

Cystatin C v séru jako dlouhodobý prediktor celkové mortality

David Stejskal^{*,**}, Bořek Lačňák^{**}, Pavlína Solichová^{**}, Libor Jedelský^{**},
František Všianský^{***}, Božena Hausnerová^{*}, Michal Karpíšek^{****}

^{*}Interní oddělení, ^{**}Oddělení laboratorní medicíny, Nemocnice Šternberk p. o., Šternberk,

^{***}Ústav klinické biochemie, Fakultní nemocnice Ostrava-Poruba, Ostrava,

^{****}Veterinární a farmakologická fakulta, Brno, Česká republika

Stejskal D^{*,**}, Lačňák B^{**}, Solichová P^{**}, Jedelský L^{**}, Všianský F^{***}, Hausnerová B^{*}, Karpíšek M^{****} (*Interní oddělení, **Oddělení laboratorní medicíny, Nemocnice Šternberk p. o., Šternberk, ***Ústav klinické biochemie, Fakultní nemocnice Ostrava-Poruba, Ostrava, ****Veterinární a farmakologická fakulta, Brno, Česká republika). **Cystatin C v séru jako dlouhodobý prediktor celkové mortality.** *Cor Vasa* 2006;48(10):340–344.

Úvod: Onemocnění ledvin s poruchou jejich funkcí je považováno za významný rizikový faktor zvýšené mortality.

Metodika: Jednalo se o průřezovou retrospektivní studii. V roce 1997 bylo vyšetřeno 974 probandů (506 mužů, 468 žen). U všech byl stanoven kreatinin a cystatin C v séru. Doba sledování činila 8 let; sledovaným parametrem bylo, zda pacienti zemřeli či ne.

Výsledky: Hodnoty cystatinu C se nelišily mezi muži a ženami (mediány 1,28 vs. 1,27 mg/l; $p = 0,9$). Koncentrace cystatinu C souvisely s věkem ($r = 0,37$; $p < 0,01$) a významně se zvyšovaly u osob starších než 60 let a dále u pacientů starších než 90 let ve srovnání s mladšími. V průběhu sledování zemřelo 260 probandů, přežilo 714 osob. Medián cystatinu C u osob, které zemřely, byl významně vyšší než u přeživajících (1,54 vs. 1,21; $p < 0,01$). Jedinci s nejnižším kvantilem cystatinu C měli riziko smrti 12 % a u osob s nejvyšším kvantilem cystatinu C dosahovalo riziko smrti 48 %. Poměr šancí (odds ratio) mezi 1. a 4. kvantilem byl 6,9. Provedli jsme adjustaci cystatinu C na hodnoty věku a i po této korekci byly zjištěny významně vyšší hodnoty cystatinu u zemřelých (mediány 0,0114 vs. 0,0089; $p < 0,01$).

Závěr: Osoby s vyšší hodnotou cystatinu C v séru mají během osmiletého sledování vyšší riziko smrti.

Klíčová slova: Cystatin C – Mortalita – Kreatinin

Stejskal D^{*,**}, Lačňák B^{**}, Solichová P^{**}, Jedelský L^{**}, Všianský F^{***}, Hausnerová B^{*}, Karpíšek M^{****} (*Internal Department, **Department of Laboratory Medicine, Šternberk Hospital, Šternberk, ***Institute of Clinical Biochemistry, Ostrava-Poruba Faculty Hospital, Ostrava, ****Veterinary and Pharmacologic Faculty, Brno, Czech Republic). **Serum cystatin C as a long-term predictor of overall mortality.** *Cor Vasa* 2006;48(10):340–344.

Background: Renal disorders with impaired renal functions are considered a significant risk factor for increased mortality.

Methods: In a cross-sectional retrospective study, a total of 974 individuals (506 men, 468 women) were examined and their serum creatinine and cystatin C levels were analyzed in 1997. Follow-up was 8 years with death as the end point.

Results: Serum cystatin C values did not differ between men and women (medians 1.28 vs. 1.27 mg/l; $p = 0.9$). Serum cystatin C values correlated with age ($r = 0.37$; $p < 0.01$). Two hundred and sixty subjects died during follow-up. The median cystatin C level was significantly higher in the deceased (1.54 vs. 1.21; $p < 0.01$). The relative risk of death of individuals in the lowest cystatin C quartile was 12% while that of individuals in the highest cystatin C quartile was 48%. The odds ratio between the lowest and highest quartiles (1 vs. 4) was 6.9. Even when adjusted for age, cystatin C levels were significantly higher in the deceased (medians: 0.0114 vs. 0.0089; $p < 0.01$).

Conclusion: Individuals with increased serum cystatin C levels have been at increased risk of death over 8-year follow-up.

Key words: Cystatin C – Mortality – Creatinine

Adresa: MUDr. David Stejskal, Ph.D., Interní oddělení a Oddělení laboratorní medicíny, Nemocnice Šternberk p. o., Jívavská 20, 785 16 Šternberk, Česká republika, e-mail: david.stejskal@nemstbk.cz

ÚVOD

Porucha renálních funkcí je považována za jednu z příčin zhoršení kvality života a zvýšené mortality. Obvyklé hodnocení renálních funkcí stanovením kreatininu v séru (plazmě), jeho clearance či výpočty vyplývající z koncentrace kreatininu, může být zatíženo řadou chyb (sérová hodnota kreatininu závisí na věku, pohlaví, svalové masě, fyzické aktivitě, katabolismu a řadě dalších faktorů). Navíc, jelikož vztah

mezi koncentrací kreatininu a glomerulární filtrací vykazuje hyperbolickou závislost, nelze považovat stanovení sérového kreatininu za dostatečně senzitivní k odhadu lehčích poruch funkce ledvin, které jsou typické mírným nebo středním poklesem glomerulární filtrace.⁽¹⁾ I přes uvedená úskalí je zatím metoda výpočtu glomerulární filtrace z hodnoty kreatininu v séru podle MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) považována za standard v rutinní praxi při odhadu poruch glomerulární filtrace. Odhad

glomerulární filtrace pomocí metody podle Cockcrofta-Gaulta by naopak již neměl být využíván.^(9,10)

V řadě studií bylo potvrzeno, že se kvalita života s progresí renálních poruch zhoršuje. Osoby s postižením ledvin mívají velice často komplikace akcelerované aterosklerózy (objevuje se endoteliální dysfunkce, trombofilní stav, dyslipidemie, systémový zánět, oxidační poškození, apod.), dochází k poruše homeostatické i endokrinní funkce ledvin a zvyšuje se mortalita takto postižených jedinců.^(11–13) I přes tyto skutečnosti některé práce neprokázaly přímou souvislost mezi koncentrací kreatininu a mortalitou.⁽²⁾

Teprve nedávno se objevily informace o potenciálním využití dalšího laboratorního parametru pro hodnocení funkce ledvin – cystatinu C – jako nezávislého ukazatele mortality, především u starších pacientů.⁽³⁾

Cystatin C je nízkomolekulární protein, který patří mezi cysteinové inhibitory proteáz. Nízká molekulová hmotnost a vysoká hodnota izoelektrického bodu cystatinu C umožňuje jeho volnou filtraci glomerulární membránou s následnou kompletní reabsorpcí buňkami proximálního tubulu. Koncentrace cystatinu C v krvi je proto považována za spolehlivý endogenní marker glomerulární filtrace. Tento parametr není narozdíl od kreatininu závislý na věku, hmotnosti, příjmu potravy, katabolismu, pohlaví, ani na dalších faktorech.⁽⁸⁾

Cílem naší práce bylo ověřit, zda lze jednorázové stanovení cystatinu C v séru využít jako nezávislého prognostického ukazatele z hlediska celkové mortality. Vedlejším cílem studie bylo ověřit, zda-li se koncentrace cystatinu C, pokud jsou vyšetřeny opakovaně, významně mění během doby sledování.

METODIKA

Výběr probandů

Jde o průřezovou retrospektivní studii. V roce 1997 byl vyšetřen soubor 974 probandů (506 mužů, 468 žen), pacientů spádového území Nemocnice Šternberk p. o. Byli to jedinci sledovaní v rámci specializovaných ambulancí a u praktických lékařů.

Metodika odběru biologického materiálu a provedená vyšetření

U všech jedinců byl vyšetřen kreatinin (Jaffe, Ilab 600, Itálie) a cystatin C (DAKO, Cobas Mira+, Švýcarsko) v séru. Obě vyšetření byla provedena současně v den odběru biologického materiálu. Během doby sledování byl u některých jedinců z diagnostických důvodů vyšetřen cystatin C v séru vícekrát. Cystatin C a kreatinin byly vyšetřeny indukujícími lékaři v rámci odhadu, popř. postižení renálních funkcí.

Uspořádání studie bylo posuzováno a schváleno etickou komisí Nemocnice ve Šternberku p. o.

Doba sledování a zdravotní stav sledovaného souboru

Doba sledování trvala 8 let, přičemž informace o zdravotním stavu (exitus) byly získány od jejich praktických lékařů a ověřeny z databáze plátců zdravotního pojištění. Vzhledem k tomu, že mnoho pacientů zemřelo doma anebo u nich nebyla provedena sekce, nebyly příčiny smrti ve studii hodnoceny.

U všech probandů byly zjišťovány anamnestické údaje o výskytu kardiovaskulární komplikace během doby sledování (akutní koronární syndrom, ischemická cévní mozková příhoda).

Údaje o anamnéze dalších rizikových faktorů nebyly v databázích ošetřujících lékařů úplně, proto jsme je v práci neuvedli; navíc přímo nesouvisejí se zjištěnými výsledky.

Statistické zpracování

Sledované údaje byly zpracovány pomocí programu Medcalc (Mariakerke, Belgie). K posouzení normality byl použit Komolgorov-Smirnovův test. K hodnocení dynamiky cystatinu C v opakovaných náběrech byl použit vzhledem k nenormálnímu rozdělení cystatinu C Wilcoxonův neparametrický test pro párové hodnoty. K hodnocení vlivu jednotlivých proměnných na mortalitu pacientů byla použita kroková („stepwise“) regrese a k adjustaci cystatinu C a kreatininu na vybrané proměnné bylo použito údajů získaných z regresních rovnic. Pro hodnocení vztahu cystatinu C a věku byly sledované osoby rozděleny podle věku do 10 skupin a ty následně mezi sebou srovnávány pomocí metody ANOVA (vzhledem k normálnímu rozložení ve věkových skupinách na rozdíl od cystatinu v celém souboru). Pro hodnocení vztahu cystatinu C a úmrtní byly hodnoty cystatinu C rozděleny do kvartilů (25., 50., 75. percentil) a byly kalkulovány v kontingenční tabulce. Pro nejvyšší a nejnižší kvartil cystatinu C bylo vypočteno riziko úmrtí během doby sledování a poměr šancí. Vztah cystatinu C a doby, za jak dlouho během sledování pacient zemřel, byl hodnocen pomocí Kaplanovy-Meierovy analýzy a Coxovou regresí. Pro odhad diagnostické účinnosti stanovení cystatinu C v diagnostice úmrtí byla použita analýza ROC a současně, vzhledem k nenormálnímu rozložení dat spíše vhodnější, čtyřpolní tabulka.

VÝSLEDKY

Celkem bylo vyšetřeno 974 jedinců, z toho 506 mužů a 468 žen, průměrného věku $59,6 \pm 17,6$ roků, minimum 4 a maximum 96 roků).

Vstupní vyšetření v roce 1997

Hodnoty cystatinu C i kreatininu byly charakteristické abnormálním rozložením (tabulka I).

Tabulka I
Základní statistické údaje vyšetřované skupiny

Parametr	Jednotka	X	Medián	S	Normalita
Kreatinin	μmol/l	109,3	97	54,4	ne
Cystatin C	mg/l	1,38	1,27	0,58	ne
Věk	roky	59,6	62,5	17,6	ne

X – aritmetický průměr, S – směrodatná odchylka

Opakovaná vyšetření cystatinu C

U 119 probandů byl vyšetřen cystatin C během sledovaného období více než jednou (nejvíce čtyřikrát). Medián variačního koeficientu činil během této doby 13 % (95% interval spolehlivosti 11–15 %) a hodnoty cystatinu C se během doby sledování zvyšovaly (významná difference mezi prvním a druhým odběrem, $p < 0,01$) (tabulka II).

Tabulka II

Mediány opakovaných měření cystatinu C včetně 95% intervalu spolehlivosti

Parametr	Medián	95% CI medián	n
Cystatin C-1	1,45	1,26–1,57	119
Cystatin C-2	1,52	1,44–1,69	
Cystatin C-3	1,65	1,15–2,52	
Cystatin C-4	2,73	nelze	5

95% CI medián – 95% interval spolehlivosti mediánu, n – počet probandů, Cystatin C: 1–4 – opakovaná vyšetření cystatinu C během doby sledování

Opakovaná vyšetření kreatininu

U 665 probandů byl během doby sledování vyšetřen více než jednou kreatinin v séru. Stejně jako u cystatinu C vykazovaly hodnoty tendenci zvyšovat se (medián prvního vs. posledního vyšetření 97 vs. 103 $\mu\text{mol/l}$; $p < 0,01$), medián variačního koeficientu činil 4 % (95% interval spolehlivosti 3–5 %).

Vztah cystatinu C k pohlaví a věku pacientů

Hodnoty cystatinu C se nelišily mezi muži a ženami (mediány 1,28 vs. 1,27 mg/l ; $p = 0,9$). Koncentrace cystatinu C souvisely s věkem ($r = 0,37$; $p < 0,01$) a významně se zvyšovaly u osob starších nad 60 let a poté u pacientů vyššího věku než 90 let ve srovnání s mladšími pacienty (tabulka III).

Tabulka III

Hodnoty cystatinu C zaokrouhleny na jedno desetinné místo podle věku, normální rozložení údajů v uvedených věkových skupinách (ANOVA)

Skupina	Roky	Medián CC	Průměr CC	n	Diference
1	0–9,9	0,93	1	13	
2	10–19,9	1,1	1	24	
3	20–29,9	1,1	1	39	
4	30–39,9	1,1	1,1	55	
5	40–49,9	1,2	1,1	105	
6	50–59,9	1,2	1,3	206	
7	60–69,9	1,3	1,4	219	1–6..10
8	70–79,9	1,5	1,6	239	1–6..10
9	80–89,9	1,5	1,6	66	1–6..10
10	90–99,9	2,2	2,2	8	1–9..10

$p < 0,0001$, F-ratio (F-test), 14,7 CC – cystatin C

Počet jedinců, kteří zemřeli

z jakéhokoli důvodu během doby sledování

Během sledování zemřelo 260 probandů, přežilo 714 osob. Medián cystatinu C u osob, které zemřely, byl významně vyšší než u přežívajících (1,54 vs. 1,21; $p < 0,01$); na základě dalších výpočtů lze tvrdit, že hodnoty cystatinu C souvisí s výskytem smrti (tabulky IV a V).

Tabulka IV

Hodnoty cystatinu C podle výskytu smrti

Skupina	X	Medián	S	Normalita	n	Diference
Zemřelí	1,69	1,54	0,7	ne	260	$p < 0,01$
Nezemřelí	1,27	1,21	0,48	ne	714	

X – aritmetický průměr, S – směrodatná odchylka

Tabulka V

Koncentrace cystatinu C rozdělené podle kvartilů vzhledem k výskytu smrti během doby sledování (χ^2 88,4; DF /stupeň volnosti/ 3; $p < 0,01$)

	Zemřelí	Nezemřelí	
1. kvartil	28	212	24,60 %
2. kvartil	58	216	28,10 %
3. kvartil	54	154	21,40 %
4. kvartil	120	132	25,90 %
	26,70 %	73,30 %	100,00 %

1. kvartil $< 1 \text{ mg/l}$, 2. kvartil $1\text{--}1,3 \text{ mg/l}$, 3. kvartil $1,3\text{--}1,6 \text{ mg/l}$, 4. kvartil $> 1,6 \text{ mg/l}$

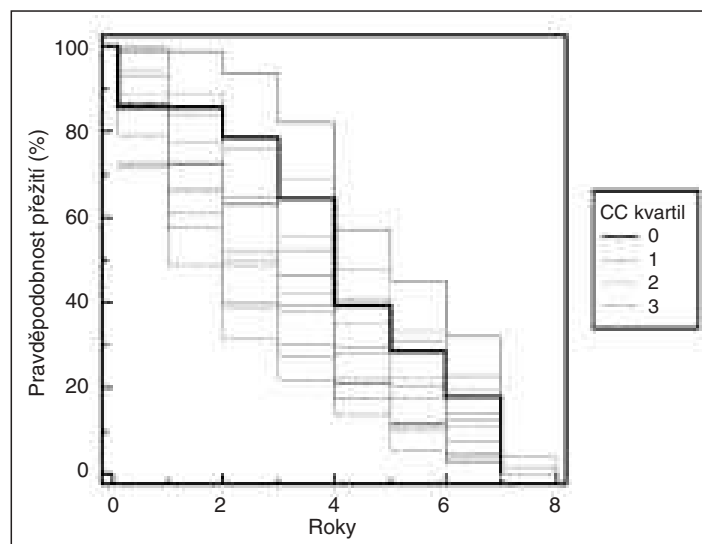
Z tabulky V vyplývá, že jedinci s nejnižším kvartilem cystatinu C měli absolutní riziko smrti 12 % a osoby s nejvyšším kvartilem cystatinu C absolutní riziko smrti 48 %. Poměr šancí (odds ratio) mezi 1. a 4. kvartilem byl 6,9.

Pro zjištění vlivu sledovaných proměnných na výskyt smrti byla provedena kroková regrese (regrese stepwise). V regresním modelu vyšly jako významné nezávisle proměnné pouze hodnoty cystatinu C a věku ($p < 0,05$). Koncentrace kreatininu ani pohlaví nebyly do modelu zahrnuty. Vzhledem k uvedenému byla provedena adjustace cystatinu C na hodnoty věku (od hodnoty cystatinu C byla odečtena hodnota absolutního koeficientu výpočtu regrese cystatinu na věk a výsledek byl dělen věkem). I po této korekci byly zjištěny významně vyšší hodnoty cystatinu adjustovaného na věk u zemřelých (mediány 0,0114 vs. 0,0089; $p < 0,01$). Narozdíl od této skutečnosti, po adjustaci kreatininu na věk, již nebyly významné změny zaznamenány (mediány 0,68 vs. 0,58; $p = 0,07$).

Analýza přežití pomocí

Kaplanovy-Meierovy křivky

Po zaokrouhlení cystatinu C na kvartily bylo zjištěno, že osoby s cystatinem C $< 1 \text{ mg/l}$ měly medián přežití 4 roky, s cystatinem C $1\text{--}1,3 \text{ mg/l}$ medián 3 roky, s cystatinem C $1,3\text{--}1,6 \text{ mg/l}$ medián 4 roky a s cystatinem C $> 1,6 \text{ mg/l}$ medián dva roky (tabulka VI, obrázek 1).



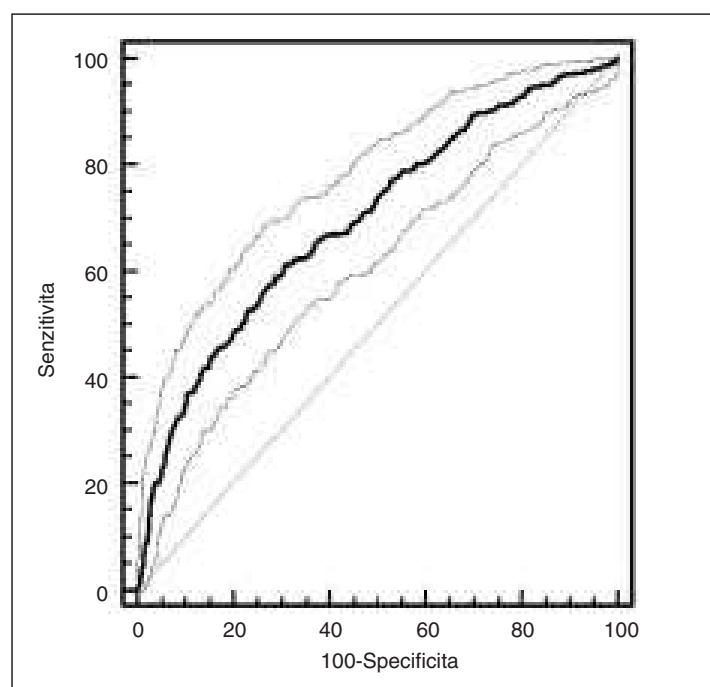
Obr. 1 Kaplanova-Meierova analýza přežití podle kvartilů hodnot cystatinu C (χ^2 7,54; DF /stupeň volnosti/ 3; $p = 0,05$)

Pokud byla pro analýzu přežití použita Coxova regrese, byly do modelu zahrnuty jako kovariáty ze všech sledovaných údajů pouze hodnoty cystatinu C a s rostoucími koncentracemi cystatinu C se doba přežití významně snižovala (χ^2 14,4; DF 1; $p < 0,01$).

Počet jedinců, kteří zemřeli během doby sledování na kardiovaskulární komplikace

Toto číslo nebylo možné spolehlivě analyzovat z celkového počtu zemřelých, jelikož řada pacientů zemřela doma nebo nepodstoupila sekci. Ze stejných důvodů, především díky neúplnosti údajů u ošetřujících lékařů, nebyly do výpočtu zahrnuty údaje o anamnéze diabetes mellitus, kouření či aterogenním lipotypu (riziko zavádějících údajů).

Senzitivita pro dlouhodobou predikci úmrtí činila 61 %, specificita 69 % při hodnotách cystatinu C vyšších než 1,4 mg/l (obrázek 2). Vzhledem k abnormálním hodnotám u rozložení údajů je však pro interpretaci vhodnější a věrohodnější použití čtyřpolní tabulky (tabulka V).



Obr. 2 Analýza ROC vztahu cystatinu C k úmrtí během doby sledování

Počet pacientů, kteří měli během doby sledování kardiovaskulární komplikaci (akutní koronární syndrom, ischemická cévní mozková příhoda).

Během doby sledování byla zjištěna u 213 pacientů uvedená kardiovaskulární komplikace, ale osoby,

u kterých se tato komplikace vyskytla, měly významně vyšší hodnoty cystatinu C, přičemž v hodnotách kreatininu ani věku se významně nelišily (tabulka VI).

DISKUSE

Souvislost mezi koncentracemi cystatinu C a mortalitou byla nedávno popsána v několika studiích.

V šestileté studii na několika tisících ambulantně léčených starších pacientech byla koncentrace cystatinu C v séru srovnávána s predikční silou stanovení kreatininu v plazmě (The Health, Aging and Body Composition Study) a bylo zjištěno, že procento pacientů kteří zemřeli za rok, se zvyšovalo s rostoucí hodnotou cystatinu C. Výsledky platily jak pro kardiovaskulární, tak nekardiovaskulární mortalitu s výjimkou mortality z důvodu malignity. Po adjustaci na demografické rizikové faktory, komorbiditů a zánětlivé laboratorní ukazatele, byl každý kvintil cystatinu C spojen se zvyšujícím se rizikem mortality. Koncentrace kreatininu v plazmě naopak po adjustaci na uvedené faktory s vyšší mortalitou nesovisely.⁽¹⁾ Podobné výsledky byly zjištěny například v rámci 8leté studii Cardiovascular Health Study nebo ve 4leté studii starších osob, kde byla prokázána těsná souvislost mezi kardiovaskulární i nekardiovaskulární mortalitou a hodnotami cystatinu C.^(2,3)

V jiné studii bylo sledováno během 40 měsíců 726 jedinců s podezřením na akutní infarkt myokardu (non-STEMI). Bylo potvrzeno, že se riziko smrti během doby sledování významně zvyšovalo s rostoucí koncentrací cystatinu C v séru a pomocí stanovení cystatinu C bylo možno zlepšit stratifikaci pacientů s podezřením na riziko vzniku akutního infarktu myokardu.⁽⁵⁾

V podskupině pacientů ze studie Cardiovascular Health Study bylo během 6,5letého sledování ověřeno, že cystatin C v plazmě je rovněž významným prognostickým ukazatelem pro vznik srdečního selhání a má u těchto osob vyšší predikční sílu než kreatinin v plazmě.⁽⁶⁾ Citované výsledky byly ověřeny v další nezávislé studii.⁽⁷⁾

Stanovení cystatinu C v plazmě je také použitelné v predikci mortality u pacientů s akutní renální insuficiencí.⁽⁴⁾

V naší studii jsme potvrdili, že koncentrace cystatinu C v séru je pro dlouhodobý odhad celkové mortality nezávislý rizikový faktor na věku. Tento nálezný může být způsoben tím, že souvislosti mezi renálními funkcemi a aterosklerózou jsou významným důvodem pro zvýšenou mortalitu, na což lze usuzovat i z nezávislého spojení mezi cystatinem C a mortalitou i po adjustaci na věk, které pro kreatinin neplatí

Tabulka VI

Hodnoty cystatinu, kreatininu a věku vzhledem k výskytu kardiovaskulárních komplikací

Výskyt komplikace	Parametr	X	Medián	S	Normalita	Diference
ANO	Cystatin C	1,53	1,41	0,65	ne	
NE	Cystatin C	1,38	1,25	0,62	ne	$p < 0,01$
ANO	Kreatinin	107,1	106,2	11,2	ano	
NE	Kreatinin	105,2	94	21	ne	$p = 0,07$
ANO	věk	61,2	63	16,2	ne	
NE	věk	54,9	60	17,1	ne	$p = 0,27$

X – aritmetický průměr, S – směrodatná odchylka

vzhledem k jeho limitacím. Současné jsme prokázali, že osoby s kardiovaskulárními komplikacemi typu ischemické cévní mozkové příhody nebo akutního koronárního syndromu měly během doby sledování vyšší hodnotu cystatinu C, přičemž v hodnotách věku ani kreatininu se nelišily. Tento nálezný taktéž odpovídal našemu očekávání.

Limitací naší studie by mohla být skutečnost, že jsme nezískali reprezentativní zdravotní údaje u pacientů, kteří byli vyšetřeni v roce 1997 a nezjistili příčiny smrti u jedinců, kteří zemřeli. Údaje, které se nám podařilo po mnohaměsíčním snažení získat, však nebyly věrohodné a výsledky práce by mohly zkreslit. Proto jsme zvolili jako hlavní cíl práce hodnocení koncentrace cystatinu C po adjustaci na věk pacientů ve vztahu k jejich celkové mortalitě. V tomto případě jsme zcela jednoznačně prokázali přímé, na věku nezávislé souvislosti mezi oběma sledovanými ukazateli. Další námitkou by mohlo být, že nebylo provedeno srovnání s hodnotami glomerulární filtrace hodnocené podle clearance endogenního kreatininu. Vzhledem k problematickému sběru moči za 24 hodin, a současným názorům na tento odhad (upřednostňuje se odhad glomerulární filtrace podle studie MDRD z koncentrace kreatininu) a také proto, že některé studie trvající kratší dobu srovnávaly pouze hodnotu kreatininu a cystatinu C, jsme uvedené výpočty neprovedli.

Lze uzavřít, že osoby s vyšší hodnotou cystatinu C v séru mají během 8letého sledování vyšší riziko smrti nezávisle na jejich věku a pohlaví. Jedinci s nejvyšším kvantilem cystatinu C mají 6,9krát vyšší poměr šancí, že zemřou než pacienti s nejnižším kvantilem cystatinu C v séru. Souvislost mezi cystatinem C a úmrtím je narozdíl od kreatininu zřetelná i po adjustaci věk.

LITERATURA

1. Shlipak MG, Wassel Fyr CL, Chertow GM, et al. Cystatin C and mortality risk in the elderly: the health, aging, and body composition study. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:254–61.
2. Fried LF, Katz R, Sarnak MJ, et al. Kidney function as a predictor of noncardiovascular mortality. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3728–35.
3. Larsson A, Helmersson J, Hansson LO, Basu S. Increased serum cystatin C is associated with increased mortality in elderly men. *Scand J Clin Lab Invest* 2005; 65:301–5.
4. Ahlstrom A, Tallgren M, Peltonen S, Pettila V. Evolution and predictive power of serum cystatin C in acute renal failure. *Clin Nephrol* 2004;62:344–50.
5. Jernberg T, Lindahl B, James S, et al. Cystatin C. A novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2004;19:2342–8.
6. Shlipak MG, Katz R, Fried LF, et al. Cystatin-C and mortality in elderly persons with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;18:268–71.
7. Sarnak MJ, Katz R, Stehman-Breen CO, et al. Cardiovascular Health Study. Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. *Ann Intern Med* 2005;142:497–505.
8. Grubb AO. Cystatin C – properties and use as diagnostic marker. *Adv Clin Chem* 2000;35: 63–9.
9. Saleem M, Florkowski CM, George PM, Woltersdorf WW. Comparison of two prediction equations with radio-nuclide glomerular filtration rate: validation in routine use. *Ann Clin Biochem* 2006;43:309–13.
10. Kuan Y, Hossain M, Surman J, El Nahas AM, Haylor J. GFR prediction using the MDRD and Cockcroft and Gault equations in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2394–401.
11. Schannwell CM. Cardiac alterations caused by renal failure. *Med Klin* 2006;22 (Suppl I):69–71.
12. Brunini TM, da Silva CD, Siqueira MA, Moss MB, Santos SF, Mendes-Ribeiro AC. Uremia, atherothrombosis and malnutrition: the role of L-arginine-nitric oxide pathway. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2006; 6:133–40.
13. Kalousova M, Zima T, Tesar V, Dusilova-Sulkova S, Skřha J. Advanced glycoxidation end products in chronic diseases-clinical chemistry and genetic background. *Mutat Res* 2005;579:37–46.

Došlo do redakce 5. 6. 2006

Přijato po úpravách 10. 7. 2006