



Disponibile online all'indirizzo [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

SciVerse ScienceDirect

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/itjm](http://www.elsevier.com/locate/itjm)



ARTICOLO ORIGINALE

# Ruolo della cistatina C come biomarcatore di danno renale acuto e come predittore indipendente di eventi cardiovascolari, mortalità e outcome funzionale a lungo termine

*Role of cystatin C as a biomarker of acute kidney injury and as an independent long-term predictor of cardiovascular events, mortality and functional outcome*

Carolina Marrani, Teuta Zenzelaj, Daniela Bartoli, Francesco Corradi\*, Rinaldo Innocenti

SOD Medicina Interna (Direttore: Dr Alessandro Morettini), Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

Ricevuto il 20 maggio 2011; accettato il 13 febbraio 2012  
disponibile online il 9 giugno 2012

## KEYWORDS

Cystatin C;  
Acute kidney injury;  
Independent predictor;  
Cardiovascular events;  
Mortality.

## Summary

**Introduction:** Serum cystatin C measurements as an early biomarker of acute kidney injury (AKI) is gaining acceptance as studies confirm and define its usefulness. The aim of this study is to determine whether increase in serum cystatin C has an impact on long-term mortality, independently from the presence of the kidney injury itself.

**Materials and methods:** A retrospective study (20-month follow-up) was conducted in 173 not selected hospitalized patients. According to serum cystatin C concentrations, patients were stratified in risk classes by quartiles ( $\geq 0.55$  and  $< 1$  mg/L;  $\geq 1$  and  $< 1.17$  mg/L;  $\geq 1.17$  and  $1.57$  mg/L;  $\geq 1.57$  and  $\leq 5.29$  mg/L). We compared the association of cystatin C levels with the risk for long-term mortality, after adjustment for age, sex, race and heart failure risk factors.

**Results:** A relationship with higher serum levels of cystatin C and mortality was found in patients with and without AKI, being stronger in patients without AKI. After multivariate adjustment, the highest quartile of cystatin C ( $> 1.5$  mg/L) was associated with a lower risk for long-term mortality. The statistical analysis (Cox regression) of the independent variables as far as mortality is concerned confirmed the significance of our result (RR 3.60; IC 1.73–7.48;  $p = 0.001$ ).

\* Corrispondenza: Medicina Interna 1, Ospedale San Luca Nuovo, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, l.go Brambilla 3 - 50134 Firenze.  
E-mail: [francesco\\_corradi@virgilio.it](mailto:francesco_corradi@virgilio.it) (F. Corradi).

**Conclusions:** In summary, elevated serum cystatin C level ( $>1.5$  mg/L) was strongly and independently associated with negative clinical outcomes such as mortality and cardiovascular events, independently from the kidney injury itself. The dosage of cystatin C might play an important role in clinical practice for the assessment of cardiovascular risk stratification.

© 2012 Elsevier Srl. All rights reserved.

## Introduzione

Il danno renale acuto (Acute Kidney Injury, AKI) viene definito dallo Acute Kidney Injury Network (AKIN) come un rialzo della creatinina sierica pari ad almeno  $0,3$  mg/dL entro un intervallo temporale di 48 ore.

Sono state formulate alcune ipotesi riguardo ai meccanismi fisiopatologici in grado di spiegare la diretta proporzionalità tra piccoli incrementi degli indici di funzionalità renale e outcome negativi [1]. A seguito di questi primi, ma importanti, risultati e in parallelo col processo che ha portato alla strutturazione della classificazione RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage kidney disease), è scaturita la necessità di stabilire un cut-off diagnostico definitivo e largamente condiviso per l'insufficienza renale acuta.

Il gruppo ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative), alcuni rappresentanti della ASN (American Society of Nephrology), della ISN (International Society of Nephrology), della NKF (National Kidney Foundation) e della European Society of Intensive Care Medicine, nell'ambito di un workshop organizzato a Vicenza a tale scopo nel 2004, hanno concordato di definire ciascun declino acuto della funzionalità renale come AKI. La classificazione AKIN, basandosi sulla riduzione della velocità di filtrazione glomerulare (VFG) o del suo marcatore plasmatico indiretto, la creatinina, fornisce elementi per una diagnosi di outcome (insufficienza d'organo) piuttosto che di danno renale. Secondo questa definizione, sintesi finale della letteratura degli ultimi 15 anni, è stato osservato in vari studi che anche piccoli rialzi della creatininemia si associano a un aumento significativo della mortalità e della morbilità [2–4]. Come rilevato in alcuni studi, la cistatina C quale predittore ha dimostrato un'efficacia maggiore della creatinina sierica, ma anche della valutazione della VFG stimata in base ai valori della creatinina [4–8].

Esistono, inoltre, evidenze recenti dalle quali emerge il ruolo della cistatina C anche come potenziale marcatore di rischio cardiovascolare. In questi studi è stato evidenziato come aumenti nei livelli di cistatina C si associno a un aumentato rischio di mortalità, incidenza di malattie cardiovascolari (infarto del miocardio, ictus ischemico, scompenso cardiaco, arteriopatia periferica) e sindrome metabolica.

La cistatina C si è dimostrata un marcatore precoce e sensibile della stima della VFG, tuttavia si è ipotizzato che essa possa rivelarsi un marcatore di mortalità indipendente dalla funzione renale [9].

Lo scopo del nostro studio è valutare la sensibilità, la specificità e la predittività della cistatina C come marcatore di AKI, cercando di individuare un valore soglia da utilizzare come indice di AKI nella pratica clinica, e, secondariamente, quantificare l'incidenza e gli outcome clinici dell'AKI in una popolazione ospedaliera non selezionata.

## Materiali e metodi

### Pazienti e metodi

Lo studio si è svolto presso la Struttura Organizzativa Dipartimentale Medicina Interna 1 dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi di Firenze. Sono stati esaminati in maniera retrospettiva tutti i pazienti ricoverati dal 1° maggio 2008 al 31 ottobre 2008 per i quali era stato possibile ottenere il dosaggio della cistatina C plasmatica all'ingresso; questi stessi pazienti sono stati seguiti in un follow-up di circa 20 mesi dal primo ricovero. Per sottoporre all'analisi statistica un campione con dati indipendenti è stata considerata soltanto la prima ammissione ospedaliera.

Di ciascun paziente sono stati rilevati, mediante un apposito database, età, sesso, presenza di ipertensione arteriosa, diabete mellito di tipo 1 o 2, esposizione tabagica, dislipidemia, storia di scompenso cardiaco, coronaropatia, arteriopatia periferica, pregresso ictus e insufficienza renale cronica, identificata da valori di creatinina sierica stabilmente  $> 1,5$  mg/dL [10] (valore normale del nostro laboratorio di riferimento, corrispondente a VFG =  $45$  mL/min per  $1,73$  m<sup>2</sup> di superficie in un paziente maschio dell'età di 70 anni e del peso di  $70$  kg secondo la formula di Cockcroft-Gault e a  $49$  = mL/min per  $1,73$  m<sup>2</sup> secondo MDRD).

Il consenso informato è stato ottenuto da tutti i pazienti presi in esame.

### Misure di outcome

La prevalenza di AKI è stata stimata secondo la definizione AKIN [1], quindi è stata posta diagnosi di AKI per un rialzo della creatininemia  $\geq 0,3$  mg/dL o un flusso urinario  $< 0,5$  mL/kg per almeno 6 ore. Sono stati considerati come valore basale di creatinina sierica il valore più basso e come valore di picco quello più alto raggiunto durante la degenza. La classe AKIN è stata attribuita in base alla differenza fra questi due valori, indipendentemente dal tempo intercorso fra il loro rilievo. Per annullare l'errore dovuto ai diversi metodi di dosaggio sono stati considerati soltanto i prelievi analizzati dal laboratorio centrale della dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi.

I risultati sono stati calcolati tenendo conto del criterio temporale di insorgenza di danno renale stabilito dalla definizione AKIN (48 ore) [11]; pertanto, i prelievi di cistatina C effettuati prima di 48 ore dall'insorgenza del danno in pazienti che hanno sviluppato AKI sono stati esclusi dall'analisi statistica.

### Statistica

Le variabili continue sono espresse come media e deviazione standard. I valori sono esposti come valori assoluti o in

percentuale, a seconda dei casi. Le variabili categoriche sono espresse come numeri assoluti o percentuali e confrontate col test del  $\chi^2$ , applicato anche per variabili multiple e indipendenti, o col test esatto di Fisher per piccoli campioni, in base alla numerosità del campione. Sono stati considerati statisticamente significativi test con  $p < 0,05$ . La sopravvivenza dei pazienti è stata valutata e rappresentata graficamente con la curva di Kaplan-Meier. È stata eseguita l'analisi univariata dei risultati mediante la regressione logistica tramite il metodo di Cox per valutare l'indipendenza delle singole variabili in relazione all'end-point.

## Risultati

### Studio della popolazione

Nel nostro studio sono stati esaminati 206 pazienti, 33 dei quali sono stati esclusi dall'analisi per incompletezza dei dati o perché risultati irreperibili o scarsamente collaboranti per il follow-up. Il campione preso in considerazione è stato, quindi, di 173 pazienti. L'età media è risultata di  $75,2 \pm 13,6$  anni (mediana 79 anni). I pazienti presi in esame erano affetti da patologie plurime al momento del ricovero. La patologia più frequentemente riscontrata è risultata l'ipertensione, con una frequenza del 54,3%,

mentre l'insufficienza renale cronica interessava il 9,8% dei pazienti studiati.

### Incidenza, caratteristiche della popolazione e outcome clinici dei pazienti con danno renale acuto

Dei 173 pazienti studiati in modo retrospettivo, 53 (30,7%) presentavano AKI; di questi, 34 (64,2%) erano di sesso femminile.

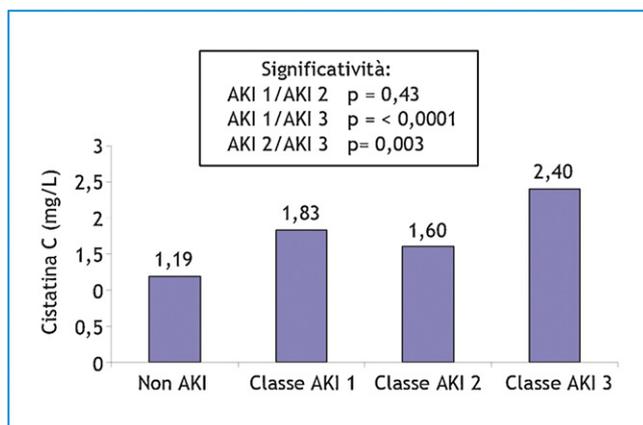
In base al grado di severità del danno renale, secondo la scala AKIN, i nostri pazienti erano così distribuiti:

- il 19,6% (N = 34; 64% dei pazienti con AKI) è risultato in Classe AKI 1;
- il 4,6% (N = 8; 15% dei pazienti AKI) nella Classe AKI 2;
- il 6,4% (N = 11; 21% dei pazienti con AKI) nella Classe AKI 3.

Le caratteristiche generali, le patologie associate e la mortalità dei pazienti con e senza AKI sono riportate nella [tabella 1](#). Come si può notare, la mortalità della popolazione affetta da AKI è risultata significativamente maggiore rispetto ai pazienti non AKI (7,5% vs 0,8%;  $p < 0,01$ ), come anche l'incidenza di insufficienza renale cronica nel gruppo dei pazienti con AKI rispetto agli altri (22,6% vs 4,2%;  $p < 0,0002$ ). Sono risultati significativi, inoltre, l'età, lo scompenso cardiaco (15,1% vs 4,2%;  $p < 0,01$ ), la sepsi

**Tabella 1** Confronto tra pazienti AKI e non AKI.

Caratteristiche dei pazienti	AKI N = 53		Non AKI N = 120		p
	N	%	N	%	
Età media (anni $\pm$ deviazione standard)	79,7 $\pm$ 9,9		7,61 $\pm$ 15,72		< 0,0001
Sesso (F)	34	64,2	61	50,8	0,17
Diabete mellito	15	28,3	29	24,2	0,51
Ipertensione	32	60,4	62	51,7	0,28
Insufficienza renale cronica	12	22,6	5	4,2	0,0002
Coronaropatia stabile	7	13,2	11	9,2	0,42
Coronaropatia instabile	4	7,5	21	17,5	0,08
Scompenso cardiaco	8	15,1	5	4,2	0,01
Aritmia	8	15,1	11	9,2	0,25
Arteriopatia obliterante polidistrettuale	7	13,2	8	6,7	0,15
Embolia polmonare	0	0,0	5	4,2	0,45
Infezione/polmonite	5	9,4	14	11,7	0,66
Sepsi	5	9,4	2	1,7	0,01
Malattie neurologiche	16	30,2	29	24,2	0,40
Neoplasia	10	18,9	20	16,7	0,72
Trauma	1	1,9	3	2,5	0,80
Malattie gastrointestinali	6	11,3	11	9,2	0,66
Anemia	26	49,1	38	31,7	0,03
Altre patologie	14	26,4	32	26,7	0,97
Decessi	4	7,5	1	0,8	0,01



**Figura 1** Valori medi di cistatina C nei gruppi non AKI, AKI 1, AKI 2 e AKI 3.

(9,4% vs 1,7%;  $p < 0,01$ ) e in misura minore l'anemia (49,1% vs 31,7%;  $p < 0,03$ ).

### Correlazione tra cistatina C e danno renale acuto

Confrontando i livelli medi di cistatina C per ciascuna sottocategoria dei gruppi AKI con i pazienti non AKI, si può osservare come differiscano i singoli valori da un gruppo all'altro (fig. 1).

I valori medi di cistatina C nelle varie classi AKIN sono risultati pari a 1,83 mg/L nei pazienti in Classe AKI 1, 1,60 mg/L nella Classe AKI 2 e 2,40 mg/L nella Classe AKI 3. Le differenze tra le varie classi risultano altamente significative, a esclusione di quella tra AKI 1 e AKI 2. La mancanza di significatività può essere dovuta al numero esiguo dei pazienti in Classe AKI 2 con prelievo di cistatina C ( $N = 8$  pazienti). Il rialzo in percentuale dei valori medi della cistatina C nei pazienti AKI rispetto ai non AKI era del 74% per la Classe AKI 1, del 55% per la Classe AKI 2 e del 18,5% per la Classe AKI 3.

### Caratteristiche della popolazione in base ai quartili di cistatina C

Al fine di caratterizzare meglio il potere predittivo della cistatina C, indipendentemente dal danno renale, la nostra popolazione è stata ulteriormente suddivisa in quartili calcolati in base ai valori di cistatinemia.

In tabella 2 si può osservare come i pazienti, all'interno dei singoli quartili di cistatina, differiscano significativamente per dislipidemia ( $p < 0,002$ ), scompenso cardiaco ( $p < 0,01$ ), AKI ( $p < 0,001$ ) e insufficienza renale cronica ( $p < 0,001$ ) intesi come fattori di rischio al momento del ricovero. Non sono invece risultati significativi la coronaropatia ( $p = 0,5$ ), il diabete ( $p = 0,4$ ), l'ipertensione ( $p = 0,3$ ) e l'arteriopatia obliterante polidistrettuale ( $p = 0,22$ ). I vari gruppi differivano anche per i valori di creatinina basale ( $p < 0,001$ ) e cistatina C sierica ( $p < 0,001$ ).

Per l'analisi statistica delle variabili indipendenti in relazione alla mortalità è stato utilizzato il metodo della regressione di Cox. Il quartile di cistatina C più elevato, corrispondente al valore  $> 1,5$  mg/dL (RR 3,60; IC 1,73-7,48;  $p = 0,001$ ), nel nostro campione si è rivelato un predittore indipendente sia di mortalità per tutte le cause sia di mortalità per eventi cardiovascolari. Si visto, invece, come la

mortalità differisse tra il gruppo AKI e quello non AKI in modo meno significativo ( $p < 0,01$ ).

È stato riscontrato, inoltre, che durante il follow-up l'incidenza di scompenso cardiaco ( $p < 0,01$ ), la riospedalizzazione ( $p < 0,001$ ) e la mortalità ( $p < 0,001$ ) sono risultate significativamente maggiori nei pazienti con più elevati valori di cistatina C, mentre non è risultata significativa l'incidenza della cardiopatia ischemica ( $p = 0,4$ ).

Per analizzare i dati relativi alla sopravvivenza nel corso del follow-up, è stato utilizzato il metodo di Kaplan-Meier e, come si evince dalla figura 2, il danno renale si rivela un fattore di rischio significativo per mortalità ( $p = 0,01$ ). Nei primi 6 mesi di follow-up la sopravvivenza dei pazienti con cistatina C  $> 1,5$  mg/L e danno renale è sostanzialmente corrispondente ma, dopo 6 mesi di follow-up, valori ematici elevati di cistatina C, indipendenti dal danno renale, correlano con una prognosi peggiore rispetto ai pazienti con AKI. La sopravvivenza nella popolazione campione a 20 mesi di follow-up si mantiene più elevata.

In relazione al valore di cut-off, la prognosi a lungo termine (20 mesi) si è mostrata differente tra i pazienti che presentavano valori di cistatina  $> 1,5$  mg/L e pazienti che presentavano una cistatinemia inferiore a tale valore soglia (fig. 3).

Tramite la regressione logistica, il decesso è stato rapportato a variabili quali età avanzata, ipertensione, diabete, coronaropatia instabile, neoplasie, cistatina C  $> 1,5$  mg/L, scompenso cardiaco. All'analisi multivariata sono risultati predittivi di mortalità l'età (RR 3,28; IC 1,292-8,372;  $p = 0,024$ ), livelli di cistatina C superiori al valore di riferimento (RR 3,60; IC 1,73-7,48;  $p = 0,001$ ) e le neoplasie (RR 3,76; IC 1,65-8,56;  $p = 0,003$ ) dopo la correzione per scompenso cardiaco, insufficienza renale cronica e danno renale.

## Discussione

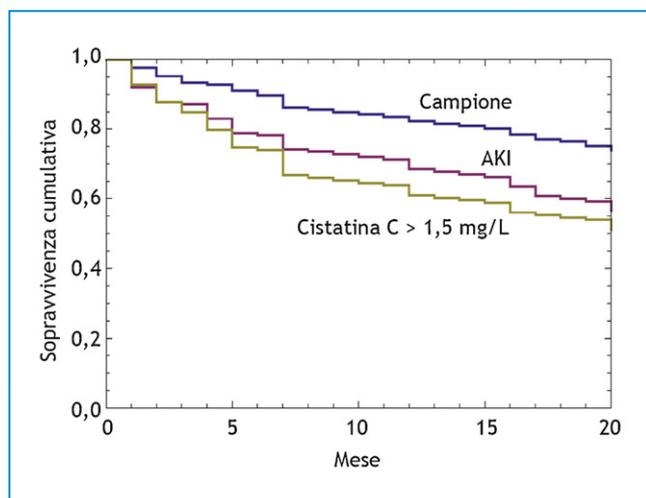
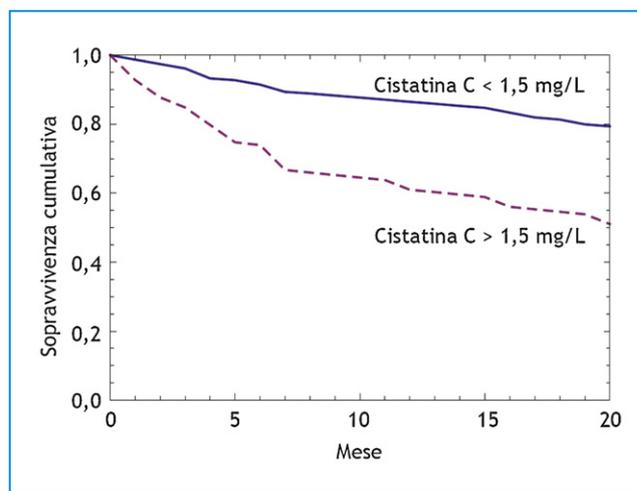
Il presente studio, seppur preliminare, permette di trarre alcune considerazioni.

Il dato sicuramente più interessante è che la cistatina C è un fattore predittivo indipendente di mortalità, come emerge dai più recenti dati di letteratura. Gli studi condotti su ampie casistiche di popolazione ospedaliera non selezionata rilevano un'elevata incidenza di AKI e mostrano come questo, quando presente, corredi con un aumento della mortalità ospedaliera, della degenza media e della probabilità di riospedalizzazione a breve termine [3,12].

Il cut-off della cistatina C (1,5 mg/L) è stato scelto sulla base di uno studio preliminare condotto su un'ampia casistica di pazienti presso la Struttura Organizzativa Dipartimentale Medicina Interna 1 dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi di Firenze nel 2008, volto a valutare la potenza della cistatina come marcatore di insufficienza renale acuta. In tale occasione, un valore di cistatina C  $\geq 1,5$  mg/L correlava con la presenza di AKI e nello stesso studio i pazienti con AKI presentavano una maggiore mortalità intraospedaliera. Tuttavia, nel presente studio, il danno renale acuto riscontrato durante il ricovero non ha presentato la medesima forza predittiva della cistatina C. È interessante osservare che tale dato, dovuto in parte all'esiguità del campione analizzato, trova analogie in letteratura [8] e sembra rafforzare l'ipotesi

**Tabella 2** Caratteristiche della popolazione suddivisa in quartili in base ai valori di cistatina C sierica al momento del ricovero.

Quartili	I	II	III	IV	p
Soggetti	40	45	44	44	
Sesso (F)	20	24	22	17	0,5
Sesso (M)	20	21	22	27	0,4
Fumo	8	9	15	11	0,3
Diabete	10	9	10	15	0,4
Ipertensione	19	25	22	28	0,3
Dislipidemia	7	11	1	9	< 0,002
Coronaropatia stabile	5	5	9	9	0,5
Coronaropatia instabile	2	1	2	4	0,5
Arteriopatia obliterante polidistrettuale	3	1	5		0,22
Scopenso cardiaco	2	1	4	9	< 0,01
Pregresso ictus	5	12	6	6	0,2
Broncopneumopatia cronica ostruttiva	1	2	5	3	0,37
AKI	6	7	10	30	< 0,001
Insufficienza renale cronica	1	0	1	15	< 0,001
Decessi intraospedalieri	1	1	1	2	0,8
Decessi al follow-up	3	8	10	19	< 0,001
Decessi totali	4	9	11	21	< 0,001
Angina, infarto miocardico acuto, ictus al follow-up	8	11	8	14	0,4
Arteriopatia obliterante polidistrettuale al follow-up	7	6	8	8	0,9
Coronaropatia al follow-up	2	6	6	8	0,3
Scopenso cardiaco al follow-up	8	8	14	20	< 0,01
Eventi cardiovascolari totali al follow-up	11	16	18	19	0,4
Morbilità cardiovascolare al follow-up	9	7	15	11	0,2
Riospedalizzazione	9	16	18	31	< 0,001
Creatinina basale	0,72 (DS 0,20)	1,11 (DS 2,18)	0,94 (DS 0,23)	1,88 (DS 1,77)	< 0,001
Cistatina C	0,85 (DS 1,26)	1,05 (DS 0,05)	1,33 (DS 0,11)	2,76 (DS 0,76)	< 0,001

**Figura 2** Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza cumulativa: confronto fra valori di cistatina C > 1,5 mg/L, presenza di danno renale e campione generale.**Figura 3** Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza cumulativa in pazienti con valori di cistatina C < 1,5 mg/L e > 1,5 mg/L.

del maggior valore predittivo indipendente di elevati valori sierici di cistatina C.

I risultati del nostro studio, pur condotto su una popolazione numericamente inferiore, confermano sostanzialmente i dati di letteratura riguardo alla capacità della cistatina C di essere predittore indipendente di mortalità a lungo termine (RR 3,44; IC 1,21-9,81;  $p = 0,021$ ), mentre ciò non è risultato per il danno renale acuto, sicuramente in relazione all'esiguità del campione.

In relazione ai valori di cistatinemia, dai nostri dati emerge che la mortalità per tutte le cause differiva in modo altamente significativo tra un quartile e l'altro ( $p < 0,0001$ ) e anche questi dati rispecchiano quelli della letteratura [5].

In numerose recenti pubblicazioni la cistatina C sembra significativamente associata anche a varie comorbilità; per esempio Ix et al. [6], dopo la suddivisione dei pazienti in quartili di cistatinemia, hanno mostrato come elevate concentrazioni di cistatina C presentassero un rischio aumentato di insorgenza di scompenso cardiaco durante il follow-up, mentre non vi era differenza di incidenza tra i pazienti con e senza disfunzione renale o microalbuminuria [6].

Altri studi confermano tale correlazione [13] e il nostro studio, pertanto, correla con i dati di letteratura in quanto anche nella nostra casistica, la cistatina è risultata altamente significativa come fattore di rischio indipendente per scompenso (RR 2,48; IC 1,22-5,07;  $p < 0,01$ ). Inoltre in diversi scenari clinici è emerso che i soggetti che rientravano nel quartile più alto di cistatina risultavano maggiormente a rischio di patologie cardiovascolari, in particolare infarto miocardico acuto, angina e ictus, e tale correlazione si è mantenuta significativa anche dopo aggiustamento per età, sesso, razza e principali fattori di rischio cardiovascolari [14,15].

Shlipak et al. [5] hanno dimostrato, in proposito, come i pazienti appartenenti al quartile più alto di cistatina C ( $> 1,30$  mg/L) presentassero un'incidenza maggiore di ischemia inducibile, rispetto a quelli appartenenti al quartile più basso (cistatina C  $< 0,92$  mg/L).

Infine, esistono dati a favore della correlazione tra elevati livelli di cistatina C e ipertensione arteriosa [16].

Lo studio di Koenig et al. [8] suggerisce che la cistatina C possa essere più di un semplice marcatore di disfunzione renale. I soggetti con valori di cistatina C più elevati risultavano avere un rischio raddoppiato di eventi cardiovascolari. L'aggiustamento secondo i valori di clearance della creatinina stimata non modificava questi risultati.

È possibile, quindi, formulare alcune ipotesi sul ruolo eziopatogenetico della cistatina C. Innanzitutto, elevati valori di cistatina C possono riflettere la durata e la gravità di altri fattori di rischio stabiliti; per esempio, persone con una lunga storia di ipertensione incontrollata possono presentare ridotta funzione renale e maggiore suscettibilità agli eventi cardiovascolari [17]. In secondo luogo, la stessa riduzione della funzione renale può essere un fattore di rischio per eventi cardiovascolari. In terzo luogo, elevati livelli di cistatina C possono influenzare direttamente il processo di rimodellamento della parete vascolare; alcuni studi hanno suggerito che, anziché i livelli circolanti, sia lo squilibrio tra proteasi e inibitori a determinare i loro effetti sul sistema cardiovascolare [18] agendo sull'equilibrio proteolitico/antiproteolitico in quanto le cistatin-proteasi

elastolitiche e i loro inibitori, fra i quali vi è la cistatina C, sono coinvolte nella patogenesi dell'aterosclerosi [19,20]. È da considerare anche l'eventualità che la stessa cistatina C possa avere effetti tossici diretti che contribuiscono alla sua associazione con il rischio di ictus e di altri eventi cardiovascolari [21]. Infine, elevate concentrazioni di cistatina C sono state correlate anche con uno stato ipermetabolico [22].

Sono necessari, pertanto, ulteriori studi per comprendere il vero significato dell'incremento della cistatina C in questi vari scenari clinici. In particolare, a nostro avviso, studi che analizzino il ruolo prognostico della cistatina C in pazienti che non presentino danno renale.

## Conclusioni

In accordo con i risultati degli studi finora condotti, il nostro studio conferma come la cistatina C, un biomcatore sensibile e precoce di danno renale acuto, sia anche un forte fattore predittivo di mortalità a lungo termine. Inoltre, nel nostro studio, aumentati valori di cistatinemia correlano con un aumentato rischio cardiovascolare indipendentemente del danno renale stesso. Se tali risultati saranno confermati anche in futuro, il dosaggio della cistatinemia avrà un ruolo importante nella pratica clinica per la stratificazione del rischio cardiovascolare.

## Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non aver nessun conflitto di interessi.

## Bibliografia

- [1] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11(2):R31.
- [2] Levy MM, Macias WL, Vincent JL, Russell JA, Silva E, Trzaskoma B, et al. Early changes in organ function predict eventual survival in severe sepsis. *Crit Care Med* 2005; 33(10):2194–201.
- [3] Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(11):3365–70.
- [4] Zethelius B, Berglund L, Sundström J, Ingelsson E, Basu S, Larsson A, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2008;358(20):2107–16.
- [5] Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005;352(20):2049–60.
- [6] Ix JH, Shlipak MG, Chertow GM, Whooley MA. 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(2):173–9.
- [7] Deo R, Fyr CL, Fried LF, Newman AB, Harris TB, Angleman S, et al. Kidney dysfunction and fatal cardiovascular disease—an association independent of atherosclerotic events: results from the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) study. *Am Heart J* 2008;155(1):62–8.

- [8] Koenig W, Twardella D, Brenner H, Rothenbacher D. Plasma concentrations of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events: more than simply a marker of glomerular filtration rate. *Clin Chem* 2005;51(2):321–7.
- [9] Stevens LA, Levey AS. Chronic kidney disease in the elderly-how to assess risk. *N Engl J Med* 2005;352(20):2122–4.
- [10] Singri N, Ahya SN, Levin ML. Acute renal failure. *JAMA* 2003;289(6):747–51.
- [11] Herget-Rosenthal S, Pietruck F, Volbracht L, Philipp T, Kribben A. Serum cystatin C—A superior marker of rapidly reduced glomerular filtration after uninephrectomy in kidney donors compared to creatinine. *Clin Nephrol* 2005;64(1):41–6.
- [12] Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al., Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294(7):813–8.
- [13] Sarnak MJ, Katz R, Stehman-Breen CO, Fried LF, Jenny NS, Psaty BM, et al., Cardiovascular Health Study. Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. *Ann Intern Med* 2005;142(7):497–505.
- [14] Muntner P, Mann D, Winston J, Bansilal S, Farkouh ME. Serum cystatin C and increased coronary heart disease prevalence in US adults without chronic kidney disease. *Am J Cardiol* 2008;102(1):54–7.
- [15] Arimoto T, Takeishi Y, Niizeki T, Takabatake N, Okuyama H, Fukui A, et al. Cystatin C, a novel measure of renal function, is an independent predictor of cardiac events in patients with heart failure. *J Card Fail*;11(8):595–601.
- [16] Kestenbaum B, Rudser KD, de Boer IH, Peralta CA, Fried LF, Shlipak MG, et al. Differences in kidney function and incident hypertension: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ann Intern Med* 2008;148(7):501–8.
- [17] Rodgers KJ, Watkins DJ, Miller AL, Chan PY, Karanam S, Brissette WH, et al. Destabilizing role of cathepsin S in murine atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26(4):851–6.
- [18] Shi GP, Sukhova GK, Grubb A, Ducharme A, Rhode LH, Lee RT, et al. Cystatin C deficiency in human atherosclerosis and aortic aneurysms. *J Clin Invest* 1999;104(9):1191–7.
- [19] Loew M, Hoffmann MM, Koenig W, Brenner H, Rothenbacher D. 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(7):1470–4.
- [20] Liu J, Sukhova GK, Sun JS, Xu WH, Libby P, Shi GP. Lysosomal cysteine proteases in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(8):1359–66.
- [21] Manetti L, Pardini E, Genovesi M, Campomori A, Grasso L, Morselli LL, et al. Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concentrations. *J Endocrinol Invest* 2005;28(4):346–9.
- [22] Risch L, Herklotz R, Blumberg A, Huber AR. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients. *Clin Chem* 2001;47(11):2055–9.