

UTILIDAD DE LAS ECUACIONES BASADAS EN LA CONCENTRACION SERICA DE CISTATINA C EN EL ESTUDIO DE LA FUNCION RENAL

CARLOS CHIURCHIU¹, NILDA GARCES², GABRIELA GARAY², ROSMARIE HOLTZ², WALTER DOUTHAT¹, JAVIER de ARTEAGA¹, RAUL CAPRA², PABLO U. MASSARI¹

¹Servicio de Nefrología; ²Laboratorio de Química Clínica, Hospital Privado Centro Médico de Córdoba, Córdoba, Argentina

Resumen La creatinina sérica es un marcador poco sensible para identificar reducciones leves del índice de filtración glomerular (IFG); por ello resulta de gran importancia clínica disponer de métodos alternativos para estimar la función renal. Con este objetivo estudiamos la función renal de 41 pacientes –grupo completo y divididos según la creatinina sérica (≤ 1.2 mg/dl o mayores)– usando el *clearance* de creatinina modificado con cimetidina (Clcr) como aproximación al IFG, las ecuaciones de Larsson y Hoek que incluyen el uso de cistatina C sérica y las tradicionales fórmulas de Cockcroft-Gault y MDRD abreviada. En el grupo completo de pacientes y especialmente en aquellos con creatinina sérica ≤ 1.2 mg/dl –con reducción de la función renal: Clcr: 62.01 ± 17.33 ml/min/1.73 m²–, las ecuaciones de Larsson y Hoek mostraron mejores correlaciones y menores diferencias promedio respecto a las fórmulas basadas en la creatinina sérica. La ecuación MDRD abreviada mostró buen rendimiento sólo en el grupo con evidente alteración de la función renal (creatinina sérica > 1.2 mg/dl). Concluimos que en pacientes con diferentes estadios de función renal, las fórmulas que emplean la cistatina C sérica detectan la reducción del IFG más precozmente respecto a aquellas basadas en la creatinina sérica.

Palabras clave: cistatina C, cimetidina, función renal, ecuación MDRD, ecuación de Larsson, ecuación de Hoek

Abstract *Usefulness of equations based on serum cystatin C concentration in the study of renal function.*

Serum creatinine is an insensitive marker to identify early changes in glomerular filtration rate (GFR), for this reason alternative methods to estimate renal function result of great clinical importance. Forty-one patients were studied using creatinine clearance modified with cimetidine (Clcr) as surrogate of GFR, cystatin C-based equations (i.e. Larsson and Hoek formulas), Cockcroft-Gault and MDRD abbreviated equations. In the whole group, as well as in those patients with serum creatinine ≤ 1.2 mg/dl –but reduced renal function: Clcr 62.01 ± 17.33 ml/min/1.73 m²–, Larsson and Hoek equations showed higher correlations and lower bias than creatinine-based formulas. Abbreviated MDRD equation showed good performance just in those patients with evident alteration of renal function (serum creatinine > 1.2 mg/dl). We concluded that in patients with different stages of renal function, cystatin C-based equations detect reduction of renal function earlier than the serum creatinine-based formulas.

Key words: C cystatin, cimetidine, renal function, MDRD equation, Larsson equation, Hoek equation

La prevalencia de insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) en Argentina alcanza actualmente los 603 pacientes por millón de habitantes con un sostenido aumento en la última década¹. Los programas de prevención, detección precoz y tratamiento de las enfermedades renales requieren de una evaluación precisa de la función renal (FR) ya que una reducción de la misma, incluso de entidad modesta, confiere al paciente un riesgo elevado para desarrollar IRCT y enfermedad cardiovascular asociada^{2, 3}.

El *clearance* de inulina es el método ideal para medir índice de filtración glomerular (IFG) pero resulta inapropiado para la práctica clínica ya que es muy laborioso y costoso⁴. Numerosos centros utilizan métodos radioiso-

tópicos o el *clearance* plasmático del iohexol como alternativa. Este último evita la recolección de orina, ofreciendo una correlación excelente con el *clearance* de inulina⁵. No obstante estas ventajas, esta metodología continúa siendo poco aplicable y costosa para nuestro medio.

El método más difundido en la práctica clínica para la estimación de la FR se basa en el uso de ecuaciones que incluyen características demográficas, datos clínicos y bioquímicos del paciente. Entre ellas, las más utilizadas son las propuestas por Cockcroft y Gault⁶ y la MDRD (desarrollada a partir del estudio *Modification of Diet in Renal Disease*)⁷. Ambas se basan en, y por ende son influenciadas por la creatinina sérica, que presenta limitaciones bien conocidas tales como su dependencia de la masa muscular, sexo, raza y edad del paciente, además de su baja sensibilidad para detectar cambios leves a moderados en la FR^{8, 9, 10}.

El problema que condiciona significativamente la sensibilidad del *clearance* de creatinina (Clcr) está representado por el manejo tubular de la misma ante la pre-

sencia de insuficiencia renal¹¹. En esta condición, la secreción tubular aumenta sensiblemente ocasionando una sobreestimación de la FR. Dicho evento puede ser significativamente reducido con el uso de agentes capaces de interferir con dicho proceso de secreción, tales como la cimetidina^{12, 13}.

En los últimos años, se propuso para la estimación de la FR la determinación sérica de proteínas de bajo peso molecular, tales como la cistatina C. Este marcador de FR sería superior a la creatinina ya que no posee ninguna de las limitaciones antes mencionadas^{14, 15}. El desarrollo reciente de ecuaciones que incluyen la cistatina C permite utilizarla para la estimación del IFG en población pediátrica¹⁶, con trasplante renal¹⁷ y con alteración de la función renal^{18, 19}.

El objetivo del presente estudio fue comparar en un grupo de pacientes con distintos estadios de función renal, ecuaciones que emplean la creatinina y cistatina C séricas para la estimación del IFG.

Materiales y métodos

Se estudiaron 41 pacientes en régimen ambulatorio. El estudio fue aprobado por el comité ético institucional y todos los pacientes aceptaron participar dando su consentimiento informado.

Los pacientes se encontraban clínicamente estables, sin evidencia ecográfica de uropatía obstructiva. El protocolo de estudio consistió en la determinación basal del Clcr en 2 horas, previo un período de 12 horas de ayuno con suspensión de la totalidad de la medicación crónica y abundante hidratación oral. Durante la realización del estudio los pacientes permanecieron en reposo, manteniendo la hidratación oral para obtener una diuresis mínima de 100 ml/hora y en ayuno para sólidos. Al finalizar el mismo, se obtuvo una muestra de sangre para la determinación de creatinina y cistatina C sérica. Se procedió a la recolección de la totalidad de la orina producida en dicho período, se midió el volumen y se determinó la creatininuria.

Al concluir el primer *clearance*, se administró cimetidina (5 mg/kg) en forma de bolo endovenoso, aguardándose un período de 30 minutos; pasado este lapso se realizó un segundo Clcr modificado con cimetidina (Clcr_c) bajo las mismas condiciones del basal^{20, 21}.

Se calculó el Clcr basal y postcimetidina según: $O \times V / P$ O: creatinina en orina (mg/dl), V: volumen de orina (ml/min), P: creatinina en plasma (mg/dl)

Se estimó la FR con las siguientes ecuaciones:

1. Ecuación de Cockcroft-Gault:⁶

$$= (140 - \text{edad}) \times \text{peso corporal} \div 72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)} \times 0.85 \text{ para sexo femenino}$$
2. Ecuación MDRD abreviada:⁷

$$= 186 \times (\text{creatinina sérica})^{-1.154} \times (\text{edad})^{-0.203}$$

(x 0.742 para sexo femenino, x 1.212 para etnia negra)
3. Ecuación de Larsson:¹⁹

$$= 77.24 \times (\text{cistatina C})^{-1.2623}$$
4. Ecuación de Hoek:¹⁸

$$= (-4.32) + (80.35 \times 1/\text{cistatina C})$$

En todas las fórmulas la edad fue expresada en años, el peso corporal en kg y todos los datos fueron corregidos por 1.73 m² de superficie corporal.

Los resultados fueron expresados como media ± desvío estándar (DE), las diferencias entre medias se analizaron mediante el test-t, considerándose significativos valores de p < 0.05.

Las correlaciones para asociaciones entre variables fueron realizadas según coeficiente de Pearson. Las comparaciones entre Clcr_c y las distintas ecuaciones fueron realizadas con el análisis de Bland-Altman.

Las determinaciones de cistatina C fueron realizadas por inmunoturbidimetría automatizada (Dako), en autoanalizador Hitachi 911. Las determinaciones de creatinina sérica y urinaria fueron realizadas con el método colorimétrico de Jaffé (Roche) en autoanalizador Hitachi 911.

Resultados

Las características basales y los antecedentes clínicos de la población estudiada son presentados en las Tablas 1 y 2.

La reducción del Clcr evidenciado luego de la inhibición de la secreción tubular con el uso de cimetidina alcanzó aproximadamente el 25%. Este efecto se mantuvo aun cuando los pacientes fueron divididos según la creatinina sérica en aquellos con valores ≤ 1.2 mg/dl o mayores (Fig. 1).

La Tabla 3 muestra los valores de FR de los dos grupos según los diferentes métodos de estimación usados. En el grupo de pacientes con creatinina sérica normal (≤ 1.2 mg/dl) las ecuaciones basadas en la cistatina

TABLA 1.- Características de la población estudiada

Número	41
Edad (años)	48.3 ± 15.8
Sexo Femenino (n)	12
Superficie corporal (m ²)	1.87 ± 0.2
Altura (cm)	170.9 ± 8.9
Peso corporal (kg)	79.9 ± 18.3
Creatinina sérica (mg/dl)	1.45 ± 0.9
Cistatina C sérica (mg/dl)	1.73 ± 0.9
Clearance de creatinina (ml/min/1.73 m ²)	69.95 ± 28.1
Clearance de creatinina con cimetidina (ml/min/1.73 m ²)	52.09 ± 19.6

Resultados expresados como media ± DE

TABLA 2.- Indicación para el estudio del filtrado glomerular

	Nº de sujetos	%
Glomerulonefritis	10	24.3
Diabetes mellitus tipo 2	8	19.5
Seguimiento post-trasplante renal	6	14.6
Hipertensión arterial	6	14.6
Evaluación donante renal	5	12.1
Nefritis intersticial	5	12.1
LES	1	2.4

LES: Lupus eritematoso sistémico

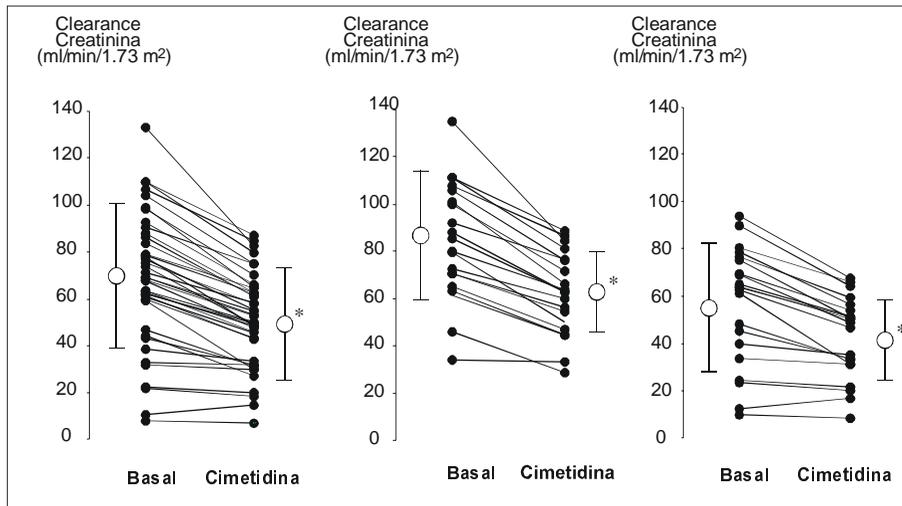


Fig. 1.— *Clearance* de creatinina modificado con cimetidina (Cl_{cr}) en el grupo completo de pacientes (panel izquierdo), en pacientes con creatinina sérica ≤ 1.2 mg/dl (panel central) y > 1.2 mg/dl (panel derecho). Adyacentes a los valores individuales (círculos llenos), se representan las medias (círculos vacíos) \pm DE. * $p < 0.05$ versus basal.

TABLA 3.— Características de los pacientes estudiados según la creatinina sérica

	Pacientes con creatinina sérica ≤ 1.2 mg/dl	Pacientes con creatinina sérica > 1.2 mg/dl
Número	20	21
Creatinina sérica (mg/dl)	1.01 \pm 0.12	1.86 \pm 1.13
Cistatina C sérica (mg/dl)	1.34 \pm 0.33	2.13 \pm 1.07
<i>Clearance</i> de creatinina (ml/min)	84.10 \pm 24.5	56.47 \pm 24.78
<i>Clearance</i> de creatinina con cimetidina (ml/min)	62.01 \pm 17.33	42.65 \pm 17.21
Ecuación de Cockcroft-Gault (ml/min)	89.75 \pm 23.68	59.96 \pm 23.68
Ecuación MDRD abreviada (ml/min)	78.62 \pm 16.96	59.63 \pm 23.68
Ecuación de Larsson (ml/min)	55.96 \pm 18.71	34.63 \pm 17.04
Ecuación de Hoek (ml/min)	59.54 \pm 16.18	40.56 \pm 17.04

Resultados expresados como media \pm DE
Clearances ajustados según 1.73 m²

C sérica mostraron valores estimados del IFG claramente anormales (< 60 ml/min/1.73 m²).

Las correlaciones entre Cl_{cr} con las ecuaciones basadas en la cistatina C sérica fueron altamente significativas (Tabla 4). En el grupo completo como en aquellos pacientes con creatinina sérica ≤ 1.2 mg/dl, los mayores coeficientes de correlación (r) y las menores diferencias

promedio se obtuvieron con las ecuaciones de Larsson y Hoek (Tabla 4 y Figs. 2, 3, 4, 5). En aquellos pacientes con evidente alteración de la función renal (creatinina sérica > 1.2 mg/dl), la ecuación MDRD abreviada, al igual que las fórmulas basadas en la cistatina C, presentaron rendimientos similares (Tabla 4 y Fig. 5).

Discusión

El objetivo del presente estudio no consistió en validar el Cl_{cr} como "patrón oro" para medir el IFG. Este método es un sustituto útil para mejorar la sensibilidad del *clearance* de creatinina convencional ante cambios sutiles en la función renal, interfiriendo con el proceso de secreción tubular proximal de creatinina, compitiendo con el transportador de cationes y reduciendo la secreción de la misma hacia la luz tubular²². La literatura muestra excelentes rendimientos del *clearance* de creatinina con el uso de cimetidina vía oral, comparado con inulina, iothalamato y métodos radioisotópicos^{23, 24, 25}. Nuestro protocolo de estudio propuesto en los años 80, es más laborioso en cuanto se basa en la administración endovenosa de cimetidina y requiere alta precisión en la metodología (recolección urinaria de 2 horas)^{20, 21}. Su utilidad se basa en la alta inhibición de la secreción de creatinina observada luego de 30 minutos de la administración de cimetidina con una duración aproximada de la misma cercana a las 2 horas. El procedimiento ha sido usado en pacientes con FR normal y reducida, con buen rendimiento al confrontarse con inulina e iothalamato. No obstante, la inhibición lograda sobre el proceso de secreción no es completa, por lo que seguramente el método aún sobrestima el verdadero IFG,

TABLA 4.– Correlaciones y diferencias entre las ecuaciones estudiadas y el clearance de creatinina modificado con cimetidina

	Grupo completo		Grupo creatinina sérica ≤ 1.2 mg/dl		Grupo creatinina sérica > 1.2 mg/dl	
	Correlación	Diferencia promedio	Correlación	Diferencia promedio	Correlación	Diferencia promedio
	(p)	(IC 95%)	(p)	(IC 95%)	(p)	(IC 95%)
Cockcroft-Gault	0.81 (<0.001)	22.4 (-9.4-54.2)	0.62 (<0.006)	27.7 (-8.7-64.2)	0.87 (<0.001)	17.3 (-6.0-40.6)
MDRD abreviada	0.84 (<0.001)	11.3 (-12.9-35.6)	0.63 (< 0.005)	16.6 (-12.2-45.4)	0.93 (<0.001)	6.2 (-7.1-19.6)
Larsson	0.85 (<0.001)	- 7.0 (-32.4-18.3)	0.75 (<0.001)	- 6.0 (-35.0 -22.9)	0.85 (<0.001)	- 8.0 (-29.8-13.8)
Hoek	0.86 (<0.001)	- 2.2 (-22.0-17.5)	0.76 (<0.001)	-2.4 (-25.0-20.0)	0.86 (<0.001)	- 2.0 (-19.4 -15.2)

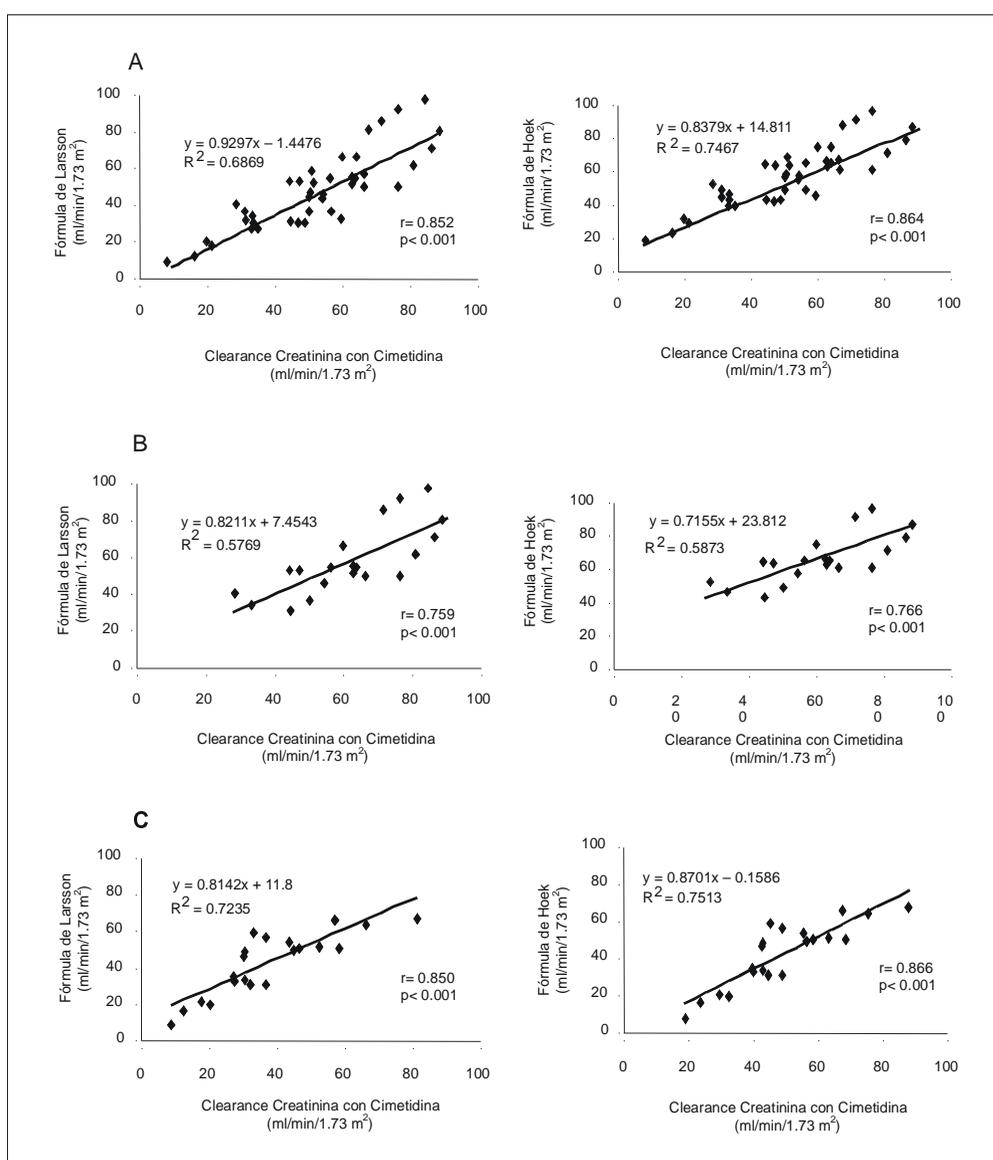


Fig. 2.– Correlaciones entre el clearance de creatinina modificado con cimetidina (Clcr) y las ecuaciones de Larsson y Hoek en el grupo completo de pacientes (A), en pacientes con creatinina sérica ≤ 1.2 mg/dl (B) y > 1.2 mg/dl (C).

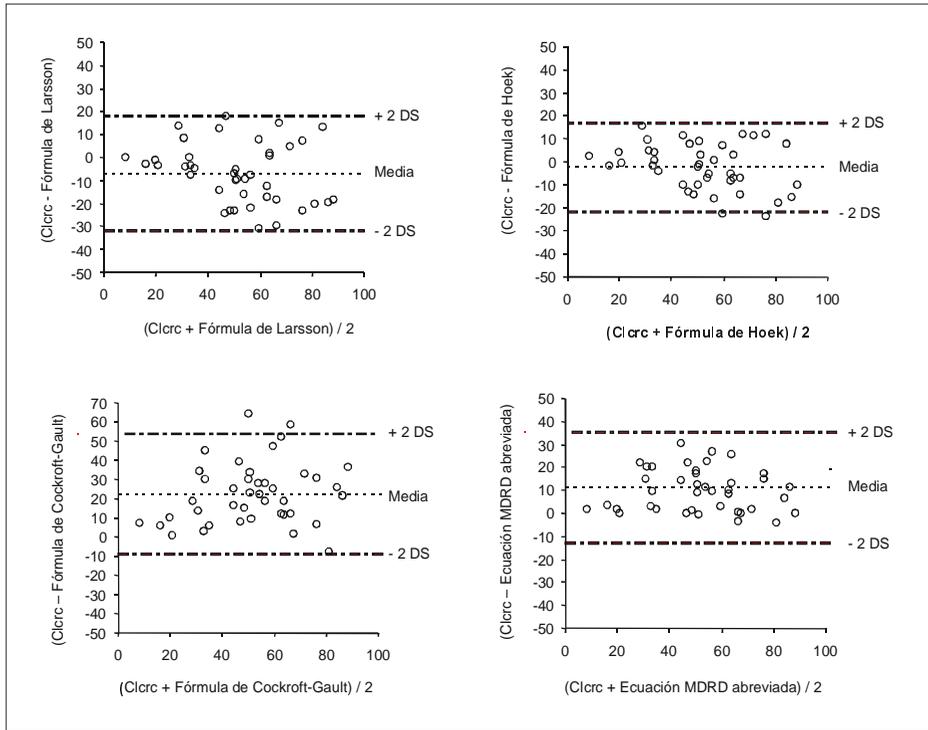


Fig. 3.— Analisis de Bland-Altman del grupo completo estudiado, mostrando las diferencias entre cada ecuación con el *clearance* de creatinina modificado con cimetidina (Clcr) "ploteadas" contra la media de ambos métodos. DS: Desvíos estándar.

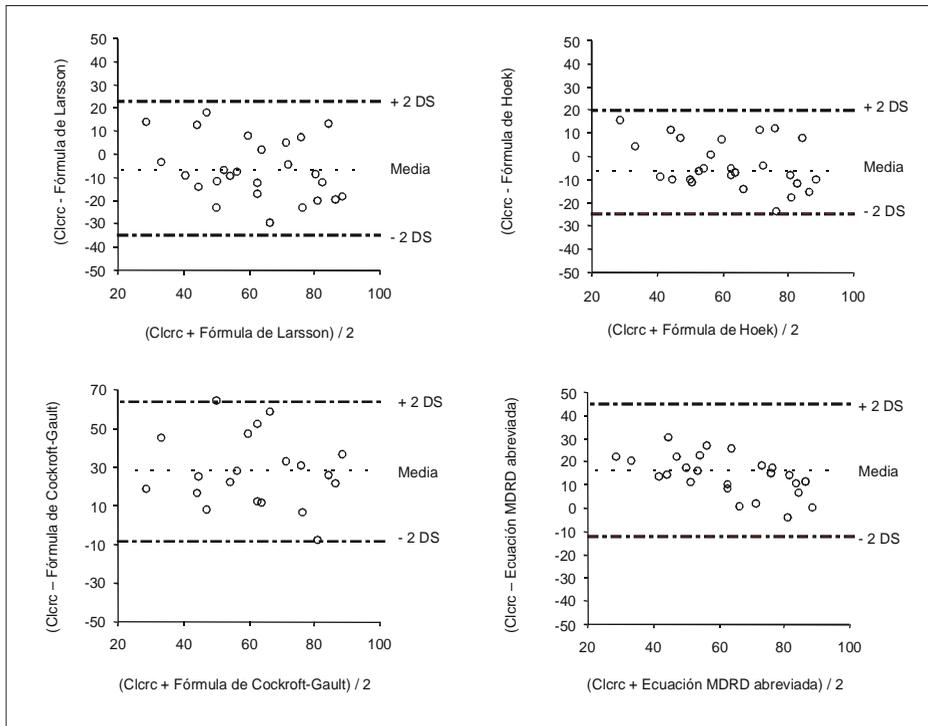


Fig. 4.— Analisis de Bland-Altman del grupo de pacientes con creatinina sérica ≤1.2 mg/dl, mostrando las diferencias entre cada ecuación con el *clearance* de creatinina modificado con cimetidina (Clcr) "ploteadas" contra la media de ambos métodos.

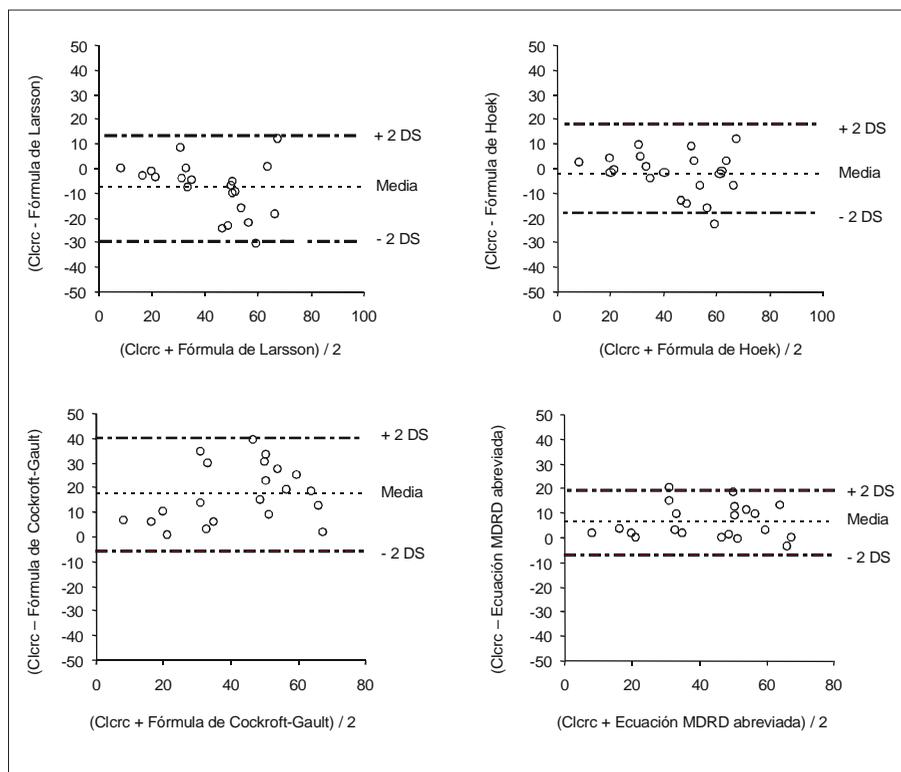


Fig. 5.– Analisis de Bland-Altman del grupo de pacientes con creatinina sérica >1.2 mg/dl, mostrando las diferencias entre cada ecuación con el clearance de creatinina modificado con cimetidina (Clcr) “ploteadas” contra la media de ambos métodos.

lo que obliga a interpretar con precaución nuestros resultados. No obstante ello, el mismo puede ser considerado una aproximación adecuada para estimar la función renal^{9, 20, 21}.

En la actual experiencia hemos comparado fórmulas de amplia difusión en la práctica clínica y nuevas ecuaciones propuestas recientemente en la literatura que emplean la cistatina C sérica. La ecuación de Cockcroft-Gault permite una rápida estimación de la función renal pero presenta claras limitaciones. En nuestra experiencia mostró una buena correlación con el Clcr_c en pacientes con creatinina sérica elevada, en los cuales la presunción diagnóstica de insuficiencia renal no constituye un problema, pero la estimación mostró una correlación modesta con una importante diferencia promedio respecto al Clcr_c para identificar cambios incipientes en el filtrado glomerular (Tabla 4).

En población con diferentes grados de FR, han sido comunicados mejores resultados con la ecuación MDRD convencional y abreviada^{24, 25}. Nuestros datos confirman esta información, especialmente en pacientes con evidente disfunción renal (Tabla 4 y Fig. 5), en tanto que en aquellos con alteración leve a moderada de la FR –sin modificación aún en los valores de la creatinina sérica–, la ecuación mostró un rendimiento inferior a las ecuaciones basadas en la cistatina C (Fig. 4).

El desafío diagnóstico lo representan precisamente los pacientes con grados incipientes de disfunción renal o con características clínicas que condicionan la sensibilidad de la creatinina para la detección precoz de la reducción del FG. La determinación sérica de cistatina C, parece ser el marcador más adecuado para estudiar a esta población. Este proteína de bajo peso molecular que posee actividad inhibitoria de proteinasas cisteínicas, es producida en forma estable por casi todas las células humanas, no tiene interferencias por inflamación, neoplasias ni peso corporal^{26, 27}. Presenta además filtración glomerular completa con reabsorción y catabolismo tubular también casi completos, mostrando una baja variación interindividual en sujetos sanos²⁸.

Recientemente han sido propuestas fórmulas que emplean este marcador para estimar el IFG. Hemos utilizado las ecuaciones de Larsson y Hoek que han sido validadas en población similar a nuestros pacientes^{18, 19}. En nuestra experiencia, ambas mostraron un rendimiento claramente superior a las ecuaciones basadas en la creatinina sérica, especialmente en el grupo de pacientes con creatinina sérica normal pero que evidentemente presentan cierto deterioro en el IFG medido con el Clcr (Fig. 4). La tendencia a la subestimación del IFG observada con estas fórmulas en el presente estudio debe ser interpretada con cautela (Tabla 4). El uso del Clcr_c no asegura

una completa inhibición de la secreción tubular de la creatinina, por lo tanto es posible que se encuentre presente aún cierto grado de sobrestimación del IFG con el $Clcr_c$ ^{9, 20-23}. Tal como se encuentra informado en la literatura, hemos encontrado una dispersión mayor al 40% entre el $Clcr_c$ y el IFG calculado con ambas fórmulas²⁹; dicha dispersión estuvo presente también con las ecuaciones basadas en la creatinina sérica (Figs. 3, 4 y 5).

Esta información, asociada al rol predictivo independiente de la cistatina C en el desarrollo de eventos cardiovasculares y mortalidad general recientemente notificado en pacientes ancianos con grados modestos de disfunción renal³⁰, permiten proponerla como una herramienta de *screening* indispensable para identificar daño renal leve con riesgo cardiovascular asociado.

Concluimos que en pacientes con alteración de la FR estimada a través del *clearance* de creatinina con cimetidina, y con creatinina sérica aún normal, las ecuaciones basadas en la cistatina C sérica detectan la reducción del FG más precozmente que las fórmulas basadas en la creatinina sérica.

Bibliografía

- Instituto Nacional Central Unico Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI). Sistema Nacional de Información SINTRA. <https://irct.incucai.gov.ar/public/incidencia/mostrador.do>. Acceso: 14 de septiembre 2006.
- Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1-12.
- 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.
- Swan S: The Search Continues - An Ideal Marker of GFR. *Clinical Chemistry* 1997; 46: 913-4.
- Gaspari F, Perico N, Matalone M, et al. Precision of plasma clearance of iohexol for GFR in patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 1998; 9: 310-3.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
- Levey A, Bosch J, Lewis J, Greene T, Rogers N, Roth D: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. *Annals of Internal Medicine* 1999; 130: 461-70.
- Walser M, Drew HH, LaFrance ND. Creatinine measurements often yielded false estimates of progression in chronic renal failure. *Kidney Int* 1988; 34: 412-8.
- Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985; 28: 830-8.
- Levey AS, Coresh J: K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. Part 5. Evaluation of laboratory measurements for clinical assessment of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S76-S110.
- Walser M: Assessing renal function from creatinine measurements in adults with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 23-31.
- Larsson R, Bodemar G, Kagedal B, Walan A. The effects of cimetidine (Tagamet) on renal function in patients with renal failure. *Acta Med Scand* 1980; 208: 27-31.
- McElliott M. Impaired creatinine clearance after cimetidine. *Lancet* 1978; 1: 99.
- Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 221-6.
- Andersen K, Schmidt C, Nordin G, et al. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhance turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clinical Chemistry* 1994; 40: 1921-6.
- Filler G, Lepage N: Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula? *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 981-5.
- Le Bricon T, Thervet E, Froissart M, et al.: Plasma cystatin C is superior to 24-h creatinine clearance and plasma creatinine for estimation of glomerular filtration rate 3 months after kidney transplantation. *Clin Chem* 2000; 46: 1206-7.
- 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: 2024-31.
- Larsson A, Malm J, Grubb A, Hansson LO: Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L. *Scand J Clin Lab Invest* 2004; 64: 25-30.
- Burgess E, Blair A, Krichman K, Cutler R: Inhibition of renal creatinine secretion by cimetidine in humans. *Renal Physiol* 1982; 5: 27-30.
- Olsen N, Ladefoged S, Feldt-Rasmussen B, Fogh-Andersen N, Jordening H, Munck O: The effects of cimetidine on creatinine excretion, glomerular filtration rate and tubular function in renal transplant recipients. *Scand J Clin Lab Invest* 1989; 49: 155-9.
- Kassiske B, Silkensen J. Laboratory assessment of renal disease: clearance, urinalysis, and renal biopsy. In: *The Kidney*. Brenner B, Rector F (ed) Philadelphia, Pennsylvania, W.B. Saunders Company, 2004, pp 1112.
- Hilbrands LB, Artz MA, Wetzels JF, et al.: Cimetidine improves the reliability of creatinine as a marker of glomerular filtration. *Kidney Int* 1991; 40: 1171-6.
- Zaltzman JS, Whiteside C, Catran DC, Lopez FM, Logan AG. Accurate measurement of impaired glomerular filtration using single-dose oral cimetidine. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 504-11.
- Roubenoff R, Drew H, Moyer M, Petri M, Whiting-O'Keefe Q, Hellmann DB. Oral cimetidine improves the accuracy and precision of creatinine clearance in lupus nephritis. *Ann Intern Med*. 1990; 113: 501-6.
- Grubb A: Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clinical Nephrology* 1992; 38: 20-7.
- Simonsen O, Grubb A, Thysell H: The blood serum concentration of cystatin C as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Lab Invest* 1985; 45: 97-101.
- Keevil B, Kilpatrick E, Nichols S, Maylor P: Biological variation of cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate. *Clinical Chemistry* 1998; 44: 1535-9.
- Filler G, Bokenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martinez-Bru C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR: history, indications, and future research. *Clin Biochem* 2005; 38: 1-8.
- 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.