

Diplomarbeit

**Vergleichsdarstellung der klinischen Wertigkeit der
labormedizinischen Nierenparameter Kreatinin und
Cystatin C sowie der neuen Biomarker Beta-Trace-
Protein (BTP) und symmetrisches Dimethylarginin
(SDMA)**

Herkömmliche und neue Nierenparameter

eingereicht von

Stefan Bernhard Ibel

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

**Klinischen Institut für medizinische und chemische
Labordiagnostik / Universitätsklinikum Graz**

unter der Anleitung von PD Dr. Dietmar Enko,

PD Mag. Dr. Andreas Meinitzer

Graz, am 30.04.2020

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 30.04.2020

Stefan Ibel eh

Vorwort

In der derzeitigen medizinischen Literatur gibt es derzeit keine umfangreiche Synopsis, welche den Metabolismus, die Indikationsstellung, sowie die klinische Beurteilbarkeit von chronischen Nierenerkrankungen bzw. die Vor- und Nachteile herkömmlicher (Kreatinin und Cystatin C) und neuer (Beta-Trace-Protein (BTP) und symmetrisches Dimethylarginin (SDMA)) Biomarker umfassend darstellt. Aus den in dieser Arbeit dargestellten zusammenfassenden Erkenntnissen könnte in Zukunft ein erfolgreiches "study design" erstellt werden, welches die genannten Biomarker in einem Patientengut mit chronischen Nierenerkrankungen untersucht.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	1
Vorwort	2
Inhaltsverzeichnis	3
Glossar und Abkürzungen	4
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
Zusammenfassung	8
Abstract	10
Material und Methoden	15
Ergebnisse und Diskussion	16
Stoffwechselwege	16
Kreatinin	16
Cystatin C	18
Beta-Trace Protein	19
Symmetrisches Dimethylarginin	21
Vor- und Nachteile der einzelnen Biomarker	24
Kreatinin	24
Cystatin C	28
Beta- Trace Protein	37
Symmetrisches Dimethylarginin	40
Conclusio	48
Literaturverzeichnis	50

Glossar und Abkürzungen

Ac-ADMA.....	asymmetrisches N α -Acetyldimethylarginin
Ac-SDMA.....	symmetrisches N α -Acetyldimethylarginin
ADMA.....	Assymetrisches Dimethylarginin
ADP.....	Adenosindiphosphat
AGAT.....	L-Arginin:Glycin-Amidino-transferase
AGXT.....	Alanine-Glyoxylat Aminotransferase
BMI.....	body mass index
BTP.....	Beta-Trace Protein
Ca.....	Calcium
CG.....	Cockcroft-Gault
CKD.....	Chronic Kidney Disease
CKD-EPI.....	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CRP.....	C-reaktives Protein
DDAH.....	Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase
DM I.....	Diabetes mellitus Typ I
DM II.....	Diabetes mellitus Typ II
DOR.....	diagnostic odds ratio
EDTA.....	Ethylendiamintetraessigsäure
eGFR.....	estimated glomerular filtration rate
ELISA.....	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
GAMT.....	S-Adenosyl-L-Methionin:N-Guanidinoacetatemethyltransferase
GC-MS.....	Gaschromatographie-Massenspektrometrie
GFR.....	glomerular filtration rate
HbA _{1c}	Hämoglobin A1c
HDL.....	high density lipoprotein
HPLC.....	high performance liquid chromatography
IL.....	Interleukin
KDIGO.....	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LC-MS/MS.....	Liquid Chromatographie-Tandem Massenspektrometrie
LDL.....	low density lipoprotein

MDRD Modification of Diet in Renal Disease
mGFR..... measured glomerular filtration rate
mRNA..... messenger RNA
NADPH..... Nicotinamidadeninukleotidphosphat
NF- κ B nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NO Stickstoffmonoxid
NOS..... Stickstoffmonoxid-Synthase
NT- proBNP N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide
PAVK..... Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PGD Prostaglandin
PRMT Protein Methyltransferase
RNA..... ribonucleic acid
ROS reactive oxygen species
SDMA..... Symmetrisches Dimethylarginin
TNF Tumornekrosefaktor

Abbildungsverzeichnis

1: Kreatinin-Stoffwechsel.....	17
2: SDMA-Stoffwechsel	23
3: Kurvilinearer Zusammenhang zwischen Serumkreatinin und GFR	26

Tabellenverzeichnis

1: CKD-Stadien	12
2: Vorteile und Nachteile der einzelnen Biomarker.....	47

Zusammenfassung

Kreatinin als Standard-Glomeruläre Filtrationsraten (GFR)-Marker zu verwenden hat viele Nachteile (Kreatininblinder-Bereich, Pädiatrie, Chronisch Kranke, Lebertransplantation, Schwangerschaft, Träge Diagnostik, Große Interindividuelle Unterschiede, Diabetes mellitus (DM), Leberzirrhose). Es wird aber weiterhin verwendet, da die Umstellung auf einen neuen Marker sehr aufwendig wäre und es sich als GFR-Marker in der Vergangenheit etabliert hat.

Die langsame Erfassung von GFR-Änderungen (bei Veränderung der GFR verändert sich der Kreatininspiegel verzögert) und die großen interindividuellen Unterschiede stellen die größten Probleme dar.

Cystatin C wird von vielen nicht GFR-abhängigen Faktoren beeinflusst, die auch häufig auftreten (z. B. Entzündung, Glukokortikoide, Schilddrüsenpathologien). Somit wären Messungen von zusätzlichen Parametern nötig um zu ermitteln ob die Cystatin C-Werte durch nicht-GFR-Faktoren beeinflusst werden.

Auch in der Schwangerschaft sind Cystatin C-Werte, so wie auch Kreatininwerte nicht geeignet um die GFR zuverlässig zu ermitteln.

Ein wesentlicher Vorteil von Cystatin C gegenüber Kreatinin ist das frühere erkennen einer Nierenfunktionseinschränkung.

Gleichungen die Serumkreatinin und Serumcystatin C in Kombination (unter Miteinbeziehung von Alter, Geschlecht und Rasse) verwenden sind genauer als Gleichungen, die nur einen dieser Marker verwenden. In Zukunft sollte auch mehr Augenmerk auf solche Gleichungen gelegt werden. Bei hohen GFRs neigen Cystatin C-basierte Gleichungen dazu die GFR zu überschätzen, da die Formeln mit Patientengruppen mit verminderter mGFR entwickelt wurden.

Da der BTP-Spiegel von Glukokortikoiden beeinflusst wird ist diese Methode zur GFR-Bestimmung bei einer großen Patientengruppe nicht einsetzbar um zuverlässige GFR-Werte zu ermitteln.

Um eine höhere Genauigkeit der GFR-Bestimmung zu gewährleisten, sollten Faktoren, die den BTP-Spiegel beeinflussen (z.B. hohe GFR, Geschlecht, Albuminspiegel) in die Berechnung miteinbezogen werden.

Im Gegensatz zu Kreatinin steigen SDMA-Werte linear mit fallender GFR bei milder bis moderater Niereninsuffizienz. Außerdem hat SDMA eine niedrige interindividuelle Variabilität von 5,8%.

SDMA ist nicht nur ein guter Marker zur Vorhersage der GFR. SDMA gibt auch Hinweise auf die kardiovaskuläre Mortalität unabhängig von der GFR. Dies liegt unter anderem daran, dass SDMA die Stickstoffmonoxid-(NO) Synthese hemmt. SDMA ist negativ mit der Insulindosis assoziiert, was bei der GFR-Ermittlung bei DM-Patienten die mit Insulin behandelt werden, beachtet werden sollte.

SDMA ist auch in der Pädiatrie besonders gut geeignet die GFR zu Ermitteln, besonders bei Verwendung in Kombination mit asymmetrischem Dimethylarginin (ADMA), in Form des SDMA/ADMA-Quotienten. SDMA wird im Gegensatz zu Kreatinin nicht signifikant von Lebererkrankungen und Ernährung beeinflusst.

Abstract

Using creatinine as a standard glomerular filtration rate (GFR) marker has many disadvantages (creatinine blind area, pediatrics, chronically ill, liver transplantation, pregnancy, inert diagnosis, large interindividual differences, diabetes mellitus (DM), liver cirrhosis). However, it is still used in clinical practice because the conversion to a new marker is very expensive and it has been established as a GFR marker in the past.

The slow detection of GFR changes (if the GFR changes, the creatinine level changes with a delay) and the large interindividual differences are the major disadvantages of creatinine.

Cystatin C is affected by many non-GFR-dependent factors that are common (such as inflammation, glucocorticoids, thyroid pathologies). Thus, measurements of additional parameters would be required to determine if the cystatin C values are affected by non-GFR factors.

Also in pregnancy cystatin C- and creatinine are not suitable markers to calculate the GFR.

A major advantage of cystatin C is the earlier detection of GFR changes.

Equations, which use serum creatinine and serum cystatin C in combination (including age, sex and race), are more accurate than equations using one of these markers, alone. In the future, more attention should be given to such equations. At high GFRs, cystatin C-based equations tend to overestimate the GFR because the formulas were developed with patient groups with reduced mGFR.

Since beta trace protein (BTP) levels are influenced by glucocorticoids, this method of GFR determination would not be applicable in a large group of patients to determine reliable GFR values.

To ensure greater accuracy of GFR determination, factors affecting BTP levels (e.g., high GFR, sex, albumin levels) should be included in the calculation.

In contrast to creatinine, SDMA values increase linearly with falling GFR in mild to moderate renal failure. In addition, SDMA has a low inter-individual variability of 5.8%.

SDMA is not just a good marker for predicting GFR. SDMA is also connected to cardiovascular mortality regardless of the GFR. One reason for this is that SDMA inhibits nitric oxide (NO) synthesis.

SDMA is negatively associated with insulin dose, which should be considered when determining GFR in DM patients treated with insulin.

SDMA is also particularly well suited in pediatrics to determine the GFR, especially when used in combination with asymmetric dimethylarginine (ADMA) in the form of the SDMA / ADMA quotient. Unlike creatinine, SDMA is not significantly affected by liver disease and diet.

Einleitung

Eine chronische Nierenerkrankung (CKD=“chronic kidney disease“) liegt vor, wenn die GFR länger als 3 Monate unter 60 ml/min/1,73 m² fällt und/oder eine Nierenschädigung vorliegt.

Die CKD wird in 5 GFR-abhängige Stadien nach Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) eingeteilt.

1: CKD-Stadien

Stadium	GFR (ml/min/1,73 m ²)
1	≥ 90
2	60–89
3	45-30
4	15-29
5	<15

Die häufigsten Ursachen von CKD sind:

1. Vasculäre hypertensive Nephropathie (23 %)
2. Primäre Glomerulonephritis (19 %)
3. Diabetische Nephropathie (15 %)
4. Systemerkrankungen (8 %)
5. Unbekannte Ursachen (20 %)

(1)

Eine signifikante Reduktion der Nierenfunktion ist das erste Zeichen bei einer CKD. Wenn eine CKD früh diagnostiziert wird (Stadium 1 bis 3), kann ein Fortschreiten der Erkrankung aufgehalten werden. In Stadium 4 und 5 ist ein umfassender Nierenschaden vorhanden, welcher in der Regel zu einem terminalen Nierenversagen führt (2,3).

Zurzeit werden im klinischen Alltag folgende Messmethoden zur GFR-Bestimmung verwendet:

- Inulin-clearance

- ⁵¹Chrom-Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA)-Clearance
- Kreatininclearance
- Serumkreatinin mit Cockcroft-Gault-Formel
- Serumkreatinin mit der Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)-Formel
- Serumkreatinin mit Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)-Algorithmus
- GFR-Berechnung mittels Kreatinins und Cystatin C

(4)

Die Inulin-Clearance Methode gilt als Goldstandard für die Messung der GFR, da Inulin alle Eigenschaften eines idealen Markers aufweist. Es wird vom Glomerulus frei filtriert, nicht in den Tubuli ausgeschieden oder resorbiert und von der Niere nicht synthetisiert oder metabolisiert.

Die Messung der Inulin-Clearance im Urin erfordert eine konstante intravenöse Infusion, um einen konstanten Inulinspiegel über 3 bis 4 Stunden aufrechtzuerhalten. Nach einer Äquilibrationsperiode werden alle 30 Minuten zeitgesteuerte Urinproben und Plasma entnommen. Urin- und Plasma-Inulin werden gemessen, um die Clearance zu berechnen. Die mittlere Clearance von 4 oder 5 Messungen bestimmt die GFR des Patienten / der Patientin (5).

Weil die Inulin-Clearance Methode der Goldstandard zum Messen der Nierenfunktion ist, spricht man bei der damit ermittelten GFR von der sogenannten „measured (englisch für *gemessene*) GFR“ (mGFR). Im Gegensatz dazu spricht man bei der mit Hilfe von Stoffwechselprodukten berechneten GFR von der „estimated (englisch für *geschätzte*) GFR“ (eGFR).

Die Probleme bei Clearance Messungen mit exogenen Stoffen sind die Aufwendigkeit und bei der GFR-Berechnung mittels Biomarkern die Ungenauigkeit und die verzögerte Veränderung von Biomarkern im Serum bei GFR-Veränderung, sowie die Beeinflussung durch nicht GFR-abhängige Faktoren.

Nierenmarker geben im Vergleich zu bildgebenden Verfahren (strukturell) Auskunft über den funktionellen Zustand der Niere.

Die chronische progrediente Nierenerkrankung kann als Endzustand eine chronische Urämie haben.

Bei der Urämie kommt es zu einer Anreicherung von harnpflichtigen Substanzen im Blut (Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure, organische Säuren, Kalium, Magnesium, Phosphat). Ohne Behandlung folgen urämisches Koma und Tod (6).

Das Thema ist deshalb von Bedeutung, weil die Inzidenz von chronischen Nierenerkrankungen in der Bevölkerung hoch ist und eine optimierte labordiagnostische Erkennung vorausgesetzt wird.

Der theoretische Kern der Arbeit besteht darin, die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse über die genannten Parameter zu beleuchten und die Vor- und Nachteile in der klinischen Anwendung gegenüber zu stellen.

Material und Methoden

Es handelt sich um eine Literaturrecherche. Diese Methode wurde gewählt um grundlegende Vergleichsdarstellungen zwischen Kreatinin, Cystatin C, BTP, sowie SDMA zu erhalten.

Ergebnisse und Diskussion

Stoffwechselwege

Kreatinin

Kreatin ist ein Bestandteil von proteinhaltigen Nahrungsmitteln. Es wird nicht als essenzieller Nahrungsbestandteil angesehen, da die Nieren, Leber und Pankreas diesen Stoff aus den Aminosäuren Arginin, Glycin und Methionin synthetisieren können. Es wird geschätzt, dass die Hälfte des Kreatininbedarfs über die Nahrung gedeckt wird.

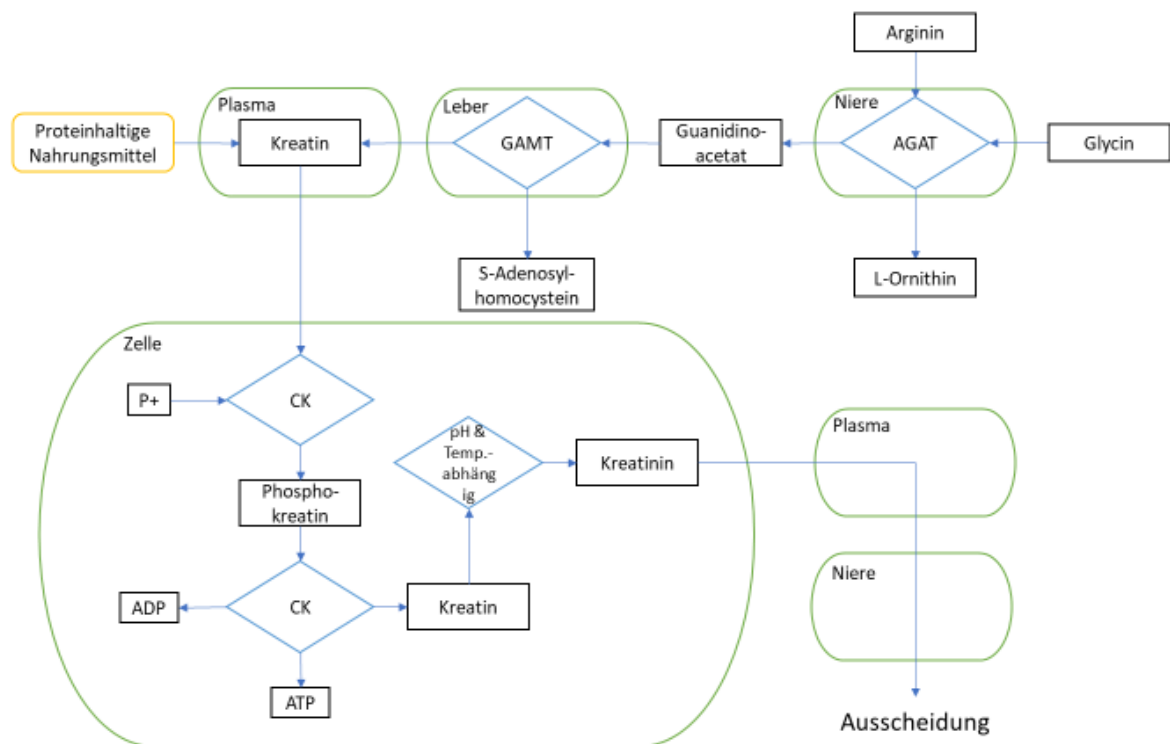
In der Niere wird Arginin und Glycin durch L-Arginin:Glycin Amidotransferase (AGAT) in Guanidinoacetat und L-Ornithin umgewandelt. Guanidinoacetat wird dann von der Niere in den Blutkreislauf abgegeben und von der Leber aufgenommen. Dort wird durch S-Adenosyl-L-Methionin:N-Guanidinoacetatmethyltransferase (GAMT) Guanidinoacetat methyliert. Dadurch entsteht Kreatin und S-Adenosylhomocystein (7,8). Kreatin wird aus dem Blutplasma entgegen eines starken Konzentrationsgradienten über einen Natrium⁺- und Chlorid⁻-abhängigen Transporter in die Zellen aufgenommen. Die größte Menge an Kreatintransporter-messenger-Ribonukleinsäure (mRNA) findet man in den Nieren, im Herz und im Skelettmuskel; etwas geringere Mengen im Gehirn, Dick- und Dünndarm, Samenleiter, Bläschendrüse, Nebenhoden, Hoden, Eierstöcke, Eileiter, Uterus, Prostata und Nebennieren; und nur sehr geringe Mengen oder keine Kreatintransporter-mRNA in Plazenta, Leber, Lunge, Milz, Pankreas und Thymus.

Die Kreatinkinaseaktivität in Organen korreliert sehr stark mit der Menge an Kreatintransporter-mRNA. Ausnahmen sind die Niere, welche einen höheren Kreatintransporterbestand hat als, man es aufgrund von ihrer Kreatinkinaseaktivität annehmen würde und die Leber, welche eine geringere Kreatinkinaseaktivität hat, als man es aufgrund der Kreatinkonzentration annehmen würde (8,9). Kreatinkinase ist ein Enzym in Zellen, dass die Phosphorylierung von Kreatin katalysiert um Phosphokreatin zu bilden. Dieses

dient als Energiespeicher. Wenn Energie gebraucht wird, wird die Phosphatgruppe von Phosphokreatin auf Adenosindiphosphat (ADP) (durch die Kreatinkinase) übertragen (7).

Die Umwandlung von Kreatin in Kreatinin passiert nicht enzymatisch und ist pH- und temperaturabhängig. Kreatinin entsteht bevorzugt in saurem Milieu mit erhöhten Temperaturen. In vivo ist die Umwandlung von Kreatin in Kreatinin ein irreversibler Prozess (8,10). Da Kreatinin keine ionischen Eigenschaften hat diffundiert es aus den Zellen in das Blut (8).

Kreatinin wird über die Nieren durch glomeruläre Filtration und durch Sekretion der peritubulären Kapillaren in die Tubuli ausgeschieden (11).



1: Kreatinin-Stoffwechsel

- ADP Adenosindiphosphat
- ATP Adenosindiphosphat
- AGAT L-Arginin:Glycin-Amidotransferase
- CK Kreatininkinase
- GAMT S-Adenosyl-L-Methionin:N-Guanidinoacetatemethyltransferase
- P+ Phosphor

Cystatin C

Cystatin C besteht aus einer nicht glykosylierten Polypeptidkette mit 120 Aminosäureresten mit einem Molekulargewicht von 13,359 kDa. Die gesamte Nukleotidsequenz des Cystatin C-Gens wurde auf Chromosom 20 lokalisiert. Das Gen gehört zum Haushaltstyp (12). Dies sind Gene, welche unabhängig von Zelltyp, Zellstadium und äußeren Einflüssen exprimiert werden (13). Dieses ist mit einer stabilen Produktionsrate der meisten kernhaltigen Zellen vereinbar (12). Cystatin C gehört zu den Typ 2 Cystatinen (C, D, E/M, F, G, S, SN and SA). Typ 2 Cystatine werden hauptsächlich extrazellulär sekretiert. Sie haben 20-26 Aminosäurereste lange Signalpeptide, welche dazu führen, dass sie über die Zellmembran in den Extrazellulärraum transportiert werden. Man glaubt, dass die Hauptrolle von Cystatin C und anderen Typ 2 Cystatinen die Regulation der Aktivität von endogenen Cystin Proteinasen der Familie C1 (wie zum Beispiel Cathepsin B, H, S,L und K) ist (14). Aufgrund des niedrigen Molekulargewichts in Kombination mit seiner positiven Ladung bei physiologischem pH-Werten wird Cystatin C hauptsächlich in den Nierenglomeruli frei gefiltert und anschließend in den proximalen Tubuluszellen resorbiert und katabolisiert. Normalerweise ist die Urinkonzentration von Cystatin C niedrig und liegt zwischen 0,03 und 0,3 mg / l (12).

Beta-Trace Protein

Beta-Trace Protein (BTP) ist ein Glykoprotein mit 168 Aminosäuren und einer molekularen Masse zwischen 23 und 29 kDa. BTP war ursprünglich ein Marker zum Nachweis von Liquorverlust (15).

BTP-mRNA findet man hauptsächlich im Plexus Choroideus und auch in etwas geringerem Ausmaß in Oligodendrozyten (15,16). Die de-novo Synthese findet auch in der Henle'schen Schleife, den Glomeruli, den Genitalorganen und im Herz statt (15,17,18).

Obwohl BTP im Blut und Gehirn die gleiche Aminosäuresequenz aufweist, sind die Molekulargrößen unterschiedlich aufgrund von Unterschieden in Oligosaccharid-Struktur und N-Glykosylierung. Serum und Urin BTP haben längere Zuckerketten und höhergradige Sialylierung als BTP im Liquor (15,19). Die kleinere "Gehirn"-Isoform mit verkürzten Oligosaccharid-Seitenketten überwiegt in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) und wird schnell durch die Leber ausgeschieden, während die "Blut"-Isoform mit sialylierten Oligosaccharid-Ketten voller Länge hauptsächlich im Serum und im Urin vorkommt und über die Niere ausgeschieden wird (19–21).

BTP wird über die Nieren durch glomeruläre Filtration ausgeschieden und anschließend von tubulären Zellen aufgenommen und von ihren Lysosomen abgebaut (15,17).

Man geht davon aus, dass sialylierte Glykoproteinformen von reabsorbierten Liquor stammen und über die Nieren ausgeschieden werden, da keine Asialoglykoproteine wegen der hepatischen Clearance im Blut vorhanden sind. Bei chronischen Nierenerkrankungen ist die physiologische Clearance von Asialoglykoproteinen beeinträchtigt (15,19).

BTP ist auch bekannt als Prostaglandin D Synthase, welche die Umwandlung von Prostaglandin H₂ zu Prostaglandin D₂ (PGD₂) katalysiert (15,22,23).

Prostaglandin D wirkt sich positiv auf die Thrombozytenaggregation und die Entspannung der glatten Muskulatur aus (24–26).

PGD₂ wird auch durch Cyclooxygenase hergestellt. Studien haben sowohl bronchokonstriktorische und pro-inflammatorische als auch anti-inflammatorische Effekte nachgewiesen (27).

BTP fungiert nicht nur als PGD D2 produzierendes Enzym sondern auch als Retinoidtransporter (15,28).

Die Serumkonzentration beträgt im gesunden Erwachsenen ca. 40 ng/ml (15,19).

Symmetrisches Dimethylarginin

SDMA sowie sein Enantiomer ADMA, werden in jeder kernhaltigen Zelle produziert. Sie sind post-translationell modifizierte Argininformen, welche im Rahmen des Proteinturnovers entstehen (29). Die Methylierung von Argininresten scheint für die RNA-Verarbeitung, Proteinshuttling und Signalweiterleitung wichtig zu sein. Die Methylierung von Argininresten wird von einer Enzymgruppe namens Protein Arginin N-Methyltransferase (PRMT) katalysiert. Das führt zu einer Formation von Proteinen, die mono oder di-methylierte Argininderivate und S-Adenosyl-L-homocysteine enthalten (30,31). Bei der Proteolyse werden Methylarginine freigesetzt (SDMA und ADMA) (30). SDMA wird hauptsächlich renal ausgeschieden (30,32).

Die Studie „The human liver clears both asymmetric and symmetric dimethylarginine“ (33) zeigt, dass SDMA auch über die Leber ausgeschieden wird. Zur Berechnung des Nettoorganflusses und der „Fractional Extraction“ (FE) - Raten wurde Blut aus der Leberarterie, der Pfortader, der Lebervene und der Nierenvene entnommen, und der Blutfluss der Leberarterie, der Pfortader und der Nierenvene unter Verwendung von Doppler-Ultraschall bestimmt. ADMA-, SDMA- und Arginin-Plasmakonzentrationen wurden durch Hochleistungsflüssigkeitschromatographie mit Fluoreszenzdetektion gemessen(33).

ADMA wird hauptsächlich über Dimethylamin-Dimethylaminohydrolase (DDAH) zu Dimethylamin und L-Citrullin metabolisiert. DDAH ist ein Enzym, das hauptsächlich in Nieren Hirn Pankreas und Leber exprimiert wird (29,34).

Im Gegensatz zu ADMA wird SDMA nicht durch DDAH metabolisiert (35,36), sondern zu über 90% renal ausgeschieden (29). SDMA und ADMA kann auch über Alanine-Glyoxylat Aminotransferase (AGXT2) metabolisiert werden (37,38). Dadurch entsteht α -Keto- δ - (N, N-dimethylguanidino) Valeriansäure (DMGV). AGXT2 ist eine mitochondriale Aminotransferase, die hauptsächlich in den Nieren exprimiert wird (29,39). Caplin et al. zeigte in einem Mausmodell, dass ein AGXT2-Defizit zu verminderten ADMA und SDMA Plasmakonzentrationen führt (40). Daher wird angenommen, dass AGXT2 zur Regulation der Plasmaspiegel von Methylargininen beiträgt (37).

SDMA und ADMA können auch über N-Acetylierung metabolisiert werden. Dabei entsteht symmetrisches (bzw. asymmetrisches) N α -Acetyldimethylarginin (Ac-ADMA, Ac-SDMA) (37,41,42). Bilaterale Nephrektomie in Mäusen führte zu einem starken Anstieg von Ac-ADMA und Ac-SDMA. Das liegt daran, dass die renale Ausscheidung wichtig für die Elimination von Ac-ADMA und Ac-SDMA ist. Die ADMA-Ausscheidung kann auch ohne Nieren funktionieren, während für die SDMA-Ausscheidung die renale Clearance essenziell ist.

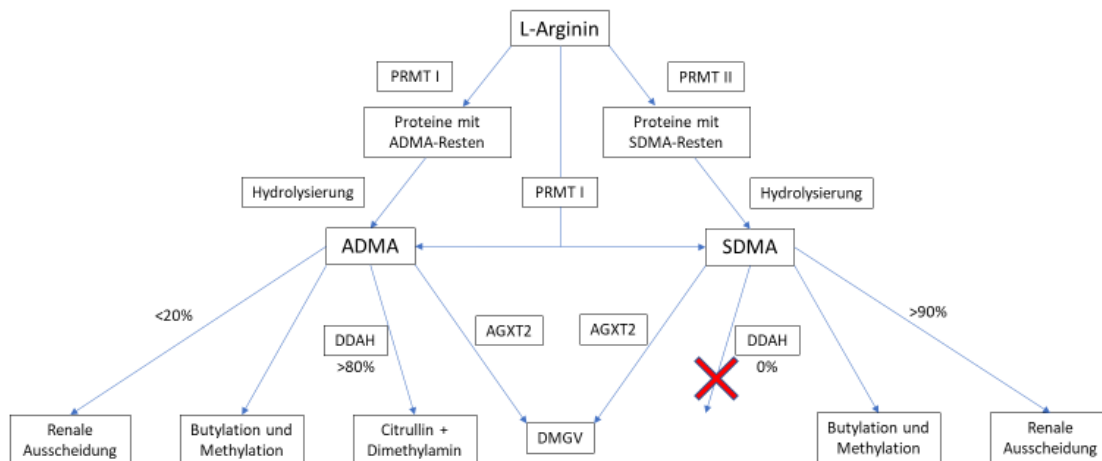
Es gibt zwei Wege für die Produktion von N α -acetylierten Aminosäuren. Die Hydrolysierung von Proteinen mit N α -acetylierten N-terminalen Aminosäuren, welche eine häufige post-translationale Modifikation ist. Zusätzlich gibt es die N α -Acetylierung von korrespondierenden freien Aminosäuren (37,43,44).

Da SDMA hauptsächlich renal ausgeschieden wird, während ADMA größtenteils durch DDAH metabolisiert wird, spiegelt SDMA die Nierenfunktion besser wider als ADMA (45).

SDMA und ADMA sind Analoge von L-Arginin, welches ein Substrat für NO-Synthese ist (46). ADMA ist der potenteste endogene Inhibitor von Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS) und hemmt dadurch die Synthese von NO (29). SDMA inhibiert auch die NO-Produktion, für die Arginin gebraucht wird, indem es mit der Argininaufnahme in die Zelle über den kationischen Aminosäuretransporter kompetiert. Dieser Transporter wird stark in der Leber exprimiert (33).

NO relaxiert die glatte Gefäßmuskulatur und steigert so den Blutfluss. Es unterdrückt auch Prozesse, die in vaskuläre Erkrankungen involviert sind, wie z. B. die Leukozytenadhäsion und die Thrombozytenaggregation (45,47,48). SDMA kann die NO-Synthese auch hemmen indem es in den Nieren die tubuläre L-Arginin Absorption inhibiert (49,50).

Der Plasmaspiegel von SDMA beträgt bei Gesunden 0,39 \pm 0,05 μ mol/l (46).



2: SDMA-Stoffwechsel (29)

<i>ADMA</i>	<i>Asymmetrisches Dimethylarginin</i>
<i>AGXT2</i>	<i>Alanine-Glyoxylat Aminotransferase</i>
<i>DDAH</i>	<i>Dimethylamin-Dimethylaminohydrolase</i>
<i>DMGV</i>	<i>α-Keto-δ- (N, N-dimethylguanidino) Valeriansäure</i>
<i>PRMT I</i>	<i>Protein Arginin N-Methyltransferase</i>
<i>PRMT II</i>	<i>Protein Arginin N-Methyltransferase</i>
<i>SDMA</i>	<i>Symmetrisches Dimethylarginin</i>

Vor- und Nachteile der einzelnen Biomarker

Kreatinin

Der Kreatininspiegel wird von vielen nicht GFR-abhängigen Faktoren beeinflusst. Frauen haben einen um 19% niedrigeren Serumkreatininspiegel als Männer (51). Männliches Geschlecht, höheres Gewicht und höhere Körpergröße, aber auch Hyperlipidämie und Hypertonie sind unabhängig positiv mit dem Serumkreatininspiegel verbunden. Höheres Alter, aber auch Diabetes und Zigarettenrauchen sind negativ mit dem Serumkreatininspiegel assoziiert. Der C-reaktives Protein (CRP)-Spiegel ist nicht signifikant mit dem Serumkreatininspiegel assoziiert (52).

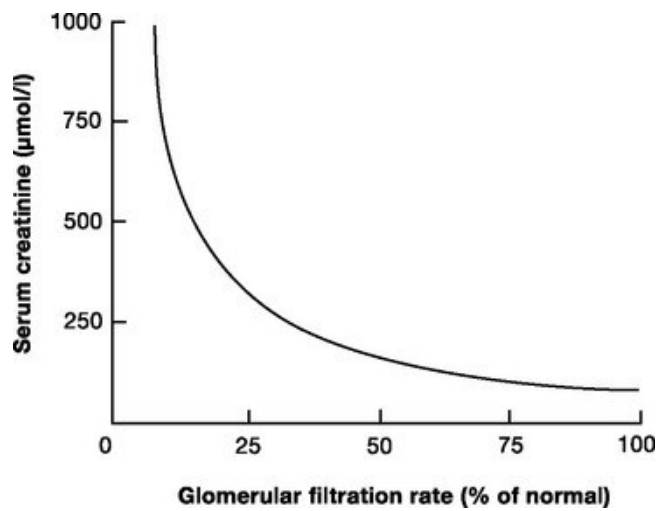
Viele chronische Krankheiten, inklusive kardiovaskuläre Krankheiten, vermindern die Muskelmasse durch Malnutrition, Inflammation und Dekonditionierung. Deswegen haben Menschen mit einer chronischen Erkrankung eher niedrigere Serumkreatininspiegel als gesunde Menschen mit einer gleich hohen GFR, demselben Alter, Geschlecht und Rasse. Bei solchen Patienten/Patientinnen wird bei der GFR-Berechnung mit Serumkreatinin die GFR oft überschätzt (53).

Bei gleichen Serumkreatininspiegeln haben Lebertransplantat-Empfänger/-innen eine um 10% niedrigere GFR als Patienten/Patientinnen mit nativer Nierenerkrankung. Es gibt aber keinen Unterschied im Vergleich zu Nicht-Lebertransplantat-Empfängern/Empfängerinnen (54). Patienten/Patientinnen mit fortgeschrittener Leberzirrhose, die eine abnormale GFR aufweisen, können aufgrund ihrer verringerten Muskelmasse und der erhöhten tubulären Kreatininsekretion normale Serumkreatininwerte aufweisen (55–57).

Die Beeinflussung durch nicht GFR-abhängige Faktoren ist besonders in der Pädiatrie ein Problem. Die frühe Erkennung einer renalen Erkrankung mittels Plasmakreatinin ist bei Kindern besonders fehleranfällig aufgrund von interindividuellen Unterschieden in Größe, Muskelmasse, Geschlecht und in der Produktion von Kreatinin (58,59). Bei fallender GFR ist die GFR-Berechnung mittels Kreatinin auch nach Korrektur für Alter, Geschlecht und Körperzusammensetzung limitiert durch schlechte analytische Methodik, Ernährung und Änderungen in der tubulären Sekretion (58,60,61).

Für unterschiedliche Patientengruppen werden verschiedene Kreatinin-basierte Formeln verwendet. Einige Formeln wurden entwickelt um Probleme bei Kindern und Jugendlichen zu behandeln (62–64). Sie ermöglichen die Abschätzung der GFR aus dem Verhältnis Größe/Kreatinin. Eine Konstante ist erforderlich, um die Körperzusammensetzung widerzuspiegeln, und unterschiedliche Konstanten gelten für das Geschlecht und bestimmte Altersgruppen (59,62,64). Diese Formeln versagen bei Patienten/Patientinnen mit veränderter Körperzusammensetzung oder verringerter Muskelmasse, wie z. B. Patienten/Patientinnen mit Spina bifida, neuromuskulären Erkrankungen, Anorexia nervosa oder Leberzirrhose (62,65). Die MDRD-Gleichung ist die Schätzung der Wahl bei älteren Patienten/Patientinnen, während die Cockcroft-Gault-Gleichung (CG) bei Personen unter 65 Jahren vorzuziehen ist. Wenn jedoch Fettleibigkeit vorliegt, kann keine zuverlässige Schätzung unter Verwendung der CG oder der MDRD-Formel erhalten werden (66). Die MDRD-Gleichung ist bei Patienten/Patientinnen mit CKD gut, bei potenziellen Nierenspendern/-spenderinnen, jungen Menschen mit Diabetes mellitus Typ I (DM I) und Patienten/Patientinnen mit erheblich verringerter Muskelmasse jedoch ungenauer (67–70).

Ein großes Problem in der GFR-Diagnostik mittels Kreatinin ist der kreatininblinde Bereich: Aufgrund des kurvilinearen Zusammenhangs zwischen Serumkreatinin und geschätzter glomerulärer Filtration sind die Serum-Kreatinin-Konzentrationen erst erhöht, wenn ca. 40-50% des Nierenparenchyms reversibel oder irreversibel geschädigt ist. Dies führt zu einem eingeschränkten Erkennen von frühen Stadien von akutem oder chronischem Nierenversagen. Und dadurch zu einer verzögerten weiteren Diagnostik und Therapie (2).



3: Kurvilinearer Zusammenhang zwischen Serumkreatinin und GFR (71)

Die Kreatinin-basierten Gleichungen, die zurzeit verwendet werden, wurden mit Kreatinin Messungen durch die Jaffe-Methode entwickelt. Diese ist unspezifisch und wurde ersetzt durch verbesserte enzymatische Methoden in vielen Laboren (72,73).

Diskussion-Kreatinin

Kreatinin als Standard-GFR-Marker zu verwenden hat viele Nachteile (Kreatininblinder-Bereich, Pädiatrie, Chronisch Kranke, Lebertransplantation, Schwangerschaft, Träge Diagnostik, Große Interindividuelle Unterschiede, DM, Leberzirrhose). Es wird aber weiterhin verwendet da die Umstellung auf einen neuen Marker sehr aufwendig wäre und es sich als GFR-Marker in der Vergangenheit etabliert hat.

Die langsame Erfassung von GFR-Änderungen (bei Veränderung der GFR verändert sich der Kreatininspiegel verzögert) und die großen Interindividuellen Unterschiede stellen die größten Probleme dar.

Bei den nicht-GFR-Einflussfaktoren spielen möglicherweise Unterschiede im Lifestyle auch eine beträchtliche Rolle, wie z. B. die Art der Ernährung (z.B. vegane Ernährung) oder Fasten.

Man sollte auch bedenken, dass der/die Durchschnitts-Österreicher/-in im weltweiten Vergleich überdurchschnittlich viel Alkohol konsumiert (74,75). Dies führt in der Folge zu Leberschäden, welche die Kreatinsynthese beeinflussen können. Somit wäre die GFR-Messung mittels Kreatinins in Ländern, in denen sehr wenig Alkohol konsumiert wird (islamische Länder) genauer als in der EU.

Der kreatininblinde Bereich verursacht Schäden durch verzögerte Diagnostik und verzögerte Interventionen. Durch vermehrte Schäden entstehen auch vermehrte Kosten. Deswegen kann nicht mit der Kosteneffizienz der Kreatinin-GFR-Messung argumentiert werden.

Auch in der Pädiatrie ist Kreatinin sehr ungenau, deswegen wäre in diesem Bereich ein anderer Parameter (Cystatin C, BTP, SDMA) nötig.

Bei GFR-Ermittlungen mittels Kreatinin bei chronisch Kranken wird die tatsächliche GFR auch oft überschätzt.

Die $GFR_{\text{Kreatinin}}$ wird auch stark durch veränderte Körperzusammensetzung beeinflusst.

Wegen der nicht-GFR-Einflussfaktoren musste die Genauigkeit mit über langer Zeit entwickelten Formeln erhöht werden.

Cystatin C

Ähnlich wie Kreatinin wird auch Cystatin C von vielen nicht-GFR-abhängigen Faktoren beeinflusst.

Alter, Geschlecht und Rassenvariabilitäten wirken sich auf Cystatin C-Spiegel aus. Der Einfluss auf Cystatin C ist aber zwei- bis viermal kleiner als auf Kreatinin. Bei gleichem GFR-Werten ist der Serum-Cystatin C-Spiegel bei Frauen um 9% niedriger als bei Männern, bei Schwarzen um 6% höher als bei Weißen und bei 40-Jährigen um 9% niedriger als bei 20-Jährigen. Cystatin C wird auch von Entzündung (erhöht Cystatin C-Spiegel), Steroiden (erhöhen Cystatin C-Spiegel) und Schilddrüsenerkrankungen (Cystatin C-Spiegel bei Hyperthyreose erhöht, bei Hypothyreose erniedrigt) beeinflusst (67). Hoher BMI ist assoziiert mit hoher Cystatin C Konzentration (51). Ein 10% Anstieg des BMI ist assoziiert mit einem Anstieg des Cystatin C-Spiegels um 2% (51). Höheres Alter, männliches Geschlecht, größeres Gewicht, höhere Körpergröße und höhere CRP-Spiegel sind unabhängig voneinander mit höheren Cystatin-C-Spiegeln im Serum verbunden. Hyperlipidämie, Hypertonie und Diabetes sind nicht signifikant mit dem Serum-Cystatin-C-Spiegel assoziiert (76). Hohe GFR, weibliches Geschlecht und größere Albuminkonzentrationen sind assoziiert mit niedriger Cystatin C-Konzentration. Alter, Rasse, Rauchverhalten, Proteinurie, Tacrolimus, Cyclosporin, Mycophenolat Mofetil und Prednisolon (*zumindest in geringen Mengen*) sind nicht assoziiert mit dem Cystatin C-Spiegel. Ein 10% Anstieg von Serumalbumin ist assoziiert mit einem um 3% verminderten Cystatin C-Spiegel (51). Proteinurie ist einer der stärksten Prädiktoren des Cystatin C-Spiegels (insbesondere bei Nierentransplantationspatienten/-patientinnen) (51).

Ein besonderer Nachteil ist, dass die Cystatin C-Plasmaspiegel von Glukokortikoiden beeinflusst werden. Glukokortikoide haben weniger Einfluss auf die diagnostische Genauigkeit von Cystatin C als auf jene von BTP. Die Cystatin C Genexpression wird stimuliert durch Kortikoidmedikation. Dadurch korreliert Cystatin C positiv mit der Glukokortikoiddosis. Der Effekt von Glukokortikoidtherapie auf die Genauigkeit von GFR (mittels Cystatin C berechnet)

ist bei niedriger Nierenfunktion höher. Es gibt keine Daten über die Dauer des Glukokortikoideffekts auf Cystatin C nach Absetzen der Medikation (77). Sehr große Mengen von Glukokortikoiden steigern die Produktion von Cystatin C, während niedrige und mittlere Dosen die Cystatin C Produktion nicht verändern (62,78–80).

Schilddrüsenfehlfunktionen haben einen starken Einfluss auf den Cystatin C-Spiegel (62,81). Deswegen sollten die Schilddrüsenparameter mitbestimmt werden, wenn man Cystatin C misst, um die GFR zu bestimmen. Der Cystatin C-Spiegel ist niedriger bei Hypothyreose und höher bei Hyperthyreose im Vergleich zu Werten bei Euthyreose (62).

Im Gegensatz zu Serumkreatinin bleibt die Konzentration von Cystatin C im Alter von 1-50 Jahren konstant (62,82). Dadurch hat Cystatin C einen Vorteil gegenüber Serum Kreatinin in der Pädiatrie, da aufgrund der geringen Muskelmasse bei Kindern sehr niedrige Serum Kreatinin Werte vorliegen. Unmittelbar nach der Geburt sind die Cystatin C-Werte etwa doppelt so hoch wie bei älteren Kindern und Erwachsenen. Sie erreichen jedoch im Alter von 1 bis 2 Monaten einen Mittelwert von 0,95 mg/l. Cystatin C ist im Blut von Frühgeborenen noch höher als bei zum geplanten Zeitpunkt Geborenen (55).

Der Unterschied der Korrelationskoeffizienten von Serumkreatinin zu Inulinclearance bzw. Cystatin C zu Inulinclearance bei Patienten/Patientinnen im Alter von 4 bis 19 Jahren mit Nierenerkrankung ist nicht signifikant. Das Fehlen einer Altersabhängigkeit von Cystatin C-Werten kann ein besonderer Vorteil bei Kindern unter 4 Jahren sein, bei denen eine geringe Muskelmasse zu niedrigen Serumkreatinin-Werten und einer erhöhten Ungenauigkeit bei GFR Ermittlungen führt (83).

Das Fehlen eines Äquivalentes zum Kreatinin-blinden-Bereich ist auch ein Vorteil. Dadurch können GFR-Verschlechterungen schneller erkannt werden, da der Cystatin C Spiegel nicht erst verzögert steigt, und somit früher Gegenmaßnahmen eingeleitet werden. Im Patientengut von Intensivstationen kann durch einen Anstieg von Cystatin C um 50% eine akute Niereninsuffizienz um ein bis zwei Tage vor einem Anstieg von Serumkreatinin erkannt werden (84,85).

Es gibt keinen diaplazentaren Transport von Cystatin C (62,86,87). Dadurch kann es zur GFR-Bestimmung bei Neugeborenen und Feten verwendet werden. Die Nützlichkeit von Cystatin C als GFR-Marker in der Schwangerschaft mag zweifelhaft sein, aber es besteht Potential zur Früherkennung von Präeklampsie (62). Serumkreatinin sinkt in der Schwangerschaft wegen dem steigenden Plasmavolumen und Hyperfiltration (88,89). Die Formeln zur GFR-Berechnung mittels Kreatinin in der Schwangerschaft sind nicht genau. Serum Cystatin C korreliert in der Schwangerschaft nicht zur mittels Inulin Clearance gemessenen GFR. Cystatin C steigt im dritten Trimester. Die genaue Ursache ist unklar. Vermutet wird eine verminderte Filtration wegen Änderungen von Größen- und Ladungsselektivität der glomerulären Filtrationsbarriere (88,90) oder eine gesteigerte Produktion in der Plazenta im dritten Trimester im Verhältnis zum steigenden Plazentagewicht (88,91). Die Korrelation von Cystatin C mit der Inulin-clearance ist am höchsten bei Patienten/Patientinnen mit einer GFR unter 80ml/min. In der Schwangerschaft ist die mGFR um 40-65% höher als bei Nichtschwangeren mit normaler Nierenfunktion (88).

Es gibt zwei Gründe die Nierenfunktion bei Krebs-Patienten/Patientinnen, die sich einer Chemotherapie unterziehen, zu überwachen: Die direkte Schädigung der Nierentubuli durch die Chemotherapeutika und die erhöhte Anreicherung von Chemotherapeutika und ihrer Metaboliten bei Vorhandensein einer verminderten GFR. Serum Cystatin C ist signifikant höher in Patienten/Patientinnen mit metastasierendem Melanom oder kolorektalem Karzinom ohne Nierenerkrankungen im Vergleich zu Patienten/Patientinnen mit primärem Melanom (55,92). Es wird angenommen, dass zugrunde gehende Zellen zu diesem Anstieg beitragen (55).

Die Sensitivität von Cystatin C-Serummessungen zum Nachweis einer verringerten GFR bei Leberzirrhose ist größer als jene von Kreatinin. Dies gilt hauptsächlich für Patienten/Patientinnen mit Child B & C Zirrhose, die eine fortgeschrittene Beeinträchtigung der GFR aufweisen. Die GFR lässt sich aber weder mittels Kreatinin noch mittels Cystatin C zuverlässig bei solchen Patienten/Patientinnen vorhersagen (93). Bei Cystatin C kann die mit einem Lebertransplantat verbundene Entzündungs- oder Immunsuppressionstherapie die

Cystatin C-Produktion erhöhen. Dies kann zu einer Unterschätzung der GFR führen (54).

Bei der Nierentransplantation ist immer noch unklar, ob Cystatin C signifikante Vorteile gegenüber Kreatinin (und abgeleiteten GFR-Schätzungen) sowohl für das Kurzzeit- als auch für das Langzeitmanagement der Allotransplantatfunktion bietet (62). Cystatin C ist bei Nierentransplantat-Patienten/Patientinnen fälschlicherweise erhöht im Vergleich zu Patienten/Patientinnen ohne Transplantat mit ähnlicher GFR (55).

Bei gleichen Cystatin C-Spiegeln ist die GFR in Patienten/Patientinnen mit Nierentransplantat um 19% höher als in Patienten/Patientinnen mit nativer Nierenerkrankung. Der Mechanismus für diesen Befund ist nicht bekannt, aber plausible Hypothesen sind eine erhöhte Cystatin C-Produktion aufgrund einer systemischen Entzündung oder die Anwendung einer Immunsuppressionstherapie bei Transplantat-Empfängern/Empfängerinnen(54).

Mögliche Ursachen sind neben der Beeinträchtigung durch Immunsuppressiva, das Zurückfließen von Cystatin C in den Kreislauf, aufgrund einer tubulointerstitiellen Schädigung, oder eine Verringerung der glomerulären Filtration von Cystatin C aufgrund einer erhöhten Proteinbindung (55). Eine 50%ige Steigerung von Cystatin C und Kreatinin sind mit einer Erniedrigung der GFR um 39% assoziiert (54).

Die Studie „Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients“ (94) brachte folgende Ergebnisse:

Patienten/Patientinnen im Alter von 61 bis 70 Jahren hatten ein signifikant höheres Serumkreatinin (18% höher) im Vergleich zu Patienten/Patientinnen im Alter von 51 zu 60 Jahren mit normaler GFR, während die Cystatin C-Serumspiegel sich zwischen diesen Altersgruppen nicht signifikant (nur 2,7% höher) unterschieden. Die Korrelation zwischen Cystatin C und GFR, sowie jene zwischen Kreatinin und GFR ist höher in Patienten/Patientinnen mit reduzierter Nierenfunktion im Vergleich zu Patienten/Patientinnen mit normaler Nierenfunktion. Die Korrelation von Kreatinin und Cystatin C war höher bei Patienten/Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion als bei Patienten/Patientinnen mit normaler Nierenfunktion. Die maximale diagnostische Genauigkeit von Cystatin C ist signifikant besser als jene von Kreatinin (und mit Cockcroft-Gault ermittelter GFR)

im Unterscheiden von Diabetes mellitus Typ II (DM II)-Patienten/Patientinnen mit normaler GFR ($>80\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) und jenen mit reduzierter GFR ($\leq 80\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$). Der Serumcystatin C-Spiegel steigt früher und schneller als der Serumkreatinin-Spiegel, wenn sich die Nierenfunktion verschlechtert. Dies reflektiert die höhere Sensitivität von Cystatin C im Bestimmen der GFR bei DM II-Patienten/Patientinnen (94).

Es gibt größere Unterschiede in Bezug auf Bias, Präzision und Genauigkeit zwischen jungen, mittleren und alten Individuen, zwischen Männern und Frauen und zwischen Schwarzen und nicht-Schwarzen in den Gleichungen, die Cystatin C ohne Anpassung für demografische Variablen verwenden. Das Hinzufügen von Alter, Geschlecht und Rasse reduziert Bias in diesen Untergruppen. Cystatin C-basierte Gleichungen haben auch unterschiedliche Genauigkeiten in nativer Nierenerkrankung, bei Nierentransplantat-Empfängern/Empfängerinnen und bei potentiellen Nierenspendern/-innen. In Populationen mit CKD liefert Cystatin C alleine (ohne miteinbeziehen von demographischen Variablen) eine genauere GFR-Schätzung als Serumkreatinin alleine (ohne miteinbeziehen von demographischen Variablen) und ist fast so genau wie Serumkreatinin unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Rasse (67). Cystatin C hat eine höhere Sensitivität von 88% für die Diagnose einer Nierendysfunktion (Iopromid-Clearance $<80\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) im Vergleich zu Kreatinin mit 63%. Das liegt wahrscheinlich daran, dass Cystatin C früher bei einer Nierendysfunktion ansteigt als Kreatinin.

Bei strikterer Definition einer Nierendysfunktion (Iopromid-Clearance $<60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Cystatin C und Kreatinin. Es wird angenommen, dass es weniger Patienten/Patientinnen mit einer Iopromid-Clearance $<60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ gibt und daher keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden konnte (95).

Nichtsdestotrotz reduzierte die Hinzufügung von Alter, Geschlecht und Rasse zu Cystatin C die Verzerrung in einigen Untergruppen, die durch diese Variablen definiert wurden. Gleichungen die sowohl Serumkreatinin als auch Cystatin C mit Alter, Geschlecht und Rasse verwenden, sind besser als Gleichungen, die nur einen dieser genannten Marker verwenden.

Cystatin C basierte Gleichungen überschätzen die GFR bei Werten über $90\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, während Kreatinin basierte Gleichungen unbeeinflusst bleiben.

Die Assoziation zwischen Cystatin C mit Alter, Geschlecht und Rasse ist schwächer als jene von Kreatinin mit Alter, Geschlecht und Rasse. Es ist bekannt, dass die Leistung von Gleichungen unter Verwendung von Serumkreatinin und Cystatin C zwischen den Populationen variiert (67).

Die Mittelung der geschätzten GFR, zwischen einer Cystatin-C-Gleichung und einer Serum-Kreatinin-Gleichung, verbessert die Vorhersage der GFR gegenüber einer Serum-Kreatinin-Gleichung allein, bei Patienten/Patientinnen mit chronischer Nierenerkrankung (54).

Eine Metaanalyse (96), die Cystatin C mit Kreatinin zur GFR-Ermittlung verglichen hat, kam zu keinem eindeutigen Ergebnis. Die Ergebnisse dieser Metaanalyse zeigen, dass Cystatin C eine höhere gepoolte Sensitivität (81%) und ähnliche Spezifität (88%) im Vergleich zu Serum Kreatinin (69% und 88%) hat. Dies wurde durch die diagnostischen odds ratio (DOR)-Ergebnisse von Cystatin C mit 54.0 und Serumkreatinin mit 16.3 bestätigt, was darauf hinweist, dass Cystatin C eine höhere Wahrscheinlichkeit hat, eine echte positive Nierenfunktionsstörung zu erkennen. Die Konfidenzintervalle für die gepoolten DORs für die Biomarker überschneiden sich jedoch. Aus dieser Analyse geht daher nicht hervor, ob eine der beiden Methoden überlegen ist (96).

Cystatin C alleine oder in Kombination mit Kreatinin ist nicht besser um die GFR in der Durchschnittsbevölkerung zu schätzen als die Kreatinin-basierten MDRD und CKD-EPI Gleichungen (72). Dieses Ergebnis lässt darauf schließen, dass die Überlegenheit von Cystatin C zur Vorhersage von kardiovaskulären Erkrankungen das Ergebnis von einer Beeinflussung mit nicht mit der GFR assoziierten Variablen ist. Die Genauigkeit war am höchsten bei GFR-Ermittlungen mit der CKD-EPI Gleichung. Die Gleichungen zur Berechnung der GFR mittels Cystatin C und mittels Cystatin C in Kombination mit Kreatinin von Steven's neigten beide dazu die GFR in Bereichen mit hoher mGFR zu überschätzen (72).

Die Genauigkeit und der Bias der beiden Gleichungen, die Kreatinin mit Cystatin C kombinieren lag zwischen jenen der Gleichungen mit nur einem Marker alleine und die Präzision war ähnlich zu jener von GFR_{Krea} .

Viele Faktoren tragen zum großen Bias von Cystatin C basierten Gleichungen bei. Der größte Faktor ist womöglich, dass die Gleichungen mit Populationen mit CKD und niedriger GFR entwickelt wurde. Die Einflüsse von nicht mit der GFR

assoziierten Variablen variiert womöglich zwischen diesen Patienten/Patientinnen und der Durchschnittsbevölkerung (72). Auch die Standardisierung von entsprechenden Assays für Cystatin C fehlt in Laboratorien (72,97).

Die Studie „Rate of kidney function decline in older adults: A comparison using creatinine and cystatin C“ (98) beschäftigte sich mit der Bestimmung der Verschlechterung der Nierenfunktion bei älteren Menschen (Alter: 72 ± 5 Jahre) mittels Kreatinin und Cystatin C über einen Zeitraum von 7 Jahren. Mit der MDRD wurde eine jährliche Verschlechterung von nur $0,4 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ bestimmt. Die GFR_{Krea} -Verschlechterung war höher bei Frauen als bei Männern. Mittels Cystatin C wurde eine jährliche Verschlechterung von $1,8 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ bestimmt. Bei der Cystatin C-Messung zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern oder Rassen. Höheres Alter war assoziiert mit einem schnelleren Abfallen der GFR. GFR_{Cys} detektierte im Vergleich zur GFR_{Krea} die doppelte Inzidenz an CKD während dem Follow-up.

Die Unterschiede kommen wahrscheinlich daher, dass Kreatinin beim Messen von kleinen Änderungen in der GFR von älteren Personen wenig sensitiv ist. Die größte Limitierung der Studie ist das Fehlen einer „Goldstandard- Messung“ wie der Inulin-GFR-Bestimmung (98).

Höhere Serumspiegel von Kreatinin, BTP und Cystatin C sind unabhängig von der GFR mit Nierenversagen assoziiert. Im Gegensatz dazu sind höhere Kreatininspiegel unabhängig von der GFR mit einer niedrigeren Mortalität verbunden, während höhere Cystatin C- und BTP-Spiegel unabhängig von der GFR mit einer höheren Mortalität verbunden sind (24).

Bisherige Studien zeigen eine große Variabilität in der eGFR für gleiche Cystatin C Spiegel (67). Die Diversität von Studienergebnissen entsteht durch die Wahl des Referenzstandards für die GFR (wie die weniger genaue Kreatinin-Clearance), die Verwendung ungeeigneter Einheiten der GFR (Milliliter pro Minute anstelle von Millilitern pro Minute pro $1,73 \text{ m}^2$) und unzureichende Stichprobengröße, was zu einem Typ-II-Fehler führt. Die Korrelation der GFR mit $1/\text{Cys C}$ steigt mit zunehmendem Nierenversagen (99).

Der Serum-Cystatin-C-Spiegel allein ist ein besserer Prädiktor für die GFR (gemessen mit Kreatinin-Clearance) als der Serum-Kreatinin-Spiegel. Wenn jedoch klinische Daten wie Alter, Gewicht und Geschlecht miteinfließen, zeigt der

Serum-Cystatin-C-Spiegel keine bessere Leistung als der Serum-Kreatinin-Spiegel, um die GFR (gemessen mit Kreatinin-Clearance) zu bestimmen (76).

Cystatin C wird beeinflusst von Steroidbehandlung (78,79,84) und systemischer Entzündung (54,84) (erhöhen Cystatin C-Spiegel).

Diskussion-Cystatin C

Cystatin C wäre schlecht als neuer Standard-Laborparameter zur GFR-Bestimmung geeignet da es von vielen nicht GFR-abhängigen Faktoren beeinflusst wird, die auch häufig auftreten (z. B. Entzündung, Glukokortikoide, Schilddrüsenpathologien). Somit wären Messungen von zusätzlichen Parametern nötig, um zu ermitteln, ob die Cystatin C-Werte durch nicht GFR-abhängige Faktoren beeinflusst werden.

Auch in der Schwangerschaft sind Cystatin C-Werte, so wie auch Kreatininwerte nicht geeignet um die GFR zuverlässig zu ermitteln.

Ein wesentlicher Vorteil gegenüber Kreatinin ist das frühere erkennen einer GFR-Verschlechterung.

Gleichungen die Serumkreatinin und Serumcystatin C in Kombination (unter Miteinbeziehung von Alter, Geschlecht und Rasse) verwenden sind genauer als Gleichungen, die nur einen dieser Marker verwenden. In Zukunft sollte auch mehr Augenmerk auf solche Gleichungen gelegt werden.

Ein hoher BMI ist mit hohen Cystatin C-Werten assoziiert, die bei GFR-Ermittlungen berücksichtigt werden sollten, da in westlichen Ländern viele Menschen von Adipositas betroffen sind.

Bei hohen GFRs neigen Cystatin C-basierte Gleichungen dazu die GFR zu überschätzen, da die Formeln mit Patientengruppen mit verminderter mGFR entwickelt wurden.

Es sollten auch Standards für andere GFR-Parameter außer Kreatinin eingeführt werden um die Qualität der GFR-Bestimmungen zu erhöhen bzw. zu gewährleisten.

Es ist auch die Prävalenz von Hyper- und Hypothyreosen hoch, was die Cystatin C-Serumspiegel beeinflusst.

Bei NTX- und LTX-Patienten/Patientinnen haben die mittels Cystatin C ermittelten GFR-Werte zu hohe Abweichungen von der mGFR um diesen Parameter in diesem Patientensetting zu verwenden.

Bei malignen Erkrankungen ist die $GFR_{Cys\ C}$ zu ungenau um zuverlässige Schlüsse auf die Nierenfunktion machen zu können.

Die GFR lässt sich bei Leberzirrhose-Patienten/Patientinnen mit Cystatin C besser bestimmen als mit Kreatinin, lässt sich aber nicht zuverlässig ermitteln (93).

Beta- Trace Protein

Auch BTP wird von vielen nicht GFR-abhängigen Faktoren beeinflusst.

Die Studie „Effect of Clinical Variables and Immunosuppression on Serum Cystatin C and Beta-Trace Protein in Kidney Transplant Recipients“ (51) kam zu folgenden Ergebnissen: Hohe GFR, weibliches Geschlecht und hohe Albuminspiegel sind assoziiert mit niedriger BTP-Konzentration. Alter, BMI, Prednisolon, Proteinurie, Rasse, Rauchverhalten, Cyclosporin, Tacrolimus und Mycophenolate sind nicht assoziiert mit dem BTP-Spiegel. Frauen hatten einen 11% niedrigeren BTP-Spiegel im Vergleich zu Männern. Ein 10%iger Anstieg von Serumalbumin ist assoziiert mit einem um 6% verminderten BTP-Spiegel. Ein 10%iger Anstieg von BMI war nicht assoziiert mit einer BTP-Änderung (51).

BTP hat Vorteile gegenüber Kreatinin in der GFR-Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen: BTP hat eine um ca. 30% höhere Sensitivität als Serumkreatinin bei der Diagnostik einer eingeschränkten Nierenfunktion (GFR <90ml/min) bei Kindern (Alter 2-18), ist aber nicht signifikant besser als Cystatin C (15). Eine Studie (77) zeigte weniger Variabilität von Cystatin C als BTP in Kindern, die an einem nephrotischen Syndrom leiden und Kortikosteroide verabreicht bekommen (15). Man weiß aber nicht ob die Ursache für die Variabilität der BTP-Werte die Kortikosteroide oder die aufgrund des nephrotischen Syndroms erhöhten Triglyceride sind. BTP ist ein besserer Biomarker als Kreatinin zur Diagnostik der GFR bei Kindern und Jugendlichen. Er ist aber nicht signifikant besser als Cystatin C (15).

Einer der größten Nachteile der GFR-Ermittlung mittels BTP ist, dass seine Serumspiegel von Glukokortikoiden beeinflusst wird. BTP korreliert negativ mit der Glukokortikoid-Dosis.

„Hirn BTP“ sind kleiner (22kDa vs. 26kDa) wegen gekürzten

Oligosaccharidseitenketten und Fehlen von Sialylierung. Die kleineren Formen fehlen in Serum und Urin da sie von der Leber durch spezifische hepatische Glykoproteinrezeptoren absorbiert werden. Die sialylierten BTP-Formen werden über glomeruläre Filtration ausgeschieden. Die in der Studie von Bouman (77) verwendeten polyklonalen Antikörper (für Immunoassay) unterscheiden nicht zwischen den verschiedenen Isoformen. Deswegen wird angenommen, dass das

Sinken von BTP während Kortikoidtherapie bedingt ist durch eine Herunterregulierung der BTP-Synthese, Permeabilitätsänderungen der Blut-Hirn-Schranke oder einer gesteigerten extrarenalen Elimination (77).

Bezüglich BTP-GFR-Ermittlung in der Schwangerschaft gibt es Studien mit verschiedenen Ergebnissen. Eine Studie die BTP mit der Inulin-Clearance vergleicht, wäre notwendig (15).

Höhere Serum BTP-Werte wurden mit niedrigeren Serumalbumin-Werten und schwerer Schlafapnoe in Verbindung gebracht. Dies deutet auf einen möglichen Zusammenhang mit vaskulären oder endothelialen Dysfunktionen hin.

BTP ist unabhängig von der gemessenen GFR mit Nierenversagen assoziiert (24).

BTP ist bei Hämodialysepatienten/-patientinnen mit einer von der Nierenfunktion unabhängigen Gesamtmortalität assoziiert. Das BTP/Kreatin-Verhältnis ist prädiktiver für die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität bei Hämodialysepatienten/-patientinnen und Personen, die zur Angiographie überwiesen werden, im Vergleich zu BTP als Einzelmarker (20).

Diskussion-Beta-Trace-Protein

Da der BTP-Spiegel von Glukokortikoiden beeinflusst wird ist diese Methode zur GFR-Bestimmung bei einer gewissen Patientengruppe nicht einsetzbar.

Um eine höhere Genauigkeit der GFR-Bestimmung zu gewährleisten, sollten Faktoren, die den BTP-Spiegel beeinflussen (z.B.: hohe GFR, Geschlecht, Albuminspiegel) in die Berechnung miteinbezogen werden.

Symmetrisches Dimethylarginin

So wie die bereits erwähnten Biomarker (Kreatinin, Cystatin C und BTP) wird auch SDMA von nicht-GFR-abhängigen Faktoren beeinflusst.

SDMA zeigt material-, alters- und geschlechtsabhängige Unterschiede (100). Es wird von Faktoren wie Muskelmasse, Ernährung, Entzündung, Diabetes, Östrogentherapie, Lebererkrankungen und kardiovaskulären Erkrankungen beeinflusst. SDMA wird in geringem Ausmaß von Übergewicht, Geschlecht, Alter und polyzystischem-Ovar-Syndrom beeinflusst (2,101). Es wurde eine negative Korrelation zwischen der Statin-Einnahme und SDMA (und ADMA) gefunden (102). Hohe SDMA-Spiegel sind von einem niedrigem BMI, niedrigem diastolischen Blutdruck, niedrigem Hämoglobin und niedrigem Albumin, hohen CKD-Stadien, erhöhtem Phosphat, erhöhtem CRP, erhöhtem Interleukin (IL)-6, erhöhtem Tumornekrosefaktor (TNF)- α und erhöhtem ADMA charakterisiert (102). Bei einer multivariaten linearen Regressionsanalyse wurden alle Variablen, die eine signifikante Assoziation mit SDMA zeigten inkludiert (außer die GFR). SDMA Prädiktoren waren Cystatin C > ADMA > N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide (NT- proBNP) > Homocystein > CRP > Hämoglobin; mit einem R^2 von 0,58. Das bedeutet, dass 58% der Variation von SDMA, von den oben genannten Kovariaten abhängt (103).

Ein Vorteil ist die niedrige interindividuelle Variabilität von 5,8% (2,104). Im Gegensatz zu Kreatinin steigen SDMA-Werte linear mit fallender GFR bei milder bis moderater Niereninsuffizienz (105).

Mediane Serumkonzentrationen von SDMA bei Gesunden betragen 0,43 (0,37; 0,49) $\mu\text{mol/l}$. Bei Frauen liegt die mediane Serumkonzentration bei 0,42 (0,36; 0,48) $\mu\text{mol/l}$ und bei Männern bei 0,46 (0,40; 0,48) $\mu\text{mol/l}$.

Bei Männern zeigt sich eine altersabhängige Steigerung der medianen Serumkonzentrationen von SDMA. Bei Frauen wurden die niedrigsten SDMA-Serumkonzentrationen in einer Altersgruppe von 40-49 Jahren gefunden (100). Die geschlechtsspezifischen Unterschiede in dieser Studie („Serum reference intervals of homoarginine, ADMA, and SDMA in the Study of Health in Pomerania“) (100) liegen wahrscheinlich daran, dass Frauen in der Studienpopulation einen niedrigeren BMI, systolischen Blutdruck, Hämoglobin A1C (HbA_{1c}), total

Cholesterinspiegel, low density lipoprotein (LDL)-Spiegel, Triglyceridspiegel, Serumkreatinin und GFR hatten. High density lipoprotein (HDL) und hochsensitives C-reaktives Protein war bei Frauen höher als bei Männern. Die altersspezifischen Unterschiede kommen vielleicht von der mit dem Alter abnehmenden Nierenfunktion. Warum aber bei Frauen zwischen 40 und 49 Jahren die Serum-SDMA-Konzentration am niedrigsten ist lässt sich nicht ableiten. Interessant wäre deswegen eine Auflistung der GFR für die einzelnen Altersgruppen. Diese ist aber im Paper nicht vorhanden (100).

Bei Patienten/Patientinnen mit chronischem Nierenversagen sind die SDMA-Werte ca. viermal so hoch wie in der Kontrollgruppe (SDMA $2,08 \pm 0,11$). In Hämodialyse-Patienten/Patientinnen ist die SDMA-Plasmakonzentration etwa sechsmal so hoch wie in der Kontrollgruppe und in der Nierentransplantationsgruppe etwa zweimal so hoch. Zusätzlich ist SDMA in allen Patienten/Patientinnen mit verschiedenen Arten von kardiovaskulären Erkrankungen erhöht. In Patienten/Patientinnen mit und ohne Periphere Arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) werden keine Unterschiede in der SDMA-Plasmakonzentration gefunden (106).

Bei Patienten/Patientinnen, bei welchen eine Niere aufgrund einer Lebendniere spende entfernt wurde und somit die GFR um 50% reduziert wurde, stiegen SDMA, Cystatin C und Kreatinin innerhalb von 6 Stunden an. Die Biomarker erreichten ihren Höhepunkt 24 Stunden nach unilateraler Nephrektomie. Die Autoren/-innen gehen davon aus, dass Kreatinin nur gleich schnell ansteigt wie die anderen Parameter, da aufgrund des ausgedehnten Muskelschadens, der bei der Operation unumgebar ist, Kreatinin freigesetzt wird (84).

Eine negative Assoziation zwischen Insulindosis und SDMA wurde in einer Kohorte der Studie „Symmetric dimethylarginine, an endogenous marker of glomerular filtration rate, and the risk for microalbuminuria in young people with type 1 diabetes“ (58) bemerkt. Dies könnte von einem inhibitorischen Effekt von Insulin auf die Proteolyse und einer reduzierten Freisetzung von SDMA aus Zellen oder von einer Insulin-mediierten Herabregulierung von Enzymen, die in die Methylierung von Argininresten in Proteinen involviert sind, abhängen (58).

SDMA ist sensitiver als Kreatinin und daher besser geeignet die Nierenfunktion während Kindheit und Adoleszenz bei DM I- Patienten/Patientinnen einzuschätzen (58). Bei gesunden Probanden im Alter von 3 bis 18 Jahren korreliert die GFR stärker mit SDMA/ADMA als mit SDMA. Beide Methylargininderivate, ADMA und SDMA, entstehen beim Proteinumsatz in jeder Zelle. ADMA wird nur zu einem geringen Anteil renal ausgeschieden bzw. eliminiert (ca. 20%) der Rest wird über DDAH metabolisiert. Während SDMA fast ausschließlich über die Nieren ausgeschieden wird. Dadurch wird beim SDMA/ADMA auch die Produktion miteinbezogen. Dadurch korreliert der Koeffizient wahrscheinlich besser mit der GFR.

Eine Limitation der Studie ist, dass GFR mittels Serumkreatinin berechnet wurde und die geringe Teilnehmerzahl (40 Teilnehmer) (105).

SDMA ist ein stärkerer Prädiktor von kardialen Ereignissen als eine chronische Nierenerkrankung, definiert durch GFR-Schätzung mittels Serumkreatinin. Es wird davon ausgegangen, dass das daran liegt, dass SDMA das Outcome von akutem Koronarsyndrom direkt beeinflusst, indem es die NO-Produktion hemmt (45). Die Beeinflussung der NO-Synthese ist eine potentielle Verbindung zwischen chronischer Nierenerkrankung und kardiovaskulären Erkrankungen (45). Fehler in der NO-Synthese sind beteiligt an mehreren Erkrankungen (Hypertonie, Präeklampsie, Multiple Sklerose, Hypercholesterinämie, Septischer Schock, Nierenversagen).

NO wird durch die Umwandlung von L-Arginin in L-Citrullin durch das Enzym NO-Synthase synthetisiert. Wichtig für die Funktion des Enzyms ist die Anwesenheit des Substrats L-Arginin, welches über den Aminosäuretransporter in die Zelle befördert wird (107).

Gesteigerte SDMA-Levels wurden in Zuständen mit endothelialer Dysfunktion nachgewiesen, wie Hypertonie, koronare Herzkrankheit, DM, Präeklampsie, Schlaganfall, polyzystisches Ovar-Syndrom und Hyperurikämie. SDMA ist in der Lage, die Mortalität und die kardiovaskulären Events zu prognostizieren, welche unabhängig von der renalen Funktion sind (108). Serum-SDMA-Spiegel sind assoziiert mit kardiovaskulärer- und Gesamtmortalität in Patienten/Patientinnen nach Koronarangiographie. Statistische Analysen lassen darauf schließen, dass

die Mortalitätsvorhersagekraft von SDMA nicht nur von dem Zusammenhang mit der Nierenfunktion kommt. Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen ADMA und SDMA in der Mortalitätsrisikovorhersage.

Erhöhte Plasma-SDMA-Konzentrationen korrelierten besser mit der Gesamtbewertung des sequenziellen Organversagens als ADMA. Malnutrition verminderte nicht den positiv prädiktiven Wert von SDMA für die Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität. Parathormon ist auch ein Prädiktor für kardiovaskuläre Mortalität, und ist signifikant assoziiert mit SDMA (und auch mit ADMA) (103).

Die pathophysiologischen Mechanismen, die SDMA und die Mortalität verbinden sind:

- SDMA wird durch glomeruläre Filtration ausgeschieden.
- SDMA inhibiert den kationischen Aminosäuretransporter (γ^+ Transporter), der die intrazelluläre L-Arginin-Aufnahme mediiert (Inhibition der NO-Synthese).
- SDMA vermindert die renale tubuläre Argininabsorption.
- SDMA wird von Protein Methyltransferase 7 (PRMT 7) und PRMT 5 synthetisiert, welche auch kleine Mengen von ADMA produzieren. PRMT 5 reguliert die IL 2-Genexpression. Dadurch sind hohe SDMA-Spiegel mit einem hohen CRP assoziiert.
- SDMA ist in Zuständen mit hohem Proteinumsatz erhöht. Der Proteinkatabolismus ist als Teil des metabolischen Syndroms mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Dies könnte zur Erklärung der Vorhersagekraft von SDMA beitragen (103).
- SDMA stimuliert auch die Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) in Monozyten durch Wirkung an ladungsabhängigen („store operated“) Ca^{2+} -Kanälen und Steigerung der Nicotinamidadenindinukleotidphosphat (NADPH)-Oxidase über Aktivierung von endothelialen Toll-Like-Rezeptoren-2 (103,108).

Man nimmt an, dass diese Effekte zusammen, SDMA mit kardiovaskulären Erkrankungen verbinden (103).

Zusätzlich hat SDMA folgende pro-inflammatorischen Effekte:

- SDMA induziert die Expression von CD11a, CD11b und CD14 in Monocyten und auch CD18 in Granulozyten. Dies steigert die Differenzierung und Adhäsionskapazität von Leukozyten zum Endothel.
- SDMA ist direkt oder indirekt in die Pathogenese von Herz-Kreislauf-Erkrankungen über pro-inflammatorische und pro-oxidative Effekte involviert (108).
- In vitro induziert SDMA in Monozyten eine Erhöhung von TNF- α und IL-6, welche durch eine verstärkte Aktivierung von nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells (NF- κ B) entsteht (102).

Intravenöse Injektion von NO-Synthase Inhibitoren bei Patienten/Patientinnen mit Leberzirrhose steigert den renalen Blutfluss und die GFR durch eine Steigerung der renalen Perfusion, welche wahrscheinlich durch einen Anstieg des Blutdrucks verursacht wird (109,110).

Das Verhältnis L-Arginin/ADMA ist ein Indikator für die NO-Produktion. Das Verhältnis ADMA/SDMA ist ein Indikator für DDAH-Aktivität (111). In Anbetracht der Tatsache, dass ADMA hauptsächlich durch DDAH metabolisiert und SDMA nur durch die Niere ausgeschieden wird, kann das Plasma-ADMA/SDMA-Verhältnis indirekt die DDAH-Aktivität darstellen (30,112).

Zum Messen von L-Argininderivaten kann man Liquid Chromatographie-Tandem Massenspektrometrie (LC-MS/MS), Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS) oder Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) verwenden (100). Viele klinische Studien verwenden High Performance Liquid Chromatography (HPLC). Bei dieser Messmethode wird chemische Derivatisation verwendet und es werden Dimethylargininderivate fluorometrisch detektiert. Es werden auch ELISA-Assays zum Messen von SDMA und ADMA verwendet. Der Goldstandard zum Messen von SDMA und ADMA ist jedoch die Massenspektrometrie. Bei dieser Methode liegen eine hohe Sensitivität und Spezifität vor, sie ist aber finanziell und technisch aufwendig (113).

Innerhalb der Literatur variieren ADMA- und SDMA-Konzentrationen stark (100,102,113). Die Schwankungen kommen wahrscheinlich von unterschiedlichen Analysetechniken, dem Probematerial (Serum, Heparin-Plasma, EDTA-Plasma),

den Patientengruppen, der analytischen Qualität, der für die Standardisierung verwendet wird, etc. (102).

Es gibt keine Unterschiede zwischen Plasma und Serumspiegeln von ADMA und SDMA. Die Argininkonzentration im Serum ist aber um ca. 60% höher als im Plasma (114).

Diskussion SDMA

SDMA hat gegenüber den bisher erwähnten Parametern (Kreatinin, Cystatin C, BTP) die geringfügigsten Nachteile (Beeinflussung durch Insulintherapie (negativ assoziiert mit SDMA), wenig Erfahrung)..

SDMA wird im Gegensatz zu Kreatinin nicht signifikant von Lebererkrankungen und Ernährung beeinflusst.

SDMA ist auch in der Pädiatrie besonders gut geeignet die GFR zu Ermitteln, besonders bei Verwendung in Kombination mit ADMA, in Form des SDMA/ADMA-Quotienten. Es wären noch Studien nötig, um den Nutzen des SDMA/ADMA Verhältnisses für die GFR-Diagnostik in anderen Patientengruppen als Kindern zu überprüfen.

SDMA ist nicht nur ein guter Marker zur Vorhersage der GFR. SDMA gibt auch Hinweise auf die kardiovaskuläre Mortalität unabhängig von der GFR. Dies liegt unter anderem daran, dass SDMA die NO Synthese hemmt.

SDMA fördert auch die Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies in Monozyten.

Möglicherweise sind die SDMA-Spiegel bei Personen, welchen Körperteile amputiert wurden, niedriger, und führen somit zu falsch hohen GFR-Werten.

2: Vorteile und Nachteile der einzelnen Biomarker

	Kreatinin	Cystatin C	BTP	SDMA
Nachteile	Kreatininblinder-Bereich, Pädiatrie, Chronisch Kranke, Lebertransplantation, Schwangerschaft, Träge Diagnostik, Große Interindividuelle Unterschiede, DM, Leberzirrhose	Schwangerschaft, Glukokortikoide, Entzündung, Schilddrüsenhormone, Weniger gut bei hoher GFR, Nierentransplantation, Lebertransplantation	Glukokortikoide	Insulin, wenig Erfahrung
Vorteile	Viel Erfahrung	Schnelles Erkennen von GFR-Veränderungen, Kleine interindividuelle Unterschiede, Besser bei DM	Pädiatrie	Assoziiert mit kardiovaskulärer Mortalität, SDMA/ADMA

Conclusio

Kreatinin als Standard-GFR-Marker zu verwenden hat viele Nachteile (Kreatininblinder-Bereich, Pädiatrie, Chronisch Kranke, Lebertransplantation, Schwangerschaft, Träge Diagnostik, Große Interindividuelle Unterschiede, DM, Leberzirrhose). Es wird aber weiterhin verwendet, da die Umstellung auf einen neuen Marker sehr aufwendig wäre und es sich als GFR-Marker in der Vergangenheit etabliert hat.

Die langsame Erfassung (bei Veränderung der GFR verändert sich der Kreatininspiegel verzögert) von GFR-Änderungen und die großen interindividuellen Unterschiede stellen die größten Probleme dar.

Cystatin C wird von vielen nicht GFR-abhängigen Faktoren beeinflusst, die auch häufig auftreten (z. B. wie Entzündung, Glukokortikoide, Schilddrüsenpathologien). Somit wären Messungen von zusätzlichen Parametern nötig, um zu ermitteln, ob die Cystatin C-Werte durch nicht GFR-Faktoren beeinflusst werden.

Ebenso sind in der Schwangerschaft Cystatin C-Werte, so wie auch Kreatininwerte, nicht geeignet um die GFR zuverlässig zu ermitteln.

Ein wesentlicher Vorteil von Cystatin C gegenüber Kreatinin ist das frühere Erkennen einer GFR-Verschlechterung.

Gleichungen, die Serumkreatinin und Serumcystatin C in Kombination (unter Miteinbeziehung von Alter, Geschlecht und Rasse) verwenden sind genauer als Gleichungen, die nur einen dieser Marker verwenden. In Zukunft sollte auch mehr Augenmerk auf solche Gleichungen gelegt werden. Bei hohen GFRs neigen Cystatin C-basierte Gleichungen dazu die GFR zu überschätzen, da die Formeln mit Patientengruppen mit verminderter mGFR entwickelt wurden.

Da der BTP-Spiegel von Glukokortikoiden beeinflusst wird ist diese Methode zur GFR-Bestimmung bei einer großen Patientengruppe nicht einsetzbar um zuverlässige GFR-Werte zu ermitteln.

Um eine höhere Genauigkeit der GFR-Bestimmung zu gewährleisten, sollten Faktoren, die den BTP-Spiegel beeinflussen (z.B.: hohe GFR, Geschlecht, Albuminspiegel) in die Berechnung miteinbezogen werden.

Im Gegensatz zu Kreatinin steigen SDMA-Werte linear mit fallender GFR bei milder bis moderater Niereninsuffizienz. Außerdem hat SDMA eine niedrige interindividuelle Variabilität von 5,8%.

SDMA ist nicht nur ein guter Marker zur Vorhersage der GFR. SDMA gibt auch Hinweise auf die kardiovaskuläre Mortalität unabhängig von der GFR. Dies liegt unter anderem daran, dass SDMA die NO Synthese hemmt.

SDMA ist negativ mit der Insulindosis assoziiert, was bei der GFR-Ermittlung bei DM-Patienten die mit Insulin behandelt werden beachtet werden sollte.

SDMA ist auch in der Pädiatrie besonders gut geeignet die GFR

zu Ermitteln, besonders bei Verwendung in Kombination mit ADMA, in Form

des SDMA/ADMA-Quotienten. SDMA wird im Gegensatz zu Kreatinin nicht signifikant von Lebererkrankungen und Ernährung beeinflusst.

Literaturverzeichnis

1. Pschyrembel Online | Chronische Nierenerkrankungen = Chronic Kidney Disease (CKD) [Internet]. [cited 2019 Sep 2]. Available from: [https://www-1pschyrembel-1de-10013b4te0855.han.medunigraz.at/Chronische Nierenerkrankungen %3D Chronic Kidney Disease \(CKD\)/L078D/doc/](https://www-1pschyrembel-1de-10013b4te0855.han.medunigraz.at/Chronische_Nierenerkrankungen_%3D_Chronic_Kidney_Disease_(CKD)/L078D/doc/)
2. Rysz J, Gluba-Brzózka A, Franczyk B, Jabłonowski Z, Ciałkowska-Rysz A. Novel Biomarkers in the Diagnosis of Chronic Kidney Disease and the Prediction of Its Outcome. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2017 Aug 4 [cited 2019 Mar 7];18(8). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28777303>
3. Fink H a., Ishan A, Taylor BC, Greer NL, MacDonald R, Rossini D, et al. Chronic Kidney Disease Stages 1 – 3: Screening , Monitoring , and Treatment. *Comp Eff Rev* [Internet]. 2012 [cited 2019 Sep 26];(37):1003. Available from: http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/163/936/CER37_Chronic-Kidney-Disease_execsumm_20120120.pdf
4. Pschyrembel Online | Diagnostisches Vorgehen in der Nephrologie [Internet]. [cited 2019 Sep 2]. Available from: [https://www-1pschyrembel-1de-10013b4te0805.han.medunigraz.at/Diagnostisches Vorgehen in der Nephrologie/L076W/doc/](https://www-1pschyrembel-1de-10013b4te0805.han.medunigraz.at/Diagnostisches_Vorgehen_in_der_Nephrologie/L076W/doc/)
5. Inulin Clearance - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cited 2020 Mar 4]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/inulin-clearance>
6. Pschyrembel Online | Urämie [Internet]. [cited 2019 Sep 2]. Available from: <https://www-1pschyrembel-1de-10013b4te0855.han.medunigraz.at/Urämie/K0NBN>
7. Allen PJ. Creatine metabolism and psychiatric disorders: Does creatine supplementation have therapeutic value? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2012.
8. Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and Creatinine Metabolism. *Physiol Rev* [Internet]. 2000 Jul [cited 2019 Mar 7];80(3):1107–213. Available from: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/physrev.2000.80.3.1107>
9. Aaserud R, Gramvik P, Olsen SR, Jensen J. Creatine supplementation delays onset of fatigue during repeated bouts of sprint running. *Scand J Med*

- Sci Sports [Internet]. 1998 Oct [cited 2019 Sep 26];8(5 Pt 1):247–51.
Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9809381>
10. Bloch K, Chem RS-JB, 1939 undefined. The metabolic relation of creatine and creatinine studied with isotopic nitrogen.
 11. Pasala S, Carmody JB. How to use... serum creatinine, cystatin C and GFR. Arch Dis Child - Educ Pract [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2019 Mar 11];102(1):37–43. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27647862>
 12. Hojs R, Bevc S, Antolinc B, Gorenjak M, Puklavec L. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in the elderly. Int J Clin Pharmacol Res [Internet]. 2004;24(2–3):49–54. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15689051>
 13. Taschenatlas Biochemie des Menschen - Jan Koolman, Klaus-Heinrich Röhm - Google Books [Internet]. [cited 2020 Feb 24]. Available from:
https://books.google.de/books?id=luij5oR_ODgC&pg=PA242#v=onepage&q&f=false
 14. Wallin H, Bjarnadottir M, Vogel LK, Wassélius J, Ekström U, Abrahamson M. Cystatins – Extra- and intracellular cysteine protease inhibitors: High-level secretion and uptake of cystatin C in human neuroblastoma cells. Biochimie [Internet]. 2010 Nov 1 [cited 2019 Mar 12];92(11):1625–34. Available from:
<https://www-1sciencedirect-1com-10013b53f1a94.han.medunigraz.at/science/article/pii/S030090841000297X?via%3Dihub>
 15. Filler G, Kusserow C, Lopes L, Kobrzyński M. Beta-trace protein as a marker of GFR - History, indications, and future research. Clin Biochem. 2014;47(13–14):1188–94.
 16. Blödorn B, Mäder M, Urade Y, Hayaishi O, Felgenhauer K, Brück W. Choroid plexus: The major site of mRNA expression for the β -trace protein (prostaglandin D synthase) in human brain. Neurosci Lett. 1996 May 10;209(2):117–20.
 17. Nagata N, Fujimori K, Okazaki I, Oda H, Eguchi N, Uehara Y, et al. De novo synthesis, uptake and proteolytic processing of lipocalin-type prostaglandin D synthase, beta-trace, in the kidneys. FEBS J [Internet]. 2009 Dec [cited 2019 Sep 26];276(23):7146–58. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19878301>
18. Olsson JE, Nord L. Immunochemical and immunofluorescence studies of beta-trace protein in different species and organs, with special reference to the central nervous system. *J Neurochem* [Internet]. 1973 Sep [cited 2019 Sep 26];21(3):625–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4200454>
 19. Hoffmann A, Nimitz M, Conradt HS. Molecular characterization of β -trace protein in human serum and urine: A potential diagnostic marker for renal diseases. *Glycobiology*. 1997;7(4):499–506.
 20. Enko D, Meinitzer A, Scharnagl H, Stojakovic T, Kleber ME, Delgado GE, et al. Prospective cohort studies of beta-Trace protein and mortality in haemodialysis patients and patients undergoing coronary angiography. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(11):1984–91.
 21. White CA, Ghazan-Shahi S, Adams MA. B-trace protein: A marker of GFR and other biological pathways. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2015;65(1):131–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.06.038>
 22. Watanabe T, Narumiya S, Shimizu T, Hayaishi O. Characterization of the biosynthetic pathway of prostaglandin D₂ in human platelet-rich plasma. *J Biol Chem* [Internet]. 1982 Dec 25 [cited 2019 Sep 28];257(24):14847–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6816798>
 23. Hoffmann A, Conradt HS, Gross G, Nimitz M, Lottspeich F, Wurster U. Purification and chemical characterization of beta-trace protein from human cerebrospinal fluid: its identification as prostaglandin D synthase. *J Neurochem* [Internet]. 1993 Aug [cited 2019 Sep 28];61(2):451–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8336134>
 24. Tangri N, Inker LA, Tighiouart H, Sorensen E, Menon V, Beck G, et al. Filtration Markers May Have Prognostic Value Independent of Glomerular Filtration Rate. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(2):351–9.
 25. Moreland RB, Nehra A, Kim NN, Min K sik, Albadawi H, Watkins MT, et al. Expression of functional prostaglandin D (DP) receptors in human corpus cavernosum smooth muscle. *Int J Impot Res*. 2002 Dec;14(6):446–52.
 26. Eguchi Y, Eguchi N, Oda H, Seiki K, Kijima Y, Matsu-Ura Y, et al. Expression of lipocalin-type prostaglandin D synthase (β -trace) in human heart and its accumulation in the coronary circulation of angina patients.

- Proc Natl Acad Sci U S A. 1997 Dec 23;94(26):14689–94.
27. MURATA T, MAEHARA T. Discovery of anti-inflammatory role of prostaglandin D₂. *J Vet Med Sci*. 2016;78(11):1643–7.
 28. Tanaka T, Urade Y, Kimura H, Eguchi N, Nishikawa A, Hayaishi O. Lipocalin-type prostaglandin D synthase (β -trace) is a newly recognized type of retinoid transporter. *J Biol Chem*. 1997 Jun 20;272(25):15789–95.
 29. Oliva-Damaso E, Oliva-Damaso N, Rodriguez-Esparragon F, Payan J, Baamonde-Laborda E, Gonzalez-Cabrera F, et al. Asymmetric (ADMA) and Symmetric (SDMA) Dimethylarginines in Chronic Kidney Disease: A Clinical Approach. *Int J Mol Sci*. 2019;20(15):3668.
 30. Kielstein JT, Salpeter SR, Bode-Boeger SM, Cooke JP, Fliser D. Symmetric dimethylarginine (SDMA) as endogenous marker of renal function—a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant [Internet]*. 2006 Sep 1 [cited 2019 Mar 7];21(9):2446–51. Available from: <http://academic.oup.com/ndt/article/21/9/2446/1939355/Symmetric-dimethylarginine-SDMA-as-endogenous>
 31. McBride AE, Silver PA. State of the Arg: Protein methylation at arginine comes of age. Vol. 106, *Cell*. Cell Press; 2001. p. 5–8.
 32. McDermott JR. Studies on the catabolism of Ng-methylarginine, Ng, Ng-dimethylarginine and Ng, Ng-dimethylarginine in the rabbit. *Biochem J [Internet]*. 1976 Jan 15 [cited 2019 Sep 28];154(1):179–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1275907>
 33. Siroen MPC, Van Der Sijp JRM, Teerlink T, Van Schaik C, Nijveldt RJ, Van Leeuwen PAM. The human liver clears both asymmetric and symmetric dimethylarginine. *Hepatology*. 2005;41(3):559–65.
 34. Leiper JM. The DDAH-ADMA-NOS pathway. In: *Therapeutic Drug Monitoring*. 2005. p. 744–6.
 35. Wnuk Z, Kokot F, Kunsdorf-Wnuk A. Diagnostic value of plasma asymmetric and symmetric dimethylarginine levels in liver transplant recipients. *Pol Arch Med Wewn*. 2012;122(7–8):367–73.
 36. Bełtowski J, Kedra A. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a target for pharmacotherapy. *Pharmacol Rep [Internet]*. [cited 2019 Sep 28];58(2):159–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16702618>
 37. Rodionov RN, Martens-Lobenhoffer J, Brillhoff S, Burdin D V., Jarzebska N,

- Demyanov A V., et al. Acetylation of asymmetric and symmetric dimethylarginine: An undercharacterized pathway of metabolism of endogenous methylarginines. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(1):57–63.
38. Ogawa T, Kimoto M, Sasaoka K. Dimethylarginine:pyruvate aminotransferase in rats. Purification, properties, and identity with alanine:glyoxylate aminotransferase 2. *J Biol Chem* [Internet]. 1990 Dec 5 [cited 2019 Sep 28];265(34):20938–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2123486>
39. Rodionov RN, Murry DJ, Vaulman SF, Stevens JW, Lentz SR. Human alanine-glyoxylate aminotransferase 2 lowers asymmetric dimethylarginine and protects from inhibition of nitric oxide production. *J Biol Chem*. 2010;285(8):5385–91.
40. Caplin B, Wang Z, Slaviero A, Tomlinson J, Dowsett L, Delahaye M, et al. Alanine-glyoxylate aminotransferase-2 metabolizes endogenous methylarginines, regulates NO, and controls blood pressure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(12):2892–900.
41. Ogawa T, Kimoto M, Watanabe H, biochemistry KS-A of, 1987 undefined. Metabolism of NG, NG-and NG, NG-dimethylarginine in rats. Elsevier [Internet]. [cited 2019 Sep 28]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0003986187900609>
42. Sasaoka K, Ogawa T, biophysics MK-A of biochemistry and, 1982 undefined. N-acetyl conjugates of basic amino acids newly identified in rat urine. Elsevier [Internet]. [cited 2019 Sep 28]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0003986182901771>
43. Plevoda B, Sherman F. N-terminal Acetylation of Eukaryotic Proteins*. 2000 [cited 2019 Sep 30]; Available from: <http://www.jbc.org/>
44. Wiame E, Tyteca D, Pierrot N, Collard F. Molecular Identification of Aspartate N-acetyltransferase and its Mutation in Hypoacetylaspartia. *Biochem J* [Internet]. 2009 [cited 2019 Sep 30];425(1). Available from: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00479221>
45. Cavalca V, Veglia F, Squellerio I, de Metrio M, Rubino M, Porro B, et al. Circulating Levels of Dimethylarginines, Chronic Kidney Disease and Long-Term Clinical Outcome in Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *PLoS One*. 2012;7(11):1–8.

46. MacAllister RJ, Rambausek MH, Vallance P, Williams D, Hoffmann KH, Ritz E. Concentration of dimethyl-L-arginine in the plasma of patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11(12):2449–52.
47. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* [Internet]. 1991 Jun [cited 2019 Sep 30];43(2):109–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1852778>
48. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. *Lancet (London, England)* [Internet]. 1987 Nov 7 [cited 2019 Sep 30];2(8567):1057–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2889967>
49. Kielstein JT, Fliser D, Veldink H. Asymmetric dimethylarginine and symmetric dimethylarginine: Axis of evil or useful alliance? *Semin Dial*. 2009;22(4):346–50.
50. Tojo A, Welch WJ, Bremer V, Kimoto M, Kimura K, Omata M, et al. Colocalization of demethylating enzymes and NOS and functional effects of methylarginines in rat kidney. *Kidney Int*. 1997;52(6):1593–601.
51. White CA, Akbari A, Doucette S, Fergusson D, Ramsay T, Hussain N, et al. Effect of Clinical Variables and Immunosuppression on Serum Cystatin C and Beta-Trace Protein in Kidney Transplant Recipients. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2009;54(5):922–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.06.003>
52. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, De Zeeuw D, Curhan GC, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int*. 2004;65(4):1416–21.
53. Stevens LA, Levey AS. Chronic Kidney Disease in the Elderly — How to Assess Risk. *N Engl J Med*. 2005;352(20):2122–4.
54. Rule AD, Bergstralh EJ, Slezak JM, Bergert J, Larson TS. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int*. 2006;69(2):399–405.
55. Dhume CY, Jirage M, Kunkolienkar A, Padte NK, Sunanda A, Sagar B. Cystatin C: An improved estimator of moderately impaired glomerular filtration rate. *Int J Pharma Bio Sci*. 2012;3(4):179–92.

56. Caregaro L, Menon F, Angeli P, Amodio P, Merkel C, Bortoluzzi A, et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med* [Internet]. 1994 Jan 24 [cited 2019 Sep 30];154(2):201–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8285815>
57. Takabatake T, Ohta H, Ishida Y, Hara H, Ushioji Y, Hattori N. Low serum creatinine levels in severe hepatic disease. *Arch Intern Med* [Internet]. 1988 Jun [cited 2019 Sep 30];148(6):1313–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3377614>
58. Marcovecchio ML, Dalton RN, Turner C, Prevost AT, Widmer B, Amin R, et al. Symmetric dimethylarginine, an endogenous marker of glomerular filtration rate, and the risk for microalbuminuria in young people with type 1 diabetes. *Arch Dis Child*. 2010;95(2):119–24.
59. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 1987 Jun [cited 2019 Sep 30];34(3):571–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3588043>
60. Lamb EJ, Wood J, Stowe HJ, O’Riordan SE, Webb MC, Dalton RN. Susceptibility of glomerular filtration rate estimations to variations in creatinine methodology: A study in older patients. *Ann Clin Biochem*. 2005 Jan;42(1):11–8.
61. Preiss DJ, Godber IM, Lamb EJ, Dalton RN, Gunn IR. The influence of a cooked-meat meal on estimated glomerular filtration rate. *Ann Clin Biochem*. 2007 Jan;44(1):35–42.
62. Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martínez-Brú C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR - History, indications, and future research. *Clin Biochem*. 2005;38(1):1–8.
63. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* [Internet]. 1976 Aug [cited 2019 Oct 3];58(2):259–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/951142>
64. Counahan R, Chantler C, Ghazali S, Kirkwood B, Rose F, Barratt TM. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration

- in children. *Arch Dis Child* [Internet]. 1976 Nov [cited 2019 Oct 3];51(11):875–8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1008594>
65. Brion LP, Boeck MA, Gauthier B, Nussbaum MP, Schwartz GJ. Estimation of glomerular filtration rate in anorectic adolescents. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 1989 Jan [cited 2019 Oct 3];3(1):16–21. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2702081>
 66. Verhave JC, Fesler P, Ribstein J, Du Cailar G, Mimran A. Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels: Influence of age and body mass index. *Am J Kidney Dis*. 2005;46(2):233–41.
 67. Manley G, Conn JR, Catchpoole EM, Runnegar N, Mapp SJ, Markey KA. Estimating GFR using Serum Cystatin C Alone and in Combination with Serum Creatinine: A Pooled Analysis of 3418 Individuals with CKD. *PLoS One*. 2017;32(7):736–40.
 68. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Jun 8 [cited 2019 Oct 3];354(23):2473–83. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16760447>
 69. Stevens LA, Manzi J, Levey AS, Chen J, Deysher AE, Greene T, et al. Impact of Creatinine Calibration on Performance of GFR Estimating Equations in a Pooled Individual Patient Database. *Am J Kidney Dis*. 2007 Jul;50(1):21–35.
 70. Nephrol TG-JAS, 2006 undefined. Effect of source population on the relationship of GFR estimates with “true GFR.”
 71. Acute Renal Failure and Renal Support | Thoracic Key [Internet]. [cited 2019 Sep 21]. Available from: <https://thoracickey.com/acute-renal-failure-and-renal-support/>
 72. Eriksen BO, Mathisen UD, Melsom T, Ingebretsen OC, Jenssen TG, Njølstad I, et al. Cystatin C is not a better estimator of GFR than plasma creatinine in the general population. *Kidney Int* [Internet]. 2010;78(12):1305–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2010.321>
 73. Panteghini M, IFCC Scientific Division. Enzymatic assays for creatinine: time for action. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2008 [cited 2019 Oct 3];46(4):567–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18298343>

74. WHO. World Health Global Status Alcohol consumption. *World Heal Glob Status*. 2010;2010(11):289–379.
75. World Health Organisation. Global status report on alcohol and health. *World Heal Organ*. 2011;122(December 1994):1–85.
76. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, De Zeeuw D, Curhan GC, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* [Internet]. 2004 Apr 1 [cited 2019 Mar 7];65(4):1416–21. Available from: <https://www-1sciencedirect-1com-10013b53f087f.han.medunigraz.at/science/article/pii/S0085253815498527?via%3Dihub>
77. Bouman AA, Braam KI, Laarman CARC, Stoffel-Wagner B, Kors WA, Spreeuwenberg MD, et al. Beta-trace protein is not superior to cystatin C for the estimation of GFR in patients receiving corticosteroids. *Clin Biochem*. 2007;41(4–5):299–305.
78. Bjarnadóttir M, Grubb A, Olafsson I. Promoter-mediated, dexamethasone-induced increase in cystatin C production by HeLa cells. *Scand J Clin Lab Invest* [Internet]. 1995 Nov [cited 2019 Oct 6];55(7):617–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8633186>
79. Risch L, Herklotz R, Blumberg A, Huber AR. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients. *Clin Chem* [Internet]. 2001 Nov [cited 2019 Oct 6];47(11):2055–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11673383>
80. Bökenkamp A, van Wijk JAE, Lentze MJ, Stoffel-Wagner B. Effect of corticosteroid therapy on serum cystatin C and beta2-microglobulin concentrations. *Clin Chem* [Internet]. 2002 Jul [cited 2019 Oct 6];48(7):1123–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12089191>
81. Fricker M, Wiesli P, Brändle M, Schwegler B, Schmid C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int* [Internet]. 2003 May [cited 2019 Oct 6];63(5):1944–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12675875>
82. Fischbach M, Graff V, Terzic J, Bergère V, Oudet M, Hamel G. Impact of age on reference values for serum concentration of cystatin C in children.

- Pediatr Nephrol. 2002;17(2):104–6.
83. Stickle D, Cole B, Hock K, Hruska KA, Scott MG. Correlation of plasma concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in a pediatric population. *Clin Chem*. 1998;44(6):1334–8.
 84. Kielstein JT, Veldink H, Martens-Lobenhoffer J, Haller H, Burg M, Lorenzen JM, et al. SDMA is an early marker of change in GFR after living-related kidney donation. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(1):324–8.
 85. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int*. 2004;66(3):1115–22.
 86. Cataldi L, Mussap M, Bertelli L, Ruzzante N, Fanos V, Plebani M. Cystatin C in Healthy Women at Term Pregnancy and in their Infant Newborns: Relationship Between Maternal and Neonatal Serum Levels and Reference Values. *Am J Perinatol* [Internet]. 1999 Mar 4 [cited 2019 Dec 16];16(06):287–95. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2007-993874>
 87. Bökenkamp A, Dieterich C, Dressler F, Mühlhaus K, Gembruch U, Bald R, et al. Fetal serum concentrations of cystatin C and β 2-microglobulin as predictors of postnatal kidney function. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(2):468–75.
 88. Seely EW. Correlation of Cystatin-C with Glomerular Filtration Rate by Inulin Clearance in Pregnancy. 2013;31(1):22–30.
 89. Smith M, Moran P, Ward M, Davison J. Assessment of glomerular filtration rate during pregnancy using the MDRD formula. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2007 Oct 26 [cited 2019 Dec 17];115(1):109–12. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1471-0528.2007.01529.x>
 90. Strevens H, Wide-Swensson D, Torffvit O, Grubb A. Serum cystatin C for assessment of glomerular filtration rate in pregnant and non-pregnant women. Indications of altered filtration process in pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest*. 2002;62(2):141–7.
 91. Kristensen K, Larsson I, Hansson SR. Increased cystatin C expression in the pre-eclamptic placenta. *MHR Basic Sci Reprod Med* [Internet]. 2007 Jan 16 [cited 2019 Dec 17];13(3):189-195*. Available from: <http://academic.oup.com/molehr/article/13/3/189/1024129/Increased->

- cystatin-C-expression-in-the
92. Kos J, Štabuc B, Cimerman N, Brünner N. Serum Cystatin C, a New Marker of Glomerular Filtration Rate, Is Increased during Malignant Progression. *Clin Chem*. 1998;44(12).
 93. Correlation of serum concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in liver cirrhosis. *Clin Chem*. 2000;46(5):712–5.
 94. Mussap M, Vestra MD, Fioretto P, Saller A, Varagnolo M, Nosadini R, et al. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney Int*. 2002;61(4):1453–61.
 95. Artunc FH, Fischer IU, Risler T, Erley CM. Improved estimation of GFR by serum cystatin C in patients undergoing cardiac catheterization. *Int J Cardiol*. 2005;102(2):173–8.
 96. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CMJ. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children-A meta-analysis. *Clin Biochem*. 2007;40(5–6):383–91.
 97. Delanaye P, Pieroni L, Abshoff C, Lutteri L, Chapelle JP, Krzesinski JM, et al. Analytical study of three cystatin C assays and their impact on cystatin C-based GFR-prediction equations. *Clin Chim Acta*. 2008 Dec;398(1–2):118–24.
 98. Shlipak MG, Katz R, Kestenbaum B, Fried LF, Newman AB, Siscovick DS, et al. Rate of kidney function decline in older adults: A comparison using creatinine and cystatin C. *Am J Nephrol*. 2009;30(3):171–8.
 99. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: A meta-analysis. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2002;40(2):221–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2002.34487>
 100. Atzler D, Schwedhelm E, Nauck M, Ittermann T, Böger RH, Friedrich N. Serum reference intervals of homoarginine, ADMA, and SDMA in the Study of Health in Pomerania. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(12):1835–42.
 101. Hokamp JA, Nability MB. Renal biomarkers in domestic species. *Vet Clin Pathol* [Internet]. 2016 Mar [cited 2019 Dec 18];45(1):28–56. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/vcp.12333>
 102. Schepers E, Barreto D V., Liabeuf S, Glorieux G, Eloit S, Barreto FC, et al. Symmetric dimethylarginine as a proinflammatory agent in chronic kidney

- disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(10):2374–83.
103. Meinitzer A, Kielstein JT, Pilz S, Drechsler C, Ritz E, Boehm BO, et al. Symmetrical and asymmetrical dimethylarginine as predictors for mortality in patients referred for coronary angiography: The Ludwigshafen risk and cardiovascular health study. *Clin Chem*. 2011;57(1):112–21.
104. Blackwell S, O'Reilly DSJ, Talwar D. Biological variation of asymmetric dimethylarginine and related arginine metabolites and analytical performance goals for their measurement in human plasma. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2007 May [cited 2019 Dec 18];37(5):364–71. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2362.2007.01798.x>
105. Jaźwińska-Kozuba A, Martens-Lobenhoffer J, Surdacki A, Kruszelnicka O, Rycaj J, Godula-Stuglik U, et al. Associations between endogenous dimethylarginines and renal function in healthy children and adolescents. *Int J Mol Sci*. 2012;13(11):15464–74.
106. Fleck C, Schweitzer F, Karge E, Busch M, Stein G. Serum concentrations of asymmetric (ADMA) and symmetric (SDMA) dimethylarginine in patients with chronic kidney diseases. *Clin Chim Acta*. 2003;336(1–2):1–12.
107. Wahbi N, Dalton RN, Turner C, Denton M, Abbs I, Swaminathan R. Dimethylarginines in chronic renal failure. *J Clin Pathol*. 2001;54(6):470–3.
108. Tain YL, Hsu CN. Toxic dimethylarginines: Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and symmetric dimethylarginine (SDMA). *Toxins (Basel)*. 2017;9(3).
109. Ila M V, Egarrá GLS, Luch PAL, Auricio MADM, Ose J, Medicina D De, et al. Accumulation of Symmetric Dimethylarginine in Hepatorenal Syndrome. (7):70–5.
110. La Villa G, Barletta G, Pantaleo P, Del Bene R, Vizzutti F, Vecchiarino S, et al. Hemodynamic, renal, and endocrine effects of acute inhibition of nitric oxide synthase in compensated cirrhosis. *Hepatology*. 2001;34(1):19–27.
111. Bode-Böger SM, Scalera F, Kielstein JT, Martens-Lobenhoffer J, Breithardt G, Fobker M, et al. Symmetrical Dimethylarginine: A New Combined Parameter for Renal Function and Extent of Coronary Artery Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(4):1128–34.
112. Hsu CN, Huang LT, Lau YT, Lin CY, Tain YL. The combined ratios of L-arginine and asymmetric and symmetric dimethylarginine as biomarkers in spontaneously hypertensive rats. *Transl Res* [Internet]. 2012;159(2):90–8.

Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2011.09.002>

113. Kiechl S, Lee T, Santer P, Thompson G, Tsimikas S, Egger G, et al. Asymmetric and symmetric dimethylarginines are of similar predictive value for cardiovascular risk in the general population. *Atherosclerosis*. 2009;205(1):261–5.
114. Ivanova M, Artusi C, Boffa GM, Zaninotto M, Plebani M. HPLC determination of plasma dimethylarginines: Method validation and preliminary clinical application. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2010;411(21–22):1632–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2010.06.001>