

Sebastjan Bevc¹, Robert Ekart², Radovan Hojs³

Serumski cistatin C – nov označevalec glomerulne filtracije

Serum Cystatin C – a New Marker of Glomerular Filtration Rate

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: ledvične bolezni-diagnostika, glomerulna filtracija hitrost, cistatini, kreatinin

Glomerulna filtracija (GF) je najpomembnejši pokazatelj ledvične funkcije. Ocena GF je pomembna za obravnavo in spremljanje bolnika z ledvično boleznijo. V vsakdanji klinični praksi se za oceno GF najpogosteje uporabljata koncentracija serumskega kreatinina in očistek kreatinina, kot standardna referenčna metoda za določanje GF pa očistek radioizotopnega označevalca. V zadnjem času se kot eden novih označevalcev glomerulne filtracije pojavlja serumski cistatin C, inhibitor proteaz, ki v telesu nastaja stalno v vseh jedrnih celicah in se zaradi svoje majhnosti prosto filtrira v glomerulu. Za razliko od kreatinina koncentracija cistatina C ni odvisna od mišične mase, starosti, spola in načina ter vrste prehrane.

Številne raziskave so potrdile, da je serumski cistatin C zelo dober označevalec GF. V določenih populacijah bolnikov z ledvično boleznijo se je koncentracija serumskega cistatina C pokazala kot boljši pokazatelj GF od koncentracije serumskega kreatinina.

ABSTRACT

KEY WORDS: kidney diseases-diagnosis, glomerular filtration rate, cystatins, creatinine

The glomerular filtration rate (GFR) is the main indicator of kidney function and GFR estimation is essential for the evaluation of patients with chronic kidney disease. In clinical practice, serum creatinine levels and creatinine clearance are the most commonly used markers to estimate GFR. The standard GFR estimation method is based on the clearance of a radionuclide-labelled marker. Recently, serum cystatin C has been proposed as a new endogenous GFR marker. This protease inhibitor with a low molecular weight is produced at a constant rate by all nucleated cells and is freely filtered across the glomerular membrane. Contrary to serum creatinine, serum cystatin C does not depend on muscle mass, sex, age or dietary protein intake.

This study confirmed that serum cystatin C is a reliable marker of GFR. Serum cystatin C had a higher diagnostic accuracy than serum creatinine and also creatinine clearance in well-defined patients with chronic kidney disease.

¹ Mag. Sebastjan Bevc, dr. med., specializant interne medicine, Klinični oddelek za interno medicino, Oddelek za dializo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor.

² Asist. mag. Robert Ekart, dr. med, spec. internist, Klinični oddelek za interno medicino, Oddelek za dializo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor.

³ Prof. dr. Radovan Hojs, dr. med, svetnik, spec. internist, Klinični oddelek za interno medicino, Oddelek za nefrologijo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor.

UVOD

Ocena glomerulne filtracije (GF) je pomembna za obravnavo bolnika z ledvično boleznijo. GF bi lahko natančno določili s pomočjo snovi, ki v telesu nastaja stalno, ki se izloča iz telesa izključno s prosto filtracijo, ki se v ledvicah ne presnavlja in ne nastaja ter se v ledvičnih tubulih ne izloča in ne absorbira (1). Danes takšne snovi, ki bi zadostila vsem tem pogojem, še ne poznamo. V vsakdanji klinični praksi se za oceno GF najpogosteje uporabljata koncentracija serumskega kreatinina in očistek kreatinina, ki žal pogosto nista dovolj natančni. Standardno referenčno metodo za določanje GF pa predstavlja očistek radioizotopnega označevalca (2). V zadnjem času se kot eden novih označevalcev GF pojavlja serumski cistatin C, katerega pomen za oceno GF je znan že več kot 20 let, vendar se v preteklosti zaradi tehnično težavnega določanja ni uporabljal (3, 4).

GLOMERULNA FILTRACIJA

Zmanjšanje GF je lahko prvi in edini znak slabšanja ledvičnega delovanja. GF je pomembna za opredelitev in oceno ledvične bolezni ter za sledenje poteka le-te. Ocena GF nam lahko pomaga tudi pri določanju primernega odmerka zdravila, ki se pretežno ali izključno izloča skozi ledvici. GF določata ravnotežje hidrostatskih in koloidno osmotskih sil, ki delujejo na kapilarno membrano glomerulov ter kapilarni filtracijski količnik, produkt prepustnosti in filtracijske površine kapilar glomerula (5). Postopek filtracije poteka v približno dveh milijonih glomerulov. Skupno GF predstavlja vsota filtracij v posameznih nefronih in je odvisna od števila delujočih glomerulov (6).

Poznamo različne metode za oceno GF, od katerih ima vsaka svoje prednosti in slabosti. Temeljna metoda za oceno GF je določitev očistka neke snovi (7). To je prostornina plazme, ki se v določeni časovni enoti očisti te snovi z izločanjem v seč (7). Očistek tako predstavlja zmožnost ledvice, da odstrani določeno snov iz plazme in jo izloči s sečem (8). Zaenkrat ni poznana endogena snov, ki bi v telesu nastajala stalno, se izločala iz telesa izključno s prosto filtracijo, v ledvicah se ne bi presnavljala in tudi ne nastajala ter se v led-

vičnih tubulih ne izločala in ne absorbirala. V vsakdanji klinični praksi se za oceno GF najpogosteje uporabljata serumska koncentracija kreatinina in očistek kreatinina. Kreatinin v telesu nastaja kot presnovni produkt kreatina in fosfokreatina v mišičnem tkivu. Njegova prisotnost v serumu je odvisna od telesne mase in je zato serumska koncentracija v stacionarnem stanju relativno stalna, vendar odvisna od spola in starosti. Ker se kreatin nahaja tudi v beljakovinski hrani, vpliva na nivo koncentracije kreatinina v serumu v manjši meri tudi prehrana. Kreatinin se v serumu ne veže na transportno beljakovino in se tako v glomerulih lahko prosto filtrira. V proksimalnih tubulih se ne resorbira, vendar pa se na tem mestu v manjši meri iz tubulov izloča. Gre za aktivno izločanje kreatinina, ki se povečuje sorazmerno s porastom serumskega kreatinina, dokler transportni mehanizem ni zasičen (9). Izločanje kreatinina iz tubulov lahko poveča očistek kreatinina za 10–20% (10). Z višanjem koncentracije serumskega kreatinina se povečuje tudi tubulno izločanje kreatinina, kar vodi do precejšnje GF, še posebej pri bolnikih s srednje in hudo okrnjeno GF (11). Sama koncentracija serumskega kreatinina je v stacionarnem stanju obratno sorazmerna GF. Iz krivulje soodvisnosti GF in kreatinina lahko razberemo, da relativno veliko zmanjšanje GF (tudi do 50%) povzroči relativno majhno spremembo serumske koncentracije kreatinina. Razlog je v kompenzatornih mehanizmih, ki skušajo povečati izločanje kreatinina (hiperfiltracija skozi preostale nefrone, povečanje glomerulnega filtracijskega tlaka ter spodbujena aktivna tubulna sekrecija kreatinina) (9). Serumska koncentracija kreatinina je zato relativno slab pokazatelj ledvičnega delovanja v zgodnjih stopnjah kronične ledvične bolezni (KLB). Neustreznost serumskega kreatinina kot označevalca GF je povezana tudi z laboratorijskim določanjem le-tega. Določitev serumskega kreatinina temelji na Jaffovi reakciji, katere osnova je kromogena reakcija (6). Rezultat reakcije kreatinina s kromogenom je oranžno rdeče obarvanje. S to metodo določimo še ostale prisotne kromogene, ki prav tako povzročijo v serumu nastanek kromogene reakcije, katere rezultat je podobno ali celo enako obarvanje, kot ga zasledimo pri reakciji kreatinina

s kromogenom (6). Tako določimo lažno višjo vrednost serumske koncentracije kreatinina. Teh snovi v seču ne najdemo, in ko izračunamo očistek kreatinina, je ta za 10–20 % podcenjen (6, 12). Pri normalnem ledvičnem delovanju se obe nepravilnosti v določanju očistka kreatinina (izločanje kreatinina v tubulih in določitev kromogenov pri Jaffovi reakciji) med seboj izničita ter se tako očistek kreatinina močno približa očistku inulina. Pri starostnikih pa se zaradi upada mišične mase zniža vrednost serumskega kreatinina, in ko so vrednosti serumskega kreatinina pri starostniku še na zgornji meji normale, je lahko prisotno že pomembno zmanjšanje GF (13–15). Poznamo tudi številna zdravila (trimetoprim, cimetidin, amilorid itd.), ki zmanjšajo tubulno izločanje kreatinina, kar zviša vrednost serumskega kreatinina in zniža očistek kreatinina (6, 12). Očistek kreatinina je sicer boljši pokazatelj GF kot serumska koncentracija kreatinina, vendar zahteva 24-urno zbiranje seča, ki pogosto ni zanesljivo (12). Še posebej je zbiranje seča težavno pri otrocih in starostnikih.

Za oceno GF lahko določimo tudi očistke od zunaj v telo vnesenih (eksogenih) substanc, kot sta inulin, iohexol, ter radioizotopov ($^{51}\text{Cr-EDTA}$, $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ in $^{125}\text{I-iodhalamate}$) (2). V številnih evropskih državah je $^{51}\text{Cr-EDTA}$ -očistek standardna metoda za oceno ledvične funkcije. Metoda očistka $^{51}\text{Cr-EDTA}$ z enim bolusom $^{51}\text{Cr-EDTA}$ je primerljiva z očistkom inulina, ki velja za zlati standard ocene GF (6). Težava pri uporabi $^{51}\text{Cr-EDTA}$ je dejstvo, da gre za radioizotopni označevalec in ga zato pri istem bolniku ni možno pogosto uporabiti. Tudi cena te preiskave je pomembno višja, kot je cena določitve serumskega kreatinina ali očistka kreatinina.

V želji po boljši obravnavi in skrbi za bolnike s KLB, še preden ti postanejo dializno odvisni, so nastale smernice o vrednotenju in klasifikaciji KLB (Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) (16). S sprejetjem K/DOQI-smernic so večji pomen dobile tudi enačbe za oceno GF, ki upoštevajo serumski kreatinin in nekatere spremenljivke, kot so starost, spol, rasa in površina telesa. S pomočjo enačb za izračun očistka kreatinina bi odpravili nekatere pomanjkljivosti, ki so znane pri določanju očistka iz serumske koncentracije

kreatinina. Za oceno GF pri odraslih najpogosteje uporabljamo Cockcroft-Gaultovo (C & G) enačbo in skrajšano enačbo raziskave MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) (17, 18), za otroke in mladostnike pa večinoma Schwartzovo enačbo (19).

Cockcroft-Gaultova enačba:

$$[140 - \text{starost (leta)}] \times \text{telesna teža (kg)} / [0.815 \times \text{serumski kreatinin } (\mu\text{mol/l})]$$

Pri ženskah rezultat pomnožimo z 0,85.

MDRD enačba:

$$186 \times \text{serumski kreatinin (mg/ml)}^{-1.154} \times \text{starost (leta)}^{-0.203}$$

Pri ženskah rezultat pomnožimo z 0,742.

Schwartzova enačba:

Telesna višina (cm) \times koeficient (k) / serumski kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)

k = 0,45 za dojenčke;

k = 0,55 za otroke od 1. do 13. leta starosti ter mladostnice od 13. do 18. leta starosti;

k = 0,7 za mladostnike od 13. do 18. leta starosti

Enačba C & G predstavlja izračunani očistek kreatinina na podlagi določitve vrednosti serumskega kreatinina ob upoštevanju starosti, spola in mišične mase bolnika. Znano je, da je enačba C & G nezanesljiva pri bolnikih z boleznijo jeter, obilnimi otekljinami, izrazito debelostjo in izgubo mišične mase (17). Enačba MDRD je sprva vključevala meritve serumskega kreatinina, sečnine, albuminov, starost, spol in raso bolnikov (18). Pozneje je prišla v uporabo poenostavljena enačba MDRD, ki od laboratorijskih meritev vključuje le vrednosti serumskega kreatinina. Postala je splošno uporabljena v klinični praksi, še posebej v Združenih državah Amerike (20). Z oceno GF z enačbami lahko sicer do neke mere izničimo nekatere slabosti merjenja kreatinina, vendar pa je pri računanju enačb treba vedeti, s katero laboratorijsko metodo smo določili koncentracijo serumskega kreatinina. Raziskava Wuuytsa s sodelavci je namreč pokazala, da so bile vrednosti GF, izračunane z enačbami C & G ali MDRD, kjer je bila koncentracija serumskega kreatinina določena

z nekompenzirano metodo po Jaffeju, nižje od izračunanih vrednosti GF z enačbami C & G ali MDRD, če je bila serumska koncentracija kreatinina določena s kompenzirano metodo po Jaffeju (21). Zato je treba pri uporabi enačb za izračun GF poznati metodo določanja serumskega kreatinina, v primeru uporabe nekompenzirane metode je treba najprej preračunati vrednosti serumskega kreatinina glede na kompenzirano metodo.

SERUMSKI CISTATIN C

Cistatin C je protein, sestavljen iz 122 aminokislin, katerega molekulska masa znaša 13 kDa. Cistatin C ni glikozilirani, vsebuje dva disulfidna mostiča, spada v družino zaviralcev proteinaze in je produkt genskega izražanja v vseh celicah, ki vsebujejo jedro (4). Protein nastaja stalno, zaradi svoje majhnosti pa se prosto filtrira v glomerulu. Epitelne celice proksimalnih tubulov ga ne izločajo, pač pa na tem mestu steče resorbicija ter razgradnja cistatina C, ki se tako ne vrača v kri v svoji prvotni obliki, pač pa kot manjši peptidi ali kot aminokislina (4, 9). Zaradi razgradnje v proksimalnem tubulu se ne da izmeriti njegovega očistka, njegova serumska koncentracija pa je dober pokazatelj GF. Za razliko od kreatinina koncentracija cistatina C ni odvisna od mišične mase, starosti, spola in načina ter vrste prehrane (22). Prav tako na njegovo koncentracijo ne vplivajo vnetje, vročina in/ali zunanji dejavniki (23). Glede možnega vpliva malignih obolenj na serumsko koncentracijo obstajajo nasprotujoči si podatki, vendar je večina avtorjev prepričana, da maligni procesi ne vplivajo na koncentracijo serumskega cistatina C (24–28). Določevanje serumskega cistatina C danes ni več tehnično zapleteno, koncentracijo določimo z nefelometrično metodo s pomočjo trdih nosilcev.

SERUMSKI CISTATIN C IN GLOMERULNA FILTRACIJA

Rezultati objavljenih raziskav o pomenu in vlogi serumskega cistatina C za oceno GF kažejo, da je koncentracija serumskega cistatina C enakovreden ali boljši pokazatelj GF od koncentracije serumskega kreatinina (23, 28–31). Cistatin C je še posebej dober pokazatelj

GF pri bolnikih z majhnim zmanjšanjem GF (12, 29, 32–34). Pri teh bolnikih so ugotovili porast koncentracije serumskega cistatina C, ko še ni bilo sprememb v koncentraciji serumskega kreatinina. Pri bolnikih s KLB z blago (druga stopnja) (GF 89–60 ml/min/1,73 m²) in zmerno (tretja stopnja) (GF 59–30 ml/min/1,73 m²) zmanjšano GF se je serumski cistatin C izkazal kot zelo natančen pokazatelj GF. V raziskavi, kjer so kot označevalca GF primerjali serumski kreatinin in cistatin C, je bil serumski cistatin C značilno boljši pokazatelj GF od serumskega kreatinina (35). Kot zlati standard ocene GF je bil v tej raziskavi uporabljen ⁵¹Cr-EDTA-očistek. Enake rezultate so potrdili tudi v raziskavi, kjer so zajeli bolnike s KLB stopnje 2 do 5 (ledvična okvara z blago, zmerno ali zelo zmanjšano GF) (36). Risch s sodelavci je pri tridesetih bolnikih po presaditvi ledvic ugotovil, da so za oceno GF vrednosti serumskega cistatina C primerljive z vrednostmi očistka kreatinina, koncentracija serumskega cistatina C pa je bila boljši pokazatelj GF od koncentracije serumskega kreatinina (37). Zgodnja ugotovitev motnje delovanja ledvic bi lahko vodila v hitrejšo ukrepanje. Tudi LeBricon s sodelavci je pri bolnikih po presaditvi ledvic ter zavrnitveni reakciji dokazal, da je koncentracija serumskega cistatina C porasla hitreje in v večji meri kot koncentracija serumskega kreatinina (38). Objavljeni pa sta tudi dve raziskavi pri bolnikih po presaditvi ledvic, kjer so ugotovili, da koncentracija serumskega cistatina C lahko podceni GF (39, 40). Vrednosti serumskega cistatina C so bile pri opazovani skupini bolnikov po presaditvi ledvic višje od tistih pri skupini bolnikov brez presadka, čeprav je bil očistek inulina v obeh skupinah primerljiv (40). Možni vzroki povišanih vrednosti serumskega cistatina C so bili vpliv imunosupresivnih zdravil, vračanje nespremenjenega cistatina C nazaj v krvni obtok ob poškodbi tubulov ter zmanjšana filtracija cistatina C zaradi povečane vezave na beljakovine. Zanesljivega odgovora na to vprašanje danes še ni. Nekateri avtorji so opisali, da lahko glukokortikoidi zvišajo koncentracijo cistatina C, nasprotno pa jo lahko ciklosporin zniža, gre torej za zdravila, ki jih prejema večina bolnikov po presaditvi ledvic (41). Raziskave, opravljene pri bolnikih s poškodbo hrbte-

njače (42), pri bolnikih s cirozo jeter (43) in bolnikih s sladkorno boleznijo (44), pa so pokazale, da je koncentracija serumskega cistatina C boljši označevalec GF kot koncentracija serumskega kreatinina. Raziskave, v katerih so primerjali serumski cistatin C in druge označevalce GF (očistek kreatinina, očistek kreatinina izračunan po enačbah C & G ali MDRD), so redke in rezultati raziskav so si nasprotujoči. Hoek s sodelavci je primerjal vrednosti serumskega cistatina C, serumskega kreatinina in očistek kreatinina, izračunan po enačbi C & G, medtem ko izračun GF po enačbi MDRD v raziskavo ni bil vključen (45). Ugotovil je, da je koncentracija serumskega cistatina C boljši pokazatelj GF od koncentracije serumskega kreatinina in očistka kreatinina, izračunanega po enačbi C & G (45). Kot zlati standard ocene GF je bil v tej raziskavi uporabljen ¹²⁵I-iothalamate očistek. Nedavno objavljena raziskava pri bolnikih s KLB, kjer so za oceno GF primerjali vrednosti serumskega cistatina C in očistek kreatinina, izračunan po enačbi C & G in enačbi MDRD, je pokazala višjo diagnostično zanesljivost serumskega cistatina C od očistka kreatinina, izračunanega po enačbi C & G (35). Glede izračuna očistka kreatinina z enačbo MDRD pa razlika ni bila statistično značilna (35).

Primerjave označevalcev GF so bile opravljene tudi pri populaciji otrok in starostnikov (15, 46–52). Pri otrocih, mlajših od štirih let, so koncentracije serumskega kreatinina zaradi zelo majhne mišične mase nizke. Absolutne spremembe vrednosti serumskega kreatinina in odstopanja od normalnega razpona so manjše in interpretacija rezultata je težja.

LITERATURA

1. Coresh J, Toto RD, Kirk KA, et al. Creatinine clearance as a measure of GFR in screenees for the African-American study of kidney disease and hypertension pilot study. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 32–42.
2. Fleming JS, Numan TO. The new BNMS guidelines for measurement of glomerular filtration rate. *Nucl Med Commun* 2004; 25: 755–7.
3. Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (γ -trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 1985; 45 (2): 97–101.
4. Newman DJ. Cystatin C. *Ann Clin Biochem* 2002; 39 (2): 89–104.
5. Guyton AC, Hall JE. Glomerular filtration. In: Guyton AC, Hall JE, ed. *Textbook of medical physiology*. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 1996. p. 321–22.
6. Cameron JS, Gregor R. Renal function and testing of function. In: Davison AM, Cameron S, Grunfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG, ed. *Oxford textbook of clinical nephrology*. 2nd ed. Vol 1. Oxford, New York, Tokyo: Oxford University Press; 1998. p. 39–69.
7. Heymsfield SB, Arteaga C, McManus C, et al. Measurement of muscle mass in humans: validity of the 24-hour urinary creatinine method. *Am J Clin Nutr* 1983; 37 (3): 478–94.
8. Datta S. Renal function. In: Datta S. *Renal and urinary system*. 2nd ed. Toronto: Mosby; 2003. p. 39–42.

Zaradi nizkih vrednosti serumskega kreatinina je oteženo tudi zaznavanje manjših sprememb GF (9). Za razliko od koncentracije serumskega kreatinina pa so koncentracije serumskega cistatina C po prvem letu starosti konstantne in enake vrednostim pri odraslih (46, 47, 50, 51). Rezultati raziskav, opravljenih pri otrocih, so potrdili primerljivost vrednosti serumskega cistatina C in serumskega kreatinina (46, 48), v dveh raziskavah pa je bil serumski cistatin C boljši označevalec GF od serumskega kreatinina (47, 49). Pri populaciji starostnikov, kjer serumski kreatinin ni najbolj primeren označevalec GF, so ugotovili, da je serumski cistatin C boljši pokazatelj ocene GF tako od serumskega kreatinina kakor tudi od očistka kreatinina, izračunanega po enačbi C & G (15, 52). Referenčna metoda za določitev GF je bil za prvo raziskavo očistek inulina, za drugo pa ⁵¹Cr-EDTA-očistek.

ZAKLJUČEK

Raziskave so potrdile, da je serumski cistatin C zelo dober označevalec GF. V določenih populacijah bolnikov z ledvično boleznijo (bolniki z začetno ledvično odpovedjo, otroci, starostniki) se je koncentracija serumskega cistatina C pokazala kot boljši pokazatelj GF od koncentracije serumskega kreatinina. Glede na nasprotujoče si rezultate raziskav, opravljenih pri bolnikih po presaditvi ledvic in bolnikih z malignimi obolenji, pa bodo za natančnejšo oceno vloge serumskega cistatina C kot označevalca GF pri omenjenih populacijah bolnikov potrebne še nadaljnje raziskave.

9. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: An improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 2002; 48 (5): 699–707.
10. Levey AS, Berg RL, Gassmann JJ, et al. Creatinine filtration, secretion and excretion during progressive renal disease. *Kidney Int Suppl* 1989; 27: 73–80.
11. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 1992; 38 (10): 1933–53.
12. Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int* 1990; 38 (1): 167–84.
13. Fliser D, Franek E, Joest M, et al. Changes of renal function in the elderly-influence of hypertension and cardiac function. *Kidney Int* 1997; 51 (4): 1196–1204.
14. Fliser D, Ritz E. Relationship between hypertension and renal function and its therapeutic implications in the elderly. *Gerontology* 1998; 44 (3): 123–31.
15. Fliser D, Ritz E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (1): 79–83.
16. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1–S266.
17. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16 (1): 31–41.
18. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130 (6): 461–70.
19. Levey AS, Greene T, Kusek J, et al. A simplifield equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: A0828.
20. Wuyts B, Bernard D, Van den Noortgate N, et al. Reevaluation of formulas for predicting creatinine clearance in adults and children, using compensated creatinine methods. *Clin Chem* 2003; 49: 1011–4.
21. Coll E, Botey A, Alvarez L, et al. Serum cystatin C as a new marker for non-invasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000; 36 (1): 29–34.
22. Randers E, Erlandsen EJ. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function: a review. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37 (4): 38–95.
23. Kos J, Štabuc B, Cimerman N, et al. Serum cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression. *Clin Chem* 1998; 44 (12): 2556–7.
24. Štabuc B, Vrhovec L, Štabuc - Šilih M, et al. Improved prediction of decreased creatinine clearance by serum cystatin C: use in cancer patients before and during chemotherapy. *Clin Chem* 2000; 46 (2): 193–7.
25. Finney H, Williams AH, Price CP. Serum cystatin C in patients with myeloma. *Clin Chim Acta* 2001; 309 (1): 1–6.
26. Page MK, Bukki J, Luppia P, et al. Clinical value of cystatin C determination. *Clin Chim Acta* 2000; 297: 67–72.
27. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995; 47 (1): 312–8.
28. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, et al. Serum cystatin C: a replacement for creatinine as a biochemical marker for GFR. *Kidney Int Suppl* 1994; 47: S20–1.
29. Hojs R, Antolinc B, Gorenjak M, et al. Serumski cistatin C – nov označevalec glomerulne filtracije. *Zdrav Vestn* 2004; 73: 171–5.
30. Keevil BG, Kilpatrick ES, Nichols SP, et al. Biological variation of cystatin C: implication for the assessment of glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1998; 44 (7): 1535–9.
31. Randers E, Erlandsen EJ, Pedersen OL, et al. Serum cystatin C as an endogenous parameter of renal function in patients with normal to moderately impaired kidney function. *Clin Nephrol* 2000; 54 (3): 203–9.
32. Tian S, Kusano E, Ohara T, et al. Cystatin C measurement and its practical use in patients with various renal diseases. *Clin Nephrol* 1997; 48 (2): 104–8.
33. Deinum J, Derckx FH. Cystatin for estimation of glomerular filtration rate? *The Lancet* 2000; 356 (9242): 1624–5.
34. Hojs R, Bevc S, Ekart R, et al. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in patients with mild to moderate impaired kidney function. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1855–62.
35. Hojs R, Bevc S, Gorenjak M, et al. Serum cystatin C compared with serum creatinine and Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Clinical chemistry* 2005; 51 (suppl. 6): A110.
36. Risch L, Blumberg A, Huber A. Rapid and accurate assessment of glomerular filtration rate in patients with renal transplants using serum cystatin C. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (8): 1991–6.
37. Le Bricon T, Therivet E, Benlakehal M, et al. Changes in plasma cystatin C after renal transplantation and acute rejection in adults. *Clin Chem* 1999; 45 (12): 2243–9.
38. Le Bricon T, Therivet E, Froissart M, et al. Plasma cystatin C is superior to creatinine clearance for estimation of GFR three months after kidney transplantation. *Clin Chem* 2000; 46: 1206–7.
39. Bokenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, et al. Cystatin C serum concentrations underestimate glomerular filtration rate in renal transplant recipients. *Clin Chem* 1999; 45 (10): 1866–8.

40. Cimmerman N, Brguljan PM, Krasovec M, et al. Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in asthmatic patients. *Clin Chem Acta* 2000; 300 (1-2): 83-95.
41. Thomassen SA, Johannesen IL, Erlandsen EJ, et al. Serum cystatin C as a marker of the renal function in patients with spinal cord injury. *Spinal cord* 2002; 40 (10): 524-8.
42. Demirtas S, Bozbas A, Akbay A, et al. Diagnostic value of serum cystatin C for evaluation of hepatorenal syndrome. *Clin Chim Acta* 2001; 311 (2): 81-9.
43. Mussap M, Dalla Vestra M, Fioretto P, et al. Cystatin C is more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2002; 61 (4): 1453-61.
44. Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (10): 2024-31.
45. Bokenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, et al. Cystatin C - a new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. *Pediatrics* 1998; 101 (5): 875-81.
46. Helin I, Axenram M, Grubb A. Serum cystatin C as a determinant of glomerular filtration rate in children. *Clin Nephrol* 1998; 49 (4): 221-5.
47. Stickle D, Cole B, Hock K, et al. Correlation of plasma concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in pediatric population. *Clin Chem* 1998; 44: 1334-8.
48. Ylinen EA, Ala-Houhala M, Harmoinen AP, et al. Cystatin C as a marker for glomerular filtration rate in pediatric patients. *Pediatr Nephrol* 1999; 13 (6): 506-9.
49. Randers E, Krue S, Erlandsen EJ, et al. Reference interval for serum cystatin C in children. *Clin Chem* 1999; 45 (10): 1856-8.
50. Filler G, Witt I, Priem F, et al. Are cystatin C and β 2-microglobulin better markers than serum creatinine for prediction of a normal glomerular filtration rate in pediatric subjects? *Clin Chem* 1997; 43: 1077-8.
51. Hojs R, Bevc S, Antolinc B, et al. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in the elderly. *Int J Clin Pharmacol Res* 2004; 24 (2-3): 49-54.

Prispelo 10. 04. 2006