Cistatina C and rischio cardiovascolare

Nevio Taglieri[1], Wolfgang Koenig[2], Juan Carlos Kaski[1]
[1]Cardiovascular Biology Research Centre, Division of Cardiac and Vascular Sciences, St George's University of London, London, UK
[2]Department of Internal Medicine II-Cardiology, University of Ulm Medical Center, Ulm, Germany

Traduzione a cura di Maria Stella Graziani

ABSTRACT

Cystatin C and cardiovascular risk. Patients with chronic kidney disease (CKD) are at high risk for developing cardiovascular disease (CVD) and cardiovascular events. Cystatin C, a protease inhibitor synthesized in all nucleated cells, has been proposed as a replacement for serum creatinine for the assessment of renal function, particularly to detect small reductions in glomerular filtration rate. This report presents a review of the role of cystatin C as a predictor of cardiovascular risk. Patients with higher circulating cystatin C concentrations appear to have an increased cardiovascular risk profile, i.e., they are older and have a higher prevalence of systemic hypertension, dyslipidemia, documented CVD, increased body mass index, and increased concentrations of C-reactive protein. Prospective studies have shown, in various clinical scenarios, that patients with increased cystatin C are at a higher risk of developing both CVD and CKD. Importantly, cystatin C appears to be a useful marker for identifying individuals at a higher risk for cardiovascular events among patients belonging to a relatively low-risk category as assessed by both creatinine and estimated glomerular filtration rate values. Of interest, elastolytic proteases and their inhibitors, in particular cystatin C, have been shown to be directly involved in the atherosclerotic process. Increased concentrations of cystatin C appear to be indicative of preclinical kidney disease associated with adverse outcomes. Clinical studies involving direct glomerular filtration rate measurements are required to ascertain both the true role of this promising marker in renal disease and whether atherogenic factors like inflammation can account for increases in cystatin C concentrations, thus explaining its predictive value in CVD.

INTRODUZIONE

La malattia renale cronica (CKD) è un problema sanitario globale di estrema rilevanza, con una prevalenza stimata del 13% nel mondo occidentale (1, 2). E' noto che i pazienti con CKD sono a rischio elevato di sviluppare malattia cardiovascolare (CVD) e di subire eventi cardiovascolari (2-6).

Nella pratica clinica, il marcatore più utilizzato per valutare la funzionalità renale (RF) è la creatininemia. Tuttavia, la creatinina è ritenuta un marcatore poco affidabile di RF in quanto la sua concentrazione sierica è influenzata dalla secrezione tubulare, dall'età, dal sesso, dalla massa muscolare, dall'attività fisica e dalla dieta e, quindi, la creatinina non ha una diretta relazione con la velocità di filtrazione glomerulare (GFR) (7). Le due formule di Cockcroft-Gault (8) e dello studio "Modification of Diet in Renal Disease" (MDRD) (9), entrambe basate sulla creatininemia, sono sempre più diffusamente utilizzate in quanto superano, almeno in parte, alcune delle limitazioni della misura della creatinina. Entrambe le formule sono correntemente suggerite per la stima della GFR, che è un metodo ormai consolidato per la diagnosi e la classificazione di CKD nella pratica clinica (2). Tuttavia, anche queste formule basate sulla creatinina, che sono state validate in pazienti con CKD, sono soggette a diverse limitazioni, particolarmente nei pazienti CKD con comorbidità, nei soggetti anziani, negli obesi e nei pazienti con RF moderatamente alterata (10-12).

La cistatina C è stata recentemente proposta quale marcatore di RF più affidabile della creatininemia, in particolare per la valutazione di lievi riduzioni della GFR (13-15). La cistatina C è una proteina di 13 kDa, membro della super-famiglia degli inibitori delle proteasi cisteiniche lisosomiali, sintetizzata a velocità costante in tutte le cellule nucleate (16). Si ritiene che la concentrazione sie-

**Questo articolo è stato tradotto con il permesso dell'American Association for Clinical Chemistry (AACC). AACC non è responsabile della correttezza della traduzione. Le opinioni presentate sono esclusivamente quelle degli Autori e non necessariamente quelle dell'AACC o di Clinical Chemistry. Tradotto da Clin Chem 2009;55:1932-43 su permesso dell'Editore.*
Copyright originale © 2009 American Association for Clinical Chemistry, Inc. In caso di citazione dell'articolo, riferirsi alla pubblicazione originale in Clinical Chemistry.

rica di cistatina C dipenda quasi interamente dalla GFR poiché essa è liberamente filtrata dal glomerulo, completamente riassorbita e catabolizzata dal tubulo prossimale e non secreta dal tubulo stesso. Studi recenti hanno tuttavia dimostrato che la concentrazione plasmatica di cistatina C è influenzata da fattori quali età (17, 18), superficie corporea [indice di massa corporea (BMI)] (17, 19), sesso di appartenenza (17, 18), fumo (17) ed elevate concentrazioni di proteina C reattiva (CRP) (17, 18). E' stato anche recentemente dimostrato che per la stima della GFR nei pazienti con CKD, una formula basata sulla cistatina C migliora le sue prestazioni quando vengano incluse alcune variabili quali età, sesso, razza e BMI (20, 21). Sebbene la cistatina C sia un promettente marcatore di RF, ulteriori ricerche sono quindi necessarie per chiarire il suo ruolo sia nella classificazione della CKD che nella gestione dei pazienti con CKD (22).

Da qualche anno, è emerso per la cistatina C un ruolo di marcatore potenziale di rischio cardiovascolare. Presentiamo qui una rassegna sul ruolo della cistatina C quale predittore di eventi cardiovascolari.

CISTATINA C E PRINCIPALI FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Parikh et al. hanno valutato l'associazione tra cistatina C e fattori di rischio convenzionali in 3241 partecipanti (in maggioranza bianchi, età media 61 anni, 53% donne) nello studio prospettico di coorte Framingham Offspring (23, 24). In questi pazienti, la RF è stata valutata con la formula MDRD. CKD, definita come GFR calcolata (eGFR) <60 mL x min^{-1} x (1,73 m^2)$^{-1}$, era presente nel 8,6% degli individui e CVD era presente nel 13,1%. I partecipanti erano suddivisi in base al 95° percentile della concentrazione di cistatina C (1,07 mg/L). Gli Autori hanno dimostrato che elevate concentrazioni di cistatina C erano indipendentemente associate, anche negli individui senza CKD o albuminuria, a fattori conosciuti di rischio cardiovascolare quali età, sesso, BMI, basso colesterolo HDL e abitudine al fumo. Un'analisi trasversale all'interno dello studio su individui con CKD ha evidenziato un profilo di rischio simile, ma di interesse si è dimostrato il fatto che i soggetti con elevate concentrazioni di cistatina C e assenza di CKD mostravano una più elevata prevalenza di obesità e ipertensione se confrontati con gli individui con CKD e bassi valori di cistatina C.

Questi dati hanno confermato quanto precedentemente emerso dalla "Third National Health and Nutrition Examination Survey". In questo studio trasversale, Muntner et al. hanno arruolato 4991 adulti di età >20 anni senza CKD [definita come eGFR <60 mL x min^{-1} x (1,73 m^2)$^{-1}$] e senza micro- o macroematuria (25). I partecipanti sono stati suddivisi in base ai quartili dei valori di cistatina C. Dopo aggiustamento per l'età, la prevalenza di fattori di rischio, quali abitudine al fumo, ipertensione e bassi valori di colesterolo HDL, era più alta negli individui con elevate concentrazioni di cistatina C. Inoltre, la prevalenza di CVD, infarto miocardico (MI), angina pectoris e ictus aumentava all'aumentare delle concentrazioni di cistatina C. Dopo aggiustamento per età, sesso, razza e i principali fattori di rischio cardiovascolare, la cistatina C mostrava ancora un'associazione indipendente con CVD. Questi risultati suggerivano un'associazione tra cistatina C e fattori di rischio cardiovascolare, ma non chiarivano il meccanismo responsabile dell'associazione. Un'importante limitazione di questi studi è il fatto che si tratta di studi retrospettivi.

L'associazione tra cistatina C e ipertensione è stata studiata prospetticamente in una coorte di individui del "Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis" (26). Kestenbaum et al. hanno valutato se una disfunzione renale incipiente, diagnosticata con cistatina C o escrezione urinaria di albumina, fosse un fattore di rischio per un'ipertensione instauratasi di recente (27). Sono stati valutati 2767 individui (età media 58 anni) senza ipertensione, CVD o eGFR <60 mL x min^{-1} x (1,73 m^2)$^{-1}$. L'intera popolazione è stata suddivisa in quartili e lo studio ha dimostrato che gli individui con concentrazioni di cistatina C più elevate erano più anziani e mostravano un profilo di rischio clinico peggiore. Nel corso del "follow-up" durato in media 3,1 anni, il 19,7% degli individui ha sviluppato ipertensione e questa, dopo aggiustamento per i più significativi fattori, era associata con concentrazioni elevate di cistatina C, età più avanzata, etnia afro-americana, diabete e una pressione sistolica basale più elevata (27). Dopo aggiustamento per i fattori tradizionali di rischio associati all'ipertensione, è stato possibile stabilire che per ogni 0,2 mg/L di aumento di cistatina C si osservava un 15% in più di incidenza di ipertensione (P=0,017). L'associazione tra cistatina C e ipertensione all'esordio rimaneva simile anche quando venivano considerati i pazienti con eGFR ≥90 mL x min^{-1} x (1,73 m^2)$^{-1}$. Questo studio, molto importante dal punto di vista clinico, che ha incluso un numero elevato di individui appartenenti a differenti gruppi etnici, ha allora stabilito l'esistenza di un'associazione indipendente tra cistatina C e ipertensione, che rimaneva tale anche dopo correzione per i più rilevanti fattori confondenti.

CISTATINA C QUALE PREDITTORE DI EVENTI CARDIOVASCOLARI

I dati disponibili relativi al potere predittivo della cistatina C per eventi cardiovascolari sono presentati nella Tabella 1.

Dati nei soggetti anziani

Il valore prognostico della cistatina C nelle persone anziane (>65 anni) è stato esaminato approfonditamente da Shlipak et al. nel "Cardiovascular Health Study" (CHS) (28, 29). Lo studio ha riguardato 5201 individui, arruolati tra il 1989 e il 1990, più 687 afro-americani arruolati tra il 1992 e il 1993. Durante la visita di controllo del 1992-1993 sono stati raccolti e congelati campioni per la misura di cistatina C e creatinina da 4637 soggetti. Il "follow-up", costituito da un esame clinico annuale e da interviste telefoniche semestrali, è continuato fino al giugno 2001, con una mediana di 7,4 anni di durata del "follow-up". L'intera popolazione è stata suddivisa per

Tabella 1
Studi su cistatina C quale predittore di eventi cardiovascolari

Studio	Numero soggetti	Caratteristiche metodo[a]	Caratteristiche partecipanti	Funzione renale	Variabili associate alla cistatina C	"Endpoint" dello studio	Risultati principali
Pazienti anziani							
Shlipak et al. (29) (2005)	4637	CV 7,7%	>65 anni	eGFR media, 61 mL x min^{-1}	Creatinina (r= 0,79 P <0,001), eGFR (r=–0,63, P <0,001)	Mortalità cardiovascolare e globale, MI, ictus	HR (95% CI) per il 5° quintile di cistatina C (≥1,29 mg/L) vs. i 2 quintili più bassi: morte cardiovascolare, 2,27 (1,73–2,97) MI, 1,48 (1,08–2,02) Ictus, 1,47 (1,09–1,96)
Sarnak et al. (30) (2005)	4384	CV entro la serie, 2,0%–2,8%; fra le serie, 2,3%–3,1%	>65 anni senza precedente insufficienza cardiaca	eGFR media, 72 mL x min^{-1}	Non riportate	Comparsa di insufficienza cardiaca	HR (95% CI) per il 3°–5° vs. il 1° quintile di cistatina C: 1,44 (1,07–1,94)- 3° vs. 1° 1,58 (1,18–2,12)- 4° vs. 1° 2,16 (1,61–2,91)- 5° vs. 1°
Shlipak et al. (31) (2005)	279	CV entro la serie, 2,0%–2,8%; fra le serie, 2,3%–3,1%	>65 anni con insufficienza renale	eGFR media, 61 mL x min^{-1}	Non riportate	Mortalità globale	HR (95% CI) per il 4° quartile vs. il più basso di cistatina C: 2,15 (1,30–3,54)
O'Hare et al. (32) (2005)	4025	CV entro la serie, 2,0%–2,8%; fra le serie, 2,3%–3,1%	>65 anni con vasculopatia periferica	eGFR media, 72 mL x min^{-1}	Non riportate	Procedure per vasculopatia periferica (bypass, angioplastica, amputazione)	HR (95% CI) per il 5° quintile vs. il più basso di cistatina C: 2,5 (1,2–5,1)
Pazienti con CHD							
Ix et al. (34) (2007)	990	CV entro la serie, 2,0%–2,8%; fra le serie, 2,3%–3,1%	Pazienti con CHD stabile	eGFR media, 77 mL x min^{-1}	Non riportate	Mortalità globale, eventi cardiovasculari, insufficienza cardiaca	HR (95% CI) per il quartile più alto vs. il più basso di cistatina C: morte, 3,6 (1,8–7,0) eventi cardiovascolari, 2,0 (1,0–3,8) insufficienza cardiaca, 2,6 (1,0-6,9)
Koenig et al. (36) (2005)	1033	CV fra le serie, 3,8%	Pazienti con CHD stabile	5,6% di pazienti con CrCl <60 mL/min	Creatinina (r=0,58, P <0,0001), CrCl (r=–0,48, P <0,0001), CRP (r=0,16, P <0,0001)	Eventi cardiovascolari fatali e non fatali	HR (95% CI) per il quintile più alto vs. il più basso di cistatina C: 2,27 (1,05–4,91)
Jernberg et al. (37) (2004)	726	CV totale 4,8% a 0,56 mg/L e 3,7% a 2,85 mg/L	Pazienti con NSTE-ACS sospetta o confermata	eGFR media derivato da cistatina C, 77 mL x min^{-1}	Creatinina (r=0,61, P <0,001), troponina T (r=0,25, P <0,001), CRP (r=0,31, P <0,001), NTproBNP (r=–0,59, P <0,001)	Morte (monitoraggio di 40 mesi)	HR (95% CI) per il 3° vs. 1° quartile di cistatina C: 3,2 (1,2–8,5)
						MI (monitoraggio di 6 mesi)	HR (95% CI) per il 4° vs. il 1° quartile: 11,7 (4,7–29,3). Cistatina C non era independentemente associata con il tasso di reinfarti
Windhausen et al. (38) (2009)	1128	CV totale 2% a 1,03 mg/L e 2% a 1,43 mg/L	Pazienti con NSTE-ACS e troponina T aumentata	eGFR media, 85 mL x min^{-1}	Non riportate	Morte entro 4 anni, MI entro 3 anni	HR (95% CI) per il 3° vs. il 1° terzile di cistatina C: morte, 2,04 (1,02–4,10) MI, 1,95 (1,05-3,63)

Pazienti con CKD							
Menon et al. (41) (2007)	825	CV fra le serie, 5,6%	Adulti non diabetici con CKD stadio 3–4	GFR media, 45 mL x min^{-1}	Creatinina (r=0,80; P <0,001), GFR (r=0,85; P <0,001)	Mortalità globale, mortalità CVD, insufficienza renale, "outcome" composito di insufficienza renale e mortalità globale	HR (95% CI): mortalità globale, 1,41 (1,18–1,67) mortalità cardiovasculare, 1,64 (1,28–2,08)
Pazienti senza CKD							
Kestenbaum et al. (27) (2008)	2767	CV 7,7%	Individui senza ipertensione, CVD, malattia renale manifesta, albuminuria	eGFR media, 84 mL x min^{-1}	Non riportate	Ipertensione, mortalità globale e cardiovascolare, MI, insufficienza cardiaca, ictus	Per ogni 0,2 mg/L di aumento si osserva un 15% di aumento dell'incidenza di ipertensione (P=0,017)
Shilpak et al. (33) (2006)	4663	Intervallo di riferimento: giovani, 0,53-0,92 mg/L >50 anni, 0,58-1,02 mg/L	>65 anni, 78% senza CKD manifesta	eGFR media, 83 mL x min^{-1}	Pazienti con CKD: creatinina (r=0,81, P <0,001), eGFR (r =–0,75, P <0,001), Pazienti senza CKD: creatinina r=0,38, P <0,001), eGFR (r=–0,46, P <0,001)		HR (95% CI)[b]: morte, 1,33 (1,25–1,40) morte CVD, 1,42 (1,30-1,54) morte non CVD, 1,26 (1,17-1,36) Insufficienza cardiaca, 1,28 (1,17-1,40) Ictus, 1,22 (1,08-1,38) MI, 1,20 (1,06-1,36)
Keller et al. (39)[c] (2009)	1827	CV <1,8% per concentrazioni tra 0,87 e 4,63 mg/L	Pazienti con CHD	Creatinina sierica media, 0,94 mg/dL	Creatinina (r=0,32, P <0,001), eGFR (r=–0,33, P <0,001), età (r=0,37, P <0,001), BMI (r=0,15; P <0,001), NTproBNP (r=–0,21, P <0,001), CRP (r=0,15, P <0,001)	Mortalità cardiovascolare	HR (95% CI) per il 4° quartile vs. 1°, 2° e 3° quartile insieme: 3,87 (2,33–6,42)
Studi confrontanti la cistatina C a fattori di rischio cardiovascolare tradizionali							
Zethelius et al. (42) (2008)	1135 (661 dei quali senza CVD)	Non riportate	Maschi anziani (età media 71 anni, intervallo 69,4-73,6 anni)	Non riportata	Non riportate	Area sotto curva ROC: confronto tra modello comprensivo dei nuovi biomarcatori (cistatina C, NTproBNP, troponina I e modello CRP) e modello senza tali marcatori	Morte cardiovascolare (tutti i pazienti): modello con 4 marcatori: 0,766 vs. 0,664, P <0,001 modello con cistatina C, 0,691 vs. 0664, P=0,07 Morte cardiovascolare (pazienti senza CVD): modello con 4 marcatori, 0,748 vs. 0,688, P <0,03 modello con cistatina C, 0,70 vs. 0,688, P=0,45

[a] *La cistatina C era misurata in tutti gli studi con metodo immunonefelometrico (N Latex Cystatin, Dade Behring) su nefelometro BNII.*

[b] *I risultati sono relativi solo ai pazienti senza malattia renale cronica.*

[c] *In questo studio gli Autori non hanno trovato una associazione lineare tra cistatina C ed esiti clinici e per la prima volta è stato proposto un effetto soglia. Tale osservazione deve essere confermata in ulteriori studi, in quanto questo studio differisce da tutti gli altri per una distribuzione non normale dei valori di cistatina C nella popolazione. La ragione di questo dato non è conosciuta.*

eGFR, velocità di filtrazione renale stimata; MI, infarto miocardico; HR, "hazard ratio"; CI, intervallo di confidenza; CHD, malattia coronarica; CrCl,"clearance della creatinina; CRP, proteina C reattiva; NSTE-ACS, sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST all'elettrocardiogramma; CVD, malattia cardiovascolare; CKD, malattia renale cronica; BMI, indice di massa corporea.

ogni marcatore di RF dapprima in quintili e poi in 7 categorie, derivate dalla suddivisione del quinto quintile in ulteriori tre. Lo studio ha dimostrato che, relativamente alla mortalità complessiva e a quella dovuta a cause cardiovascolari, il rischio aggiustato (HR) aumentava con l'aumentare della concentrazione di cistatina C. Inoltre, la settima categoria era indipendentemente associata al rischio di MI e la sesta e la settima con il rischio di ictus. Considerando i marcatori convenzionali di RF e la mortalità, concentrazioni molto elevate di creatinina e una eGFR bassa erano indipendentemente associate con la mortalità globale, mentre un'eGFR bassa era associata con la mortalità per cause cardiovascolari. Di particolare interesse il fatto che, all'interno di ogni quintile di creatinina, aumentate concentrazioni di cistatina C erano associate con un aumento di mortalità. Sebbene i risultati di questo studio siano molto interessanti, rimane aperta la questione se l'analisi statistica *post-hoc* degli individui nel quintile più alto possa aver introdotto un bias, modificando quindi le conclusioni finali dello studio.

Gli individui partecipanti allo studio CHS senza insufficienza cardiaca (HF) all'inizio dello studio e quelli che non avevano sviluppato HF prima della visita del 1992-1993 sono stati arruolati per la valutazione della cistatina C quale fattore di rischio per lo sviluppo di HF (30). In totale, sono stati arruolati e seguiti per una mediana di 8,3 anni 4384 pazienti. L'associazione tra RF e rischio di sviluppare HF era verificata utilizzando tre diverse misure di RF: cistatina C, creatinina e eGFR (calcolata con la formula MDRD). L'età media era 75 anni; il 41% dei partecipanti era maschio e il 17% erano afro-americani. Lo studio ha mostrato che gli individui con concentrazioni di cistatina C più elevate avevano il peggior profilo cardiovascolare. Durante il periodo di monitoraggio, 763 persone hanno sviluppato HF (con una incidenza annuale pari a 2,5%) e l'incidenza di HF aumentava linearmente nei 5 quintili di cistatina C. In contrasto, nei 4 quintili più bassi di creatinina e di eGFR si evidenziava una relazione piatta o a forma di J con l'incidenza di HF. Dopo aggiustamento per alcune variabili, nei pazienti nei quintili di cistatina C dal terzo al quinto era presente un'incidenza aumentata di HF. Tuttavia, solo i pazienti nel quintile più alto di eGFR mostravano un'associazione indipendente tra questo marcatore e sviluppo di HF. Questi dati suggeriscono che elevate concentrazioni di cistatina C sono in grado di predire l'aumento del rischio di HF più accuratamente di quanto non facciano i marcatori tradizionali di RF, sebbene non sia agevole spiegare le ragioni di questa differenza. In un sottogruppo di pazienti del CHS (31), costituito da 279 pazienti con HF all'inizio dello studio (riscontrata durante la visita del 1992-1993), le concentrazioni più elevate di cistatina C e i valori più bassi di eGFR erano associati indipendentemente con un aumentato rischio di mortalità [HR = 2,15, 95% intervallo di confidenza (CI): 1,30–3,54 e HR = 1,62, 95% CI: 1,01–2,59, rispettivamente]. Questo è, tuttavia, un piccolo studio e quindi questi risultati richiedono di essere confermati in studi prospettici più ampi. Altri risultati del medesimo gruppo di ricercatori hanno mostrato che le concentrazioni della cistatina C erano in grado di predire lo sviluppo di arteriopatia periferica in età avanzata, a differenza di quanto avveniva per creatinina e eGFR, confermando i dati di altri studi circa il maggiore valore predittivo della cistatina C in campo cardiovascolare rispetto ad altri marcatori di RF (32).

Dati nei soggetti anziani senza malattia renale cronica clinicamente manifesta

Al fine di verificare il ruolo prognostico della cistatina C nei pazienti senza CKD clinicamente manifesta, gli investigatori dello studio CHS hanno valutato prospetticamente l'associazione tra le concentrazioni di cistatina C e il rischio di eventi cardiovascolari e renali in individui anziani con eGFR $\geq$60 mL x min^{-1} x (1.73 m^2)$^{-1}$, monitorandoli per una mediana di 9,3 anni (33). Gli "end-point" dello studio erano mortalità totale, mortalità cardiovascolare, HF, MI e ictus. Di 4663 individui arruolati, 1004 (22%) avevano CKD e 3659 (78%) non avevano CKD. Tra coloro con eGFR $\geq$60 mL x min^{-1} x (1,73 m^2)$^{-1}$, le concentrazioni di cistatina C mostravano una forte correlazione con ogni tipologia di eventi, mentre la concentrazione di creatinina era un predittore più debole di morte cardiovascolare (HR per creatinina = 1,17, 95% CI: 1,03–1,32 vs. HR per cistatina C = 1,42, 95% CI: 1.39–1,54). Tra gli individui senza CKD (n=2508), quelli con valori di cistatina C $\geq$1 mg/L erano più a rischio di sviluppare CKD se confrontati con i pazienti con i valori più bassi di cistatina C, durante un monitoraggio di 4 anni. Questo dato è importante in quanto i pazienti che sviluppavano CKD avevano un rischio significativamente maggiore di morte, morte cardiovascolare e HF. Come sottolineato dagli Autori, questi risultati suggeriscono che concentrazioni più elevate di cistatina C possono identificare uno stadio pre-clinico di malattia renale, con elevata prevalenza nella popolazione anziana (39%), che è associato a eventi avversi. I dati di questo ampio studio suggeriscono inoltre una superiorità della cistatina C quale marcatore sia di disfunzione renale che di rischio cardiovascolare in confronto ad altri marcatori di RF.

Dati nei pazienti con malattia coronarica

Ix e al. (34) hanno voluto verificare se le concentrazioni di cistatina C fossero associate con mortalità totale, eventi cardiovascolari e sviluppo di HF in un gruppo di pazienti ambulatoriali arruolati nello studio prospettico "Heart and Soul" (35). I pazienti (n=990) avevano una storia di MI, stenosi coronarica $\geq$50% angiograficamente dimostrata in almeno un vaso epicardico, ischemia miocardica indotta da sforzo o rivascolarizzazione coronarica pregressa. eGFR era stimata mediante la formula MDRD. I pazienti avevano un'età media di 67 anni, 82% erano maschi e 61% di razza caucasica. La concentrazione media di cistatina C era 1,20 (0,56) mg/L e quella di eGFR 77 (23) mL x min^{-1} x (1,73 m^2)$^{-1}$. Dopo la suddivisione in quartili, elevate concentrazioni di cistatina C erano associate con un'età più elevata e concentrazioni più elevate di CRP. Nel corso di un monitoraggio di 37 mesi (mediana), 132 pazienti erano deceduti e 101 avevano subito un evento cardiovascolare non fatale. Tra gli

816 pazienti senza storia pregressa di HF, 57 erano ospedalizzati per HF. Confrontati con i pazienti del primo quartile, i pazienti nel quarto quartile (con cistatina C ≥1,3 mg/L) avevano un numero di eventi/anno maggiore; all'analisi multivariata, questi pazienti avevano un rischio di morte >3 volte e un rischio di eventi cardiovascolari e HF >2 volte. Interessante è il fatto che l'associazione di elevate concentrazioni di cistatina C con il rischio non era diversa tra i pazienti con o senza disfunzione renale o albuminuria. Questo è uno studio di media grandezza, che ha incluso pazienti con malattia coronarica non ospedalizzati e molto ben caratterizzati. Tuttavia, le donne non erano ben rappresentate e la popolazione non caucasica rappresentava circa il 40% dell'intera coorte. La cistatina C in questo studio non è stata confrontata con altri marcatori di RF.

Koenig et al. hanno valutato il rischio per un secondo evento cardiovascolare sulla base dei valori di cistatina C e di altri marcatori di RF, esaminando 1033 pazienti di età compresa tra 30 e 70 anni, ammessi ad un programma ospedaliero di riabilitazione 3 mesi dopo un evento coronarico maggiore o rivascolarizzazione coronarica (36). L'"end point" dello studio (con una mediana di "follow-up" di 33,5 mesi) era la combinazione di eventi cardiovascolari fatali e non fatali. La "clearance" della creatinina (CrCl) era stimata con la formula di Cockcroft-Gault. I pazienti sono stati suddivisi in quintili sulla base delle concentrazioni di cistatina C. Elevate concentrazioni di cistatina C erano associate a età più avanzata, storia di diabete, estensione della malattia coronarica, concentrazioni di CRP e terapia antiipertensiva. Analogamente agli studi precedenti, i pazienti sono stati suddivisi in quintili, ma in questo studio non sono stati identificati valori soglia. Dopo aggiustamento per diverse variabili cliniche, i pazienti nel quintile superiore di cistatina C presentavano un rischio >2 volte di eventi cardiovascolari. L'aggiustamento per CrCl non modificava questi risultati. Gli Autori, quindi, suggeriscono che la cistatina C potrebbe essere più di un semplice marcatore di disfunzione renale. Tuttavia, nello studio di Koenig et al. manca una misura diretta di GFR (il riferimento per la valutazione della RF) e quindi le conclusioni degli Autori richiederebbero una conferma da studi che stimino direttamente la RF. Inoltre, da un punto di vista statistico, dato che è stata riportata una correlazione significativa tra cistatina C e CrCl sia nello studio di Koenig et al. (36) che in quello di Shlipak et al. (29), è difficile escludere un effetto di collinearità in entrambi gli studi.

Dati nei pazienti con sindrome coronarica acuta

Pochi studi hanno valutato il ruolo prognostico della cistatina C in pazienti acuti. Jernberg et al. (37) hanno arruolato 726 pazienti ricoverati presso l'unità coronarica dell'Uppsala University Hospital tra marzo 1997 e febbraio 1998 con sintomi suggestivi di sindrome coronarica acuta senza elevazione del tratto ST all'elettrocardiogramma (NSTE-ACS). Gli "end point" erano morte durante un periodo di monitoraggio (mediana) di 40 mesi (intervallo 35-47 mesi) e secondo MI entro 6 mesi. La RF è stata valutata con cistatina C, creatinina e CrCl, calcolata con la formula di Cockcroft-Gault. I pazienti con concentrazioni più elevate di cistatina C erano più anziani e avevano caratteristiche cliniche di base peggiori. Nei pazienti con NSTE-ACS confermata (n=380) e in quelli con altre diagnosi, la mortalità aumentava con il crescere delle concentrazioni di cistatina C. Dopo aggiustamento per diverse variabili, i pazienti nel quartile più alto di cistatina C (≥1,25 mg/L) presentavano una mortalità più elevata (HR = 4,28, 95% CI: 1,64–11,2), ma non una frequenza più elevata di MI. Confrontata con altri marcatori di RF, la cistatina C presentava un potere discriminatorio migliore della CrCl o della creatininemia [area sotto la curva ROC (AUC), 0,79, 0,72 e 0,66, rispettivamente]. Anche in questi pazienti con sindrome coronarica acuta, la cistatina C presentava un valore predittivo maggiore degli altri marcatori di RF.

Recentemente, queste osservazioni sono state confermate e ampliate dagli investigatori dello studio "Invasive vs Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes" (ICTUS) nel quale Windhausen et al. hanno verificato che, nei pazienti con NSTE-ACS e troponina T elevata, elevate concentrazioni di cistatina C sono associate ad un rischio più elevato di morte e MI spontaneo (38).

Dati nei pazienti con malattia coronarica ma senza malattia renale cronica clinicamente manifesta

Keller et al. (39) hanno recentemente valutato il ruolo prognostico della cistatina C in 1827 pazienti con malattia coronarica stabile o ACS e eGFR fisiologico o lievemente diminuito, che partecipavano allo studio Atherogene (40). I pazienti sono stati suddivisi in quartili di cistatina C e seguiti per una mediana di 3,7 anni; gli "end point" erano la mortalità totale e per CVD. Gli individui nel quartile più alto avevano un rischio più elevato di mortalità cardiovascolare quando confrontati con i pazienti nei quartili più bassi (HR = 3,87, 95% CI: 2,33–6,42, P <0,001). Questa associazione, tuttavia, perdeva la sua significatività dopo aggiustamento per i fattori di rischio clinici, CRP e NT-proBNP (HR = 1,86, 95% CI: 0,9–3,81, P=0,09). La trasformata logaritmica delle concentrazioni di cistatina C era significativamente associata con morte cardiovascolare (HR = 1,94, 95% CI: 1,59–2,37, P <0,001). I risultati di questo studio contrastano con quelli di studi precedenti relativamente al ruolo indipendente della cistatina C quale marcatore di rischio cardiovascolare, in quanto l'associazione univariata perdeva la sua significatività all'analisi multivariata dopo opportuno aggiustamento per una serie di altre variabili.

Dati nei pazienti con malattia renale cronica clinicamente manifesta

Il ruolo prognostico della cistatina C nei pazienti con CKD è stato valutato da Menon et al. (41) in un fondamentale studio nel quale la cistatina C è stata confrontata con GFR misurata con la "clearance" dello iotalamato.

La popolazione in studio comprendeva 825 adulti non diabetici, età compresa tra 18 e 70 anni, con CKD in stadio 3-4 (età media 52 anni, 85% dei pazienti era di razza caucasica e 61% erano maschi). Lo studio ha dimostrato che l'inverso della concentrazione di cistatina C correlava con la GFR misurata (r=0,85; P <0,001). I pazienti erano seguiti per una mediana di 10 anni e l'analisi multivariata rilevava che diminuzioni pari a 1 DS dell'inverso di creatinina, dell'inverso di cistatina C e di GFR erano associate a eventi avversi. In particolare, l'aumento della concentrazione di cistatina C mostrava il rischio maggiore per mortalità totale e mortalità per CVD (HR = 1,41, 95% CI: 1,18–1,67), se confrontato a quello associato alla creatinina (HR = 1,27, 95% CI: 1,06–1,49) e a quello associato alla GFR misurata (HR = 1,27, 95% CI: 1,08–1,49). Questi dati, simili a quelli riscontrati in precedenti studi, suggeriscono che la cistatina C può essere un predittore di rischio più forte della GFR misurata. La correlazione particolarmente elevata tra l'inverso di cistatina C e la clearance dello iotalamato riscontrata in questo studio suggerisce che, almeno nei pazienti con CKD, la disfunzione renale è la spiegazione più probabile del valore prognostico della cistatina C. Tuttavia, la sovrapposizione dei CI non consente di trarre dallo studio conclusioni definitive al riguardo.

Stratificazione del rischio cardiovascolare: cistatina C vs. fattori di rischio tradizionali

L'evidenza disponibile al momento sembra suggerire che la cistatina C può fornire informazioni indipendenti e aggiuntive rispetto a quelle fornite dai marcatori tradizionali di RF. Tuttavia, il potenziale contributo aggiuntivo della cistatina C ad un modello clinico di stratificazione del rischio cardiovascolare non è stato ancora approfonditamente studiato. Recentemente, Zethelius et al. (42) hanno verificato se un insieme di biomarcatori comprendente cistatina C, NT-proBNP, troponina I e CRP era in grado di migliorare la stratificazione del rischio rispetto ai fattori di rischio tradizionali. Questi Autori hanno arruolato 1135 maschi anziani (661 senza CVD), con età media di 71 anni (intervallo 69,4-73,6), partecipanti al “Uppsala Longitudinal Study of Adult Men”. Questi individui sono stati seguiti per una mediana di 10 anni ed è stata registrata la mortalità totale e quella per cause cardiovascolari. Il risultato principale di questo studio è stato che il potere predittivo per morte cardiovascolare aumentava significativamente quando i 4 biomarcatori venivano aggiunti al modello che includeva i fattori di rischio tradizionali. L’AUC nell'intero gruppo di pazienti, con e senza inclusione dei 4 biomarcatori, ha mostrato valori di 0,766 vs. 0,664, rispettivamente (P <0,001). Le AUC per il sottogruppo senza CVD erano 0,748 e 0,688, rispettivamente (P=0,03), mentre la sola inclusione della cistatina C nel modello aumentava l’AUC da 0,664 a 0,691 (P=0,07). Questo studio, sebbene molto interessante, presentava una importante limitazione, in quanto la coorte di pazienti includeva solo maschi caucasici in un limitato intervallo di età, cosicchè il disegno dello studio non consentiva di verificare l'impatto dell'età, della razza e del sesso sul valore dei biomarcatori utilizzati (18, 20).

E' noto che i pazienti con CKD sono a rischio aumentato di eventi cardiovascolari (2-6) e che la cistatina C, un nuovo marcatore di RF, è stata proposta quale marcatore più sensibile e accurato di disfunzione renale della creatinina plasmatica, specialmente in presenza di piccole riduzioni di GFR (13-15). Al momento, tuttavia, l'utilizzo nella pratica clinica di tale marcatore nella gestione dei pazienti con CKD è ancora limitato, probabilmente in ragione della scarsa comprensione del suo ruolo fisiopatologico.

LA CISTATINA C MIGLIORA LA STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE

La cistatina C sembra essere un marcatore di rischio cardiovascolare ed è stato dimostrato che aumentate concentrazioni plasmatiche di cistatina C sono fortemente associate con eventi cardiovascolari in diverse situazioni cliniche. Inoltre, la cistatina C sembra offrire informazioni prognostiche più complete degli altri marcatori di RF. Importante è il fatto che la cistatina C appare utile per identificare gli individui a rischio cardiovascolare più elevato tra i pazienti classificati a basso rischio in base ai valori di creatinina e eGFR (Tabella 1), anche se le motivazioni alla base del valore prognostico incrementale fornito dalla cistatina C sono ancora puramente speculative.

Concentrazioni aumentate di cistatina C identificano anomalie precoci della GFR (13) ed è stato perciò suggerito che questo marcatore sia molto sensibile a disfunzioni renali “precliniche” (33), che possono essere associate a esiti clinici sfavorevoli. La cistatina C può così essere di aiuto, nelle fasi iniziali di CKD, per identificare gli individui che sono a rischio aumentato sia di una progressione della CKD che di sviluppo di CVD e che possono beneficiare di misure preventive più aggressive, quali la riduzione della pressione sanguigna, verso obiettivi più stringenti e l’arruolamento in programmi di controllo più ravvicinati. Al momento, tuttavia, nessuno studio ha valutato strategie terapeutiche basate sulla stratificazione del rischio in base ai valori di cistatina C.

La maggior parte degli studi pubblicati si sono focalizzati sul ruolo predittivo della cistatina C confrontandola con i marcatori tradizionali di RF, utilizzando un approccio statistico similare, ad es. la valutazione del HR. Solo uno studio (42), che ha coinvolto pazienti molto ben caratterizzati e sottoposti ad attento monitoraggio, ha utilizzato la valutazione dell’AUC per confrontare biomarcatori diversi. I risultati di questi studi sono complessivamente molto simili e depongono per un contributo indipendente da parte della cistatina C quale predittore di rischio sia di RF che di CVD.

CISTATINA C: SOLO UN MARCATORE DI FUNZIONE RENALE O ANCHE DI INFIAMMAZIONE E ATEROGENESI?

Come evidenziato finora in molti studi, un’alterata RF rappresenta il legame plausibile tra aumentate concentrazioni di cistatina C ed eventi cardiovascolari. Nessuno

degli studi pubblicati fino ad ora ha, tuttavia, specificamente affrontato il problema della cistatina C come predittore di rischio cardiovascolare anche nei pazienti con RF conservata. Un'importante limitazione, comune a molti degli studi esaminati in questa rassegna, è che questi non hanno misurato direttamente la GFR. Per chiarire se meccanismi patogenetici diversi dalla disfunzione renale possano comportare elevate concentrazioni di cistatina C e spiegarne il valore predittivo per il rischio cardiovascolare sono necessari studi specifici, appositamente disegnati.

Uno dei meccanismi associati ad aumentate concentrazioni di cistatina C e rischio cardiovascolare potrebbe essere l'infiammazione associata all'aterogenesi; infatti, si è riscontrata associazione tra elevate concentrazioni di cistatina C e di CRP (17, 43). Sebbene sia possibile che questa associazione sia semplicemente il risultato della presenza di una RF alterata (43-46), è stato suggerito che le elevate concentrazioni di cistatina C siano direttamente collegate sia all'infiammazione che all'aterosclerosi (47) (Figura 1). Esiste evidenza che sia le proteasi cisteiniche che i loro inibitori (la cistatina C è uno dei più importanti) sono coinvolti nella patogenesi dell'aterosclerosi. Studi hanno suggerito che è lo sbilanciamento tra le proteasi e i loro inibitori, piuttosto che la loro concentrazione plasmatica assoluta, a determinarne l'effetto sul sistema cardiovascolare (48-51). Le citochine infiammatorie associate all'aterosclerosi stimolano la produzione delle catepsine lisosomiali e un'aumentata concentrazione plasmatica di cistatina C (che è un inibitore delle catepsine) può riflettere, almeno in parte, il tentativo di controbilanciare un'aumentata attività catepsinica potenzialmente dannosa. Studi hanno dimostrato che le catepsine umane sono espresse nelle cellule endoteliali, nelle cellule muscolari lisce e nei macrofagi, e che sono coinvolte nella progressione, composizione e rottura della placca aterosclerotica (48, 52-54). E' probabile che questa risposta coinvolga l'interazione di meccanismi geneticamente determinati (55, 56) (Figura 1). Aumentate concentrazioni di cistatina C sono anche state associate ad uno stato ipermetabolico (57, 58). Considerati i diversi possibili meccanismi responsabili delle modificazioni delle concentrazioni di cistatina C, si può ipotizzare che, in dipendenza dal contesto clinico considerato, aumentate concentrazioni di cistatina C possano variamente riflettere o una disfunzione renale o gli effetti di una HF sulla RF, quale risultato di ipertensione e/o ritenzione idrica (59-61), oppure una malattia coronarica associata ad infiammazione e aterosclerosi (36). Ulteriori ricerche sono necessarie per chiarire il reale significato di un aumento delle concentrazioni plasmatiche di cistatina C in queste diverse situazioni cliniche.

Per concludere, aumentate concentrazioni plasmatiche di cistatina C stanno emergendo come marcatore sia di CKD che di rischio cardiovascolare. Se confermato, il ruolo della cistatina C come marcatore sensibile e precoce di RF potrà avere importanza clinica. Presumibilmente, un metodo affidabile per una diagnosi precoce di disfunzione renale porterà ad un trattamento più accurato ed efficiente del paziente e allo sviluppo di strategie per una migliore stratificazione e prevenzione del rischio cardiovascolare. Sono necessari studi prospettici ampi e ben disegnati in soggetti senza alterazione della RF al fine di chiarire in modo definitivo il legame tra elevate concentrazioni plasmatiche di cistatina C e il rischio di eventi cardiovascolari.

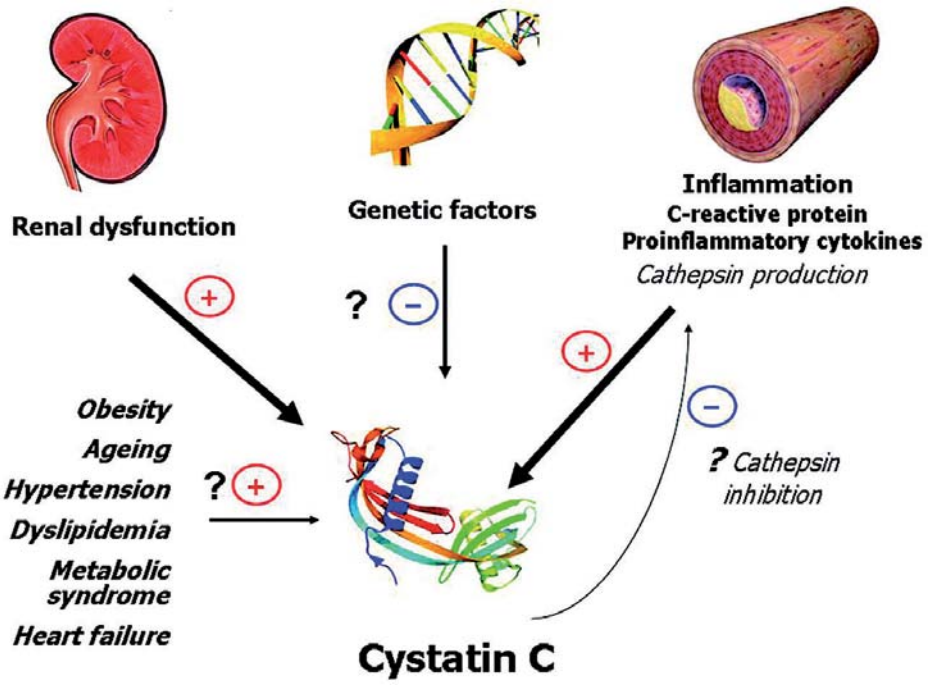


Figura 1
Possibili meccanismi che legano fra loro l'alterata funzione renale, l'infiammazione, l'aterogenesi e gli eventi cardiovascolari.

BIBLIOGRAFIA

1. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. JAMA 2007;298:2038-47.
2. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39:S1-266.
3. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Circulation 2003;108:2154-69.
4. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 2004;351:1296-305.
5. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. N Engl J Med 2004;351:1285-95.
6. Ninomiya T, Kiyohara Y, Tokuda Y, et al. Impact of kidney disease and blood pressure on the development of cardiovascular disease: an overview from the Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study. Circulation 2008;118:2694-701.
7. Hsu CY, Chertow GM, Curhan GC. Methodological issues in studying the epidemiology of mild to moderate chronic renal insufficiency. Kidney Int 2002;61:1567-76.
8. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976;16:31-41.
9. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1999;130:461-70.
10. Gonwa TA, Jennings L, Mai ML, et al. Estimation of glomerular filtration rates before and after orthotopic liver transplantation: evaluation of current equations. Liver Transpl 2004;10:301-9.
11. Lamb EJ, Webb MC, Simpson DE, et al. Estimation of glomerular filtration rate in older patients with chronic renal insufficiency: is the Modification of Diet in Renal Disease formula an improvement? J Am Geriatr Soc 2003;51:1012-7.
12. Poggio ED, Wang X, Greene T, et al. Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2005;16:459-66.
13. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. Am J Kidney Dis 2002;40:221-6.
14. Grubb A, Nyman U, Bjork J, et al Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the Modification of Diet in Renal Disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. Clin Chem 2005;51:1420-31.
15. Grubb A, Bjork J, Lindstrom V, et al. A cystatin C-based formula without anthropometric variables estimates glomerular filtration rate better than creatinine clearance using the Cockcroft-Gault formula. Scand J Clin Lab Invest 2005;65:153-62.
16. Abrahamson M, Dalboge H, Olafsson I, et al. Efficient production of native, biologically active human cystatin C by Escherichia coli. FEBS Lett 1988;236:14-8.
17. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. Kidney Int 2004;65:1416-21.
18. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. Kidney Int 2009;75:652-60.
19. Macdonald J, Marcora S, Jibani M, et al. GFR estimation using cystatin C is not independent of body composition. Am J Kidney Dis 2006;48:712-9.
20. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. Am J Kidney Dis 2008;51:395-406.
21. Vupputuri S, Fox CS, Coresh J, et al. Differential estimation of CKD using creatinine–versus cystatin C-based estimating equations by category of body mass index. Am J Kidney Dis 2009;53:993-1001.
22. Roos JF, Doust J, Tett SE, et al. 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;40:383-91.
23. Parikh NI, Hwang SJ, Yang Q, et al. Clinical correlates and heritability of cystatin C (from the Framingham Offspring Study). Am J Cardiol 2008;102:1194-8.
24. Kannel WB, Feinleib M, McNamara PM, et al. An investigation of coronary heart disease in families: the Framingham offspring study. Am J Epidemiol 1979;110:281-90.
25. Muntner P, Mann D, Winston J, et al. Serum cystatin C and increased coronary heart disease prevalence in US adults without chronic kidney disease. Am J Cardiol 2008;102:54-7.
26. Bild DE, Bluemke DA, Burke GL, et al. Multi-ethnic study of atherosclerosis: objectives and design. Am J Epidemiol 2002;156:871-81.
27. Kestenbaum B, Rudser KD, de Boer IH, et al. Differences in kidney function and incident hypertension: the multi-ethnic study of atherosclerosis. Ann Intern Med 2008;148:501-8.
28. Fried LP, Borhani NO, Enright P, et al. The Cardiovascular Health Study: design and rationale. Ann Epidemiol 1991;1:263-76.
29. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. N Engl J Med 2005;352:2049-60.
30. Sarnak MJ, Katz R, Stehman-Breen CO, et al. Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. Ann Intern Med 2005;142:497-505.
31. Shlipak MG, Katz R, Fried LF, et al. Cystatin-C and mortality in elderly persons with heart failure. J Am Coll Cardiol 2005;45:268-71.
32. O'Hare AM, Newman AB, Katz R, et al. Cystatin C and incident peripheral arterial disease events in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study. Arch Intern Med 2005;165:2666-70.
33. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. Ann Intern Med 2006;145:237-46.
34. Ix JH, Shlipak MG, Chertow GM, et al. Association of cystatin C with mortality, cardiovascular events, and incident heart failure among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. Circulation 2007;115:173-9.
35. Ix JH, Shlipak MG, Liu HH, et al. Association between renal insufficiency and inducible ischemia in patients with coronary artery disease: the Heart and Soul study. J Am Soc Nephrol 2003;14:3233-8.
36. Koenig W, Twardella D, Brenner H, et al. Plasma concentrations of cystatin C in patients with coronary heart disea-

se and risk for secondary cardiovascular events: more than simply a marker of glomerular filtration rate. Clin Chem 2005;51:321-7.
37. 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;110:2342-8.
38. Windhausen F, Hirsch A, Fischer J, et al. Cystatin C for enhancement of risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndrome patients with an increased troponin T. Clin Chem 2009;55:1118-25.
39. Keller T, Messow CM, Lubos E, et al. Cystatin C and cardiovascular mortality in patients with coronary artery disease and normal or mildly reduced kidney function: results from the AtheroGene study. Eur Heart J 2009;30:314-20.
40. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, et al. Glutathione peroxidase 1 activity and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 2003;349:1605-13.
41. Menon V, Shlipak MG, Wang X, et al. Cystatin C as a risk factor for outcomes in chronic kidney disease. Ann Intern Med 2007;147:19-27.
42. Zethelius B, Berglund L, Sundstrom J, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2008;358:2107-16.
43. Shlipak MG, Katz R, Cushman M, et al. Cystatin-C and inflammatory markers in the ambulatory elderly. Am J Med 2005;118:1416.e25-31.
44. Muntner P, Hamm LL, Kusek JW, et al. The prevalence of nontraditional risk factors for coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. Ann Intern Med 2004;140:9-17.
45. Singh D, Whooley MA, Ix JH, et al. Association of cystatin C and estimated GFR with inflammatory biomarkers: the Heart and Soul study. Nephrol Dial Transplant 2007;22:1087-92.
46. Keller C, Katz R, Cushman M, et al. Association of kidney function with inflammatory and procoagulant markers in a diverse cohort: a cross-sectional analysis from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). BMC Nephrol 2008;9:9.
47. Leung-Tack J, Tavera C, Gensac MC, et al. Modulation of phagocytosis-associated respiratory burst by human cystatin C: role of the N-terminal tetrapeptide Lys-Pro-Pro-Arg. Exp Cell Res 1990;188:16-22.
48. Sukhova GK, Shi GP, Simon DI, et al. Expression of the elastolytic cathepsins S and K in human atheroma and regulation of their production in smooth muscle cells. J Clin Invest 1998;102:576-83.
49. Liu J, Sukhova GK, Sun JS, et al. Lysosomal cysteine proteases in atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24:1359-66.
50. Shi GP, Sukhova GK, Grubb A, et al. Cystatin C deficiency in human atherosclerosis and aortic aneurysms. J Clin Invest 1999;104:1191-7.
51. Bengtsson E, To F, Hakansson K, et al. Lack of the cysteine protease inhibitor cystatin C promotes atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:2151-6.
52. Oorni K, Sneck M, Bromme D, et al. Cysteine protease cathepsin F is expressed in human atherosclerotic lesions, is secreted by cultured macrophages, and modifies low density lipoprotein particles in vitro. J Biol Chem 2004;279:34776-84.
53. Lutgens E, Lutgens SP, Faber BC, et al. Disruption of the cathepsin K gene reduces atherosclerosis progression and induces plaque fibrosis but accelerates macrophage foam cell formation. Circulation 2006;113:98-107.
54. Rodgers KJ, Watkins DJ, Miller AL, et al. Destabilizing role of cathepsin S in murine atherosclerotic plaques. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006;26:851-6.
55. Eriksson P, Deguchi H, Samnegard A, et al. Human evidence that the cystatin C gene is implicated in focal progression of coronary artery disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24:551-7.
56. Loew M, Hoffmann MM, Koenig W, et al. Genotype and plasma concentration of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:1470-4.
57. Manetti L, Pardini E, Genovesi M, et al. Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concentrations. J Endocrinol Invest 2005;28:346-9.
58. Risch L, Herklotz R, Blumberg A, et al. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients. Clin Chem 2001;47:2055-9.
59. Maurer MS, Burkhoff D, Fried LP, et al. Ventricular structure and function in hypertensive participants with heart failure and a normal ejection fraction: the Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol 2007;49:972-81.
60. Lassus J, Harjola VP, Sund R, et al. Prognostic value of cystatin C in acute heart failure in relation to other markers of renal function and NT-proBNP. Eur Heart J 2007;28:1841-7.
61. Naruse H, Ishii J, Kawai T, et al. Cystatin C in acute heart failure without advanced renal impairment. Am J Med 2009;122:566-73.