возраст > 60год.
 - ▶ акутна бубрежна болест,
 - ▶ акутно бубрежно оштетување,
 - ▶ хронична бубрежна болест,
 - ▶ со заболување на тироидната жлезда (тироидните хормони интерферираат со анализата на цистатин Ц),
 - ▶ терапија со кортикостероиди (кортикостероидите влијаат на нивото на цистатин Ц)
- ▶ **Сите испитаници беа иследувани во две точки, на почетокот на студијата и после 1 година.**

- ▶ **Кај секој испитаник се одредуваше:**

1. телесна тежина и висина, за да се пресмета индексот на телесна маса (БМИ) според формулата: тежината во килограм (Kg) поделена со висината во квадратен метар (kg/m²),
2. вредноста на крвниот притисок и пулс,
3. лабораториски анализи на крв (крвна слика, гликемија, HbA1c% уреа, креатинин, мочна киселина, електролити, протеински статус, липиден статус)
4. серумското ниво на цистатин Ц,

5. лабораториска анализа на урина со квалитатитивно одредување на протеини и односот на албумин/креатинин,

6. вредноста на ГФР базирана на креатинин, цистатин Ц и креатинин-цистатин Ц според формулите:

1. CKD-EPI – цистатин Ц

CKD-EPI Equation for Estimating GFR on the Natural Scale Expressed for Specified Sex, Standardized Serum Creatinine and Standardized Serum Cystatin C (From New Eng J Med 2021)

Sex	Serum Creatinine (mg/dL)	Equation
Female	≤ 0.7	$GFR = 142 \times (Scr/0.7)^{-0.241} \times 0.9938^{Age} \times 1.012$
Female	> 0.7	$GFR = 142 \times (Scr/0.7)^{-1.200} \times 0.9938^{Age} \times 1.012$
Male	≤ 0.9	$GFR = 142 \times (Scr/0.9)^{-0.302} \times 0.9938^{Age}$
Male	> 0.9	$GFR = 142 \times (Scr/0.9)^{-1.200} \times 0.9938^{Age}$

2. CKD-EPI – Креатинин

CKD-EPI Equation for Estimating GFR on the Natural Scale Expressed for Specified Sex, Standardized Serum Creatinine and Standardized Serum Cystatin C (From New Eng J Med 2021)

Sex	Serum Creatinine (mg/dL)	Equation
Female	≤ 0.7	$GFR = 142 \times (Scr/0.7)^{-0.241} \times 0.9938^{Age} \times 1.012$
Female	> 0.7	$GFR = 142 \times (Scr/0.7)^{-1.200} \times 0.9938^{Age} \times 1.012$
Male	≤ 0.9	$GFR = 142 \times (Scr/0.9)^{-0.302} \times 0.9938^{Age}$
Male	> 0.9	$GFR = 142 \times (Scr/0.9)^{-1.200} \times 0.9938^{Age}$

3. CKD-EPI- креатинин и цистатин Ц

CKD-EPI Equation for Estimating GFR on the Natural Scale Expressed for Specified Sex, Standardized Serum Creatinine and Standardized Serum Cystatin C (From New Eng J Med 2021)

Sex	Serum Creatinine (mg/dL)	Serum Cystatin C (mg/L)	Equation
Female	≤0.7	≤0.8	$GFR = 135 \times (Scr/0.7)^{-0.219} \times (Scys/0.8)^{-0.323} \times 0.9961^{Age} \times 0.963$
Female	≤0.7	>0.8	$GFR = 135 \times (Scr/0.7)^{-0.219} \times (Scys/0.8)^{-0.778} \times 0.9961^{Age} \times 0.963$
Female	>0.7	≤0.8	$GFR = 135 \times (Scr/0.7)^{-0.544} \times (Scys/0.8)^{-0.323} \times 0.9961^{Age} \times 0.963$
Female	>0.7	>0.8	$GFR = 135 \times (Scr/0.7)^{-0.544} \times (Scys/0.8)^{-0.778} \times 0.9961^{Age} \times 0.963$
Male	≤0.9	≤0.8	$GFR = 135 \times (Scr/0.9)^{-0.144} \times (Scys/0.8)^{-0.323} \times 0.9961^{Age}$
Male	≤0.9	>0.8	$GFR = 135 \times (Scr/0.9)^{-0.144} \times (Scys/0.8)^{-0.778} \times 0.9961^{Age}$
Male	>0.9	≤0.8	$GFR = 135 \times (Scr/0.9)^{-0.544} \times (Scys/0.8)^{-0.323} \times 0.9961^{Age}$
Male	>0.9	>0.8	$GFR = 135 \times (Scr/0.9)^{-0.544} \times (Scys/0.8)^{-0.778} \times 0.9961^{Age}$

- Лабораториски анализи на крв и урина на испитаниците вклучени во студијата се анализираа во ЈЗУ Клиничка Биохемија во Скопје.

5.0 ПРОТОКОЛ

Се изведуваше кај секој испитаник кој ќе пристапеше на преглед, пред се со потпишана писмена согласност, потоа потребните испитувања беа следени во две точки и тоа на почеток на студијата како прва точка и по 1 година како втора точка. Параметрите кои се одредуваа се следниве параметри:

1. Телесна тежина и висина, за да се пресмета индексот на телесна маса (БМИ) според формулата: тежината во килограм (Kg) поделена со висината во квадратен метар (kg/m^2), Висината и тежината на секој учесник беше измерена со помош на вага со прикачена висина (сека). Вагата за мерење беше калибрирана со користење на позната тежина-грами, килограми. За секое мерење, вагата се враќаше на вредност нула. При што беат земени две отчитувања и просекот беше пресметан. Учесниците добиваа инструкции да носат лесна облека, да ги извадат чевлите, капа (доколку има), пред да се качат на вагата. Телесната тежина беше пресметувана со учесникот кој ќе стоеше исправено на вагата, главата исправена и потпирајќи се на мерачот. Висината се мереше со помош на стадиометар калибриран со позната должина (милиметри, сантиметри, метри). Мерењата се направени во точката што одговара на круната на главата.

2. Вредноста на крвниот притисок и пулс, истата е пресметувана со електронски апарат за притисок во mm/Hg кој покажува веднаш измерен крвен притисок и пулс(пулсот се мери во удари/min). При што беа земени 2 отчитувања и е земен просек на вредноста за параметрите.

3. На гладно се зема венска крв 2 епрувети по 5мл (една епрувета ЕДТА со хепарин за HbA1c% и ККС и друга епрувета за останатите анализи без хепарин) и се испитуваа: лабораториски анализи на крв [крвна слика (РБЦ- $10 \times 12 / \text{Л}$, ХГБ-g/L, Леукоцити- $10 \times 9 / \text{Л}$, Тромбоцити- $10 \times 9 / \text{Л}$, МЦВ-fL, лимфоцити-%) гликемија-mmol/L, уреа mmol/L, креатинин- mmol/L, мочна киселина- mmol/L, електролити (натриум, калиум и калциум- mmol/L, протеински статус(вк протеини и албумини-g/L), липиден статус(Вк холестерол, триглицериди, ЛДЛ холестерол, ХДЛ-холестерол, за сите во мерна единица mmol/L],

4. Серумското ниво на цистатин Ц-mg/L,

5. Лабораториска анализа на урина со квалитативно одредување на протеини и односот на албумин/креатинин,

6. Вредноста на ГФР-mL/min/ 1.73m^2 базирана на лабораториските параметри според формулите на за СКД-ЕПІ серумски креатинин, СКД-ЕПІ серумски цистатин Ц и СКД-ЕПІ креатинин-систатин Ц,.

Според добиените резултати од сите параметри се изработи статистичка анализа и графички приказ.

6.0 СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА

- ▶ Статистичка анализа е направена со помош на најновата верзија на SPSS програмата.
- ▶ Параметарските варијабли беа преставени како средна вредност $\pm$ стандардна девијација ($X \pm SD$).
- ▶ Параметарските варијабли помеѓу групите на испитаници беа споредувани со ANOVA тестот. Корелацијата помеѓу параметарските варијабли се испитуваше со тестот на Person's correlation coefficient. Непараметарските варијабли помеѓу групите на испитаници беа споредувани со Chi-squared тестот (X^2 test).
- ▶ Вредноста на $p < 0.05$ ќе се смета за статистички значајна.

7.0 РЕЗУЛТАТИ

Во студијата партиципираа испитаници со хипертензија, обезност, дијабетес мелитус и здрави иапитаници како контролна група без хипертензија, дијабетес мелитус и обезност.

ХИПЕРТЕНЗИЈА

Половата структура на пациентите со хипертензија ја сочинуваа 25 (56.82%) пациенти од женски пол и 19 (43.18%) машки пациенти.

Просечната возраст на пациентите со хипертензија во 2024 година беше 52.8 ± 6.5 години, пациентите во 2025 година беа со просечна возраст од 53.6 ± 6.4 години.

Табела 3. Карактеристики на пациентите со ХТА

Хипертензија			
Варијабла		статички параметри	
пол n (%)		Жени	25 (56.82)
		Маж	19 (43.18)
возраст (години)	2024	mean $\pm$ SD	52.8 ± 6.5
		min – max	41 – 64
	2025	mean $\pm$ SD	53.6 ± 6.4
		min – max	42 – 65

Серумскиот креатинин кај пациентите со хипертензија во 2024 година седвижеше во ранг 60-108 $\mu\text{mol/L}$, со просечна вредност од $76.50 \pm 9.1 \mu\text{mol/L}$ и медијана од 76.5 $\mu\text{mol/L}$ (70 – 81); во 2025 година креатининот во серум просечно изнесуваше $74.98 \pm 8.0 \mu\text{mol/L}$, со минимални и максимални вредности од 64 и 100 $\mu\text{mol/L}$, и медијана од 74 $\mu\text{mol/L}$ (69 – 79).

Цистатин Ц во серум во 2024 година имаше вредности во ранг 0.66-1.64 mg/L, просечно изнесуваше $1.059 \pm 0.2 \text{ mg/L}$, и медијана од 1.02 mg/L (0.9 – 1.1); во 2025 година серумскиот цистатин Ц се движеше во ранг 0.64-1.55 mg/L, со просечна вредност од $1.029 \pm 0.2 \text{ mg/L}$, и медијана од 1.015 mg/L (0.89 – 1.1).

Табела3. Серумски креатинин и цистатин Ц кај пациенти со ХТА

Хипертензија				
Варијабла	година	статички параметри		
		mean $\pm$ SD	min – max	median (IQR)
sKr(μ mol/L)	2024	76.50 $\pm$ 9.1	60 – 108	76.5 (70 – 81)
	2025	74.98 $\pm$ 8.0	64 – 100	74 (69 – 79)
sCc(mg/L)	2024	1.059 $\pm$ 0.2	0.66 – 1.64	1.02 (0.9 – 1.1)
	2025	1.029 $\pm$ 0.2	0.64 – 1.55	1.015 (0.89 – 1.1)

Во табела прикажана е дистрибуцијата на пациентите со хипертензија во однос на ГФР пресметана врз база на серумски креатинин (СКД-ЕП-креатинин), серумски цистатин Ц (СКД-ЕП-цистатин Ц) и нивна комбинација (СКД-ЕП -креатинин/цистатин Ц) во двете анализирани години.

Табела4.Стадиуми на СКД-ЕП-креатинин, СКД-ЕП-цистатин Ц и СКД-ЕП-креатинин/цистатин Ц кај пациенти со ХТА

Хипертензија		
Варијабла		n (%)
СКД-ЕП-К-2024	1	32 (72.73)
	2	12 (27.27)
СКД-ЕП-С-2024	1	8 (18.18)
	2	30 (68.18)
	3a	1 (2.27)
	3b	5 (11.36)
СКД-ЕП-заедничка-2024	1	10 (22.73)
	2	31 (70.45)
	3a	3 (6.82)
СКД-ЕП-К-2025	1	31 (70.45)
	2	13 (29.55)
СКД-ЕП-С-2025	1	9 (20.45)
	2	29 (65.91)
	3a	3 (6.82)
	3b	3 (6.82)
СКД-ЕП-заедничка-2025	1	12 (27.27)
	2	28 (63.64)
	3a	3 (6.82)
	missing	1 (2.27)

Во групата пациенти со хипертензија, од 31 пациенти со стадиум 1 според равенката СКД-ЕП-К, 8 пациенти се во стадиум 1 според равенката СКД-ЕП-С, останатите 23 пациенти се во стадиум 2 и 3a, соодветно.

Од 13 пациенти со стадиум 2 според равенката CKD-EPI-K, 9 пациенти се во стадиум 2 според равенката CKD-EPI-C, 1 пациент е во стадиум 1 и 3 пациенти се во стадиум 3б.

Постои статистичка сигнификантна разлика во стадиумите на овие испитаници пресметани според равенките CKD-EPI-K и CKD-EPI-C ($p=0.000019$)

Табела 5. Дистрибуција на стадиумите на CKD-EPI-K и CKD-EPI-C кај пациентите со ХТА

Хипертензија					
CKD-EPI-K-2025	CKD-EPI-C-2025				Вкупно
	1	2	3a	3б	
1	8	20	3	0	31
2	1	9	0	3	13
вкупно	9	29	3	3	44

Wilcoxon Matched Pairs Test $Z=4.3$ *** $p=0.000019$

Во групата пациенти со хипертензија, од 30 пациенти со стадиум 1 според равенката CKD-EPI -K, 9 пациенти се во стадиум 1 според равенката CKD-EPI -заедничка, останатите 21 пациенти се во стадиум 2.

Од 13 пациенти со стадиум 2 според равенката CKD-EPI -K, 7 пациенти се во стадиум 2 според равенката CKD-EPI -заедничка, 3 пациентисе во стадиум 1 и 3 во стадиум 3а.

Постои статистичка сигнификантна разлика во стадиумите на овие испитаници пресметани според равенките CKD-EPI -K и CKD-EPI -заедничка ($p=0.000273$)

Табела 6. Дистрибуција на стадиумите на CKD-EPI -K и CKD-EPI -заедничка кај пациентите со ХТА

Хипертензија				
CKD-EPI -K-2025	CKDепi-заедничка-2025			Вкупно
	1	2	3a	
1	9	21	0	30
2	3	7	3	13
Вкупно	12	28	3	43

Wilcoxon Matched Pairs Test $Z=3.64$ *** $p=0.000273$

Во групата пациенти со хипертензија, сите 9 пациенти со стадиум 1 според равенката CKD-EPI -C се со истиот стадиум и според равенката CKD-EPI -заедничка.

Од 28 пациенти со стадиум 2 според равенката CKD-EPI i-C, 25 пациенти се во стадиум 2 според равенката CKD-EPI -заедничка, 3 пациенти се во стадиум 1.

Сите 3 пациенти со стадиум 3а според равенката CKD-EPI -C се со стадиум 2 според равенката CKD-EPI -заедничка, и сите 3 пациенти со стадиум 3б според равенката CKD-EPI -C се со стадиум 3а според равенката CKD-EPI -заедничка.

Постои статистичка сигнификантна разлика во стадиумите на овие испитаници пресметани според равенките CKD-EPI -C и CKD-EPI -заедничка ($p=0.0077$).

Табела 7. Дистрибуција на стадиумите на CKD-EPI -C и CKD-EPI -заедничка кај пациентите со ХТА

Хипертензија				
CKD-EPI -C-2025	CKD-EPI -заедничка-2025			Вкупно
	1	2	3а	
1	9	0	0	9
2	3	25	0	28
3а	0	3	0	3
3б	0	0	3	3
Вкупно	0	28	3	43

Wilcoxon Matched Pairs Test $Z=2.66^{***}p=0.0077$

Испитуваната корелација помеѓу серумскиот креатинин и цистатин Ц во групата со хипертензија не беше сигнификантна во двете анализирани години ($p=0.4$ и $p=0.223$, соодветно).

Табела 8. Корелација меѓу серумски креатинин и цистатин Ц кај пациенти со ХТА

хипертензија – корелации			
	SpearmanR	t(N-2)	p-value
sKr-2024 & sCc-2024	0.1287	0.8412	0.4
sKr-2025 & sCc-2025	0.1875	1.2370	0.223

Вредностите на серумскиот креатинин сигнификантно се разликуваа во зависност од полот на пациентите со хипертензија во 2024 и 2025 година ($p=0.000415$, $p=0.0016$;

соодветно); Мажите имаа сигнификантно повисоки вредности на креатинин во серум споредено со жените.

Просечните вредности на креатинин во 2024 година беа $72.32 \pm 5.4 \mu\text{mol/L}$ кај жените и $82.0 \pm 10.0 \mu\text{mol/L}$ кај мажите, во 2024 година; $71.68 \pm 4.9 \mu\text{mol/L}$ кај жените и $79.32 \pm 9.3 \mu\text{mol/L}$ кај мажите, во 2025 година.

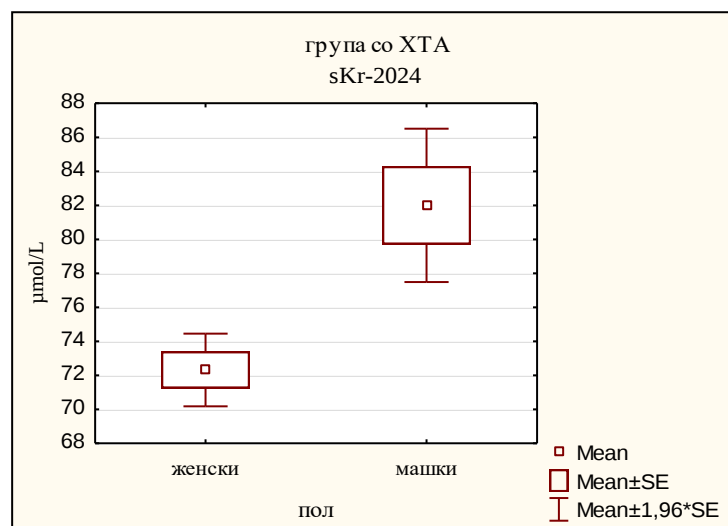
Медијаната на серумскиот креатинин изнесуваше $70 \mu\text{mol/L}$ (IQR 69 – 77) кај жените и $81 \mu\text{mol/L}$ (IQR 77 – 86) кај мажите, во 2024 година; $71 \mu\text{mol/L}$ (IQR 68 – 77) кај жените и $79 \mu\text{mol/L}$ (IQR 74 – 83) кај мажите, во 2025 година.

Табела9. Серумски креатинин во зависност од полот на пациентите со ХТА

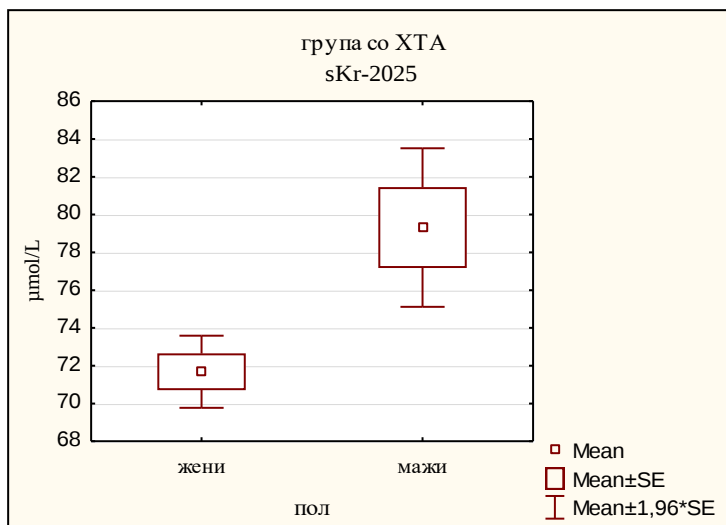
Хипертензија					
sKr ($\mu\text{mol/L}$)	Пол	статички параметри			p-value
		n	mean $\pm$ SD	median (IQR)	
2024	Жени	25	72.32 ± 5.4	70 (69 – 77)	Z=3.53
	Мажи	19	82.0 ± 10.0	81 (77 – 86)	***p=0.000415
2025	Жени	25	71.68 ± 4.9	71 (68 – 77)	Z=3.15
	Мажи	19	79.32 ± 9.3	79 (74 – 83)	**p=0.0016

Z(Mann-Whitney U Test)

sig p<0.01, *sig p<0.0001



Слика 3. Просечни вредности на серумски креатинин кај машките и женски пациенти со ХТА – 2024 година



Слика 3а. Просечни вредности на серумски креатинин кај машките и женски пациенти со ХТА – 2025 година

Полот на пациентите со хипертензија немаше сигнификантно влијание на вредностите на серумскиот цистатин Ц во анализираните години ($p=0.337$ и $p=0.25$, соодветно).

Мажите и жените имаа несигнификантно различни вредности на цистатин Ц.

Просечните вредности изнесуваа 1.056 ± 0.23 и $1.063 \pm 0.2 \text{ mg/L}$, соодветно кај женските и машки пациенти во 2024 година; 1.022 ± 0.2 и $1.038 \pm 0.2 \text{ mg/L}$, соодветно кај женските и машки пациенти во 2025 година.

Медијаната на цистатин Ц изнесуваше 1 mg/L (IQR 0.9-1.09), соодветно кај женските и машки пациенти во 2024 година; 1.07 mg/L (IQR 0.89-1.1), соодветно кај женските и машки пациенти во 2025 година.

Табела 10. Серумски цистатин Ц во зависност од полот на пациентите со ХТА

Хипертензија					
sCcr (mg/L)	Пол	статички параметри			p-value
		n	mean $\pm$ SD	median (IQR)	
2024	жени	25	1.056 ± 0.23	1 (0.9 – 1.09)	Z=0.96 p=0.337
	мажи	19	1.063 ± 0.2	1.09 (0.9 – 1.1)	
2025	жени	25	1.022 ± 0.2	0.96 (0.89 – 1.06)	Z=1.15 p=0.25
	мажи	19	1.038 ± 0.2	1.07 (0.89 – 1.1)	

Z(Mann-Whitney U Test)

Возраста на пациентите со хипертензија негативно сигнификантно корелираше со серумскиот креатинин, што покажува дека со зголемување на возраста серумскиот

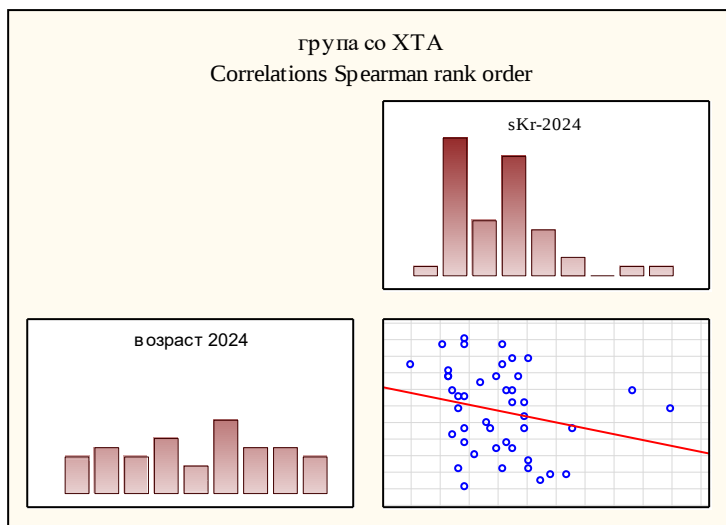
креатинин кај пациентите со хипертензија се намалуваше ($R = -0.3205$, $p = 0.0339$; $R = -0.3042$, $p = 0.0446$; соодветно во 2024/25 година).

Не беше најдена сигнификантна корелација помеѓу возраста на пациентите и серумскиот цистатин Ц ($p = 0.46$ и $p = 0.94$, соодветно во 2024/25 година).

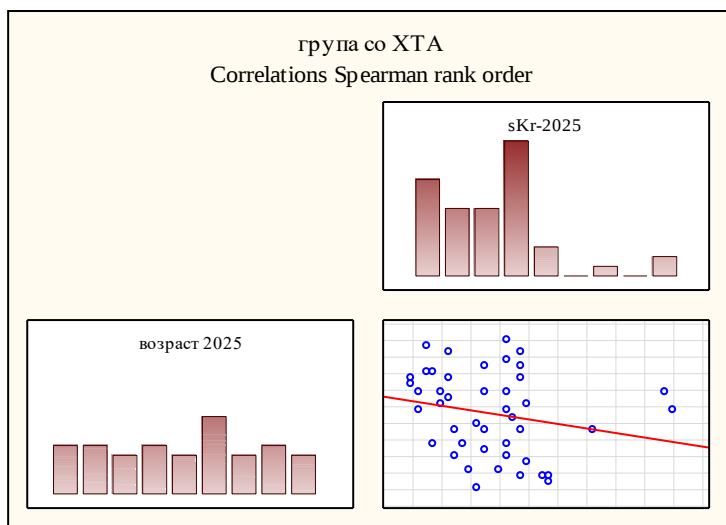
Табела 11. Корелација на серумски креатинин и цистатин Ц со возраста на пациентите со ХТА

хипертензија – корелации			
Возраст	SpearmanR	t(N-2)	p-value
sKr-2024	-0.3205	2.19	*0.0339
sKr-2025	-0.3042	2.07	*0.0446
sCc-2024	0.1142	0.74	0.46
sCc-2025	0.0124	0.08	0.94

*sig $p < 0.05$

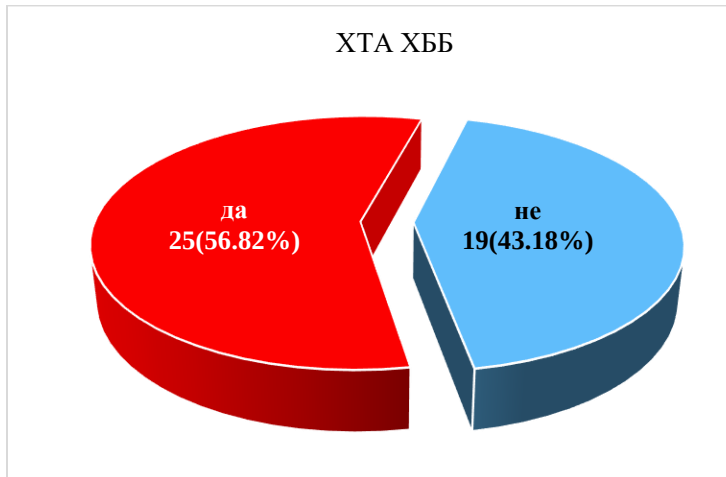


Слика 4 . Графички приказ на корелација помеѓу серумски креатинин и возраста на пациентите со ХТА – 2024 година



Слика 4а. Графички приказ на корелација помеѓу серумски креатинин и возраста на пациентите со ХТА – 2025 година

Во оваа група од 44 пациенти со хипертензија, 25 (56.82%) имаа предикција за хронична бубрежна болест.



Слика 5. Дистрибуција на пациенти со/без предикција за ХББ – група ХТА

Пациентите со/без предикција за хронична бубрежна болест во групата со хипертензија не се разликуваа сигнификантно во однос на вредностите на серумскиот креатинин ($p=0.813$).

Табела 12. Серумски креатинин кај пациенти со/без предикција за ХББ - група ХТА

Хипертензија

ХББ	sKr –2025($\mu\text{mol/L}$)			p-value
	n	mean $\pm$ SD	median (IQR)	
да	25	74.24 $\pm$ 6.1	74 (70 – 79)	Z=0.24
не	19	75.95 $\pm$ 10.1	77 (68 – 79)	p=0.813

Z(Mann-Whitney U Test)

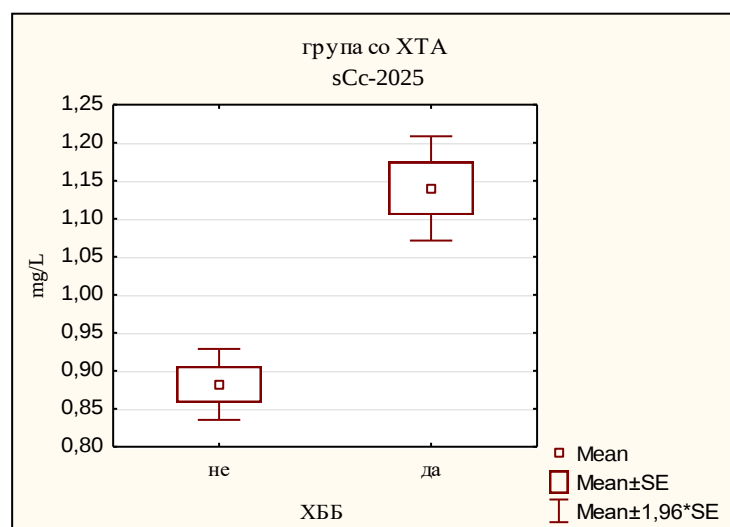
Вредностите на цистатин Ц во серум беа сигнификантно повисоки кај пациентите со хипертензија и предикција за хронична бубрежна болест споредено со пациентите без ХББ (median 1.1 vs 0.88 mg/L, $p < 0.0001$).

Просечните серумски вредности на цистатин Ц изнесуваа 1.14 ± 0.2 mg/L во групата со предикција за ХББ, 0.88 ± 0.1 mg/L во групата без ХББ.

Табела 13. Серумски цистатин Ц кај пациенти со/без предикција за ХББ - група ХТА

Хипертензија				
ХББ	sCc–2025(mg/L)			p-value
	n	mean $\pm$ SD	median (IQR)	
да	25	1.14 $\pm$ 0.2	1.1 (1.04 – 1.17)	Z=5.05
не	19	0.88 $\pm$ 0.1	0.88 (0.85 – 0.92)	p<0.0001

Z(Mann-Whitney U Test)



Слика 6. Просечни вредности на серумски цистатин Ц кај пациенти со/без предикција за ХББ – група ХТА

Серумскиот креатинин не се разликуваше сигнификантно кај женските и машки пациенти со предикција за хронична бубрежна инсуфициенција од групата со хипертензија

($p=0.065$). Машките пациенти имаа незначајно повисоки вредности од пациентите од женски пол (76.58 ± 6.9 vs $72.07 \pm 4.6 \mu\text{mol/L}$).

Табела 14. Серумски креатинин во зависност од полот на пациентите со ХББ – група ХТА

ХипертензијаХББ				
пол	sKr-2025($\mu\text{mol/L}$)			p-value
	n	mean $\pm$ SD	min – max	
жени	13	72.07 ± 4.6	65 – 79	t=1.94 p=0.065
мажи	12	76.58 ± 6.9	64 – 89	

t(Student t-test)

Пациентите од женски и машки пол со предикција за ХББ од групата со хипертензија не се разликуваа сигнификантно во однос на серумскиот цистатин Ц (median 1.06 vs 1.1 mg/L, $p=0.4$).

Просечните вредности на цистатин Ц во серум изнесуваа 1.141 mg/L кај двата пола.

Табела 15. Серумски цистатин Ц во зависност од полот на пациентите со предикција за ХББ – група ХТА

ХипертензијаХББ				
пол	sCc-2025(mg/L)			p-value
	n	mean $\pm$ SD	median (IQR)	
жени	13	1.14 ± 0.2	1.06 (0.99 – 1.17)	Z=0.84 p=0.4
мажи	12	1.14 ± 0.1	1.1 (1.06 – 1.15)	

Z(Mann-Whitney U Test)

Возраста на пациентите со предикција за ХББ и хипертензија не корелираше сигнификантно со серумските вредности на креатинин и цистатин Ц ($p=0.53$ и $p=0.15$, соодветно).

Табела 16. Корелација на серумскиот креатинин и цистатин Ц со возраста на пациентите со предикција за ХББ – група ХТА

ХипертензијаХББ			
возраст &	SpearmanR	Pearson r	p-value
sKr - 2025		-0.1322	0.53
sCc-2025	0.29503		0.15

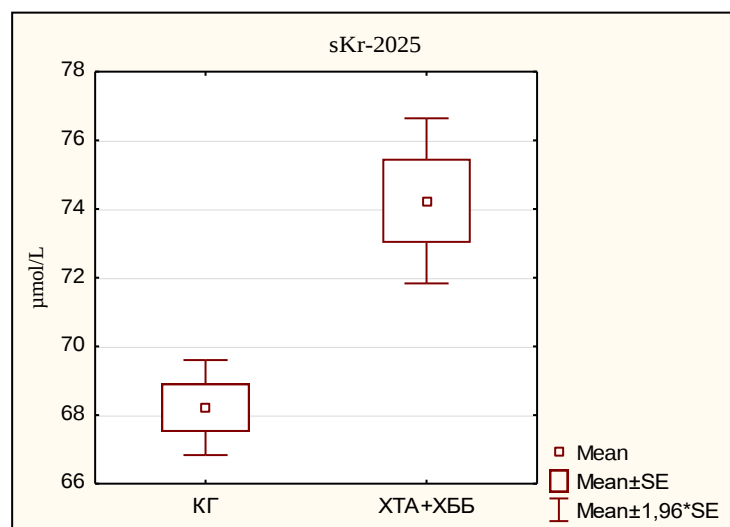
Пациентите со предикција за ХББ и хипертензија имаа сигнификантно повисок серумски креатинин од здравите испитаници, без хипертензија ($p=0.00002$). Просечните вредности на креатинин во серум изнесуваа $74.24 \pm 6.1 \mu\text{mol/L}$ кај пациентите со предикција за ХББ+ХТА, $68.21 \pm 4.8 \mu\text{mol/L}$ кај пациентите без ХТА, односно во контролната група здрави испитаници (difference $6.03 \mu\text{mol/L}$).

Табела 17. Серумски креатинин кај пациентите со предикција за ХББ+ХТА и КГ

групи	sKr-2025($\mu\text{mol/L}$)			p-value
	n	mean $\pm$ SD	min – max	
ХТА+ХББ	25	74.24 ± 6.1	64 – 89	t=4.58 ***p=0.00002
КГ	46	68.21 ± 4.8	61 – 81	

t(Student t-test)

***sig $p < 0.0001$



Слика 7. Просечни вредности на серумски креатинин кај пациенти со ХТА+ предикција за ХББ и КГ

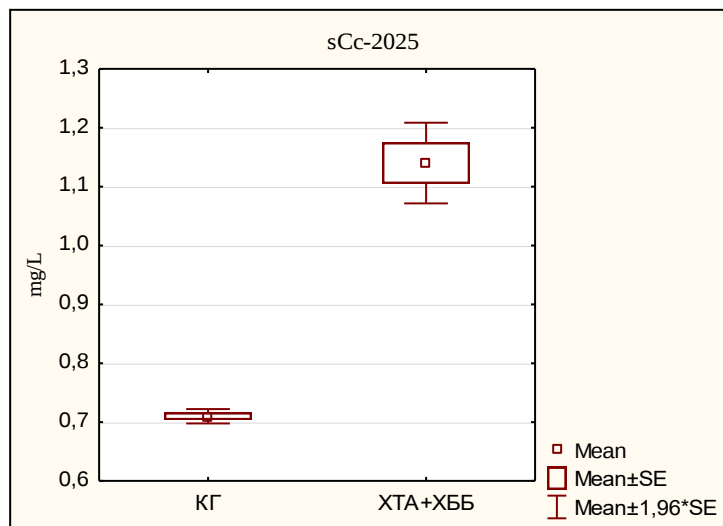
Цистатин Ц имаше сигнификантно повисоки вредности во серум кај пациентите со предикција за ХББ и хипертензија споредено со испитаниците од КГ, без хипертензија ($p < 0.0001$).

Просечниот серумски цистатин Ц изнесуваше 1.14 ± 0.2 и $0.71 \pm 0.04 \text{mg/L}$, соодветно кај пациентите од групата предикција за ХББ+ХТА и здравите испитаници; медијаната на цистатин Ц изнесуваше 1.1 mg/L (IQR 1.04 – 1.17) и 0.7 mg/L (IQR 0.69 – 0.73), соодветно кај пациентите од групата ХББ+ХТА и здравите испитаници.

Табела 18. Серумски цистатин Ц кај пациентите со предикција за ХББ+ХТА и КГ

групи	sCc-2025(mg/L)			p-value
	n	mean $\pm$ SD	median (IQR)	
ХТА+ХББ	25	1.14 $\pm$ 0.2	1.1 (1.04 – 1.17)	Z=6.9
КГ	46	0.71 $\pm$ 0.04	0.7 (0.69 – 0.73)	p<0.0001

Z(Mann-Whitney U Test)



Слика 8. Просечни вредности на серумски цистатин Ц кај пациенти со ХТА+предикција за ХББ и КГ

Во истражувањето беше користена ROC анализа за да се одреди дискриминаторската способност на серумскиот креатинин и цистатин Ц за предикција на бубрежно оштетување и предикција на хронична бубрежна болест кај пациенти со хипертензија, обезност и дијабетес мелитус.

ROC анализа за рана предикција на бубрежно оштетување кај пациенти со хипертензија

Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за серумскиот креатинин во предикција на бубрежно оштетување има вредност од 0.767 (AUC=0.767, CI 95% 0.972-1.0),

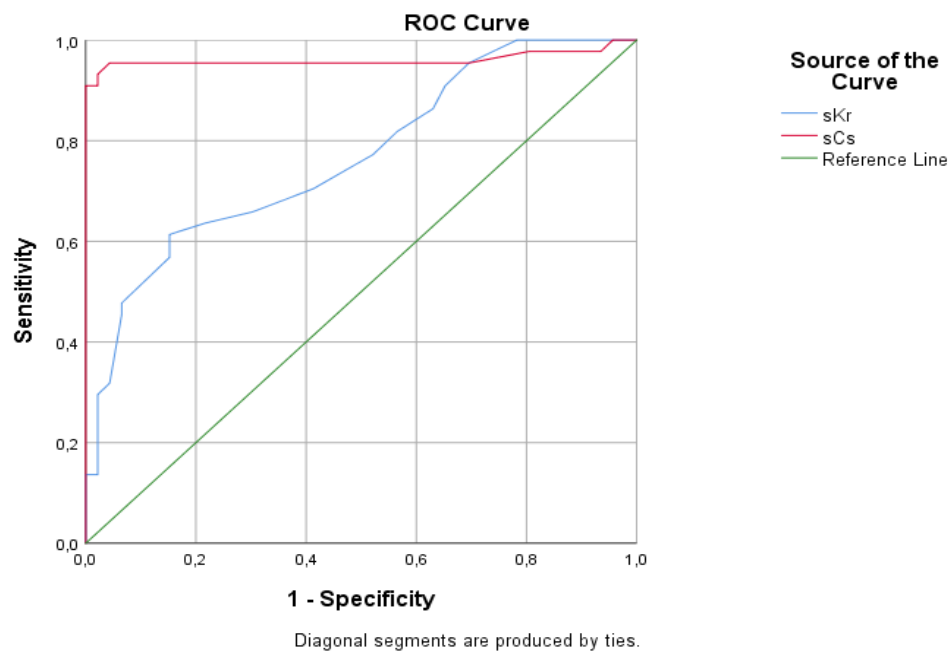
што укажува дека овој маркер е добар предиктор во разграничување на пациенти со рана предикција на бубрежно оштетување кај пациенти со хипертензија. Cut off вредноста на серумскиот креатинин на оваа група пациенти изнесува 70.5 $\mu\text{mol/L}$, со сензитивност од 65.9% и специфичност од 69.6%.

Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за серумскиот цистатин Ц има вредност од 0.960 (AUC=0.960, CI 95% 0.907-0.998), што укажува дека овој маркер е одличен предиктор во разграничување на пациенти со рана предикција на бубрежно оштетување кај пациенти со хипертензија. Cut off вредноста на серумскиот цистатин Ц на оваа група пациенти изнесува 0.795 mg/L, со сензитивност од 95.5% и специфичност од 95.7%.

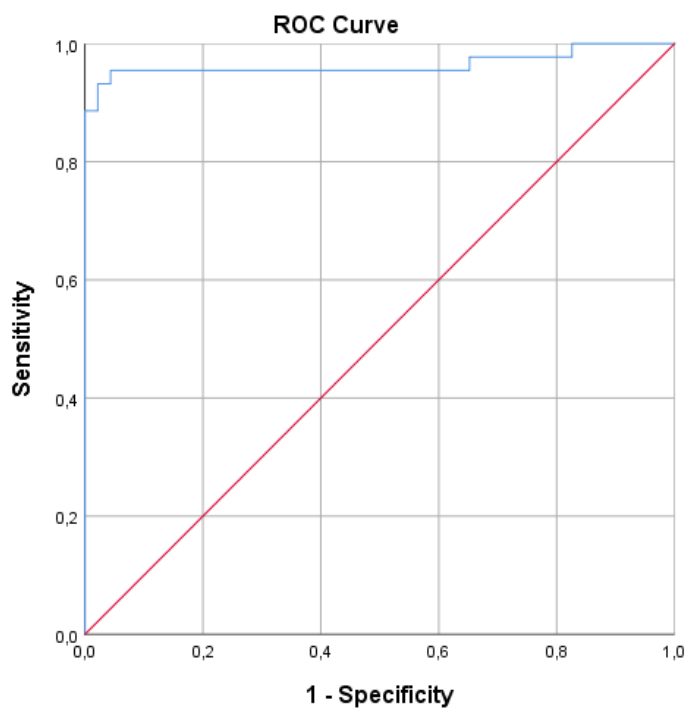
Комбинацијата на серумски креатинин и цистатин Ц во предикција на бубрежно оштетување кај пациенти со хипертензија има плоштина под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) од 0.964 (AUC=0.964, CI 95% 0.918-0.998).

Табела 19. AUC за серумски креатинин и цистатин Ц во рана предикција на бубрежно оштетување кај пациенти со ХТА

варијабла	AUC	Std. Error ^a	Sig.	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
sKr	0.767	0.05	0.000	0.670	0.864
sCs	0.960	0.027	0.000	0.907	0.998
sKr+sCs	0.964	0.024	0.000	0.918	0.998



Слика 9. ROC крива за sKr и sCsво предикција на бубрежно оштетување кај пациенти со хипертензија



Слика 9а. ROC крива за комбинација на sKr и sCsво предикција на бубрежно оштетување кај пациенти со хипертензија

ROC анализа за предикција кон хронична бубрежна болест кај пациенти со хипертензија

Во табела прикажани се резултатите од ROC анализата за способноста на серумскиот креатинин и цистатин Ц во предикција на хронична бубрежна болест кај пациенти со хипертензија.

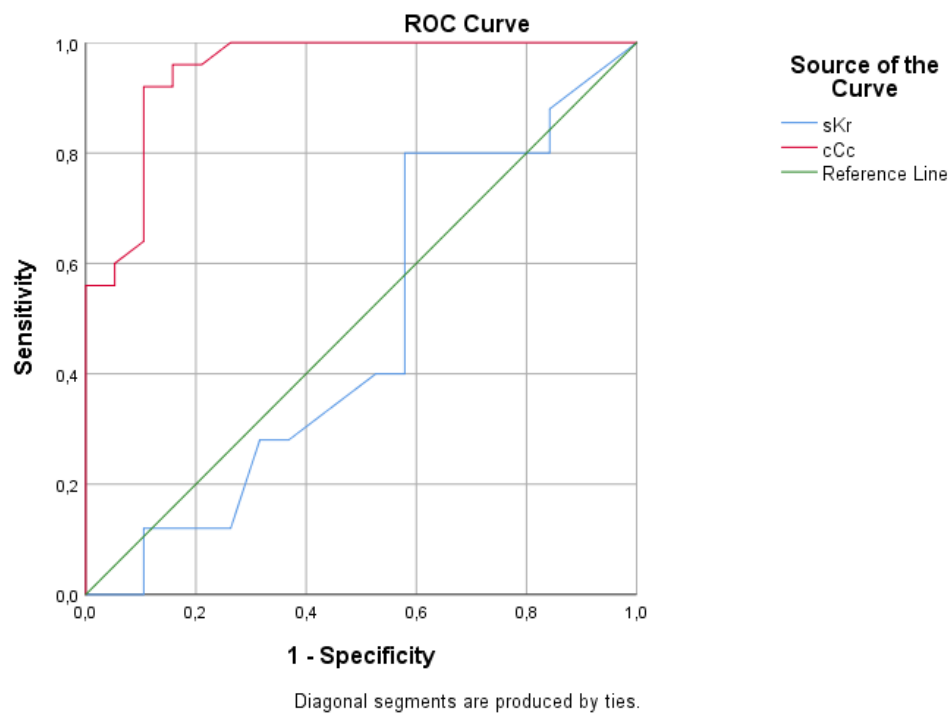
Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за серумскиот креатинин има вредност од 0.478 (AUC=0.478, CI 95%0.296-0.660), што укажува дека овој маркер има недоволна дискриминаторска способност во разграничување на пациенти кон хронична бубрежна болест кај пациенти со хипертензија.

Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за серумскиот цистатин Ц има вредност од 0.949 (AUC=0.949, CI 95%0.886-1.0), што укажува дека овој маркер е одличен предиктор во разграничување на пациенти кон хронична бубрежна болест кај пациенти со хипертензија. Cut off вредноста на серумскиот цистатин Ц на оваа група пациенти изнесува 0.985 mg/L, со сензитивност од 88% и специфичност од 89.5%.

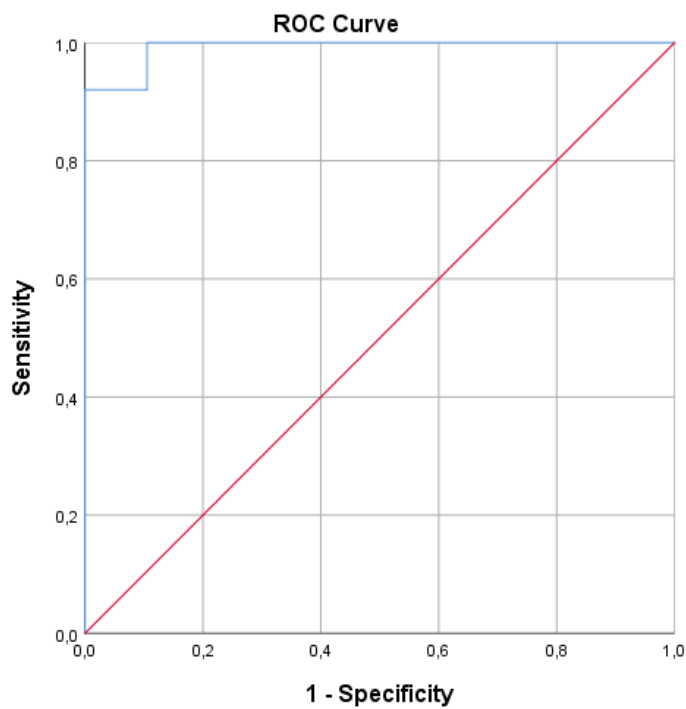
Комбинацијата на серумски креатинин и цистатин Ц во предикција на хронична бубрежна болест кај пациенти со хипертензија има плоштина под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) од 0.992 (AUC=0.992, CI 95%0.974-1.0).

Табела 20. AUC засерумски креатинин и цистатин Ц во предикција кон ХББ кај пациенти со ХТА

Варијабла	AUC	Std. Error ^a	Sig.	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
sKr	0.478	0.093	0.804	0.296	0.660
sCs	0.949	0.032	0.000	0.886	1.0
sKr+sCs	0.992	0.009	0.000	0.974	1.0



Слика 10. ROC крива за sKr и sCsво предикција на ХББ кај пациенти со хипертензија



Слика 10а. ROC крива за комбинација на sKr и sCsво предикција на ХББ кај пациенти со хипертензија

ОБЕЗНОСТ

Во групата со обезност беа анализирани 31 пациенти, од кои 15 (48.39%) од женски пол и 16 (51.61%) машки пациенти.

Обезните пациенти во 2024 година беа со просечна возраст од 50.1 ± 7.8 години, во 2025 година беа со просечна возраст од 50.9 ± 7.9 години.

Табела 21. Карактеристики на пациентите со обезност

Обезност			
Варијабла		статички параметри	
Пол n (%)		Жени	15 (48.39)
		Мажии	16 (51.61)
Возраст(години)	2024	mean $\pm$ SD	50.1 ± 7.8
		min – max	30 – 63
	2025	mean $\pm$ SD	50.9 ± 7.9
		min – max	31 – 64

Просечната вредност на серумскиот креатинин кај пациентите со обезност во 2024 година изнесуваше 78.42 ± 8.9 $\mu\text{mol/L}$, минималната вредност беше 67 $\mu\text{mol/L}$, максималната 108 $\mu\text{mol/L}$; во 2025 година креатининот во серум просечно изнесуваше 76.64 ± 7.9 $\mu\text{mol/L}$, со минимални и максимални вредности од 64 и 100 $\mu\text{mol/L}$, соодветно.

Серумските вредности на цистатин Ц во 2024 година се движеа во ранг 0.66-1.64 mg/L, просечно изнесуваа 1.039 ± 0.2 mg/L, и медијана од 1.01mg/L (0.9 – 1.1); во 2025 година серумскиот цистатин Ц се движеше во ранг 0.64-1.5 mg/L, со просечна вредност од 1.013 ± 0.2 mg/L, и медијана од 1.0 mg/L (0.89 – 1.1).

Табела 22. Серумски креатинин и цистатин Ц кај пациенти со обезност

Обезност				
варијабла	година	статички параметри		
		mean $\pm$ SD	min – max	median (IQR)
sKr($\mu\text{mol/L}$)	2024	78.42 ± 8.9	67 – 108	
	2025	76.64 ± 7.9	64 – 100	
sCc(mg/L)	2024	1.039 ± 0.2	0.66 – 1.64	1.01 (0.9 – 1.1)

	2025	1.013± 0.2	0.64 – 1.5	1.0 (0.89 – 1.1)
--	------	------------	------------	------------------

Во табела прикажана е дистрибуцијата на пациентите со обезност во однос на ГФР пресметана врз база на серумски креатинин (СКД-ЕП-креатинин), серумски цистатин Ц (СКД-ЕП-цистатин Ц) и нивна комбинација (СКД-ЕП-креатинин/цистатин Ц) во двете анализирани години.

Табела 23. Стадиуми на СКД-ЕП-креатинин, СКД-ЕП-цистатин Ц и СКД-ЕП-креатинин/цистатин Ц кај пациенти со обезност

Обезност		
варијабла		n (%)
СКД-ЕП-К-2024	1	24 (77.42)
	2	7 (22.58)
СКД-ЕП -С-2024	1	5 (16.13)
	2	22 (70.97)
	3б	3 (9.68)
	missing	1 (3.22)
СКД-ЕП - заедно -2024	1	7 (22.58)
	2	23 (74.19)
	3а	1 (3.22)
СКД-ЕП -К-2025	1	23 (74.19)
	2	7 (22.58)
	missing	1 (3.22)
СКД-ЕП -С-2025	1	6 (19.35)
	2	22 (70.97)
	3а	2 (6.45)
	3б	1 (3.22)
СКД-ЕП - заедно -2025	1	10 (32.26)
	2	20 (64.52)
	3а	1 (3.22)

Во групата пациенти со обезност, од 23 пациенти со стадиум 1 според равенката CKD-EPI -K, 6 пациенти се во стадиум 1 според равенката CKD-EPI -C, 16 пациенти се во стадиум 2 и 1 пациент во стадиум 3а.

Од 7 пациенти со стадиум 2 според равенката CKD-EPI -K, 6 пациенти се во стадиум 2 според равенката CKD-EPI -C, 1 пациент е во стадиум 3б.

Постои статистичка сигнификантна разлика во стадиумите на овие испитаници пресметани според равенките CKD-EPI -K и CKD-EPI -C ($p=0.000196$)

Табела 24. Дистрибуција на стадиумите на CKD-EPI-K и CKD-EPI-C кај пациентите со обезност

Обезност					
CKD-EPI-K-2025	CKD-EPI-C-2025				Вкупно
	1	2	3а	3б	
1	6	16	1	0	23
2	0	6	0	1	7
вкупно	6	22	1	1	30

Wilcoxon Matched Pairs Test $Z=3.72^{***}p=0.000196$

Во групата пациенти со обезност, од 23 пациенти со стадиум 1 според равенката CKD-EPI-K, 8 пациенти се во стадиум 1 според равенката CKD-EPI-заедничка, останатите 15 пациенти се во стадиум 2.

Од 7 пациенти со стадиум 2 според равенката CKD-EPI-K, 4 пациенти се во стадиум 2 според равенката CKD-EPI-заедничка, 2 пациенти се во стадиум 1 и 1 пациент е во стадиум 3а.

Постои статистичка сигнификантна разлика во стадиумите на овие испитаници пресметани според равенките CKD-EPI-K и CKD-EPI-заедничка ($p=0.0033$)

Табела 25. Дистрибуција на стадиумите на CKD-EPI-K и CKD-EPI-заедничка кај пациентите со обезност

Обезност				
CKD-EPI-K-2025	CKD-EPI-заедничка-2025			Вкупно
	1	2	3а	
1	8	15	0	23
2	2	4	1	7

вкупно	10	19	1	30
--------	----	----	---	----

Wilcoxon Matched Pairs Test $Z=2.94^{***}p=0.0033$

Во групата пациенти со обезност, сите 6 пациенти со стадиум 1 според равенката CKD-EPI-C се со истиот стадиум и според равенката CKD-EPI-заедничка.

Од 22 пациенти со стадиум 2 според равенката CKD-EPI-C, 18 пациенти се во стадиум 2 според равенката CKD-EPI-заедничка, 4 пациенти се во стадиум 1.

Сите 2 пациенти со стадиум 3а според равенката CKD-EPI-C се со стадиум 2 според равенката CKD-EPI-заедничка, пациентот со стадиум 3б според равенката CKD-EPI-C беше со стадиум 3а според равенката CKD-EPI-заедничка.

Постои статистичка сигнификантна разлика во стадиумите на овие испитаници пресметани според равенките CKD-EPI-C и CKD-EPI-заедничка ($p=0.0277$).

Табела 26. Дистрибуција на стадиумите на CKD-EPI-C и CKD-EPI-заедничка кај пациентите со обезност

Обезност				
CKD-EPI-C-2025	CKD-EPI-заедничка-2025			Вкупно
	1	2	3а	
1	6	0	0	6
2	4	18	0	22
3а	0	2	0	2
3б	0	0	1	1
вкупно	10	20	1	31

Wilcoxon Matched Pairs Test $Z=2.2^{*}p=0.02771$

Испитуваната корелација помеѓу серумскиот креатинин и цистатин Ц кај обезните пациенти не беше сигнификантна во двете анализирани години ($p=0.548$ и $p=0.372$, соодветно).

Табела 27. Корелација меѓу серумски креатинин и цистатин Ц кај пациенти со обезност

обезност – корелации		
варијабла	R	p-value
sKr-2024 & sCc-2024	0.1121	0.548

sKr-2025 & sCc-2025	0.1660	0.372
---------------------	--------	-------

Обезните мажи имаа сигнификантно повисоки вредности на серумски креатинин од обезните жени, во 2024 ($p=0.0036$) и 2025 година ($p=0.009$).

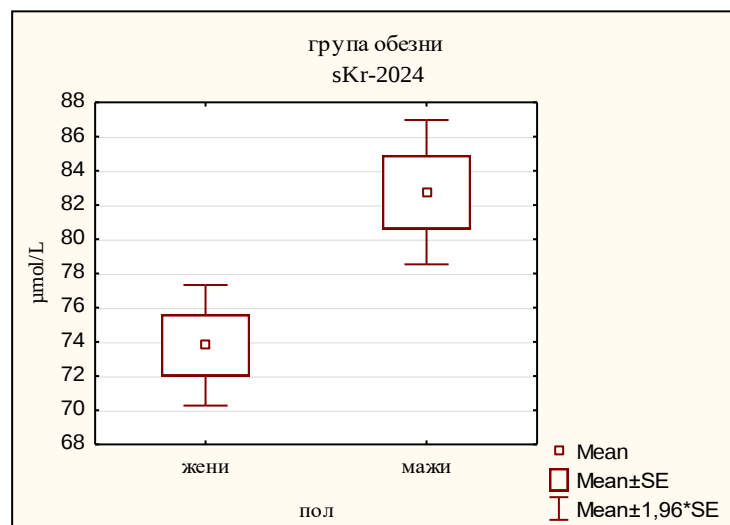
Просечните вредности на креатинин во 2024 година беа $73.80 \pm 6.97 \mu\text{mol/L}$ кај жените и $82.75 \pm 8.61 \mu\text{mol/L}$ кај мажите, во 2024 година (difference $8.95 \mu\text{mol/L}$); $72.93 \pm 6.7 \mu\text{mol/L}$ кај жените и $80.12 \pm 7.5 \mu\text{mol/L}$ кај мажите, во 2025 година (difference $7.19 \mu\text{mol/L}$).

Табела 28. Серумски креатинин во зависност од полот на пациентите со обезност

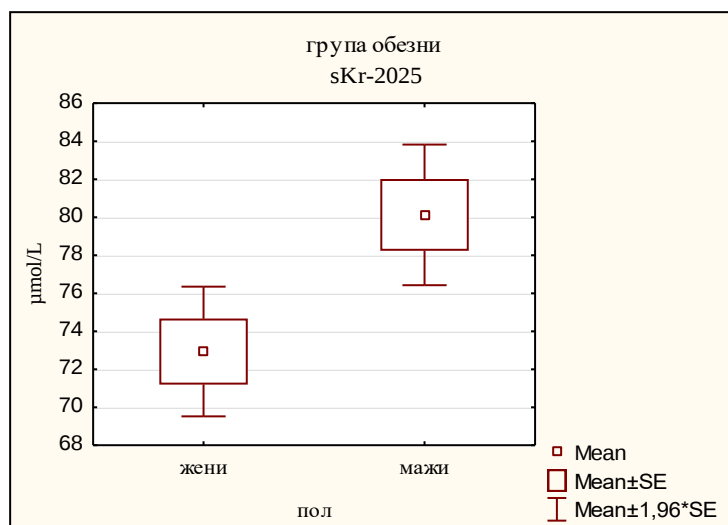
Обезност					
sKr ($\mu\text{mol/L}$)	пол	статички параметри			p-value
		n	mean $\pm$ SD	min – max	
2024	жени	15	73.80 ± 6.97	67 – 93	$t=3.17$ $**p=0.0036$
	мажи	16	82.75 ± 8.61	67 – 108	
2025	жени	15	72.93 ± 6.7	64 – 92	$t=2.79$ $**p=0.009$
	мажи	16	80.12 ± 7.5	64 – 100	

t(Student t-test)

**sig $p<0.01$



Слика 11. Просечни вредности на серумски креатинин кај машките и женски пациенти со обезност – 2024 година



Слика 11а.Просечни вредности на серумски креатинин кај машките и женски пациенти со обезност – 2025 година

Серумскиот цистатин Ц во анализираните години, 2024 и 2025 година, не се разликуваше сигнификантно во зависност од полот на обезните пациенти ($p=0.236$ и $p=0.183$, соодветно).

Просечните вредности изнесуваа $0.99 \pm 0.2 \text{ mg/L}$ кај жените, $1.09 \pm 0.2 \text{ mg/L}$ кај мажите, во 2024 година; $0.97 \pm 0.2 \text{ mg/L}$ кај жените и $1.06 \pm 0.2 \text{ mg/L}$ кај мажите, во 2025 година.

Табела 29. Серумски цистатин Ц во зависност од полот на пациентите со обезност

Обезност					
sCc	Пол	статички параметри			p-value
		n	mean $\pm$ SD	min – max	
2024	Жени	15	0.99 ± 0.2	0.69 – 1.64	$t=1.21$ $p=0.236$
	Мажи	16	1.09 ± 0.2	0.66 – 1.61	
2025	Жени	15	0.97 ± 0.2	0.68 – 1.5	$t=1.36$ $p=0.183$
	Мажи	16	1.06 ± 0.2	0.64 – 1.39	

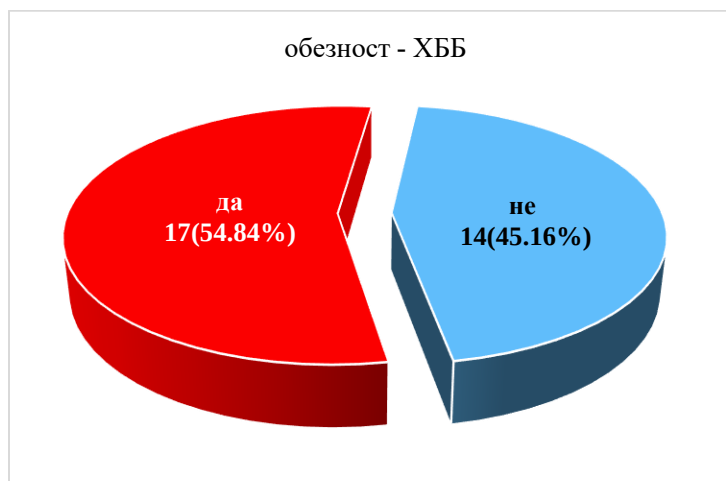
t(Student t-test)

Возраста на обезните пациенти не корелираше сигнификантно со серумскиот креатинин и цистатин Ц ($p=0.561$ и $p=0.312$, соодветно во 2024 година), ($p=0.578$ и $p=0.589$ соодветно во 2025 година).

Табела 30. Корелација на серумски креатинин и цистатин Ц со возраста на пациентите со обезност

обезност – корелации		
Возраст &	R	p-value
sKr-2024	-0.1086	0.561
sKr-2025	-0.1878	0.312
sCc-2024	0.1040	0.578
sCc-2025	0.1009	0.589

Во групата од 31 обезни пациенти, 17 (54.84%) имаа предикција за хронична бубрежна болест.



Слика 12. Дистрибуција на пациенти со/без предикција за ХББ – група обезност

Вредностите на креатинин во серум не се разликуваа сигнификантно меѓу пациентите со и без предикција за хронична бубрежна болест во групата со обезност (75.23 ± 6.5 vs 78.36 ± 9.4 $\mu\text{mol/L}$, $p=0.284$).

Табела 31. Серумски креатинин кај пациенти со/без предикција за ХББ - група обезност

Обезност				
ХББ	sKr – 2025($\mu\text{mol/L}$)			p-value
	n	mean $\pm$ SD	min - max	
да	17	75.23 ± 6.5	64 – 89	t=1.09 p=0.284
не	14	78.36 ± 9.4	64 – 100	

t(Student t-test)

Просечните вредности на цистатин Ц во серум изнесуваа 1.12 ± 0.2 mg/L кај обезните пациенти со предикција за хронична бубрежна болест, 0.88 ± 0.1 mg/L кај обезните пациенти без предикција за хронична бубрежна болест, разликата од просечни 0.24 mg/L

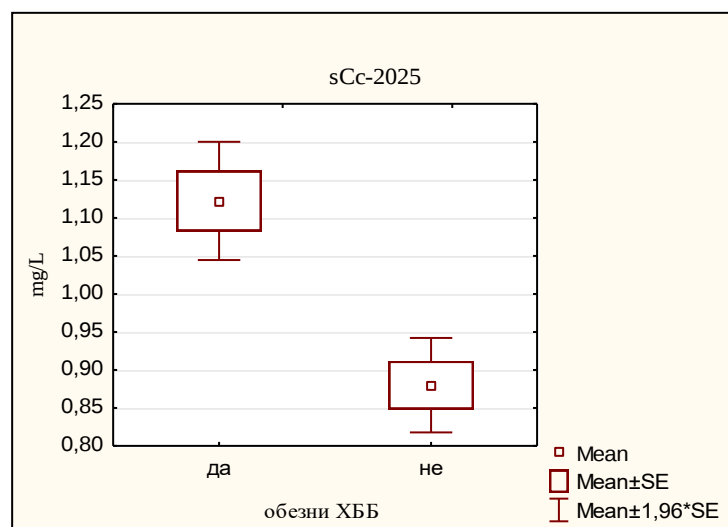
беше сигнификантна, за $p=0.000071$. Во групата со обезност, цистатин Ц беше сигнификантно повисок кај пациентите со предикција за хронична бубрежна болест.

Табела 32. Серумски цистатин Ц кај пациенти со/без предикција за ХББ - група обезност

Обезност				
ХББ	sCc- 2025(mg/L)			p-value
	n	mean $\pm$ SD	min - max	
да	17	1.12 ± 0.2	0.92 – 1.5	t=4.63 ***p=0.000071
не	14	0.88 ± 0.1	0.64 – 1.09	

t(Student t-test)

***sig $p < 0.0001$



Слика 13. Просечни вредности на серумски цистатин Ц кај пациенти со/без предикција за ХББ – група обезност

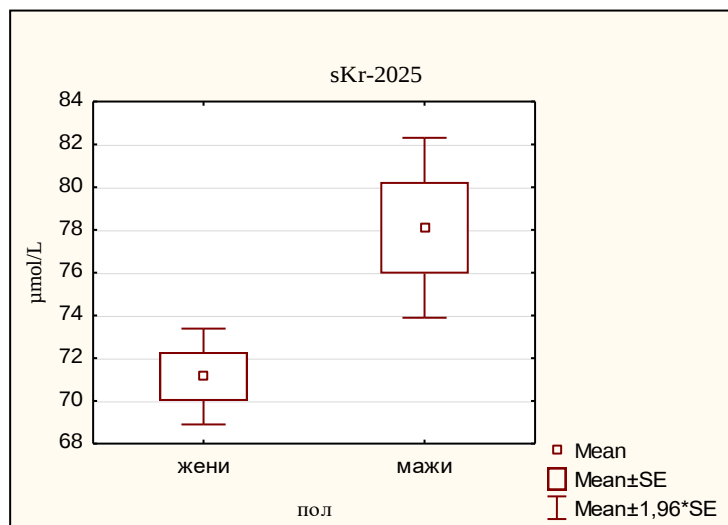
Во групата обезни пациенти со предикција за хронична бубрежна болест, серумскиот креатинин имаше сигнификантно повисоки просечни вредности кај машките пациенти во однос на женските ($78.10 \pm 6.8 \mu\text{mol/L}$ vs $71.14 \pm 3.0 \mu\text{mol/L}$, difference $6.96 \mu\text{mol/L}$; $p=0.0234$).

Табела 33. Серумски креатинин во зависност од полот на пациентите со предикција за ХББ – група обезност

Обезност ХББ				
пол	sKr-2025($\mu\text{mol/L}$)			p-value
	n	mean $\pm$ SD	min - max	
жени	7	71.14 ± 3.0	67 – 74	t=2.52 *p=0.0234
мажи	10	78.10 ± 6.8	64 – 89	

t(Student t-test)

*sig p<0.05



Слика 14. Просечни вредности на серумски креатинин во зависност од полот на пациентите со предикција за ХББ – група обезност

Машките пациенти со предикција за ХББ од групата со обезност имаа несигнификантно различни вредности на цистатин Ц во серум споредено со пациентите од женски пол во оваа група (p=0.283).

Просечните вредности на цистатин Ц во серум изнесуваа $1.07 \pm 0.2 \text{ mg/L}$ кај женските пациенти, $1.16 \pm 0.1 \text{ mg/L}$ кај машките пациенти.

Табела 34. Серумски цистатин Ц во зависност од полот на пациентите со предикција за ХББ – група обезност

Обезност ХББ				
пол	sCc-2025(mg/L)			p-value
	n	mean ± SD	min - max	
жени	7	1.07 ± 0.2	0.92 – 1.5	t=1.11
мажи	10	1.16 ± 0.1	1 – 1.39	p=0.283

t(Student t-test)

Возраста на обезните пациенти со предикција за ХББ не корелираше сигнификантно со серумските вредности на креатинин и цистатин Ц (p=0.116и p=0.815, соодветно).

Табела 35. Корелација на серумскиот креатинин и цистатин Ц со возраста на пациентите со предикција за ХББ – група обезност

Обезност ХББ		
возраст &	Correlations r	p-value
sKr - 2025	-0.3953	0.116
sCc-2025	-0.0613	0.815

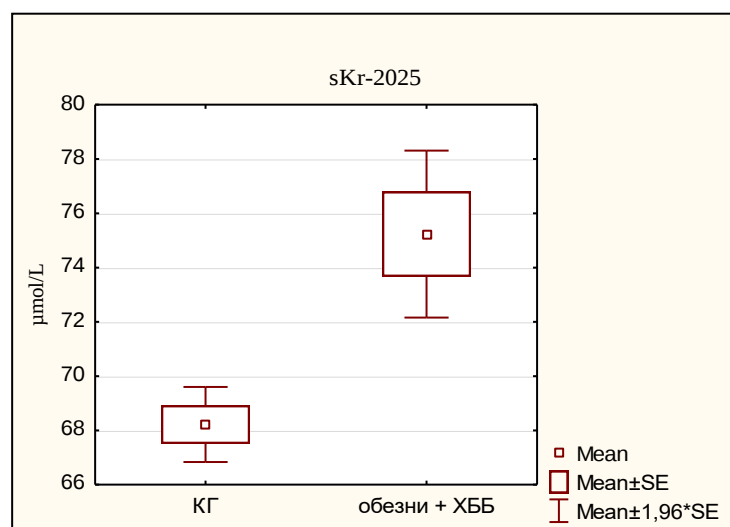
Пациентите со предикција за ХББ и обезност имаа сигнификантно повисок серумски креатинин од здравите испитаници, без обезност ($p=0.000016$). Просечните вредности на креатинин во серум изнесуваа $75.23 \pm 6.5 \mu\text{mol/L}$ кај пациентите со ХББ+обезност, $68.22 \pm 4.8 \mu\text{mol/L}$ кај пациентите без ХТА, односно во контролната група здрави испитаници (difference $7.01 \mu\text{mol/L}$).

Табела 36. Серумски креатинин кај пациентите со предикција за ХББ+обезност и КГ

Обезност				
	sKr-2025($\mu\text{mol/L}$)			p-value
	n	mean $\pm$ SD	min - max	
Обезни +ХББ	17	75.23 ± 6.5	64 – 89	t=4.68 ***p=0.000016
КГ	46	68.22 ± 4.8	61 – 81	

t(Student t-test)

***sig $p < 0.0001$



Слика 15. Просечни вредности на серумски креатинин кај пациенти со предикција за ХТА+обезност и КГ

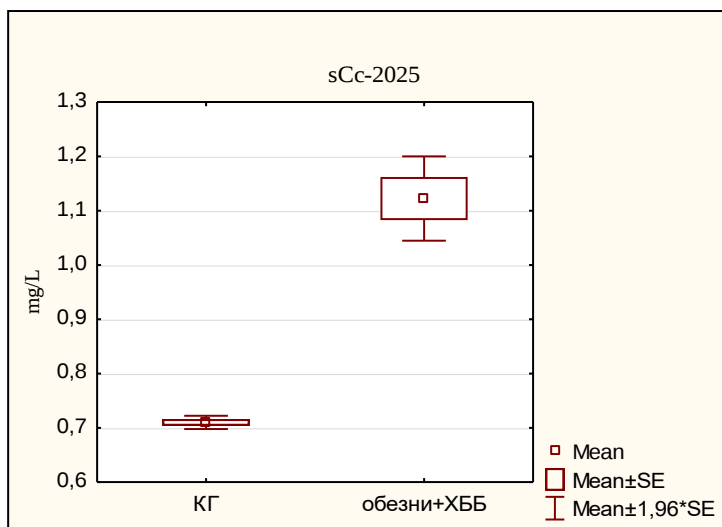
Просечниот серумски цистатин Ц изнесуваше $1.12 \pm 0.2 \text{ mg/L}$ кај пациентите од групата предикција за ХББ+обезност, $0.71 \pm 0.04 \text{ mg/L}$ кај здравите испитаници, разликата од

просечни 0.41 mg/L беше сигнификантна ($p < 0.001$). Значајно повисоки вредности на цистатин Ц во серум беа регистрирани кај обезните пациенти со предикција за ХББ споредно со испитаниците од контролната група.

Табела 37. Серумски цистатин Ц кај пациентите со предикција за ХББ+обезност и КГ

Обезност				
	sCc-2025(mg/L)			p-value
	n	mean $\pm$ SD	min - max	
Обезни +ХББ	17	1.12 $\pm$ 0.2	0.92 – 1.5	t=15.92 p<0.0001
КГ	46	0.71 $\pm$ 0.04	0.6 – 0.83	

t(Student t-test)



Слика 16. Просечни вредности на серумски цистатин Ц кај пациенти со ХТА+обезност и КГ

ROC анализа за рана предикција на бубрежно оштетување кај пациенти со обезност

Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за серумскиот креатинин во предикција на бубрежно оштетување има вредност од 0.823 (AUC=0.823, CI 95% 0.726-0.92), што укажува дека овој маркер е многу добар предиктор во разграничување на пациенти со/без бубрежно оштетување кај пациенти со обезност. Cut off вредноста на

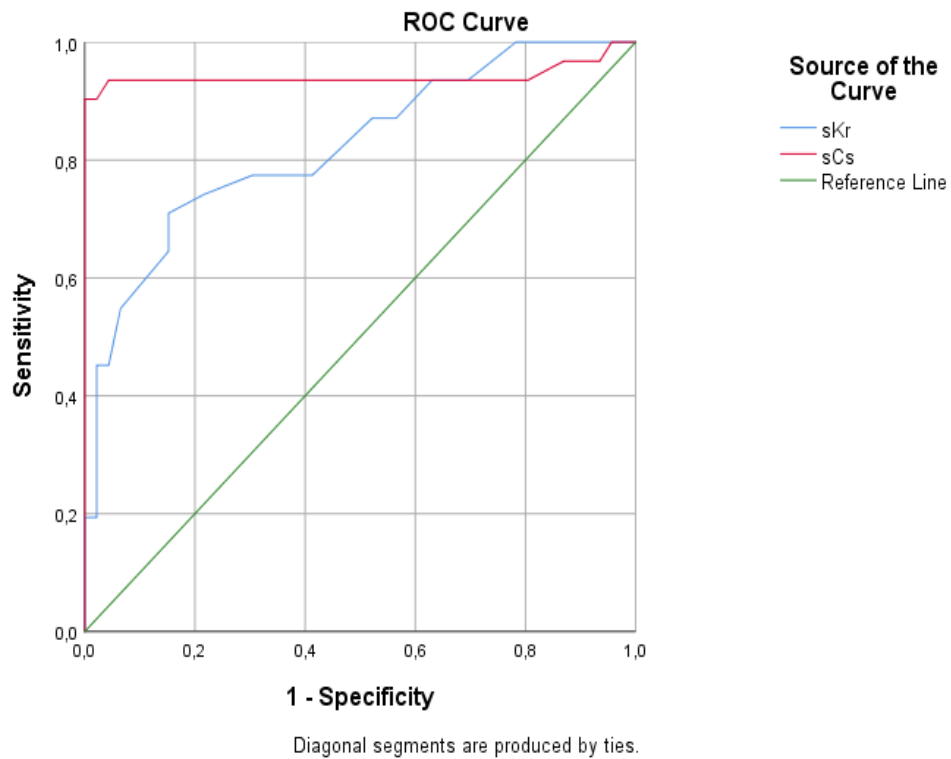
серумскиот креатинин на оваа група пациенти изнесува 71.5 $\mu\text{mol/L}$, со сензитивност од 74.2% и специфичност од 21.7%.

Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за серумскиот цистатин Ц има вредност од 0.941 (AUC=0.941, CI 95% 0.864-1.0), што укажува дека овој маркер е одличен предиктор во разграничување на пациенти со/без бубрежно оштетување кај пациенти со обезност. Cut off вредноста на серумскиот цистатин Ц на оваа група пациенти изнесува 0.795 mg/L, со сензитивност од 93.5% и специфичност од 95.7%.

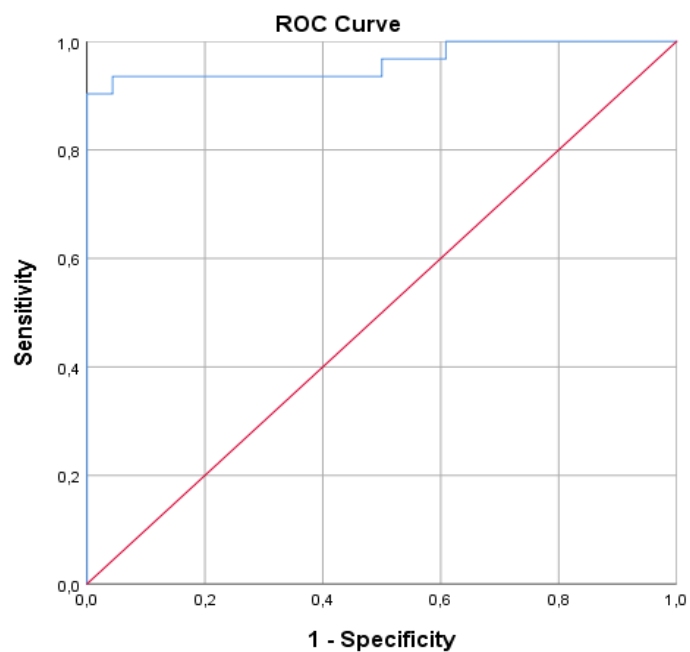
Комбинацијата на серумски креатинин и цистатин Ц во предикција на бубрежно оштетување кај пациенти со обезност има плоштина под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) од 0.963 (AUC=0.963, CI 95% 0.913-1.0).

Табела 38. AUC за sKr и во рана предикција на бубрежно оштетување кај пациенти со обезност

варијабла	AUC	Std. Error ^a	Sig.	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
sKr	0.823	0.05	0.000	0.726	0.92
sCs	0.941	0.04	0.000	0.864	1.0
sKr+sCs	0.963	0.025	0.000	0.913	1.0



Слика 17. ROC крива за sKr и sCs во предикција на бубрежно оштетување кај пациенти со обезност



Слика 17а. ROC крива за комбинација на sKr и sCs во предикција на бубрежно оштетување кај пациенти со обезност

ROC анализа за предикција кон хронична бубрежна болест кај пациенти со обезност

Во табелата прикажани се резултатите од ROC анализата за способноста на серумскиот креатинин и цистатин Ц во предикција на хронична бубрежна болест кај пациенти со обезност.

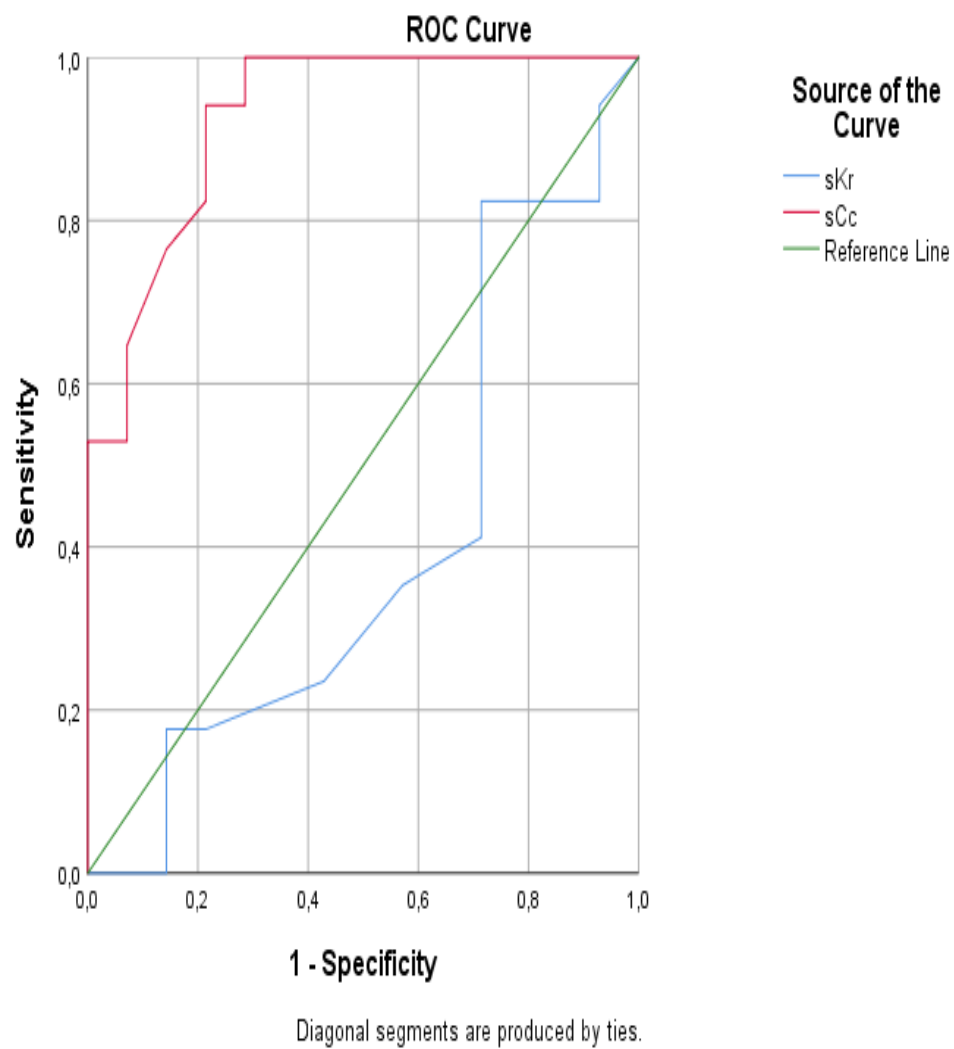
Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за серумскиот креатинин има вредност од 0.399 (AUC=0.399, CI 95%0.190-0.608), што укажува дека овој маркер има недоволна дискриминаторска способност во разграничување на пациенти кон хронична бубрежна болест кај пациенти со обезност.

Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за серумскиот цистатин Ц има вредност од 0.926 (AUC=0.926, CI 95%0.837-1.0), што укажува дека овој маркер е одличен предиктор во разграничување на пациенти кон хронична бубрежна болест кај пациенти со обезност. Cut off вредноста на серумскиот цистатин Ц на оваа група пациенти изнесува 0.995 mg/L, со сензитивност од 82.4% и специфичност од 78.6%.

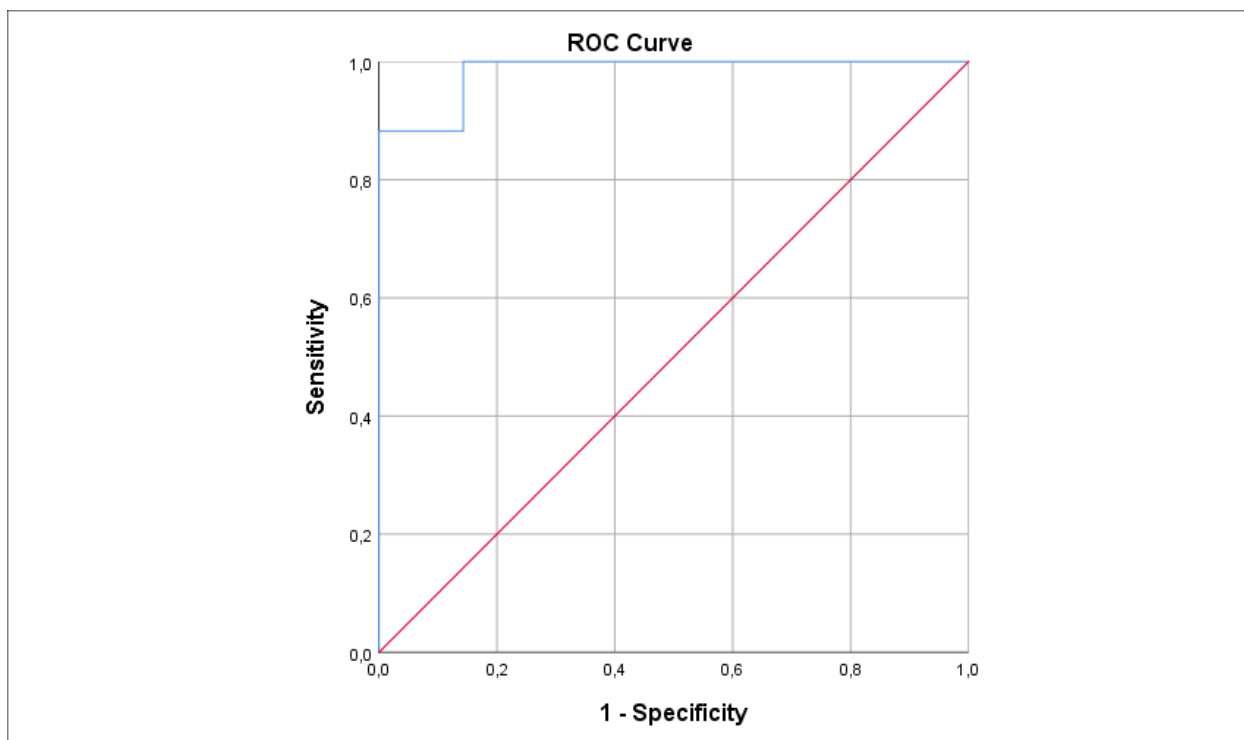
Комбинацијата на серумски креатинин и цистатин Ц во предикција на хронична бубрежна болест кај пациенти со обезност има плоштина под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) од 0.983 (AUC=0.983, CI 95%0.949-1.0).

Табела 39. AUC за sKr и sCs во предикција кон ХББ кај пациенти со обезност

Варијабла	AUC	Std. Error ^a	Sig.	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
sKr	0.399	0.107	0.341	0.190	0.608
sCs	0.926	0.046	0.000	0.837	1.0
sKr+sCs	0.983	0.017	0.000	0.949	1.0



Слика 18. ROC крива за sKr и sCs во предикција на ХББ кај пациенти со обезност



Слика 18а. ROC крива за комбинација на sK_r и sC_{сво} предикција на ХББ кај пациенти со обезност

ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС

Половата структура на 34 -те пациенти со дијабетес мелитус ја сочинуваа 19 (55.88%) пациенти од женски пол и 15 (44.12%) машки пациенти.

Просечната возраст на пациентите со дијабетес мелитус во 2024 година беше 52.0 ± 8.3 години, пациентите во 2025 година беа со просечна возраст од 52.9 ± 8.3 години.

Табела 40. Карактеристики на пациентите со дијабетес мелитус

дијабетес мелитус			
Варијабла		статички параметри	
пол n (%)		Жени	19 (55.88)
		Маж	15 (44.12)
возраст (години)	2024	mean $\pm$ SD	52.0 ± 8.3
		min – max	30 – 64
	2025	mean $\pm$ SD	52.9 ± 8.3
		min – max	30 – 65

Серумскиот креатинин кај пациентите со дијабетес мелитус во 2024 година се движеше во ранг 57-108 $\mu\text{mol/L}$, со просечна вредност од $75.94 \pm 8.9 \mu\text{mol/L}$; во 2025 година

креатининот во серум просечно изнесуваше $74.44 \pm 8.2 \mu\text{mol/L}$, со минимални и максимални вредности од 58 и $100 \mu\text{mol/L}$,соодветно.

Цистатин Ц во серум во 2024 година просечно изнесуваше $1.035 \pm 0.2 \text{ mg/L}$, ранг 0.62-1.64 mg/Lи медијана од 1.01 mg/L (0.89 – 1.1); во 2025 година серумскиот цистатин Ц се движеше во ранг 0.63-1.5 mg/L, со просечна вредност од $1.014 \pm 0.2 \text{ mg/L}$, и медијана од 1.015 mg/L (0.88 – 1.1).

Табела 41.Серумски креатинин и цистатин Ц кај пациенти со дијабетес мелитус

дијабетес мелитус				
варијабла	Година	статички параметри		
		mean $\pm$ SD	min – max	median (IQR)
sKr($\mu\text{mol/L}$)	2024	75.94 ± 8.9	57 – 108	
	2025	74.44 ± 8.2	58 – 100	
sCc(mg/L)	2024	1.035 ± 0.2	0.62 – 1.64	1.01 (0.89 – 1.1)
	2025	1.014 ± 0.2	0.63 – 1.5	1.015 (0.88 – 1.1)

Во табела прикажана е дистрибуцијата на пациентите со дијабетес мелитус во однос на ГФР пресметана врз база на серумски креатинин (СКД-ЕРІ-креатинин), серумски цистатин Ц (СКДЕРi-цистатин Ц) и нивна комбинација (СКДЕРi-креатинин/цистатин Ц) во двете анализирани години.

Табела42.Стадиуми на СКД-ЕРІ-креатинин, СКД-ЕРІ-цистатин Ц и СКД-ЕРІ-креатинин/цистатин Ц кај пациенти со дијабетес мелитус

дијабетес мелитус		
Варијабла		n (%)
СКД-ЕРІ-К-2024	1	26 (76.47)
	2	8 (23.53)
СКД-ЕРІ-С-2024	1	8 (23.53)
	2	22 (64.71)
	3а	4 (11.76)
СКД-ЕРІ-заедничка-2024	1	10 (29.41)
	2	22 (64.71)
	3а	2 (5.88)
СКД-ЕРІ-К-2025	1	25 (73.53)
	2	9 (26.47)
СКД-ЕРІ-С-2025	1	9 (26.47)
	2	21 (61.76)
	3а	2 (5.88)
	3б	2 (5.88)
СКД-ЕРІ-заедничка-2025	1	11 (32.35)
	2	21 (61.76)
	3а	2 (5.88)

Во групата пациенти со дијабетес мелитус, од 25 пациенти со стадиум 1 според равенката CKD-EPI-K, 7 пациенти се во стадиум 1 според равенката CKD-EPI-C, 16 пациенти се во стадиум 2 и 2 пациенти се во стадиум 3а.

Од 9 пациенти со стадиум 2 според равенката CKD-EPI-K, 5 пациенти се во стадиум 2 според равенката CKD-EPI-C, 2 пациенти се во стадиум 1 и 2 пациенти се во стадиум 3б.

Постои статистичка сигнификантна разлика во стадиумите овие испитаници пресметани според равенките CKD-EPI-K и CKD-EPI-C ($p=0.000483$)

Табела 43. Дистрибуција на стадиумите на CKD-EPI-K и CKD-EPI-C кај пациентите со дијабетес мелитус

дијабетес мелитус					
CKD-EPI-K-2025	CKD-EPI-C-2025				вкупно
	1	2	3а	3б	
1	7	16	2	0	25
2	2	5	0	2	9
вкупно	9	21	2	2	34

Wilcoxon Matched Pairs Test $Z=3.49^{***}p=0.000483$

Во групата пациенти со дијабетес мелитус од 25 пациенти со стадиум 1 според равенката CKD-EPI-K, 8 пациенти се во стадиум 1 според равенката CKD-EPI-заедничка, останатите 17 пациенти се во стадиум 2.

Од 9 пациенти со стадиум 2 според равенката CKD-EPI-K, 4 пациенти се во стадиум 2 според равенката CKD-EPI-заедничка, 3 пациенти се во стадиум 1 и 2 во стадиум 3а.

Постои статистичка сигнификантна разлика во стадиумите на овие испитаници пресметани според равенките CKD-EPI-K и CKD-EPI-заедничка ($p=0.002$)

Табела 44. Дистрибуција на стадиумите на CKD-EPI-K и CKD-EPI-заедничка кај пациентите со дијабетес мелитус

дијабетес мелитус				
CKD-EPI-K-2025	CKD-EPI-заедничка-2025			вкупно
	1	2	3а	
1	8	17	0	25
2	3	4	2	9
вкупно	11	21	2	34

Wilcoxon Matched Pairs Test $Z=3.08^{***}p=0.002$

Во групата пациенти со дијабетес мелитус, сите 9 пациенти со стадиум 1 според равенката CKD-EPI-C се со истиот стадиум и според равенката CKD-EPI-заедничка.

Од 21 пациенти со стадиум 2 според равенката CKD-EPI-C, 19 пациенти се во стадиум 2 според равенката CKD-EPI-заедничка, 2 пациенти се во стадиум 1.

Двајцата пациенти со стадиум 3а според равенката CKD-EPI-C се со стадиум 2 според равенката CKD-EPI-заедничка, 2 пациенти со стадиум 3б според равенката CKD-EPI-C се со стадиум 3а според равенката CKD-EPI-заедничка.

Постои статистичка сигнификантна разлика во стадиумите на овие испитаници пресметани според равенките CKD-EPI-C и CKD-EPI-заедничка ($p=0.0277$).

Табела 45. Дистрибуција на стадиумите на CKD-EPI-C и CKD-EPI-заедничка кај пациентите со дијабетес мелитус

дијабетес мелитус				
CKD-EPI-C-2025	CKD-EPI-заедничка-2025			вкупно
	1	2	3а	
1	9	0	0	9
2	2	19	0	21
3а	0	2	0	2
3б	0	0	2	2
вкупно	11	21	2	34

Wilcoxon Matched Pairs Test $Z=2.2$ *** $p=0.0277$

Во двете анализирани години, во групата со дијабетес мелитус не беше најдена сигнификантна корелација помеѓу серумскиот креатинин и цистатин Ц ($p=0.21$ и $p=0.185$, соодветно).

Табела 46. Корелација меѓу серумски креатинин и цистатин Ц кај пациенти со дијабетес мелитус

дијабетес мелитус- корелации			
	SpearmanR	t(N-2)	p-value
sKr-2024 & sCc-2024	0.2217	1.2864	0.21
sKr-2025 & sCc-2025	0.2328	1.3539	0.185

Вредностите на серумскиот креатинин сигнификантно се разликуваа во зависност од полот на пациентите со дијабетес мелитус во 2024 и 2025 година ($p=0.04$, $p=0.0195$; соодветно); Мажите имаа сигнификантно повисоки вредности на креатинин во серум споредено со жените.

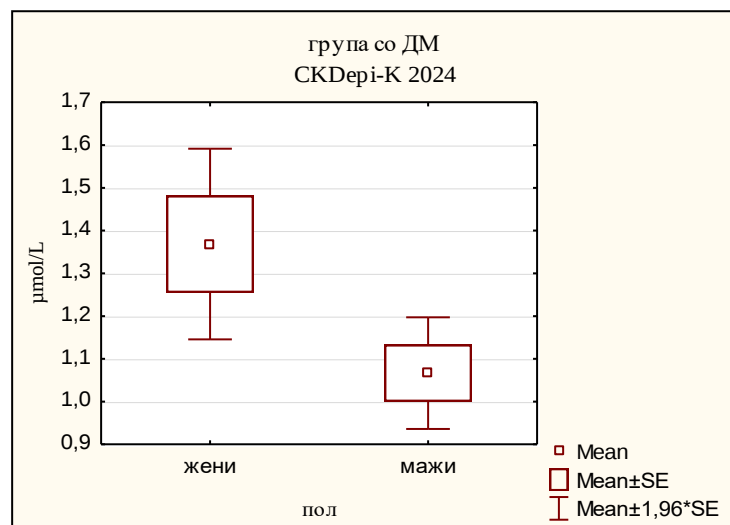
Просечните вредности на креатинин во 2024 година беа $71.89 \pm 6.7 \mu\text{mol/L}$ кај жените и $81.07 \pm 9.0 \mu\text{mol/L}$ кај мажите, во 2024 година (difference $9.18 \mu\text{mol/L}$); $71.16 \pm 7.0 \mu\text{mol/L}$ кај жените и 78.60 ± 7.9 кај мажите, во 2025 година (difference $7.44 \mu\text{mol/L}$).

Табела 47. Серумски креатинин во зависност од полот на пациентите со дијабетес мелитус

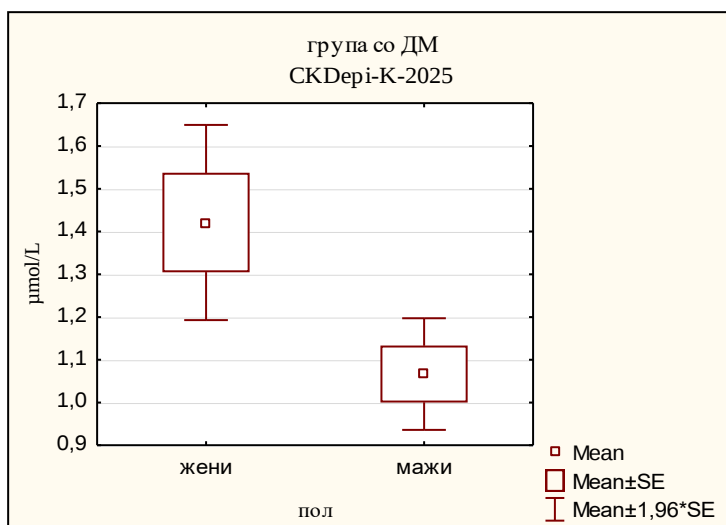
дијабетес мелитус					
sKr ($\mu\text{mol/L}$)	Пол	статички параметри			p-value
		n	mean $\pm$ SD	min - max	
2024	Жени	19	71.89 ± 6.7	57 – 88	$t=2.14$ * $p=0.04$
	Мажи	15	81.07 ± 9.0	67 – 108	
2025	Жени	19	71.16 ± 7.0	58 – 90	$t=2.46$ * $p=0.0195$
	Мажи	15	78.60 ± 7.9	64 – 100	

t(Student t-test)

*sig $p < 0.05$



Слика 19. Просечни вредности на серумски креатинин кај машките и женски пациенти со дијабетес мелитус – 2024 година



Слика 19а.Просечни вредности на серумски креатинин кај машките и женски пациенти со дијабетес мелитус – 2025 година

Полот на пациентите со дијабетес мелитус имаше сигнификантно влијание на вредностите на серумскиот цистатин Ц во 2024 година ($p=0.044$). Значајно повисок цистатин Ц имаа пациентите од машки пол (median 1.09 vs 0.94 mg/L). Просечните вредности на цистатин Ц изнесуваа 0.99 ± 0.2 и 1.09 ± 0.2 mg/L, соодветно кај женските и машки пациенти.

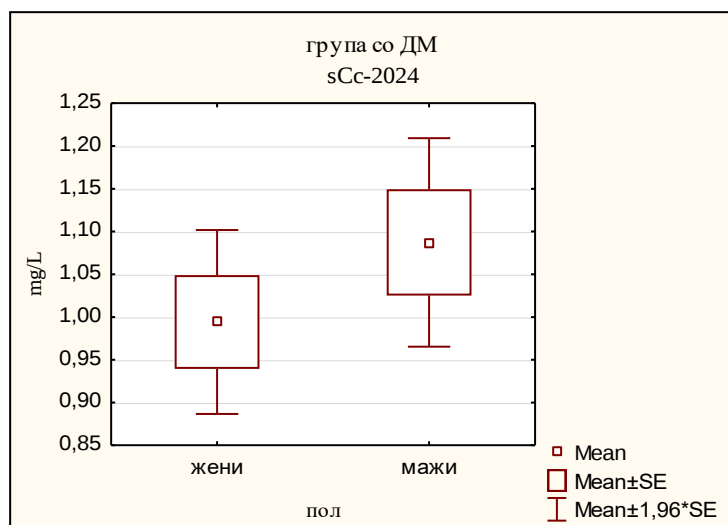
И во 2025 година повисоки серумски вредности на цистатин Ц беа регистрирани кај машките пациенти во споредба со пациентите од женски пол, но без статистичка сигнификантна разлика (median 1.09 vs 0.92 mg/L, $p=0.059$). Просечните вредности на цистатин Ц изнесуваа 0.98 ± 0.2 и 1.06 ± 0.2 mg/L, соодветно кај женските и машки пациенти во 2025 година.

Табела 48. Серумски цистатин Ц во зависност од полот на пациентите со дијабетес мелитус

дијабетес мелитус					
sCc (mg/L)	Пол	статички параметри			p-value
		n	mean $\pm$ SD	median (IQR)	
2024	Жени	19	0.99 ± 0.2	0.94 (0.86 – 1.06)	Z=2.01
	Мажи	15	1.09 ± 0.2	1.09 (0.99 – 1.1)	*p=0.044
2025	Жени	19	0.98 ± 0.2	0.92 (0.85 – 1.06)	Z=1.89
	Мажи	15	1.06 ± 0.2	1.09 (1.0 – 1.1)	p=0.059

Z(Mann-Whitney U Test)

*sig $p<0.05$



Слика 20. Просечни вредности на серумски цистатин Ц кај машките и женски пациенти со дијабетес мелитус – 2024 година

Не беше најдена сигнификантна разлика помеѓу возраста на пациентите со дијабетес мелитус и серумските вредности на креатинин во двете анализирани години ($p=0.528$, $p=0.478$, соодветно во 2024/25 година).

Табела 49. Корелација на серумски креатинин со возраста на пациентите со дијабетес мелитус

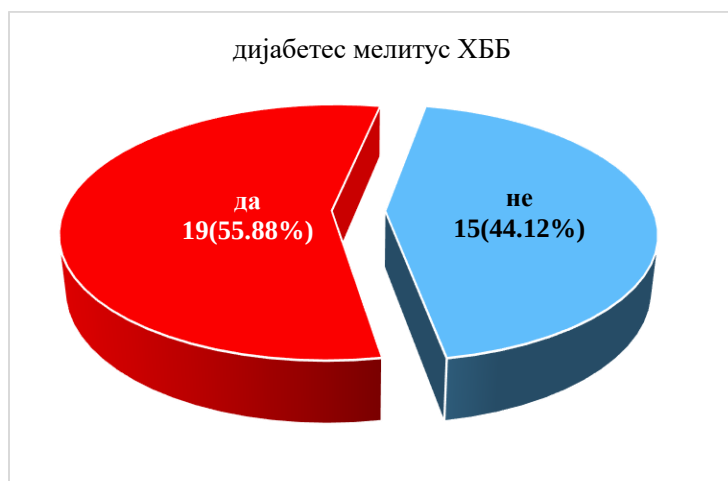
дијабетес мелитус		
возраст &	Correlations r	p-value
sKr – 2024	0.1120	0.528
sKr-2025	0.1255	0.479

Возраста на пациентите со дијабетес мелитус и серумскиот цистатин Ц неситнификантно корелираа ($p=0.6$ и $p=0.38$, соодветно во 2024/25 година).

Табела50. Корелација на серумски цистатин Ц со возраста на пациентите со дијабетес мелитус

дијабетес мелитус			
Возраст	SpearmanR	t(N-2)	p-value
sCc-2024	0.0923	0.5248	0.6
sCc-2025	0.1529	0.8755	0.388

Во оваа група од 34 пациенти со дијабетес мелитус, 19 (55.88%) имаа хронична бубрежна болест.



Слика 21.Дистрибуција на пациенти со/без предикција за ХББ – група дијабетес мелитус

Пациентите со/без предикција за хронична бубрежна болест во групата со дијабетес мелитус имаа слични вредности на серумски креатинин, односно, не се разликуваа сигнификантно во однос на вредностите на креатинин во серум (74.32 ± 6.0 vs $74.60 \pm 10.6 \mu\text{mol/L}$, $p=0.813$).

Табела 51.Серумски креатинин кај пациенти со/без предикција за ХББ - група дијабетес мелитус

дијабетес мелитус				
ХББ	sKr – 2025($\mu\text{mol/L}$)			p-value
	n	mean $\pm$ SD		
да	19	74.32 ± 6.0	64 – 89	t=0.09 p=0.92
не	15	74.60 ± 10.6	58 – 100	

t(Student t-test)

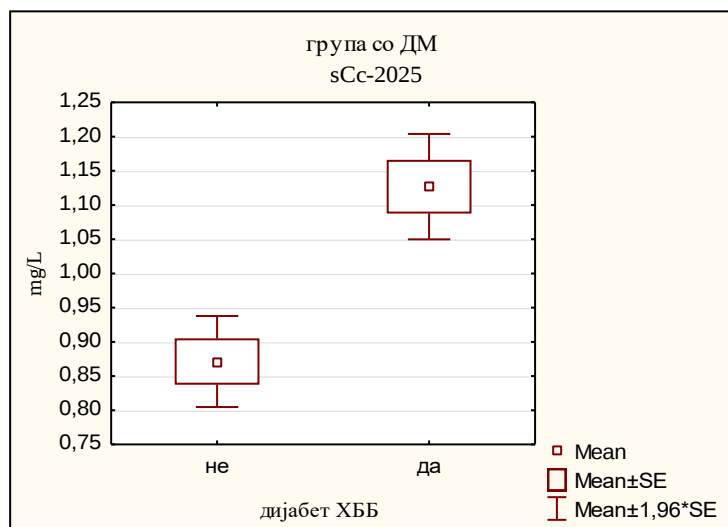
Вредностите на цистатин Ц во серум беа сигнификантно повисоки кај пациентите со дијабетес мелитус и предикција за хронична бубрежна болест споредено со пациентите без ХББ (median 1.1 vs 0.88 mg/L, $p=0.00004$).

Просечните серумски вредности на цистатин Ц изнесуваа 1.13 ± 0.2 mg/L во групата со ХББ, 0.87 ± 0.1 mg/L во групата без ХББ.

Табела 52.Серумски цистатин Ц кај пациенти со/без предикција за ХББ - група дијабетес мелитус

дијабетес мелитус				
ХББ	sCcr– 2025(mg/L)			p-value
	n	mean $\pm$ SD		
да	19	1.13 ± 0.2	1.1 (1.01 – 1.1)	Z=4.11 ***p=0.00004
не	15	0.87 ± 0.1	0.88 (0.82 – 0.9)	

Z(Mann-Whitney U Test)
 ***sig p<0.0001



Слика 22. Просечни вредности на серумски цистатин Ц кај пациенти со/без предикција за ХББ – група дијабетес мелитус

Просечните вредности на креатинин во серум изнесуваа $\mu\text{mol/L}$ кај пациентите од женски пол со дијабетес мелитус и предикција за ХББ, $76.91 \pm 6.1 \mu\text{mol/L}$ кај машките пациенти од оваа група, разликата од просечни $6.16 \mu\text{mol/L}$ беше статистички сигнификантна, за $p=0.0223$. Машките пациенти имаа значајно повисоки вредности од пациентите од женски пол.

Табела 53. Серумски креатинин во зависност од полот на пациентите со предикција за ХББ – група дијабетес мелитус

дијабетес мелитусХББ				
пол	sKr-2025($\mu\text{mol/L}$)			p-value
	n	mean $\pm$ SD	min - max	
жени	8	70.75 ± 3.8	65 – 77	$t=2.51$ * $p=0.0223$
мажи	11	76.91 ± 6.1	64 – 89	

t(Student t-test)
 *sigp<0.05

Пациентите од женски и машки пол со предикција за предикција за ХББ од групата со дијабетес мелитус не се разликуваа сигнификантно во однос на серумскиот цистатин Ц (median 1.035 vs 1.1 mg/L, $p=0.3$).

Просечните вредности на цистатин Ц во серум изнесуваа 1.141 mg/L кај двата пола.

Табела 54. Серумски цистатин Ц во зависност од полот на пациентите со предикција за ХББ – група дијабетес мелитус

дијабетес мелитусХББ				
пол	sCc-2025(mg/L)			p-value
	n	mean ± SD	median (IQR)	
жени	8	1.13 ± 0.2	1.035 (0.985 – 1.28)	Z=1.03
мажи	11	1.13 ± 0.1	1.1 (1.05 – 1.1)	p=0.3

Z(Mann-Whitney U Test)

Возраста на пациентите со предикција за ХББ и дијабетес мелитус не корелираше сигнификантно со серумските вредности на креатинин и Цистатин Ц ($p=0.667$ и $p=0.254$, соодветно).

Табела 55. Корелација на серумскиот креатинин и цистатин Ц со возраста на пациентите со предикција за ХББ – група дијабетес мелитус

дијабетес мелитусХББ			
возраст 2025 &	SpearmanR	Correlations r	p-value
sKr - 2025		0.1056	0.667
sCc-2025	0.2752		0.254

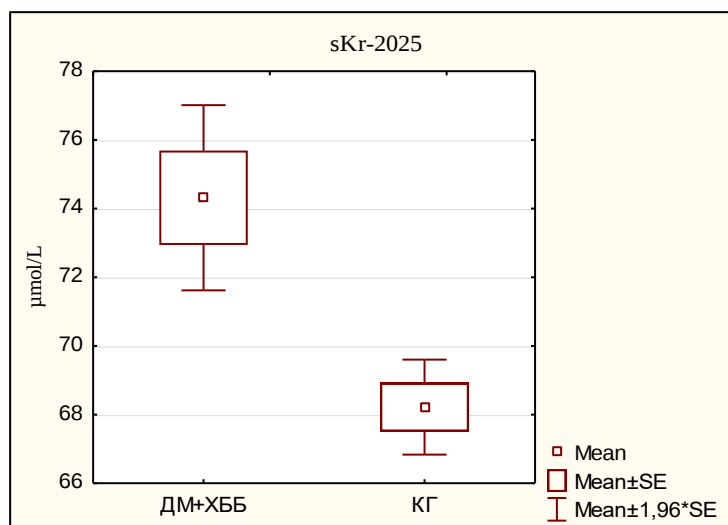
Пациентите со предикција за ХББ и дијабетес мелитус имаа сигнификантно повисок серумски креатинин од здравите испитаници, без хипертензија ($p=0.000054$). Просечните вредности на креатинин во серум изнесуваа $74.32 \pm 6.0 \mu\text{mol/L}$ кај пациентите со ДМ+ХТА, $68.22 \pm 4.8 \mu\text{mol/L}$ кај пациентите без ХТА, односно во контролната група здрави испитаници (difference $6.1 \mu\text{mol/L}$).

Табела 56. Серумски креатинин кај пациентите со предикција за ХББ+дијабетес мелитус и КГ

групи	sKr-2025($\mu\text{mol/L}$)			p-value
	n	mean ± SD	min - max	
ДМ+ ХББ	19	74.32 ± 6.0	64 – 89	t=4.33 ***p=0.000054
КГ	46	68.22 ± 4.8	64 – 89	

t(Student t-test)

***sig $p<0.0001$



Слика 23.Просечни вредности на серумски креатинин кај пациенти со ХТА+дијабетес мелитус и КГ

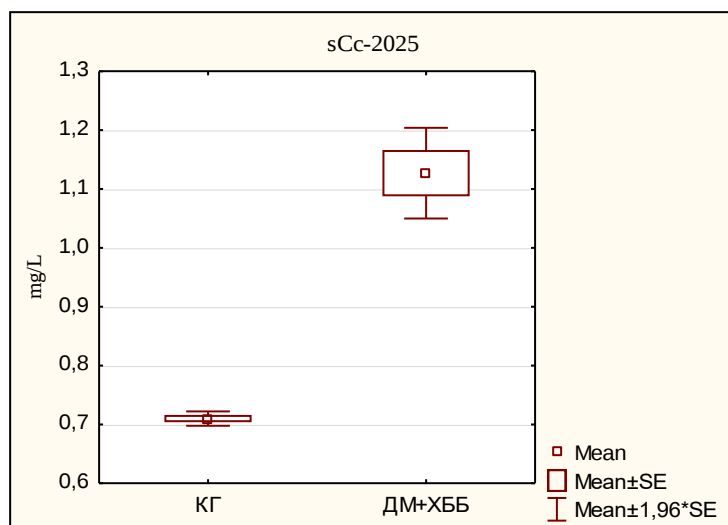
Цистатин Ц имаше сигнификантно повисоки вредности во серум кај пациентите со предикција за ХББ и дијабетес мелитус споредено со испитаниците од КГ, без хипертензија ($p < 0.0001$).

Просечниот серумски цистатин Ц изнесуваше 1.13 ± 0.2 и $0.71 \pm 0.04 \text{ mg/L}$, соодветно кај пациентите од групата ДМ+предикција за ХББ и здравите испитаници; медијаната на цистатин Ц изнесуваше 1.1 mg/L (IQR 1.01– 1.17) и 0.7 mg/L (IQR 0.69 – 0.73),соодветно кај пациентите од групата ДМ+предикција за ХББ и здравите испитаници.

Табела 57.Серумски цистатин Ц кај пациентите со предикција за ХББ+дијабетес мелитус и КГ

групи	sCc-2025(mg/L)			p-value
	n	mean $\pm$ SD	median (IQR)	
ДМ+ХББ	19	1.13 ± 0.2	1.1 (1.01 – 1.11)	$t=6.29$ $p < 0.0001$
КГ	46	0.71 ± 0.04	0.7 (0.69 – 0.73)	

t(Student t-test)



Слика 24. Просечни вредности на серумски цистатин Ц кај пациенти со ХТА+дијабетес мелитус и КГ

ROC анализа за рана предикција на бубрежно оштетување кај пациенти со дијабетес мелитус

Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за серумскиот креатинин во предикција на бубрежно оштетување има вредност од 0.754 (AUC=0.754, CI 95%0.642-0.865), што укажува дека овој маркер е добар предиктор во разграничување на пациенти со/без бубрежно оштетување кај пациенти со дијабетес мелитус.

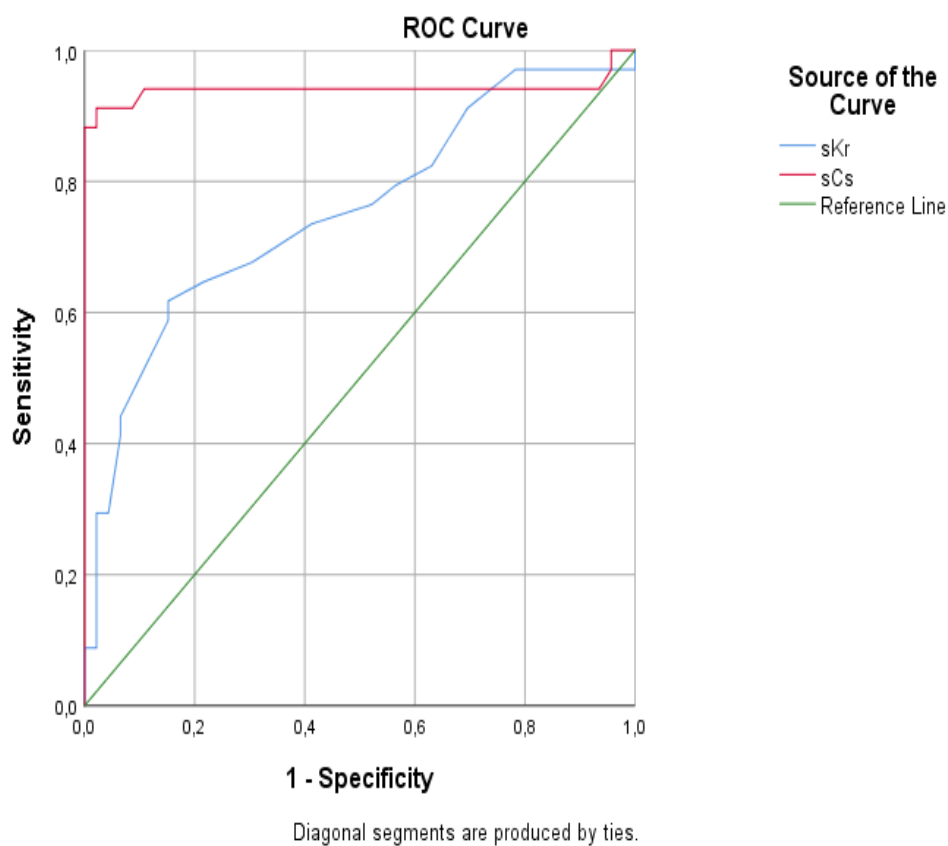
Cut off вредноста на серумскиот креатинин на оваа група пациенти изнесува 70.5 $\mu\text{mol/L}$, со сензитивност од 67.6% и специфичност од 69.6%.

Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за серумскиот цистатин Ц има вредност од 0.941 (AUC=0.941, CI 95%0.865-1.0), што укажува дека овој маркер е одличен предиктор во разграничување на пациенти со/без бубрежно оштетување кај пациенти со дијабетес мелитус. Cut off вредноста на серумскиот цистатин Ц на оваа група пациенти изнесува 0.77 mg/L, со сензитивност од 91.2% и специфичност од 91.3%.

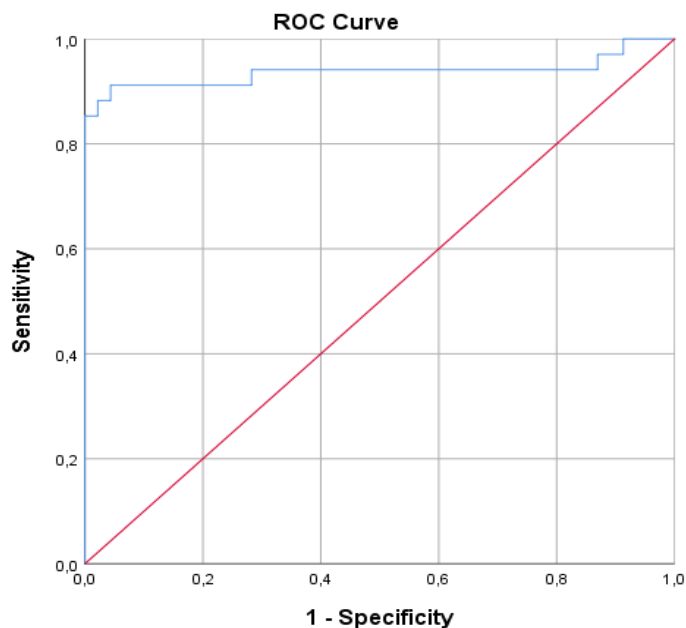
Комбинацијата на серумски креатинин и цистатин Ц во предикција на бубрежно оштетување кај пациенти со дијабетес мелитус има плоштина под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) од 0.937 (AUC=0.937, CI 95%0.865-1.0).

Табела 58. AUC за sKr и sCs во рана предикција на бубрежно оштетување кај пациенти со дијабетес мелитус

варијабла	AUC	Std. Error ^a	Sig.	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
sKr	0.754	0.057	0.000	0.642	0.865
sCs	0.941	0.038	0.000	0.865	1.0
sKr+sCs	0.937	0.037	0.000	0.865	1.0



Слика 25. ROC крива за sKr и sCs во предикција на бубрежно оштетување кај пациенти со дијабетес мелитус



Слика 25а. ROC крива за комбинација на sKr и sCsво предикција на бубрежно оштетување кај пациенти со дијабетес мелитус

ROC анализа за предикција кон хронична бубрежна болест кај пациенти со дијабетес мелитус

Во табела прикажани се резултатите од ROC анализата за способноста на серумскиот креатинин и цистатин Ц во предикција кон хронична бубрежна болест кај пациенти со дијабетес мелитус.

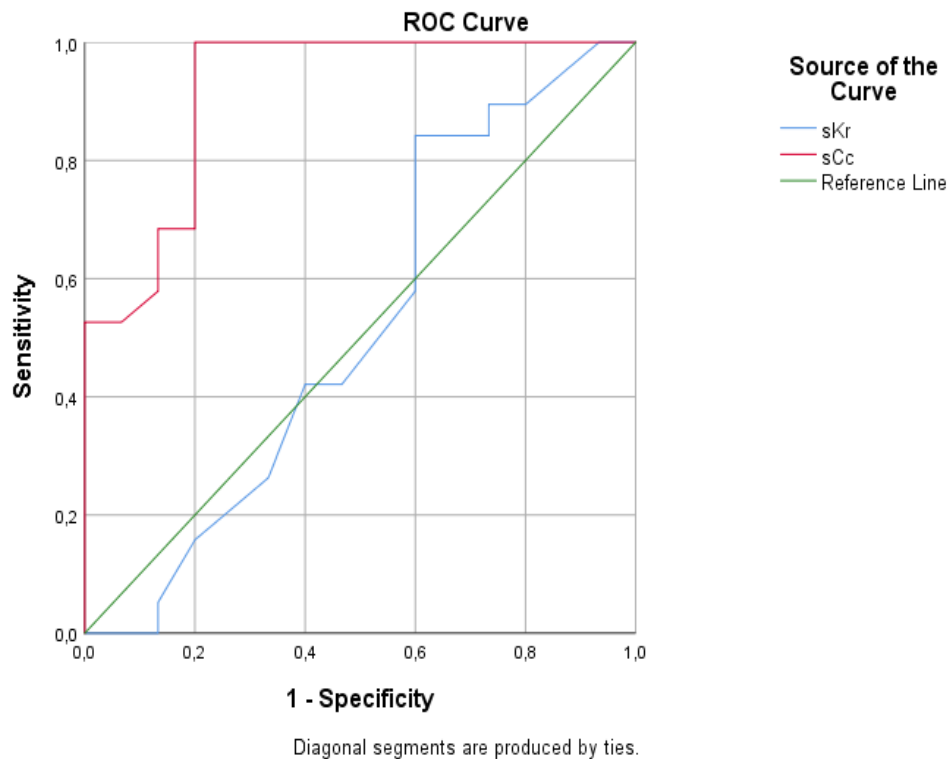
Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за серумскиот креатинин има вредност од 0.518(AUC=0.478, CI 95%0.296-0.660), што укажува дека овој маркер е слаб предиктор во разграничување на пациенти кон хронична бубрежна болест кај пациенти со дијабетес мелитус, со сензитивност од 42.1% и специфичност од 53.3%.

Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за серумскиот цистатин Ц има вредност од 0.918(AUC=0.918, CI 95%0.821-1.0), што укажува дека овој маркер е одличен предиктор во разграничување на пациенти кон хронична бубрежна болест кај пациенти со дијабетес мелитус. Cut off вредноста на серумскиот цистатин Ц на оваа група пациенти изнесува 1.005mg/L, со сензитивност од 78.9% и специфичност од 80%.

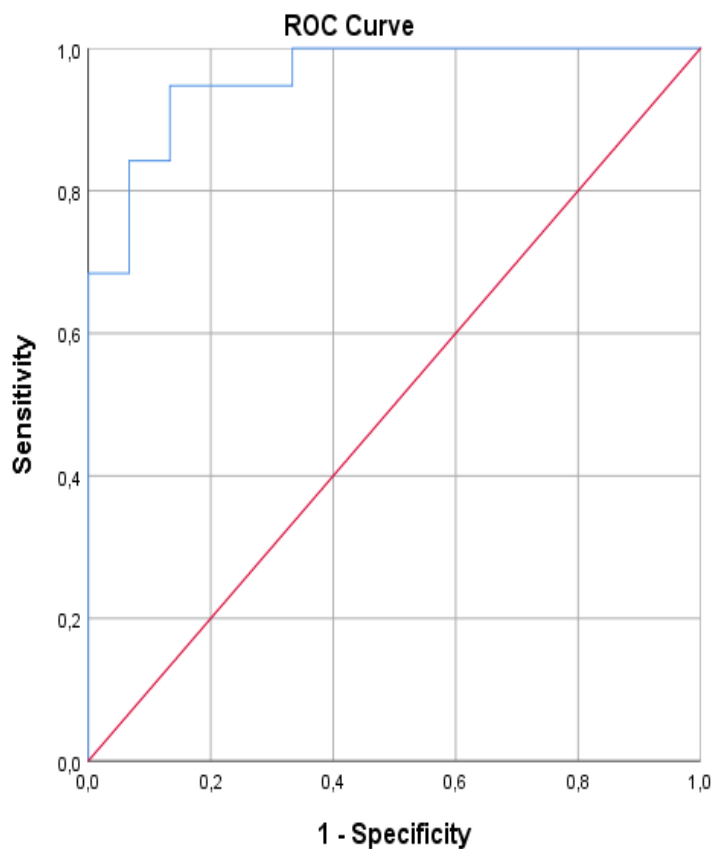
Комбинацијата на серумски креатинин и цистатин Ц во предикција на хронична бубрежна болест кај пациенти со дијабетес мелитус има плошина под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) од 0.958(AUC=0.958, CI 95%0.899-1.0).

Табела59. AUC заsKri во предикција кон ХББ кај пациенти со дијабетес мелитус

Варијабла	AUC	Std. Error ^a	Sig.	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
sKr	0.518	0.106	0.862	0.310	0.725
sCs	0.918	0.049	0.000	0.821	1.0
sKr+sCs	0.958	0.03	0.000	0.899	1.0



Слика 26. ROC крива за sKr и sCsво предикција на ХББ кај пациенти со дијабетес мелитус



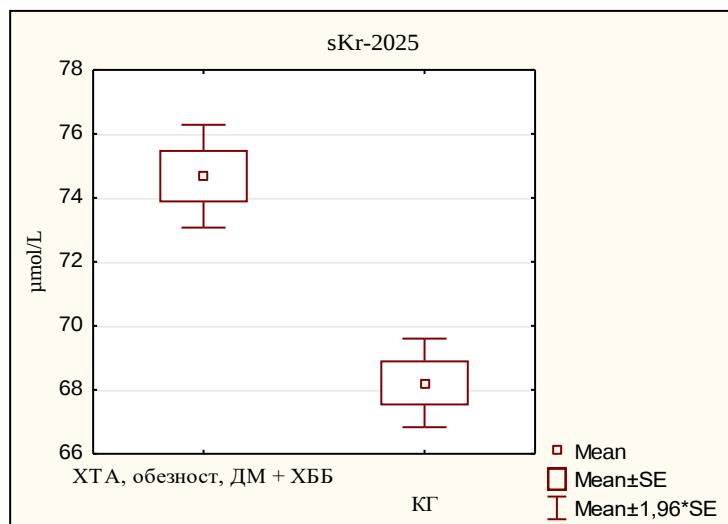
Слика 26а. ROC крива за комбинација на sKr и sCсво предикција на ХББ кај пациенти со дијабетес мелитус

Пациентите со хипертензија, обезност, дијабетес мелитус и хронична бубрежна инсуфициенција имаа сигнификантно повисоки просечни вредности на серумски креатинин во споредба со здравите испитаници (74.68 ± 7.1 vs $68.22 \pm 4.8 \mu\text{mol/L}$, $p < 0.0001$).

Табела 60. Серумски креатинин кај пациентите со ХТА+дијабетес мелитус+ХББ и КГ

Групи	sKr-2025($\mu\text{mol/L}$)			p-value
	n	mean $\pm$ SD	min - max	
ХТА,обезност ДМ+ХББ	75	74.68 ± 7.1	58 – 100	t=5.46 $p < 0.0001$
КГ	46	68.22 ± 4.8	61 – 81	

t(Student t-test)



Слика 27. Просечни вредности на серумски креатинин кај пациенти со ХТА+дијабетес мелитус+ХББ и КГ

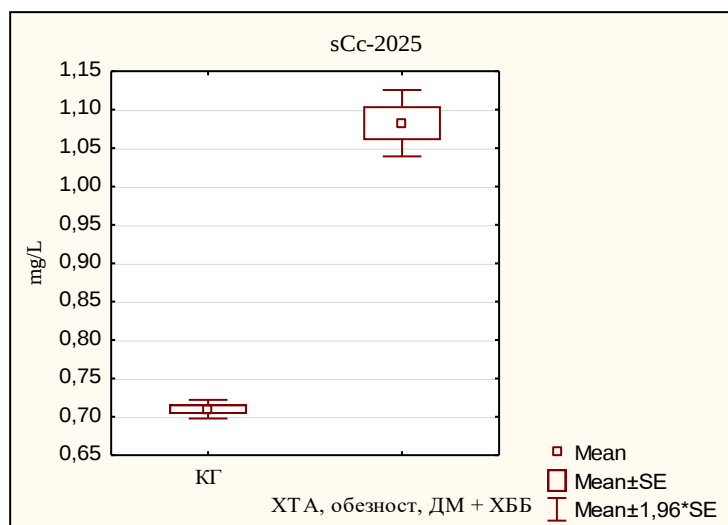
Просечните вредности на цистатин Ц во групата ХТА, обезност, ДМ и ХББ изнесуваа 1.08 ± 0.19 , $0.71 \pm 0.04 \text{ mg/L}$, во КГ изнесуваа $0.71 \pm 0.04 \text{ mg/L}$. Медијаната на серумскиот цистатин Ц изнесуваше $1.06 (\text{IQR } 0.99 - 1.1)$ и $0.7 (\text{IQR } 0.69 - 0.73) \text{ mg/L}$, соодветно во групите ХТА, обезност, ДМ и ХББ и КГ.

Согласно резултатите од статистичката анализа, пациентите со хипертензија, обезност, дијабетес мелитус и хронична бубрежна инсуфициенција имаа сигнификантно повисоки серумски вредности на цистатин Ц од здравите испитаници ($p < 0.0001$).

Табела 61. Серумски цистатин Ц кај пациентите со ХТА+дијабетес мелитус+ХББ и КГ

	sCc-2025(mg/L)			p-value
	n	mean $\pm$ SD	median (IQR)	
ХТА,обезност ДМ+ХББ	75	1.08 ± 0.19	$1.06(0.99 - 1.1)$	$Z=8.71$ $p < 0.0001$
КГ	46	0.71 ± 0.04	$0.7(0.69 - 0.73)$	

Z(Mann-Whitney U Test)



Слика 28. Просечни вредности на серумски цистатин Ц кај пациенти со ХТА+дијабетес мелитус+ХББ и КГ

8.0 ДИСКУСИЈА

Рок анализите со нивните вредности во нашиот докторат во однос на подобар предиктор во развој на хронична бубрежна болест кај различните групи на испитаници укажуваат на следново:

1. ROC анализа за рана предикција на бубрежно оштетување кај пациенти со хипертензија

Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за серумскиот креатинин во предикција на бубрежно оштетување има вредност од 0.767 (AUC=0.767, CI 95% 0.972-1.0), што укажува дека **овој маркер е добар предиктор** во разграничување на пациенти со ран стадиум на бубрежно оштетување кај пациенти со хипертензија. Cut off вредноста на серумскиот креатинин на оваа група пациенти изнесува 70.5 $\mu\text{mol/L}$, со сензитивност од 65.9% и специфичност од 69.6%.

Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за серумскиот цистатин Ц има вредност од 0.960 (AUC=0.960, CI 95% 0.907-0.998), што укажува дека **овој маркер е одличен предиктор** во разграничување на пациенти ран стадиум бубрежно оштетување кај пациенти со хипертензија. Cut off вредноста на серумскиот цистатин Ц на оваа група пациенти изнесува 0.795 mg/L, со сензитивност од 95.5% и специфичност од 95.7%.

2. ROC анализа за рана предикција на бубрежно оштетување кај пациенти со обезност

Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за серумскиот креатинин во предикција на бубрежно оштетување има вредност од 0.823 (AUC=0.823, CI 95%0.726-0.92), што укажува дека **овој маркер е многу добар предиктор** во разграничување на пациенти со ран стадиум бубрежно оштетување кај пациенти со обезност. Cut off вредноста на серумскиот креатинин на оваа група пациенти изнесува 71.5 $\mu\text{mol/L}$, со сензитивност од 74.2% и специфичност од 21.7%.

Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за серумскиот цистатин Ц има вредност од 0.941 (AUC=0.941, CI 95%0.864-1.0), што укажува дека **овој маркер е одличен предиктор** во разграничување на пациенти со ран стадиум на бубрежно оштетување кај пациенти со обезност. Cut off вредноста на серумскиот цистатин Ц на оваа група пациенти изнесува 0.795 mg/L, со сензитивност од 93.5% и специфичност од 95.7%.

3. ROC анализа за рана предикција на бубрежно оштетување кај пациенти со дијабетес мелитус

Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за серумскиот креатинин во предикција на бубрежно оштетување има вредност од 0.754 (AUC=0.754, CI 95%0.642-0.865), што укажува дека **овој маркер е добар предиктор** во разграничување на пациенти рани стадиуми бубрежно оштетување кај пациенти со дијабетес мелитус. Cut off вредноста на серумскиот креатинин на оваа група пациенти изнесува 70.5 $\mu\text{mol/L}$, со сензитивност од 67.6% и специфичност од 69.6%.

Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за серумскиот цистатин Ц има вредност од 0.941 (AUC=0.941, CI 95%0.865-1.0), што укажува дека **овој маркер е одличен предиктор** во разграничување на пациенти со/без бубрежно оштетување кај пациенти со дијабетес мелитус. Cut off вредноста на серумскиот цистатин Ц на оваа група пациенти изнесува 0.77 mg/L, со сензитивност од 91.2% и специфичност од 91.3%.

1. ROC анализа за предикција кон хронична бубрежна болест кај пациенти со хипертензија

Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за серумскиот креатинин има вредност од 0.478 (AUC=0.478, CI 95%0.296-0.660), што укажува дека **овој маркер има**

недоволна дискриминаторска способност во разграничување на пациенти на овој кон развој на хронична бубрежна болест кај пациенти со хипертензија.

Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за серумскиот цистатин Ц има вредност од 0.949 (AUC=0.949, CI 95%0.886-1.0), што укажува дека **овој маркер е одличен предиктор** во разграничување на пациенти во кон развој на хронична бубрежна болест кај пациенти со хипертензија. Cut off вредноста на серумскиот цистатин Ц на оваа група пациенти изнесува 0.985 mg/L, со сензитивност од 88% и специфичност од 89.5%.

2. ROC анализа за предикција кон хронична бубрежна болест кај пациенти со обезност

Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за серумскиот креатинин има вредност од 0.399 (AUC=0.399, CI 95%0.190-0.608), што укажува дека **овој маркер има недоволна дискриминаторска** способност во разграничување на пациенти кон развој на хронична бубрежна болест кај пациенти со обезност.

Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за серумскиот цистатин Ц има вредност од 0.926 (AUC=0.926, CI 95%0.837-1.0), што укажува дека **овој маркер е одличен предиктор** во разграничување на пациенти кон развој на хронична бубрежна болест кај пациенти со обезност. Cut off вредноста на серумскиот цистатин Ц на оваа група пациенти изнесува 0.995 mg/L, со сензитивност од 82.4% и специфичност од 78.6%.

3. ROC анализа за предикција кон хронична бубрежна болест кај пациенти со дијабетес мелитус

Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за серумскиот креатинин има вредност од 0.518 (AUC=0.478, CI 95%0.296-0.660), што укажува дека **овој маркер е слаб предиктор** во разграничување на пациенти кон развој на хронична бубрежна болест кај пациенти со дијабетес мелитус, со сензитивност од 42.1% и специфичност од 53.3%.

Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за серумскиот цистатин Ц има вредност од 0.918 (AUC=0.918, CI 95%0.821-1.0), што укажува дека **овој маркер е одличен предиктор** во разграничување на пациенти кон развој на хронична бубрежна болест кај пациенти со дијабетес мелитус. Cut off вредноста на серумскиот цистатин Ц на оваа група пациенти изнесува 1.005mg/L, со сензитивност од 78.9% и специфичност од 80%.

Нашата сегашна студија покажа дека цистатин Ц има супериорни дијагностички перформанси во споредба со серумскиот креатинин за откривање на рана ХББ (стадиуми 1-2), што е потврдено со повисок ROC-AUC.

Кај пациентите со хипертензија вредностите на серумскиот креатинин во нашиот докторат, сигнификантно се разликуваа во зависност од полот на пациентите со хипертензија во 2024 и 2025 година ($p=0.000415$, $p=0.0016$; соодветно); Мажите **имаа сигнификантно повисоки вредности на креатинин** во серум споредено со жените. Просечните вредности на креатинин во 2024 година беа $72.32 \pm 5.4 \mu\text{mol/L}$ кај жените и $82.0 \pm 10.0 \mu\text{mol/L}$ кај мажите, во 2024 година; $71.68 \pm 4.9 \mu\text{mol/L}$ кај жените и $79.32 \pm 9.3 \mu\text{mol/L}$ кај мажите, во 2025 година.

Медијаната на серумскиот креатинин изнесуваше $70 \mu\text{mol/L}$ (IQR 69 – 77) кај жените и $81 \mu\text{mol/L}$ (IQR 77 – 86) кај мажите, во 2024 година; $71 \mu\text{mol/L}$ (IQR 68 – 77) кај жените и $79 \mu\text{mol/L}$ (IQR 74– 83) кај мажите, во 2025 година.

Полот на пациентите со хипертензија **немаше сигнификантно влијание на вредностите на серумскиот цистатин Ц** во анализираните години ($p=0.337$ и $p=0.25$, соодветно). Мажите и жените имаа несигнификантно различни вредности на цистатин Ц. Просечните вредности изнесуваа 1.056 ± 0.23 и $1.063 \pm 0.2 \text{mg/L}$, соодветно кај женските и машки пациенти во 2024 година; 1.022 ± 0.2 и $1.038 \pm 0.2 \text{mg/L}$, соодветно кај женските и машки пациенти во 2025 година.

Медијаната на цистатин Ц изнесуваше 1mg/L (IQR 0.9-1.09), соодветно кај женските и машки пациенти во 2024 година; 1.07mg/L (IQR 0.89-1.1), соодветно кај женските и машки пациенти во 2025 година.

Не беше најдена **сигнификантна корелација помеѓу возраста** на пациентите и серумскиот цистатин Ц ($p=0.46$ и $p=0.94$, соодветно во 2024/25 година).

Кај испитаниците со обезност, обезните мажи имаа **сигнификантно повисоки вредности на серумски креатинин** од обезните жени, во 2024 ($p=0.0036$) и 2025 година ($p=0.009$).

Просечните вредности на креатинин во 2024 година беа $73.80 \pm 6.97 \mu\text{mol/L}$ кај жените и $82.75 \pm 8.61 \mu\text{mol/L}$ кај мажите, во 2024 година (difference $8.95 \mu\text{mol/L}$); $72.93 \pm 6.7 \mu\text{mol/L}$ кај жените и $80.12 \pm 7.5 \mu\text{mol/L}$ кај мажите, во 2025 година (difference $7.19 \mu\text{mol/L}$).

Серумскиот цистатин Ц во анализираните години, 2024 и 2025 година, **не се разликуваше сигнификантно во зависност од полот на обезните пациенти** ($p=0.236$ и $p=0.183$, соодветно). Просечните вредности изнесуваа $0.99 \pm 0.2 \text{mg/L}$ кај жените, $1.09 \pm 0.2 \text{mg/L}$ кај мажите, во 2024 година; $0.97 \pm 0.2 \text{mg/L}$ кај жените и $1.06 \pm 0.2 \text{mg/L}$ кај мажите, во 2025 година.

Вредностите на серумскиот креатинин сигнификантно се разликуваа во зависност од **полот на пациентите со дијабетес мелитус** во 2024 и 2025 година ($p=0.04$, $p=0.0195$; соодветно); Мажите имаа сигнификантно повисоки вредности на креатинин во серум споредено со жените. Просечните вредности на креатинин во 2024 година беа $71.89 \pm 6.7 \mu\text{mol/L}$ кај жените и $81.07 \pm 9.0 \mu\text{mol/L}$ кај мажите, во 2024 година (difference $9.18 \mu\text{mol/L}$); $71.16 \pm 7.0 \mu\text{mol/L}$ кај жените и 78.60 ± 7.9 кај мажите, во 2025 година (difference $7.44 \mu\text{mol/L}$).

Возраста на пациентите со дијабетес мелитус и серумскиот цистатин Ц несигнификантно корелираа ($p=0.6$ и $p=0.38$, соодветно во 2024/25 година).

Во нашиот докторат прикажани се резултатите од ROC анализата и за способноста на серумскиот креатинин и цистатин Ц во предикција на хронична бубрежна болест стадиум 2 кај пациенти со хипертензија, обезност и дијабет. Стадиум 2, како напреден стадиум во раните фази на бубрежното оштетување, кој е граница со стадиум 3 кој носи можност од брзо прогресирање на бубрежното оштетување со сериозни кардиоваскуларни нарушувања.

Овие наоди се во согласност со оние објавени од **** Dharnidharka и соработни.****, чија мета-анализа на 46 студии покажа дека цистатин Ц постигнал збиен ROC-AUC од 0,926 во споредба со 0,837 за серумски креатинин. Слично на нашите резултати, тие заклучија дека цистатин Ц е попрецизен ендеген маркер на бубрежната функција, особено за идентификување на благи намалувања на GFR. [117]

Исто така, резултатите од оваа студија ги поддржуваат набљудувањата на Michael G. Shlipak и соработници од Конзорциумот за прогноза на CKD. Иако нивната работа се фокусираше првенствено на предвидување на ризикот, а не на анализа на ROC, тие покажаа дека проценката базирана на цистатин Ц ја подобрува идентификацијата на CKD и предвидувањето на несаканите бубрежни исходи во споредба со проценката базирана на креатинин. Супериорните перформанси на цистатин Ц забележани во нашата студија го зајакнуваат нивниот заклучок дека цистатин Ц попрецизно ја одразува основната бубрежна дисфункција. [206]

Нашите резултати се дополнително во согласност со работата на Lesley A. Stevens и соработници, кои покажаа дека вклучувањето на цистатин Ц во равенките за проценка на GFR значително ја подобри точноста на проценката на функцијата на бубрезите. Додека Stevens и неговите колеги ги евалуираа равенките на eGFR, наместо ROC кривите, обете студии укажуваат дека цистатин Ц обезбедува поблиска апроксимација на вистинскиот GFR отколку самиот серумски креатинин. [197]

Во студијата на Peralta и соработници (2011) “Cystatin C Identifies Chronic Kidney Disease Patients at Higher Risk for Complications” анализираа >11.000 пациенти од кохортите

MESA и CHS. Пациентите класифицирани како ХББ според цистатин Ц имале значително поголем ризик од: морталитет, кардиоваскуларни настани, срцева слабост бубрежна болест во краен стадиум ,за разлика од пациентите класифицирани само според креатинин. Авторите заклучиле дека цистатин Ц е посилен прогностички маркер.[207]

Vigil и соработниците пак во (2014) — “Cystatin C as a Predictor of Mortality and Cardiovascular Events in a Population with Chronic Kidney Disease” со оваа голема мета-анализа опфати над 90.000 учесници и откри дека eGFR пресметан со цистатин Ц е во посилна корелација со: морталитет од сите причини, кардиоваскуларна смрт, бубрежна болест во краен стадиум во споредба со eGFR базиран на креатинин. Додавањето на цистатин Ц значително ја подобри класификацијата на ризикот од хронична бубрежна болест (CKD).[208]

Helmersson-Karlqvist и соработници., (2021) — “Cystatin C predicts long term mortality better than creatinine” со оваа национална студија покажа дека цистатин Ц има подобри резултати од креатининот во предвидувањето на долгорочната смртност и кардиоваскуларните исходи.[209] За разлика, Helmersson-Karlqvist со соработниците. во 2022година- Addition of Cystatin C predicts cardiovascular death better than creatinine in intensive care – ги прекласифицираа пациентите во групи со полоша бубрежна функција според цистатин Ц, кои имале значително поголем ризик од кардиоваскуларна смртност отколку оние класифицирани само според креатинин. Моделите базирани на цистатин Ц имале подобра точност на предвидување.[210]

Peralta и соработници пак во (2011) — “Cystatin C Identifies Chronic Kidney Disease Patients at Higher Risk for Complications” кај речиси 12.000 учесници, хроничната бубрежна болест (ХББ) дефинирана со цистатин Ц го предвидела морталитетот, срцевата слабост, кардиоваскуларните заболувања и терминален стадиум на ренална болест посилно отколку ХББ дефинирана со креатинин.[211]

Во иследувањето на Rule и соработници, (2006) — “Serum Cystatin C is more sensitive than serum creatinine for detecting mild reductions in GFR” покажана е подобра чувствителност на цистатин Ц за рана бубрежна дисфункција, особено кога креатининот останува во рамките на нормалниот опсег.[212]

Knight EL и соработници, (2004) — “Factors influencing serum Cystatin C levels other than renal function” укажуваат дека цистатин Ц е значително помалку засегнат од мускулната маса во споредба со креатининот, што ја потврдува неговата супериорност кај постари, кахектични или мускулести лица.[138]

Tidman и соработници, во(2008) — “Improved GFR estimation by combined creatinine and Cystatin C equations” согласно со нашите резултати, откриваат дека комбинираните равенки ја подобруваат дијагностичката точност за стадиумот на ХББ во споредба со самиот креатинин.[213]

Asmatanaw T и соработници, нивото на серумски цистатин Ц беше значително зголемено кај пациентите со дијабетес мелитус тип 2 во споредба со здравите контролни испитаници. Нивото на серумски цистатин Ц исто така беше значително повисоко кај пациентите со ДМ тип 2 во споредба со контролите (0.92 ± 0.38 mg/l vs. 0.52 ± 0.20 mg/L, $p = 0.0001$). [214]

Ма СС и соработници, резултатите покажаа дека пациентите со дијабет имале значително повисоки нивоа на цистатин Ц во споредба со здравите контроли (SMD = 1,39, 95% CI: 0,92-1,86, $p < 0,001$).[215]

Во студијата на Dejenie TA и соработници, кај пациентите со дијабетес тип 2 се откриени зголемени вредности на серумскиот цистатин C- Cys-C(mg/dl mean $\pm$ SD $1,15 \pm 0,6$ Ц ($p < 0,001$) во споредба со оние без дијабет тип 2 ($0,73 \pm 0,3$).[216]

Земени заедно, конзистентноста помеѓу нашите резултати и оние објавени од Dharnidharka, Shlipak, Stevens и останатите, ги зајакнува доказите дека цистатин Ц е почувствителен и посигурен биомаркер, предиктор за разлика од серумскиот креатинин за откривање на рана хронична бубрежна болест. Согласноста низ мета-анализите, големите кохортни студии и дијагностичките испитувања ја поддржува потенцијалната вредност на цистатин Ц во раната идентификација и стратификација на ризикот кај пациенти со ХББ.

9.0 ЗАКЛУЧОК

Кај испитаниците со хипертензија на број од 41 испитаник половата структура на пациентите со хипертензија ја сочинуваа помалку пациенти од женски пол наспроти машки пациенти.

ROC анализата за предикција на ХББ во раните стадиуми кај пациенти со хипертензија во нашиот докторски труд укажа за **серумскиот креатинин** дека **овој маркер е добар предиктор** во разграничување на пациенти во ран стадиум на бубрежно оштетување кај пациенти со хипертензија. Но, **плоштината под ROC кривата за серумскиот цистатин Ц** укажа дека **овој маркер е одличен предиктор** во разграничување на пациенти со бубрежно оштетување во рани стадиуми кај пациенти со хипертензија.

ROC анализа за предикција кон хронична бубрежна кај пациенти со хипертензија во нашиот докторски труд укажува, за **серумскиот креатинин** дека **овој маркер има**

недоволна дискриминаторска способност во разграничување на пациенти кон хронична бубрежна болест кај пациенти со хипертензија. Додека пак, **плоштината под ROC кривата за серумскиот цистатин Ц** укажува дека **овој маркер е одличен предиктор** во разграничување на пациенти кон хронична бубрежна кај пациенти со хипертензија.

Вредностите на серумскиот креатинин сигнификантно се разликуваа во зависност од полот на пациентите со хипертензија во 2024 и 2025. Мажите имаа сигнификантно повисоки вредности на креатинин во серум споредено со жените.

Од друга страна пак, полот на пациентите со хипертензија немаше сигнификантно влијание на вредностите на серумскиот цистатин Ц во анализираните години. Мажите и жените имаа несигнификантно различни вредности на цистатин Ц.

Во групата со обезност беа анализирани 31 пациенти, од кои за еден помалку од женски пол наспроти машки пациенти.

ROC анализа за предикција на рани стадиуми на ХББ кај пациенти со обезност во нашиот докторски труд за **серумскиот креатинин** укажува дека **овој маркер е многу добар предиктор** во разграничување на пациенти со бубрежно оштетување во рани стадиуми кај пациенти со обезност. Но, **плоштината под ROC кривата за серумскиот цистатин Ц** укажува дека **овој маркер е одличен предиктор** во разграничување на пациенти со бубрежно оштетување во рани стадиуми кај пациенти со обезност.

Во нашиот докторски труд укажува дека **плоштината под ROC кривата за серумскиот креатинин** укажува дека **овој маркер има недоволна дискриминаторска способност** во разграничување на пациенти кон развој на хронична бубрежна болест кај **пациенти со обезност**. Наспроти **плоштината под ROC кривата за серумскиот цистатин Ц** укажува дека **овој маркер е одличен предиктор** во разграничување на пациенти кон развој на хронична бубрежна болест кај пациенти со обезност.

Обезните мажи имаа сигнификантно повисоки вредности на серумски креатинин од обезните жени, во 2024 и 2025 година.

Серумскиот цистатин Ц во анализираните години, 2024 и 2025 година, не се разликуваше сигнификантно во зависност од полот на обезните пациенти.

Половата структура на 34 -те пациенти со дијабетес мелитус ја сочинуваа повеќе пациенти од женски пол наспроти машки пациенти.

ROC анализа за предикција на бубрежно оштетување рани стадиуми кај пациенти со дијабетес мелитус во нашиот докторски труд укажува дека **плоштината под ROC кривата за серумскиот креатинин** во предикција на бубрежно оштетување **овој маркер е добар предиктор** во разграничување на пациенти со бубрежно оштетување рани стадиуми кај пациенти со дијабетес мелитус. Но, **плоштината под ROC кривата за**

серумскиот цистатин Ц има укажува дека овој маркер е одличен предиктор во разграничување на пациенти со бубрежно оштетување рани стадиуми кај пациенти со дијабетес мелитус.

ROC анализа за предикција кон хронична бубрежна болест кај пациенти со дијабетес мелитус во нашиот докторски труд укажува, плоштината под ROC кривата за серумскиот креатинин дека овој маркер е слаб предиктор во разграничување на пациенти кон развој на хронична бубрежна болест кај пациенти со дијабетес мелитус. Наспроти плоштината под ROC кривата за серумскиот цистатин Ц што укажува дека овој маркер е одличен предиктор во разграничување на пациенти кон развој на хронична бубрежна болест кај пациенти со дијабетес мелитус.

Вредностите на серумскиот креатинин сигнификантно се разликуваа во зависност од полот на пациентите со дијабетес мелитус во 2024 и 2025 година. Мажите имаа сигнификантно повисоки вредности на креатинин во серум споредено со жените.

Возраста на пациентите со дијабетес мелитус и серумскиот цистатин Ц несигнификантно корелираа во 2024/25 година.

Финална синтеза на резултатите и нивното клиничко значење

Резултатите од ова истражување обезбедуваат јасни и конзистентни докази дека цистатинот Ц претставува еден од клучните и доминантни фактори поврзани со пресметување ГФР и одредувањето на бубрежниот стадиум на оштетување. Анализата на нашата студија овозможи сеопфатна проценка на улогата на цистатинот Ц, како активен механизам кој значајно го менува начинот на одредување на бубрежниот стадиум на оштетување како и со поголема прецизност во однос на серумскиот креатинин како досегашен златен стандард за одредување ГФР. Доминацијата на вредностите на цистатинот Ц во однос на серумскиот креатинин, споредбено со контролната равенка во нашата студија, укажува дека тоја е во многу подобра и попрецизна состојба за предикција на стадиумот на бубрежното оштетување за разлика на серумскиот креатинин. Во нашето истражување, добивме резултати кои укажуваат дека цистатинот Ц е подобар предиктор за одредување на бубрежниот стадиум на оштетување во раните фази, истото споредбено со серумскиот креатинин. Тука докажуваме дека веќе добиваме подобар, попрецизен

предиктор за развој на бубрежното оштетување во раните фази. Особено значајна е вредноста каде цистатинот Ц споредбено со серумскиот креатинин подобро и полесно ги открива испитаниците кои се во стадиум 2 на бубрежно оштетување, кое се потврдува со контролната равенка. Овој наод потврдува дека цистатинот Ц е подобар и ран предиктор за развој кон хронична бубрежна болест за разлика од серумскиот креатинин кој се смета за златен стандард за пресметување на ГФР. Исто така круцијални беа анализите кои укажуваат каде цистатинот Ц не зависи од возраста, полот, мускулната маса и слично. Овие параметри, како возраста, полот, мускулната маса, влијаат многу врз одредувањето на ГФР пресметувана со серумскиот креатинин. Ова укажа дека со цистатинот Ц имаме пресметување на ГФР без дополнително влијание на факторите кои имаат голема улога при пресметување на ГФР со серумскиот креатинин, што докажавме дека уште еден фактор оди во прилог на серумскиот цистатин Ц. Ова ја потврдува концепцијата за потребата од подобар, попрецизен и ран предиктор за пресметување на ГФР кој нема да зависи од возраста, полот, мускулната маса, воедно ќе даде подобра предикција кон развој на хроничната бубрежна болест. Во целина, резултатите од ова истражување ја поддржуваат современата потреба од откривање на ран, нов ран предиктор во развој на хроничната бубрежна болест со цел откривање на бубрежното заболување како во раните стадиуми, така и подобра и рана предикција кон развој на хроничната бубрежна болест. Ова е се со цел превенција и рано откривање на бубрежното оштетување како и хроничната бубрежна болест како една од потешките заболувања во медицината и општо оперетивањето на здравствениот систем од светски размери во целост.

Јавно-здравствени импликации

Резултатите од ова истражување имаат значајни јавно-здравствени импликации, особено во контекст на превенцијата и раното откривање на бубрежната болест во раните стадиуми како и рана предикција за развој кон хроничната бубрежна болест. Хроничната бубрежна болест и општо бубрежното оштетување претставува една од главните причини за морбидитет и морталитет, како и значаен товар за здравствениот систем како во нашата држава така и во светски размери. Раната идентификација и третман на бубрежното заболување особено на хроничната бубрежна болест, може да придонесе за намалување на голем број органски и психосоматски дисфункции, со што би се намалиле и трошоците поврзани со третманот на бубрежното заболување, нека и долгорочните компликации кај бубрежно болните. Наодите од студијата ја нагласуваат потребата од употребата на цистатинот Ц како маркер за рана предикција на бубрежното оштетување, особено рана предикција на хроничната бубрежна болест. Употребата на цистатинот Ц при рутински

лабораториски контроли , би можел да овозможи рана детекција на ризичната популација и навремена интервенција, особено во популации со ограничен пристап до здравствени услуги. Дополнително, резултатите укажуваат на значењето на здравствената едукација на популацијата со ризик за превенција, препознавање и навремено лекување на бубрежното заболување, особено да не дозволиме да премине во понапреден стадиум на хронично бубрежно заболување, односно стадиум на хронично бубрежно оштетување. Подобрувањето на здравствената писменост може да придонесе за рано јавување кај здравствените институции и подобрување на исходите кај здравата популација како и кај популацијата со ризик. Од јавно-здравствен аспект, резултатите од ова истражување можат да послужат како основа за креирање или ревизија на клинички протоколи и препораки, со цел унапредување на грижата и намалување на регионалните разлики во здравствените исходи. Особено, примената на едноставни и достапни дијагностички методи, како што е цистатинот Ц, може да има значајно влијание врз подобрување во дијагностиката и третман на бубрежните заболувања, кај здравата популација и популацијата со ризик. Со еден збор, значењето на цистатинот Ц како маркер за рана предикција на бубрежното оштетување и рана предикција особено на хроничната бубрежна болест е од круцијално значење.

ПРЕПОРАКИ

Врз основа на резултатите од ова истражување, дискусијата и изведените заклучоци, се предлагаат следните препораки насочени кон унапредување на клиничката пракса, јавно-здравствените политики и идните научни истражувања во областа на рана предикција за развој на бубрежното оштетување во раните стадиуми како и рана предикција кон развој на хроничната бубрежна болест.

Препораки за клиничка пракса

- Се препорачува систематски скрининг, особено употреба на цистатинот Ц кај пациентите со ризик фактор за развој на бубрежно оштетување.
- Употребата на цистатинот Ц се советува треба да се користи како рутинска дијагностичка алатка, поради нејзината едноставност, брзина на дијагностика и клиничка применливост.

- Кај пациентите со детектирано бубрежно оштетување во раните стадуми се препорачува скрининг со употреба на цистатинот Ц, навремено и соодветно лекување, , во согласност со актуелните клинички протоколи, со цел намалување на ризикот од преминување во подоцнежен стадиум односно стадиум на хронична бубрежна болест.
- Пациентите со докажана бубрежна болест треба да бидат подложени на засилен нефролошки надзор, со почести контроли и следење на стадиумите и клиничките симптоми.
- Се препорачува внимателен мониторинг и скрининг кај пациентите со фамилијарна предиспозиција.

Препораки за јавно-здравствени политики

- Резултатите од студијата укажуваат на потребата од вклучување на цистатинот Ц во националните програми за лабораториски скрининг.
- Подобрувањето на здравствената едукација и информираност кај пациентите со ризик значајно да придонесе за превенција на бубрежната болест и нејзините компликации.
- Јакнењето на примарната здравствена заштита и подобрувањето на пристапот до цистатинот Ц како ран предиктор за бубрежно оштетување, особено ран предиктор за развој на хроничната бубрежна болест се клучни за намалување на регионалните и социо-економските разлики во здравствените исходи.

Препораки за идни истражувања

Потребни се поголеми мултицентрични студии кои ќе опфатат подолг временски период и поширока популација, со цел потврдување на добиените резултати во однос на значењето на цистатинот Ц како ран предиктор за развој на бубрежно оштетување особено за рана предикција за развој на хроничната бубрежна болест.

- Идните истражувања треба да вклучат различни методи за прецизна идентификација на повеќе предиктори за ран развој на бубрежното заболување, особено ран предиктор за развој на хроничната бубрежна болест и нивната улога во нефрологијата и пошироко во медицината.

- Се препорачува испитување на ефектите со употребата на цистатин Ц и навремениот скрининг и третман на бубрежната болест врз намалување на инциденцата на појавување на истата кај пациентите со ризик фактор, како и нејзино прогредирање кон хронична бубрежна болест.

Заклучно во нашиот докторат, јасно и потврдено статистички ги исполнивме нашите цели. Направивме соодветни иследувања со претходно наведените равенки за ГФР, ги сработивме бараните компарации. Од ова се, можеме да заклучиме дека имаме статистички сигнификантна разлика во корист на серумскиот цистатин Ц како маркер кој е одличен предиктор за развој на хроничното бубрежно оштетување. Маркер кој од нашиот пример нема зависност од возраста и полот на испитаниците.

Гледајќи и сумирајќи од светските истражувања кои се согласни со нашите, можеме да кажеме дека цистатинонот Ц може да биде сигурен предиктор во развој на хроничната бубрежна болест како и превенција од развој на напреднати стадиуми на истата.

10.0 Референци:

1. "Kidneys: Anatomy, Function, Health & Conditions". Cleveland Clinic. Archived from the original on 2023-06-29. Retrieved 2023-07-13.
2. Zhou, Xin J.; Laszik, Zoltan G.; Nadasdy, Tibor; D'Agati, Vivette D. (2017-03-02). Silva's Diagnostic Renal Pathology. Cambridge University Press. p. 19. ISBN 978-1-316-61398-6. Archived from the original on 2023-04-04. Retrieved 2023-08-16.
3. Haschek, Wanda M.; Rousseaux, Colin G.; Wallig, Matthew A.; Bolon, Brad; Ochoa, Ricardo (2013-05-01). Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology. Academic Press. p. 1678. ISBN 978-0-12-415765-1.
4. Lote CJ (2012). Principles of Renal Physiology, 5th edition. Springer. p. 21.
5. Mescher AL (2016). Junqueira's Basic Histology, 14th edition. Lange. p. 393.
6. Lv JC, Zhang LX (2019). "Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease". Renal Fibrosis: Mechanisms and Therapies. Advances in Experimental Medicine and Biology. Vol. 1165. pp. 3–15.
7. Cotran RS, Kumar V, Fausto N, Robbins SL, Abbas AK (2005). Robbins and Cotran pathologic basis of disease. St. Louis, MO: Elsevier Saunders. ISBN 978-0-7216-0187-8.
8. Kalantar-Zadeh K, McCullough PA, Agarwal SK, Beddhu S, Boaz M, Bruchfeld A, et al. (June 2021). "Nomenclature in nephrology: preserving 'renal' and 'nephro' in the glossary of kidney health and disease". Journal of Nephrology. 34 (3): 639–648.
9. "HowStuffWorks How Your Kidney Works". 2001-01-10. Archived from the original on 2012-11-05. Retrieved 2012-08-09.
10. "Kidneys Location Stock Illustration". Archived from the original on 2013-09-27.
11. "Kidney". BioPortfolio Ltd. Archived from the original on 10 February 2008.
12. Glodny B, Unterholzner V, Taferner B, Hofmann KJ, Rehder P, Strasak A, Petersen J (December 2009). "Normal kidney size and its influencing factors - a 64-slice MDCT study of 1.040 asymptomatic patients". BMC Urology. 9 (1): 19.
13. Dragomir A, Hjortberg M, Romans GM. Bålens ytanatomy [Superficial anatomy of the trunk]. Section for human anatomy at the Department of Medical Biology, Uppsala University, Sweden (Report) (in Swedish).
14. "Renal system". Britannica. Archived from the original on 2022-05-31. Retrieved 2022-05-22.
15. Molina DK, DiMaio VJ (December 2012). "Normal organ weights in men: part II – the brain, lungs, liver, spleen, and kidneys". The American Journal of Forensic Medicine and Pathology. 33 (4): 368–372.
16. Molina DK, DiMaio VJ (September 2015). "Normal Organ Weights in Women: Part II- The Brain, Lungs, Liver, Spleen, and Kidneys". The American Journal of Forensic Medicine and Pathology. 36 (3): 182–187.
17. Emamian SA, Nielsen MB, Pedersen JF, Ytte L (January 1993). "Kidney dimensions at sonography: correlation with age, sex, and habitus in 665 adult volunteers". AJR. American Journal of Roentgenology. 160 (1): 83–86.
18. Boron WF (2004). Medical Physiology: A Cellular And Molecular Approach. Elsevier/Saunders. ISBN 978-1-4160-2328-9.

19. Clapp WL (2009). "Renal Anatomy". In Zhou XJ, Laszik Z, Nadasdy T, D'Agati VD, Silva FG (eds.). *Silva's Diagnostic Renal Pathology*. New York: Cambridge University Press. ISBN 978-0-521-87702-2.
20. Prothero, John William, ed. (2015), "Urinary system", *The Design of Mammals: A Scaling Approach*, Cambridge: Cambridge University Press, pp. 195–203, doi:10.1017/CBO9781316275108.016, ISBN 978-1-107-11047-2, archived from the original on 2018-06-17, retrieved 2022-06-25
21. Martini, Frederic; Tallitsch, Robert B.; Nath, Judi L. (2017). *Human Anatomy* (9th ed.). Pearson. p. 689. ISBN 9780134320762.
22. Bard J, Vize PD, Woolf AS (2003). *The kidney: from normal development to congenital disease*. Boston: Academic Press. p. 154. ISBN 978-0-12-722441-1. Archived from the original on 2023-08-17. Retrieved 2020-10-19.
23. Cheng, Xiaofeng; Zhang, Yongsheng; Chen, Ruixi; Qian, Shenghui; Lv, Haijun; Liu, Xiuli; Zeng, Shaoqun (December 2022). "Anatomical Evidence for Parasympathetic Innervation of the Renal Vasculature and Pelvis". *Journal of the American Society of Nephrology*. 33 (12): 2194–2210.
24. Schrier RW, Berl T (October 1972). "Mechanism of the antidiuretic effect associated with interruption of parasympathetic pathways". *The Journal of Clinical Investigation*. 51 (10): 2613–2620.
25. Renal Data System. 2005 Annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. Bethesda, Md.: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2005.
26. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor B. C et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 180–8.
27. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289(19): 2560–72.
28. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003; 42: 1050–65.141
29. Brosius FC III, Hostetter TH, Kelepouris E, Mitsnefes MM, Moe SM, Moore MA, Pennathur S, Smith GL, Wilson PW. Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Kidney and Cardiovascular Disease Council; the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: developed in collaboration with the National Kidney Foundation. *Circulation*. 2006; 114: 1083–7.

30. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* (2011) 2013 Jan;3(1):19-62. - PMC - PubMed
31. 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.
32. Lindeman RD. Hypertension and kidney protection in the elderly: what is the evidence in 2007? *Int Urol Nephrol*. 2007; 39(2): 669–78.
33. Ganong (2016). "Renal Function & Micturition". *Review of Medical Physiology* (25th ed.). McGraw-Hill Education. p. 677. ISBN 978-0-07-184897-8.
34. Stevens PE, Levin A (Jun 4, 2013). "Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline". *Annals of Internal Medicine*. 158 (11): 825–830.
35. Levey AS, Coresh J, Tighiouart H, Greene T, Inker LA (2020). "Measured and estimated glomerular filtration rate: current status and future directions". *Nat Rev Nephrol*. 16 (1): 51–64.
36. Nosek TM. "Section 7/7ch04/7ch04p11". *Essentials of Human Physiology*. Archived from the original on 2016-03-24. – "Glomerular Filtration Rate"
37. Rose GA (1969). "Measurement of glomerular filtration rate by inulin clearance without urine collection". *BMJ*. 2 (5649): 91–3.
38. Hsu CY, Bansal N (August 2011). "Measured GFR as "gold standard"--all that glitters is not gold?". *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 6 (8): 1813–4.
39. Bui TV, Prot-Bertoye C, Ayari H, Baron S, Bertocchio JP, Bureau C, Davis P, Blanchard A, Houillier P, Prie D, Lillo-Le Louet A, Courbebaisse M (2021). "Safety of Inulin and Sinistrin: Combining Several Sources for Pharmacovigilance Purposes". *Front Pharmacol*. 12: 725417.
40. Gounden V, Bhatt H, Jialal I. StatPearls [Internet] StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): 2024. Jul 27, Renal Function Tests. - PubMed
41. Murray AW, Barnfield MC, Waller ML, Telford T, Peters AM (8 May 2013). "Assessment of Glomerular Filtration Rate Measurement with Plasma Sampling: A Technical Review". *Journal of Nuclear Medicine Technology*. 41 (2): 67–75.
42. Speeckaert M, Delanghe J (2015). "Assessment of renal function". In Giuseppe D, Winearls C, Remuzzi G (eds.). *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* (4th ed.). Oxford: Oxford University Press. p. 44. ISBN 978-0-19-959254-8.
43. Henriksen UL, Henriksen JH (January 2015). "The clearance concept with special reference to determination of glomerular filtration rate in patients with fluid retention". *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 35 (1): 7–16.
44. Soveri I, Berg UB, Björk J, Elinder CG, Grubb A, Mejare I, Sterner G, Bäck SE (September 2014). "Measuring GFR: A Systematic Review". *American Journal of Kidney Diseases*. 64 (3): 411–424.
45. "Chronic kidney disease in adults: assessment and management". NICE. 23 July 2014. Retrieved 19 August 2016.
46. Schück O, Teplan V, Jabor A, Stollova M, Skibova J (2003). "Glomerular filtration rate estimation in patients with advanced chronic renal insufficiency based on serum cystatin C levels". *Nephron Clin Pract*. 93 (4): c146–51.

47. Kronen E, Fickert P, Zitta S, et al. The chronic kidney disease epidemiology collaboration equation combining creatinine and Cystatin C accurately assesses renal function in patients with cirrhosis. *BMC nephrology*. 2015;16(1):196
48. Delgado C, Baweja M, Crews DC, Eneanya ND, Gadegbeku CA, Inker LA, Mendu ML, Miller WG, Moxey-Mims MM, Roberts GV, St Peter WL, Warfield C, Powe NR (February 2022). "A Unifying Approach for GFR Estimation: Recommendations of the NKF-ASN Task Force on Reassessing the Inclusion of Race in Diagnosing Kidney Disease". *Am J Kidney Dis*. 79 (2): 268–288.e1.
49. Guyton A, Hall J (2006). "26: Urine Formation by the Kidneys: I. Glomerular Filtration, Renal Blood Flow, and Their Control". In Grulow R (ed.). *Textbook of Medical Physiology* (11th ed.). Elsevier. pp. 308–325. ISBN 978-0-7216-0240-0.
50. Keener J, Sneyd J (2004). "20: Renal Physiology". In Marsden J (ed.). *Mathematical Physiology (Book). Interdisciplinary Mathematics. Vol. 8 (Mathematical Biology)*. Sirovich, Wiggins (1st ed.). Springer. pp. 612–636.
51. Stehlé T, Delanaye P (October 2024). "Which is the best glomerular filtration marker: Creatinine, Cystatin C or both?". *Eur J Clin Invest*. 54 (10): e14278.
52. "KDOQI CKD Guidelines". Archived from the original on 2012-10-03. Retrieved 2010-08-25.
53. GFR Calculator at cato.at – Cockcroft-Gault Archived 2004-09-05 at the Wayback Machine – GFR calculation (Cockcroft-Gault formula)
54. Cockcroft DW, Gault MH (1976). "Prediction of creatinine clearance from serum creatinine". *Nephron*. 16 (1): 31–41.
55. Gault MH, Longerich LL, Harnett JD, Wesolowski C (1992). "Predicting glomerular function from adjusted serum creatinine". *Nephron*. 62 (3): 249–56.
56. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D (March 1999). "A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group". *Annals of Internal Medicine*. 130 (6): 461–70.
57. Mathew TH, Johnson DW, Jones GR (October 2007). "Chronic kidney disease and automatic reporting of estimated glomerular filtration rate: revised recommendations". *The Medical Journal of Australia*. 187 (8): 459–63.
58. Joint Specialty Committee on Renal Disease (June 2005). "Chronic kidney disease in adults: UK guidelines for identification, management and referral" (PDF). Archived from the original (PDF) on 2007-10-19.
59. www.nice.org.uk (July 2014). "Chronic kidney disease in adults: assessment and management".
60. Davey RX (January 2006). "Chronic kidney disease and automatic reporting of estimated glomerular filtration rate". *The Medical Journal of Australia*. 184 (1): 42–3, author reply 43.
61. Twomey PJ, Reynolds TM (November 2006). "The MDRD formula and validation". *QJM*. 99 (11): 804–5.
62. Kallner A, Ayling PA, Khatami Z (2008). "Does eGFR improve the diagnostic capability of S-Creatinine concentration results? A retrospective population based study". *International Journal of Medical Sciences*. 5 (1): 9–17.

63. National Kidney Foundation (February 2002). "K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification". *American Journal of Kidney Diseases*. 39 (2 Suppl 1): S1–266.
64. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG (December 2004). "Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease". *Annals of Internal Medicine*. 141 (12): 929–37.
65. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, Kusek JW, Van Lente F, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (August 2006). "Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate". *Annals of Internal Medicine*. 145 (4): 247–54.
66. "GFR MDRD Calculator for Adults". National Kidney Disease Education Program. United States: National Institutes of Health. Archived from the original on 2012-02-26. Retrieved 2009-11-16.
67. Hougardy JM, Delanaye P, Le Moine A, Nortier J (2014). "Estimation of the glomerular filtration rate in 2014 by tests and equations: strengths and weaknesses". *Rev Med Brux (in French)*. 35 (4): 250–7. PMID 25675627.
68. Nakashima T, Inoue H, Fujiyoshi J, et al. Longitudinal analysis of serum cystatin C for estimating the glomerular filtration rate in preterm infants. *Pediatric Nephrology*. 2016;31(6):983–989.
69. Matsushita K, Selvin E, Bash LD, Astor BC, Coresh J (April 2010). "Risk implications of the new CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the MDRD Study equation for estimated GFR: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study". *American Journal of Kidney Diseases*. 55 (4): 648–59.
70. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, Crews DC, Doria A, Estrella MM, Froissart M, Grams ME, Greene T, Grubb A, Gudnason V, Gutiérrez OM, Kalil R, Karger AB, Mauer M, Navis G, Nelson RG, Poggio ED, Rodby R, Rossing P, Rule AD, Selvin E, Seegmiller JC, Shlipak MG, Torres VE, Yang W, Ballew SH, Couture SJ, Powe NR, Levey AS (November 2021). "New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race". *N Engl J Med*. 385 (19): 1737–49.
71. Saleem M, Florkowski CM, George PM (2008). "Comparison of the Mayo Clinic Quadratic Equation with the Modification of Diet in Renal Disease equation and radionuclide glomerular filtration rate in a clinical setting". *Nephrology*. 13 (8): 684–8.
72. Fontserè N, Bonal J, Salinas I, de Arellano MR, Rios J, Torres F, Sanmarti A, Romero R (2008). "Is the New Mayo Clinic Quadratic Equation Useful for the Estimation of Glomerular Filtration Rate in Type 2 Diabetic Patients?". *Diabetes Care*. 31 (12): 2265–7.
73. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Spitzer A (August 1976). "A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine". *Pediatrics*. 58 (2): 259–63.
74. Schwartz GJ, Feld LG, Langford DJ (June 1984). "A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life". *The Journal of Pediatrics*. 104 (6): 849–54.
75. Brion LP, Fleischman AR, McCarton C, Schwartz GJ (October 1986). "A simple estimate of glomerular filtration rate in low birth weight infants during the first year of life:

- noninvasive assessment of body composition and growth". *The Journal of Pediatrics*. 109 (4): 698–707.
76. Haenggi MH, Pelet J, Guignard JP (February 1999). "Estimation of glomerular filtration rate by the formula $GFR = K \times T/P_c$ ". *Archives de Pédiatrie* (in French). 6 (2): 165–72.
 77. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, Furth SL (March 2009). "New equations to estimate GFR in children with CKD". *Journal of the American Society of Nephrology*. 20 (3): 629–37.
 78. Bauer C, Melamed ML, Hostetter TH (2008). "Staging of Chronic Kidney Disease: Time for a Course Correction". *Journal of the American Society of Nephrology*. 19 (5): 844–46.
 79. Eckardt KU, Berns JS, Rocco MV, Kasiske BL (June 2009). "Definition and Classification of CKD: The Debate Should Be About Patient Prognosis—A Position Statement From KDOQI and KDIGO" (PDF). *American Journal of Kidney Diseases*. 53 (6): 915–920. . Archived from the original (PDF) on 2011-07-25.
 80. "KDIGO Controversies Conference: Definition, Classification and Prognosis in CKD, London, October 2009". *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*. 2009. Archived from the original on 2010-11-24.
 81. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration . Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet* 2020;395:709–33. 10.1016/S0140-6736(20)30045-3 -
 82. Hockham C, Schanschieff F, Woodward M. Sex differences in CKD-associated mortality from 1990 to 2019: data from the global burden of disease study. *Kidney Med* 2022;4:100535. 10.1016/j.xkme.2022.100535
 83. Dai H, Alsalha TA, Chalghaf N, et al. . The global burden of disease attributable to high body mass index in 195 countries and territories, 1990-2017: an analysis of the global burden of disease study. *PLoS Med* 2020;17:e1003198. 10.1371/journal.pmed.1003198 -
 84. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FD. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Jul 6;11(7):e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765. PMID: 27383068; PMCID: PMC4934905.
 85. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2005 Jun;67(6):2089-100. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x. PMID: 15882252.
 86. Romagnani P, Remuzzi G, Glasscock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, Massy Z, Wanner C, Anders HJ. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Nov 23;3:17088. doi: 10.1038/nrdp.2017.88. PMID: 29168475.
 87. Vaidya SR, Aeddula NR. Chronic Kidney Disease. 2022 Oct 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 30571025.
 88. Longmore M, Wilkinson LB, Davidson .H, Foulkes A, Mafi AR. In: Oxford hand book of clinical medicine. 2010; 8th ed. Oxford eds: Pg 300
 89. Jager K.J., Kovesdy C., Langham R., et al. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney Int*. 2019;96:1048–1050. - PubMed

90. GBD Mortality Causes of Death Collaborators Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385:117–171. - PMC - PubMed
91. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* (2011). 2022 Apr;12(1):7-11. doi: 10.1016/j.kisu.2021.11.003. Epub 2022 Mar 18. PMID: 35529086; PMCID: PMC9073222.
92. "Creatinine tests - Mayo Clinic". www.mayoclinic.org. Archived from the original on 2022-06-05.
93. Lewis SL, Bucher L, Heitkemper MM, Harding MM, Kwong J, Roberts D (September 2016). *Medical-surgical nursing : assessment and management of clinical problems* (10th ed.). St. Louis, Missouri: Elsevier Health Sciences. p. 1025. ISBN 978-0-323-37143-8. OCLC 228373703.
94. "What Is a Creatinine Blood Test? Low & High Ranges". *Medicinenet.com*. Archived from the original on 21 September 2018. Retrieved 21 September 2018.
95. Taylor EH (1989). *Clinical Chemistry*. Wiley. pp. 4, 58–62. ISBN 0-471-85342-9. OCLC 19065010.
96. Allen PJ (May 2012). "Creatine metabolism and psychiatric disorders: Does creatine supplementation have therapeutic value?". *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 36 (5): 1442–62.
97. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD (November 1985). "Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients". *Kidney International*. 28 (5): 830–8.
98. Uemura, O; Ishikura, K; Kamei, K; Hamada, R; Yamamoto, M; Gotoh, Y; Fujita, N; Sakai, T; Sano, T; Fushimi, M; Iijima, K (2022). "Comparison of inulin clearance with 2-h creatinine clearance in Japanese pediatric patients with renal disease: open-label phase 3 study of inulin". *Clin Exp Nephrol*. 26 (2): 132–9 – via PubMed.
99. Toto, RD (1995). "Conventional measurement of renal function utilizing serum creatinine, creatinine clearance, inulin and para-aminohippuric acid clearance". *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 4 (6): 505–9 – via PubMed.
100. Henderson GC, Dhatariya K, Ford GC, Klaus KA, Basu R, Rizza RA, et al. (February 2009). "Higher muscle protein synthesis in women than men across the lifespan, and failure of androgen administration to amend age-related decrements". *FASEB Journal*. 23 (2): 631–41.
101. Lewis GF, Rader DJ (June 2005). "New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport". *Circulation Research*. 96 (12): 1221–32.
102. Lehti M, Donelan E, Abplanalp W, Al-Massadi O, Habegger KM, Weber J, et al. (November 2013). "High-density lipoprotein maintains skeletal muscle function by modulating cellular respiration in mice". *Circulation*. 128 (22): 2364–71.
103. Masana L, Correig E, Ibarretxe D, Anoro E, Arroyo JA, Jericó C, et al. (March 2021). "Low HDL and high triglycerides predict COVID-19 severity". *Scientific Reports*. 11 (1): 7217.
104. McDonald T, Drescher KM, Weber A, Tracy S (March 2012). "Creatinine inhibits bacterial replication". *The Journal of Antibiotics*. 65 (3): 153–156.

105. Smithee S, Tracy S, Drescher KM, Pitz LA, McDonald T (October 2014). "A novel, broadly applicable approach to isolation of fungi in diverse growth media". *Journal of Microbiological Methods*. 105: 155–61.
106. Leland KM, McDonald TL, Drescher KM (September 2011). "Effect of creatine, creatinine, and creatine ethyl ester on TLR expression in macrophages". *International Immunopharmacology*. 11 (9): 1341–7.
107. Samra M, Abcar AC (2012). "False estimates of elevated creatinine". *The Permanente Journal*. 16 (2): 51–2.
108. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T (January 2005). "Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment". *Diabetes Care*. 28 (1): 164–76.
109. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J (5 May 2009). "A new equation to estimate glomerular filtration rate". *Ann Intern Med*. 150 (9): 604–612.
110. "Carboplatin dosing". Center for Drug Evaluation and Research. Food and Drug Administration. Archived from the original on 2011-11-19.
111. Harita N, Hayashi T, Sato KK, Nakamura Y, Yoneda T, Endo G, Kambe H (March 2009). "Lower serum creatinine is a new risk factor of type 2 diabetes: the Kansai healthcare study". *Diabetes Care*. 32 (3): 424–6.
112. "Mouse PubMed Reference:". National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine.
113. "Alzforum: AlzGene". Archived from the original on 2004-12-27.
114. Zahran A, El-Husseini A, Shoker A (2007). "Can Cystatin C replace creatinine to estimate glomerular filtration rate? A literature review". *American Journal of Nephrology*. 27 (2): 197–205.
115. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CM (March 2007). "Diagnostic accuracy of Cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children--a meta-analysis". *Clinical Biochemistry*. 40 (5–6): 383–91.
116. King AJ, Levey AS (May 1993). "Dietary protein and renal function". *Journal of the American Society of Nephrology*. 3 (11): 1723–37.
117. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G (August 2002). "Serum Cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis". *American Journal of Kidney Diseases*. 40 (2): 221–6.
118. Premaratne E, MacIsaac RJ, Finch S, Panagiotopoulos S, Ekinci E, Jerums G (May 2008). "Serial measurements of Cystatin C are more accurate than creatinine-based methods in detecting declining renal function in type 1 diabetes". *Diabetes Care*. 31 (5): 971–3.
119. Perkins BA, Nelson RG, Ostrander BE, Blouch KL, Krolewski AS, Myers BD, Warram JH (May 2005). "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". *Journal of the American Society of Nephrology*. 16 (5): 1404–12.
120. Corrao AM, Lisi G, Di Pasqua G, Guizzardi M, Marino N, Ballone E, Chiesa PL (January 2006). "Serum Cystatin C as a reliable marker of changes in glomerular

- filtration rate in children with urinary tract malformations". *The Journal of Urology*. 175 (1): 303–9.
121. Onopiuk A, Tokarzewicz A, Gorodkiewicz E (2015). "Cystatin C: a kidney function biomarker". *Adv Clin Chem*. 68: 57–69.
 122. Ferguson TW, Komenda P, Tangri N (May 2015). "Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate". *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 24 (3): 295–300.
 123. Porto JR, Gomes KB, Fernandes AP, Domingueti CP (January 1, 2017). "Cystatin C: a promising biomarker to evaluate renal function". *Revista Brasileira de Analises Clinicas*. 49 (3).
 124. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Newman AB, Stehman-Breen C, et al. (August 2006). "Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease". *Annals of Internal Medicine*. 145 (4): 237–46. .
 125. Justice JN, Ferrucci L, Newman AB, Aroda VR, Bahnson JL, Divers J, Espeland MA, Marcovina S, Pollak MN, Kritchevsky SB, Barzilai N, Kuchel GA (December 2018). "A framework for selection of blood-based biomarkers for geroscience-guided clinical trials: report from the TAME Biomarkers Workgroup". *Geroscience*. 40 (5–6): 419–436.
 126. "Chronic kidney disease in adults: assessment and management". National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 23 July 2014. Retrieved 18 November 2020.
 127. Hermida J, Tutor JC (June 2006). "Serum cystatin C for the prediction of glomerular filtration rate with regard to the dose adjustment of amikacin, gentamicin, tobramycin, and vancomycin". *Therapeutic Drug Monitoring*. 28 (3): 326–31.
 128. Schück O, Teplan V, Sibová J, Stollová M (February 2004). "Predicting the glomerular filtration rate from serum creatinine, serum cystatin C and the Cockcroft and Gault formula with regard to drug dosage adjustment". *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 42 (2): 93–7.
 129. Demirtaş S, Akan O, Can M, Elmali E, Akan H (February 2006). "Cystatin C can be affected by nonrenal factors: a preliminary study on leukemia". *Clinical Biochemistry*. 39 (2): 115–8.
 130. Nakai K, Kikuchi M, Fujimoto K, Kaneko Y, Omori S, Nakai K, Suwabe A (April 2008). "Serum levels of cystatin C in patients with malignancy". *Clinical and Experimental Nephrology*. 12 (2): 132–139.
 131. Kos J, Stabuc B, Cimerman N, Brünner N (December 1998). "Serum cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression". *Clinical Chemistry*. 44 (12): 2556–7.
 132. Fricker M, Wiesli P, Brändle M, Schwegler B, Schmid C (May 2003). "Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C". *Kidney International*. 63 (5): 1944–7.
 133. Manetti L, Pardini E, Genovesi M, Campomori A, Grasso L, Morselli LL, et al. (April 2005). "Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concentrations". *Journal of Endocrinological Investigation*. 28 (4): 346–9.
 134. Wiesli P, Schwegler B, Spinass GA, Schmid C (December 2003). "Serum cystatin C is sensitive to small changes in thyroid function". *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*. 338 (1–2): 87–90.

135. Risch L, Herklotz R, Blumberg A, Huber AR (November 2001). "Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients". *Clinical Chemistry*. 47 (11): 2055–9.
136. Cimerman N, Brguljan PM, Krasovec M, Suskovic S, Kos J (October 2000). "Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in asthmatic patients". *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*. 300 (1–2): 83–95. .
137. Bökenkamp A, van Wijk JA, Lentze MJ, Stoffel-Wagner B (July 2002). "Effect of corticosteroid therapy on serum cystatin C and beta2-microglobulin concentrations". *Clinical Chemistry*. 48 (7): 1123–6.
138. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, de Jong PE (April 2004). "Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement". *Kidney International*. 65 (4): 1416–21.
139. Odden MC, Scherzer R, Bacchetti P, Szczech LA, Sidney S, Grunfeld C, Shlipak MG (November 2007). "Cystatin C level as a marker of kidney function in human immunodeficiency virus infection: the FRAM study". *Archives of Internal Medicine*. 167 (20): 2213–9.
140. Collé A, Tavera C, Prévot D, Leung-Tack J, Thomas Y, Manuel Y, et al. (1992). "Cystatin C levels in sera of patients with human immunodeficiency virus infection. A new avidin-biotin ELISA assay for its measurement". *Journal of Immunoassay*. 13 (1): 47–60.
141. Jaroszewicz J, Wiercinska-Drapalo A, Lapinski TW, Prokopowicz D, Rogalska M, Parfieniuk A (2006). "Does HAART improve renal function? An association between serum cystatin C concentration, HIV viral load and HAART duration". *Antiviral Therapy*. 11 (5): 641–5.
142. Strevens H, Wide-Swensson D, Torffvit O, Grubb A (2002). "Serum cystatin C for assessment of glomerular filtration rate in pregnant and non-pregnant women. Indications of altered filtration process in pregnancy". *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 62 (2): 141–7.
143. Akbari A, Lepage N, Keely E, Clark HD, Jaffey J, MacKinnon M, Filler G (May 2005). "Cystatin-C and beta trace protein as markers of renal function in pregnancy". *BJOG*. 112 (5): 575–8.
144. Sjöström P, Tidman M, Jones I (2005). "Determination of the production rate and non-renal clearance of cystatin C and estimation of the glomerular filtration rate from the serum concentration of cystatin C in humans". *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 65 (2): 111–24.
145. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. (July 2006). "Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review". *Journal of the American Society of Nephrology*. 17 (7): 2034–47.
146. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY (September 2004). "Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization". *The New England Journal of Medicine*. 351 (13): 1296–305.
147. Zethelius B, Berglund L, Sundström J, Ingelsson E, Basu S, Larsson A, et al. (May 2008). "Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes". *The New England Journal of Medicine*. 358 (20): 2107–16.

148. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, et al. (May 2005). "Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons". *The New England Journal of Medicine*. 352 (20): 2049–60.
149. Ix JH, Shlipak MG, Chertow GM, Whooley MA (January 2007). "Association of cystatin C with mortality, cardiovascular events, and incident heart failure among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study". *Circulation*. 115 (2): 173–9.
150. Deo R, Fyr CL, Fried LF, Newman AB, Harris TB, Angleman S, et al. (January 2008). "Kidney dysfunction and fatal cardiovascular disease--an association independent of atherosclerotic events: results from the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) study". *American Heart Journal*. 155 (1): 62–8.
151. Koenig W, Twardella D, Brenner H, Rothenbacher D (February 2005). "Plasma concentrations of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events: more than simply a marker of glomerular filtration rate". *Clinical Chemistry*. 51 (2): 321–7.
152. Jernberg T, Lindahl B, James S, Larsson A, Hansson LO, Wallentin L (October 2004). "Cystatin C: a novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome". *Circulation*. 110 (16): 2342–8.
153. Luc G, Bard JM, Lesueur C, Arveiler D, Evans A, Amouyel P, et al. (April 2006). "Plasma cystatin-C and development of coronary heart disease: The PRIME Study" (PDF). *Atherosclerosis*. 185 (2): 375–80.
154. Servais A, Giral P, Bernard M, Bruckert E, Deray G, Isnard Bagnis C (May 2008). "Is serum cystatin-C a reliable marker for metabolic syndrome?". *The American Journal of Medicine*. 121 (5): 426–32.
155. Menon V, Shlipak MG, Wang X, Coresh J, Greene T, Stevens L, et al. (July 2007). "Cystatin C as a risk factor for outcomes in chronic kidney disease". *Annals of Internal Medicine*. 147 (1): 19–27.
156. Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Siscovick D, Kestenbaum B, Seliger S, et al. (January 2008). "Cystatin C and aging success". *Archives of Internal Medicine*. 168 (2): 147–53.
157. Djoussé L, Kurth T, Gaziano JM (January 2008). "Cystatin C and risk of heart failure in the Physicians' Health Study (PHS)". *American Heart Journal*. 155 (1): 82–6.
158. O'Hare AM, Newman AB, Katz R, Fried LF, Stehman-Breen CO, Seliger SL, et al. (2005). "Cystatin C and incident peripheral arterial disease events in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study". *Archives of Internal Medicine*. 165 (22): 2666–70.
159. Stevens LA, Levey AS (May 2005). "Chronic kidney disease in the elderly--how to assess risk". *The New England Journal of Medicine*. 352 (20): 2122–4.
160. Delanaye P, Cavalier E, Krzesinski JM (February 2008). "Cystatin C, renal function, and cardiovascular risk". *Annals of Internal Medicine*. 148 (4): 323.
161. Norden AG, Lapsley M, Lee PJ, Pusey CD, Scheinman SJ, Tam FW, et al. (November 2001). "Glomerular protein sieving and implications for renal failure in Fanconi syndrome". *Kidney International*. 60 (5): 1885–92.
162. Tenstad O, Roald AB, Grubb A, Aukland K (August 1996). "Renal handling of radiolabelled human cystatin C in the rat". *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 56 (5): 409–14.

163. Grubb A, Lindström V, Jonsson M, Bäck SE, Åhlund T, Rippe B, Christensson A (July 2015). "Reduction in glomerular pore size is not restricted to pregnant women. Evidence for a new syndrome: 'Shrunken pore syndrome'". *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 75 (4): 333–40.
164. Grubb A (June 2020). "Shrunken pore syndrome - a common kidney disorder with high mortality. Diagnosis, prevalence, pathophysiology and treatment options". *Clinical Biochemistry*. Online ahead of print: 12–20.
165. Levy E, Lopez-Otin C, Ghiso J, Geltner D, Frangione B (May 1989). "Stroke in Icelandic patients with hereditary amyloid angiopathy is related to a mutation in the cystatin C gene, an inhibitor of cysteine proteases". *The Journal of Experimental Medicine*. 169 (5): 1771–8.
166. Levy E, Jaskolski M, Grubb A (January 2006). "The role of cystatin C in cerebral amyloid angiopathy and stroke: cell biology and animal models". *Brain Pathology*. 16 (1): 60–70.
167. Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, et al. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J*. 1990. June 1;268(2):287–94.
168. Janowski R, Kozak M, Abrahamson M, Grubb A, Jaskolski M (Nov 2005). "Glomerular protein sieving and implications for renal failure in Fanconi syndrome". *Proteins*. 61 (3): 570–578–92.
169. Chrabaszczewska M, Sieradzan AK, Rodziewicz-Motowidło S, Grubb A, Dobson CM, Kunita JR, Kozak M (Aug 2020). "Structural characterization of covalently stabilized human cystatin C oligomers". *International Journal of Molecular Sciences*. 21 (5860): 5860.
170. Mi W, Pawlik M, Sastre M, Jung SS, Radvinsky DS, Klein AM, et al. (December 2007). "Cystatin C inhibits amyloid-beta deposition in Alzheimer's disease mouse models". *Nature Genetics*. 39 (12): 1440–2.
171. Kaeser SA, Herzig MC, Coomaraswamy J, Kilger E, Selenica ML, Winkler DT, et al. (December 2007). "Cystatin C modulates cerebral beta-amyloidosis". *Nature Genetics*. 39 (12): 1437–9.
172. Bertram L, McQueen MB, Mullin K, Blacker D, Tanzi RE (January 2007). "Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database". *Nature Genetics*. 39 (1): 17–23.
173. Chuo LJ, Sheu WH, Pai MC, Kuo YM (2007). "Genotype and plasma concentration of cystatin C in patients with late-onset Alzheimer disease". *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 23 (4): 251–7.
174. Del Boccio P, Pieragostino D, Lugaresi A, Di Ioia M, Pavone B, Travaglini D, et al. (August 2007). "Cleavage of cystatin C is not associated with multiple sclerosis". *Annals of Neurology*. 62 (2): 201–4, discussion 205.
175. Shi GP, Sukhova GK, Grubb A, Ducharme A, Rhode LH, Lee RT, et al. (November 1999). "Cystatin C deficiency in human atherosclerosis and aortic aneurysms" (PDF). *The Journal of Clinical Investigation*. 104 (9): 1191–7.
176. Abisi S, Burnand KG, Waltham M, Humphries J, Taylor PR, Smith A (December 2007). "Cysteine protease activity in the wall of abdominal aortic aneurysms". *Journal of Vascular Surgery*. 46 (6): 1260–6. doi:10.1016/j.jvs.2007.08.015. PMID 18155003.

177. Abdul-Hussien H, Soekhoe RG, Weber E, von der Thüsen JH, Kleemann R, Mulder A, et al. (March 2007). "Collagen degradation in the abdominal aneurysm: a conspiracy of matrix metalloproteinase and cysteine collagenases". *The American Journal of Pathology*. 170 (3): 809–17.
178. Gacko M, Chyczewski L, Chrostek L (1999). "Distribution, activity and concentration of cathepsin B and cystatin C in the wall of aortic aneurysm". *Polish Journal of Pathology*. 50 (2): 83–6. PMID 10481531.
179. Eriksson P, Jones KG, Brown LC, Greenhalgh RM, Hamsten A, Powell JT (January 2004). "Genetic approach to the role of cysteine proteases in the expansion of abdominal aortic aneurysms". *The British Journal of Surgery*. 91 (1): 86–9.
180. Lindholt JS, Erlandsen EJ, Henneberg EW (November 2001). "Cystatin C deficiency is associated with the progression of small abdominal aortic aneurysms". *The British Journal of Surgery*. 88 (11): 1472–5.
181. Zurdel J, Finckh U, Menzer G, Nitsch RM, Richard G (February 2002). "CST3 genotype associated with exudative age related macular degeneration". *The British Journal of Ophthalmology*. 86 (2): 214–9.
182. Im E, Kazlauskas A (March 2007). "The role of cathepsins in ocular physiology and pathology". *Experimental Eye Research*. 84 (3): 383–8.
183. Strojanić P, Oblak I, Svetić B, Smid L, Kos J (May 2004). "Cysteine proteinase inhibitor cystatin C in squamous cell carcinoma of the head and neck: relation to prognosis". *British Journal of Cancer*. 90 (10): 1961–8.
184. Kos J, Krasovec M, Cimernan N, Nielsen HJ, Christensen IJ, Brünner N (February 2000). "Cysteine proteinase inhibitors stefin A, stefin B, and cystatin C in sera from patients with colorectal cancer: relation to prognosis". *Clinical Cancer Research*. 6 (2): 505–11. PMID 10690531.
185. Strevens H, Wide-Swensson D, Grubb A, Hansen A, Horn T, Ingemarsson I, et al. (September 2003). "Serum cystatin C reflects glomerular endotheliosis in normal, hypertensive and pre-eclamptic pregnancies". *BJOG*. 110 (9): 825–30.
186. Franceschini N, Qiu C, Barrow DA, Williams MA (2008). "Cystatin C and preeclampsia: a case control study". *Renal Failure*. 30 (1): 89–95.
187. Kristensen K, Wide-Swensson D, Schmidt C, Blirup-Jensen S, Lindström V, Strevens H, Grubb A (2007). "Cystatin C, beta-2-microglobulin and beta-trace protein in pre-eclampsia". *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 86 (8): 921–6.
188. Kristensen K, Larsson I, Hansson SR (March 2007). "Increased cystatin C expression in the pre-eclamptic placenta". *Molecular Human Reproduction*. 13 (3): 189–95.
189. Croda-Todd MT, Soto-Montano XJ, Hernández-Cancino PA, Juárez-Aguilar E (September 2007). "Adult cystatin C reference intervals determined by nephelometric immunoassay". *Clinical Biochemistry*. 40 (13–14): 1084–7.
190. Lamb EJ, O'Riordan SE, Webb MC, Newman DJ (November 2003). "Serum cystatin C may be a better marker of renal impairment than creatinine". *Journal of the American Geriatrics Society*. 51 (11): 1674, author reply 1674–5.
191. Peake M, Whiting M (November 2006). "Measurement of serum creatinine--current status and future goals". *The Clinical Biochemist. Reviews*. 27 (4): 173–84. PMC 1784008. PMID 17581641.

192. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, et al. (January 2006). "Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program". *Clinical Chemistry*. 52 (1): 5–18.
193. Köttgen A, Selvin E, Stevens LA, Levey AS, Van Lente F, Coresh J (March 2008). "Serum cystatin C in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)". *American Journal of Kidney Diseases*. 51 (3): 385–94.
194. Finney H, Newman DJ, Thakkar H, Fell JM, Price CP (January 2000). "Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children". *Archives of Disease in Childhood*. 82 (1): 71–5.
195. Ognibene A, Mannucci E, Caldini A, Terreni A, Brogi M, Bardini G, et al. (June 2006). "Cystatin C reference values and aging". *Clinical Biochemistry*. 39 (6): 658–61.
196. Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martínez-Brú C, Grubb A (January 2005). "Cystatin C as a marker of GFR--history, indications, and future research". *Clinical Biochemistry*. 38 (1): 1–8. .
197. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, et al. (March 2008). "Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD". *American Journal of Kidney Diseases*. 51 (3): 395–406.
198. Shlipak MG (March 2008). "Cystatin C: research priorities targeted to clinical decision making". *American Journal of Kidney Diseases*. 51 (3): 358–61.
199. Muntner P, Winston J, Uribarri J, Mann D, Fox CS (April 2008). "Overweight, obesity, and elevated serum cystatin C levels in adults in the United States". *The American Journal of Medicine*. 121 (4): 341–8.
200. "Entrez Gene: CST3 cystatin C (amyloid angiopathy and cerebral hemorrhage)".
201. Hwang SJ, Yang Q, Meigs JB, Pearce EN, Fox CS (September 2007). "A genome-wide association for kidney function and endocrine-related traits in the NHLBI's Framingham Heart Study". *BMC Medical Genetics*. 8 (Suppl 1): S10. doi:10.1186/1471-2350-8-S1-S10. PMC 1995611. PMID 17903292.
202. Janowski R, Kozak M, Jankowska E, Grzonka Z, Grubb A, Abrahamson M, Jaskolski M (April 2001). "Human cystatin C, an amyloidogenic protein, dimerizes through three-dimensional domain swapping" (PDF). *Nature Structural Biology*. 8 (4): 316–20.
203. Grubb A, Löfberg H (May 1982). "Human gamma-trace, a basic microprotein: amino acid sequence and presence in the adenohypophysis". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 79 (9): 3024–7. Bibcode:1982PNAS...79.3024G.
204. Löfberg H, Grubb AO (November 1979). "Quantitation of gamma-trace in human biological fluids: indications for production in the central nervous system". *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 39 (7): 619–26.
205. Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, Truedsson L, Thysell H (1985). "Serum concentration of cystatin C, factor D and beta 2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate". *Acta Medica Scandinavica*. 218 (5): 499–503.
206. Shlipak MG, Matsushita K, Ärnlöv J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, Rothenbacher D, Sarnak MJ, Astor BC, Coresh J, Levey AS, Gansevoort RT; CKD

- Prognosis Consortium. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med*. 2013 Sep 5;369(10):932-43.
- 207.Peralta CA, Shlipak MG, Judd S, et al. Detection of Chronic Kidney Disease With Creatinine, Cystatin C, and Urine Albumin-to-Creatinine Ratio and Association With Progression to End-Stage Renal Disease and Mortality. *JAMA*. 2011;305(15):1545–1552.
 - 208.Vigil A, Condés E, Vigil L, Gallar P, Oliet A, Ortega O, Rodriguez I, Ortiz M, Herrero JC, Mon C, Cobo G, Jimenez J. Cystatin C as a predictor of mortality and cardiovascular events in a population with chronic kidney disease. *Int J Nephrol*. 2014;2014:127943.
 - 209.Helmersson-Karlqvist J, Lipcsey M, Ärnlov J, Bell M, Ravn B, Dardashti A, Larsson A. Cystatin C predicts long term mortality better than creatinine in a nationwide study of intensive care patients. *Sci Rep*. 2021 Mar 15;11(1):5882.
 - 210.Helmersson-Karlqvist J, Lipcsey M, Ärnlov J, Bell M, Ravn B, Dardashti A, Larsson A. Addition of cystatin C predicts cardiovascular death better than creatinine in intensive care. *Heart*. 2022 Feb;108(4):279-284.
 - 211.Peralta CA, Katz R, Sarnak MJ, Ix J, Fried LF, De Boer I, Palmas W, Siscovick D, Levey AS, Shlipak MG. Cystatin C identifies chronic kidney disease patients at higher risk for complications. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Jan;22(1):147-55.
 - 212.Oddo C, Morange S, Portugal H, Berland Y, Dussol B. Cystatin C is not more sensitive than creatinine for detecting early renal impairment in patients with diabetes. *Am J Kidney Dis*. 2001 Aug;38(2):310-6. doi: 10.1053/ajkd.2001.26096. PMID: 11479157.
 - 213.Ma YC, Zuo L, Chen JH, Luo Q, Yu XQ, Li Y, Xu JS, Huang SM, Wang LN, Huang W, Wang M, Xu GB, Wang HY; Chinese eGFR Investigation Collaboration. Improved GFR estimation by combined creatinine and cystatin C measurements. *Kidney Int*. 2007 Dec;72(12):1535-42. doi: 10.1038/sj.ki.5002566. Epub 2007 Sep 26. PMID: 17898698.
 - 214.Asmamaw T, Genet S, Menon M, Tarekegn G, Chekol E, Geto Z, et al. Early detection of renal impairment among patients with type 2 diabetes mellitus through evaluation of serum cystatin c in comparison with serum creatinine levels: A cross-sectional study. *Diabetes Metab Syndrome Obesity: Targets Ther* (2020) 13:4727–35.
 - 215.Ma CC, Duan CC, Huang RC, Tang HQ. Association of circulating cystatin C levels with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2019 Mar 11;16(3):648-656. doi: 10.5114/aoms.2019.83511. PMID: 32399114; PMCID: PMC7212213.
 - 216.Dejenie TA, Abebe EC, Mengstie MA, Seid MA, Gebeyehu NA, Adella GA, Kassie GA, Gebrekidan AY, Gesese MM, Tegegne KD, Anley DT, Feleke SF, Zemene MA, Dessie AM, Moges N, Kebede YS, Bantie B, Adugna DG. Dyslipidemia and serum cystatin C levels as biomarker of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Apr 4;14:1124367.

Биографски податоци и образование

Д-р Зоран Јаневски дипломирал на Медицинскиот факултет на Универзитетот „Св.Кирил и Методиј“ во Скопје, 2012 година.

Во 2013 година запишал Специјализација на катедрата по Интерна медицина на Медицинскиот факултет на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје.

Во декември 2018 година се вработил во ЈЗУ Универзитетска Клиника за Нефрологија во Скопје.

Запишал Докторски студии по Клиничка Медицина –Нефрологија во 2020 година.

Во март 2021 година се стекнува со титулата –Специјалист по Интерна медицина.

Во октомври 2022 година се запишал на Супспецијализација-Нефрологија, по завршувањето се стекнува со титулата Супспецијалист-Нефролог во февруари, 2025 година.

Поседува сертификати Б2-степен на познавање на странски јазици.(Англискиот јазик).

Поседува сертификати и одлични практични познавања од областа на информатиката и компјутерските програми.

Наставно-образовна дејност

Во моментот е Асистент на катедрата по предметот на Интерна медицина- Нефрологија.

Активен член на Лекарската Комора на РСМ и Европската Ренална Асоцијација за дијализа и трансплантација. (ERA EDTA).

Научно истражувачка и стручна дејност

Д-р Зоран Јаневски е вклучен во секојдневната работа на Клиниката за Нефрологија, во непосредната работа со пациентите, особено во одделот за Васкуларни Пристапи, Интервентна Нефрологија, како и во изведувањето на дијагностички и терапевтски постапки.

Има учествувано на повеќе стручни состаноци, работилници, семинари и меѓународни конгреси.

Д-р Зоран Јаневски како автор и коавтор учествува во многу научни трудови, кои се објавени во меѓународни научни списанија и во научно списание со импакт –фактор, како и апстракти за меѓународни конгреси меѓу кои:

1.THE ASSOCIATION OF SERUM CYSTATIN-C WITH THE DEVELOPMENT OF CHRONICKIDNEY DISEASE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

ПОВРЗАНОСТА НА СЕРУМСКИОТ ЦИСТАТИН-Ц СО РАЗВОЈОТ НА ХРОНИЧНА БУБРЕЖНА БОЛЕСТ КАЈ ПАЦИЕНТИТЕ СО ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС ТИП 2

Zoran Janevski, Vladimir Pushevski, Julijana Usprcov, Pavlina Dzekova Vidimliski, Stefan Filipovski, Svetlana P. Kuzmanoska, Gjorgji Trajkovski, Andrijana J. Trpkovska, Brane Trpkovski and Vesna Ristovska

2.ASSOCIATION BETWEEN CYSTATIN C AND HYPERTENSION AS ONE OF THE MAIN CAUSES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

РЕЛАЦИЈА НА ЦИСТАТИН Ц КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ХИПЕРТЕНЗИЈА КАКО ЕДНА ОД ГЛАВНИТЕ ПРИЧИНИ ЗА ХРОНИЧНА БУБРЕЖНА БОЛЕСТ

Zoran Janevski, Oliver Ristov, Njomza X Bilalli, Vlora Sadiku, Dario Taleski, Benjamin Kamberi, Kristina Petrova, Ema Atanasova, Vesna Ristovska, Stefan Filipovski, Irena R. Busljetic, Zaklina S.Markovska and Arta Tafa