

초기 신손상 검출 지표로서 Cystatin C

하정숙 · 류남희 · 김재룡 · 전동석 · 김현철¹ · 김영재²

계명대학교 의과대학 진단검사의학교실, 내과학교실¹, 성균관대학교 의과대학 마산삼성병원 진단검사의학과

Cystatin C as a Marker for Early Renal Impairment

Jung Sook Ha, M.D., Nam Hee Ryoo, M.D., Jae Ryong Kim, M.D., Dong Seok Jun, M.D., Hyun Chul Kim, M.D.¹,
and Young-Jae Kim, M.D.²

Departments of Laboratory Medicine and Internal Medicine¹, Keimyung University College of Medicine, Daegu;
Department of Diagnostic Laboratory Medicine, Sungkyunkwan University College of Medicine, Masan Samsung Hospital², Masan, Korea

Background : In recent years, cystatin C was proposed as a new marker for the glomerular filtration rate due to a constant serum level, with no secretion from the renal tubule, and elimination only by the kidneys. The aim of this study was to evaluate cystatin C as a renal marker compared with creatinine.

Methods : The concentration of serum creatinine, cystatin C, and creatinine clearance were measured in 119 healthy adults and 112 patients with several nephropathies.

Results : The reference interval of cystatin C was 0.45-0.96 mg/L and there were no significant correlations to age, sex and bodysurface area ($P>0.05$). Cystatin C and creatinine were highly correlated with the glomerular filtration rate measured by creatinine clearance ($r=0.810, 0.806$, respectively). Diagnostic accuracy by receiver-operation characteristic curves were similar (area under the curve, cystatin C 0.853 vs. creatinine 0.882). But cystatin C showed greater sensitivity for detecting a decreased glomerular filtration rate than did creatinine (82%, 76% respectively). Especially, the sensitivity of cystatin C was higher than that of creatinine in mildly decreased groups when patients were classified into four groups according to the decrement of the glomerular filtration rate.

Conclusions : Serum cystatin C is as useful as serum creatinine as a renal marker and is superior as a screening marker in detecting early renal impairment. (*Korean J Lab Med 2004; 24: 27-32*)

Key Words : Cystatin C, Early renal impairment, Renal marker

서 론

신속하고 정확한 신기능 평가는 신손상 정도와 진행을 예측하는데 중요하다. 사구체여과율(glomerular filtration rate)은 신장이 일정시간 동안 특정물질을 완전히 제거할 수 있는 혈장량으로 정의되며, 신기능 평가의 중요한 지표로 이용되었다. 사구체여과율

측정의 표준방법은 inulin, iothexol, ⁵¹Cr-EDTA, ^{99m}Tc-labeled diethylenetriamine pentaacetic acid (DTPA), ¹²⁵I-labeled iothalamate 등 외부 표지자의 제거율을 측정하는 것이나, 환자에게 표지약제를 직접 주입해야하고, 시간이 많이 걸려 상용 검사로는 시행하기 어렵다. 그러므로, creatinine, BUN, β 2-microglobulin 등 내부 표지자를 이용하여 사구체여과율을 추정하는 방법이 사용되고 있으며, 그 중 혈청 creatinine이 임상적으로 가장 많이 사용되고 있다[1].

Creatinine은 phosphocreatine과 creatine의 대사산물로 개인마다 혈중량이 일정하고, 사구체를 자유롭게 통과하여 신장으로 배설되며, 근위세뇨관에서 재흡수되지 않아 내부 표지자로 적합하나

접 수 : 2003년 8월 25일 접수번호 : KJLM1697
수정본접수 : 2003년 11월 12일
교신저자 : 하 정 숙
우 700-712 대구광역시 중구 동산동 194
계명대 동산의료원 진단검사의학과
전화 : 053-250-7266, Fax : 053-250-7275
E-mail : ksksmom@dsmc.or.kr

몇가지 단점을 가지고 있다. 개인별 혈중량은 체근육량, 나이, 성별, 식품 creatinine 섭취량에 영향을 받고, 신장뿐 아니라 피부, 장을 통해서도 소량 배설되며, 측정시 혈당, 요산, 케톤 등 간섭인자에 의해 영향을 받는다. 그리고, 혈장량이 증가함에 따라 세뇨관에서 분비가 증가하여 사구체여과율을 정확하게 반영하기 어려우며, 사구체여과율과 혈중량이 비직선형 관계를 보여 초기 사구체여과율 감소를 검출하기 어렵다[2]. 따라서 이런 단점을 보완할 새로운 내부 표지자의 필요성이 대두되었다.

Cystatin C는 122개의 아미노산으로 이루어지고, 13 kDa의 저분자량을 가진 비당화된 단백질로 cysteine proteinase inhibitor의 하나이며, 유핵세포에서 일정한 속도로 생성되어 체내에서 일정량이 유지된다[3]. 배설은 신장을 통해서만 이루어지고, 사구체 기저막을 자유롭게 통과하여 근위세뇨관에서 흡수, 대사되고 체내 혈중으로 돌아가지 않는다. 그리고 세뇨관에서 분비되지 않으므로 혈중 cystatin C 농도는 사구체여과율에만 의존한다[4]. 이런 특징으로 cystatin C는 최근 여러 연구에서 사구체여과율의 이상적인 새로운 지표로서 제시되고 있다[5-10].

이에 저자는 우리나라 성인의 혈중 cystatin C 참고범위를 설정하고, creatinine 청소율(creatinine clearance)과의 상관성, 진단적 정확도, 민감도 측면에서 기존 지표인 creatinine과의 비교를 통해 새로운 표지자로서 cystatin C의 유용성을 알아보려 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

참고범위 설정을 위하여 건강한 성인 혈액 공여자 119명을 대상으로 cystatin C와 creatinine을 측정하였다. 남자 53명, 여자 66명으로 구성되었고, 평균연령은 37.8 ± 16.1 세였다. 환자군은 2002년 10월부터 2003년 3월까지 계명대학교 동산병원 신장내과를 방문한 환자들로서 다양한 신질환을 가지고 있는 112명을 대상으로 하였다. 남자 59명, 여자 53명으로 구성되고, 평균연령은 49.7 ± 16.2 세로, 만성신부전 33명, 당뇨병성 신질환자 42명, 신이식환자 14명, 신증후군 7명, 다른 기타 질환 16명으로 구성되었다(Table 1).

Table 1. Number, Sex Ratio and Age Distribution of Healthy Adults and Patients with Various Nephropathy

	Diagnosis	Number	Sex ratio (Male:Female)	Age (Mean $\pm$ SD)
Healthy Adults		119	53:66	37.8 ± 16.1
Patients	Total	112		
	Chronic renal failure	33		
	Diabetic nephropathy	42	59:53	49.7 ± 16.2
	Renal transplantation	14		
	Nephrotic syndrome	7		
	Other	16		

2. 방법

환자군에서 사구체여과율을 측정하기 위해 24시간 요수집을 하였고, 같은 날 채혈한 혈액에서 creatinine과 cystatin C를 각각 측정하였다. Creatinine은 통상적인 Jaffe 법을 이용하여 COBAS Integra (Roche Diagnostics Corp., Indianapolis, USA) 자동생화학 분석기에서 측정하였다. 혈청 cystatin C는 particle enhanced nephelometric immunoassay (Dade Behring, Marburg, Germany) 방법으로 Behring nephelometer로 측정하였다.

3. 통계학적 분석

Cystatin C와 creatinine 참고범위는 International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) 기준에 따라 중앙 95 백분위수 (2.5-97.5)로 정하였다. 정상인에서 연령군, 성별, 체표면적과 cystatin C의 상관성 분석, 환자군에서 creatinine, cystatin C와 사구체여과율과의 상관성 분석을 위해 일원변량분석, 독립표본 t-검증, Pearson 상관계수로 SPSS program (version 10.0, SPSS inc., USA)에서 분석하였고, P값이 0.05 미만일 경우 유의하다고 판정하였다. Creatinine 청소율이 $80 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 이하로 감소함을 검출할 진단적 정확도는 receiver operation characteristic (ROC) curve 분석에서 아래 영역 면적률(area under the curve, AUC)로 살펴보고, creatinine 청소율이 감소한 정도에 따라 여러 환자군으로 나누어 각 군별로 cystatin C와 creatinine의 민감도를 비교하였다.

결 과

1. 참고범위 설정 및 연령, 체표면적, 성별과의 상관성

119명의 정상 혈액 공여자에서 cystatin C는 $0.70 \pm 0.13 \text{ mg/L}$, creatinine은 $0.88 \pm 0.14 \text{ mg/dL}$ 범위의 값을 보였다. Cystatin C와 연령군, 성별, 체표면적과의 상관성에서는 각각 $P=0.096$, $P=0.092$, $P=0.078$ 로 통계학적으로 유의한 관계를 보이지 않아(Fig. 1) 하나의 참고범위를 설정하였고, creatinine은 성별에 따른 유의한 차이가 있어($P<0.05$) 남녀 각각 다른 참고범위를 설정하였다. 참고범위는 cystatin C $0.45\text{--}0.96 \text{ mg/L}$, creatinine은 남자 $0.76\text{--}1.22 \text{ mg/dL}$, 여자 $0.62\text{--}0.96 \text{ mg/dL}$ 로 설정하였다.

2. cystatin C, creatinine과 creatinine 청소율의 상관성

112명의 환자에서 creatinine은 $3.68 \pm 4.14 \text{ mg/dL}$, cystatin C는 $2.54 \pm 1.96 \text{ mg/L}$, creatinine 청소율은 $44.46 \pm 36.61 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 범위의 값을 보였다. Cystatin C와 creatinine을 역수로 변환하여 creatinine 청소율과의 상관성을 분석한 결과 $1/\text{cystatin}$

C와 1/creatinine에서 상관관계 계수가 각각 0.810 ($P<0.01$), 0.806 ($P<0.01$)으로 모두 높은 상관관계를 보였다(Fig. 2).

3. 진단적 정확도와 민감도 분석

Creatinine 청소율이 80 mL/min/1.73 m² 이하로 감소함을 검출할 진단적 정확도를 ROC curve로 분석한 결과 AUC가 cystatin

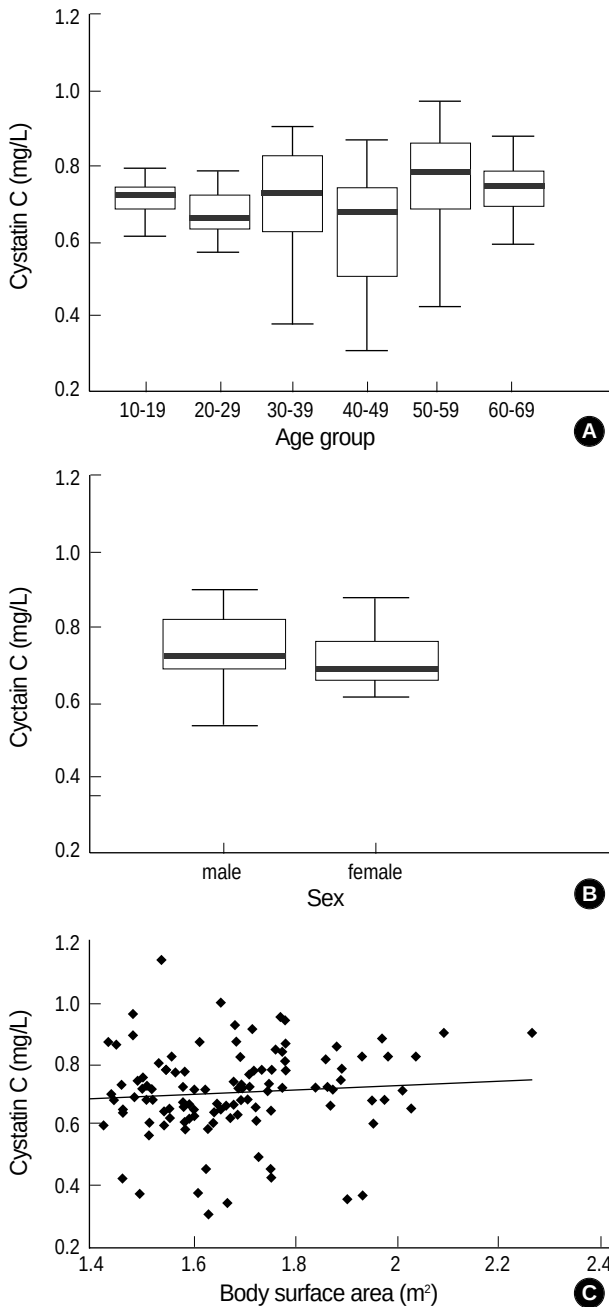


Fig. 1. Relationship between serum cystatin C concentration and age (A), sex (B) and body surface area (C) in healthy adult group. P values were 0.096, 0.092, 0.078, respectively.

C와 creatinine 각각 0.853, 0.882로 큰 차이를 보이지 않았다(Fig. 3). 본 연구에서 설정된 참고범위를 적용하여 creatinine 청소율이 80 mL/min/1.73 m² 이하로 감소한 환자들을 검출할 민감도를 분석한 결과 cystatin C 82%, creatinine 76%로 cystatin C가 더 높았다. 그리고 creatinine 청소율이 감소된 환자를 감소된 정도에 따라 4군(Group I: creatinine clearance 0-28 mL/min/1.73 m², Group II: creatinine clearance 28-52 mL/min/1.73 m², Group III: creatinine clearance 52-62.5 mL/min/1.73 m², Group IV: creatinine clearance 62.5-80 mL/min/1.73 m²)[11]으로 나누어 각각 군별로 민감도를 관찰하면, creatinine 청소율이 가장 감소한 I군에서는 모두 100%의 높은 민감도를 보이고, 감소가 경미한 II, III, IV군으로 갈수록 cystatin C의 민감도가 creatinine에 비해 높아졌다(Table 2).

고 찰

Cystatin C는 1961년 뇌척수액 전기영동에서 처음 발견된 cysteine proteinase inhibitor의 하나로[4], 1985년 Simonsen 등[9]이 135명을 대상으로 연구한 결과에서 ⁵¹Cr-EDTA 제거율로 측정된 사구체여과율과 혈중 cystatin C 농도가 밀접한 상관관계에 있음을 처음으로 보고한 후 새로운 신기능 지표로서 cystatin C에

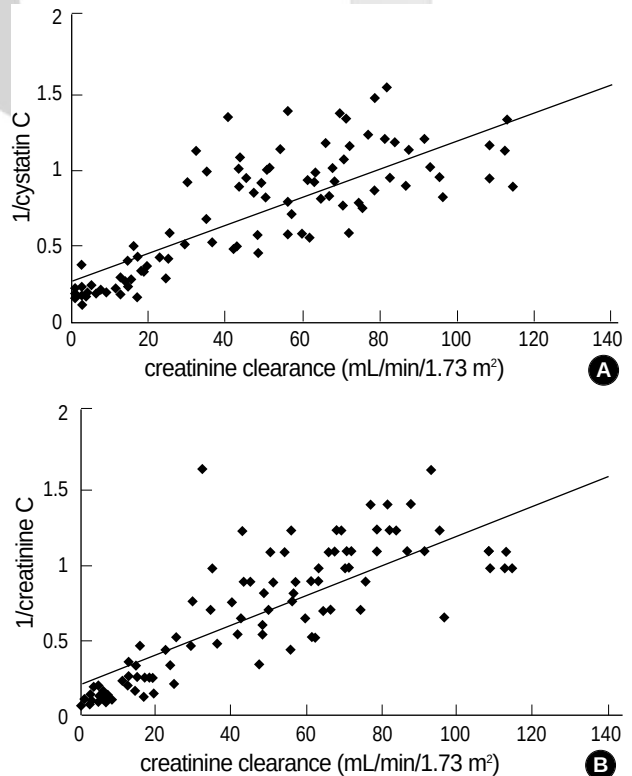


Fig. 2. Relationship between glomerular filtration rate measured by creatinine clearance and 1/cystatin C (A) and 1/creatinine (B) in patients. Correlation Coefficients were 0.810 and 0.806, respectively.

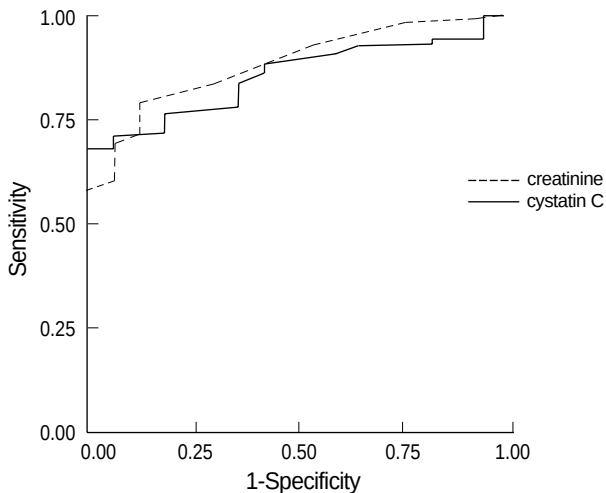


Fig. 3. Receiver operation characteristic (ROC) curves for the diagnostic accuracy of cystatin C and creatinine to detect decreased creatinine clearance less than 80 mL/min/1.73 m². Area under the

Table 2. Comparison of Sensitivity between Cystatin C and Creatinine in Four Groups Classified by Decreased Creatinine Clearance

	Group I* (n=42)	Group II† (n=11)	Group III‡ (n=20)	Group IV§ (n=22)	Total
Cystatin C	100%	85%	70%	58%	82%
Creatinine	100%	75%	70%	37%	76%

*Group I: creatinine clearance 0-28 mL/min/1.73 m², †Group II: creatinine clearance 28-52 mL/min/1.73 m², ‡Group III: creatinine clearance 52-62.5 mL/min/1.73 m², §Group IV: creatinine clearance 62.5-80 mL/min/1.73 m².

대한 많은 연구가 이루어지기 시작했다.

Cystatin C를 생성하는 유전자는 'housekeeping gene'으로 모든 유핵 세포에서 일정한 속도로 생성되므로, 기존 지표인 creatinine과는 달리 성별[12, 13], 체근육량[14]에 따른 개인별 차이가 없으며, 다른 지표인 β 2-microglobulin과 달리 염증[15] 반응에 의한 영향도 없다. 그러나 연령이 증가함에 따라 자연적으로 사구체여과율이 감소하면서 cystatin C 혈중치는 올라간다는 보고가 있으며[12, 13, 16], 이 경우는 50세를 기준으로 참고범위를 나누어 적용하기도 한다. 그 외에 중양의 전이가 cystatin 혈중량 증가와 관련이 있다는 보고[17]도 있으나 아직 논란이 있다[18].

본 연구에서는 성별, 체근육량을 의한 영향은 관찰되지 않았고, 연령군별로도 통계상 의미있는 차이를 보이지 않아 하나의 참고범위를 적용하였다. 그러나 본 연구에서는 정상 성인군에 60대까지만이 포함되었으므로 70대 이상의 연령군을 포함하여 더 많은 수의 노인군을 대상으로한 참고범위 설정이 필요할 것으로 생각된다.

표준 사구체여과율과의 상관성을 비교함으로써 cystatin C와 creatinine 두 지표간의 유용성을 비교해볼 수 있는데, 본 연구에서는 creatinine 청소율로 측정된 사구체여과율과의 상관성을 살

펴보았다. 역수로 변환한 1/cystatin C, 1/creatinine과 creatinine 청소율은 모두 직선형의 관계를 보였고, 상관계수가 cystatin C, creatinine 각각 0.810 ($P<0.01$), 0.806 ($P<0.01$)으로 두 지표 모두 높은 상관성을 보여주었다. Creatinine 청소율 외에 다양한 방법으로 측정된 사구체여과율과의 상관성을 분석한 이전 보고들에서도 cystatin C의 상관계수가 creatinine보다 더 높거나[19, 20] 비슷하게[18, 21] 나타나 적어도 cystatin C가 creatinine만큼 신기능을 반영함을 보여주고 있다.

감소한 사구체여과율을 검출할 민감도와 특이도를 다양한 cut off 치에서 분석하여 ROC curve를 작성한 후 AUC로 진단적 정확도를 비교할 수 있다. 본 연구에서는 creatinine 청소율이 80 mL/min/1.73 m² 이하로 감소할 경우를 검출하기 위한 진단적 정확도를 각 지표에 대해 분석하였고, cystatin C와 creatinine이 각각 0.853, 0.882로 역시 두 지표간에 비슷한 면적률을 보였다. 다른 연구들에서도[18, 20, 22] cystatin C의 면적률이 creatinine에 비해 높거나 비슷하게 보고되고 있지만, cystatin C 측정법, 사구체여과율 측정법과 정상범위가 다양하여 보고들간의 비교가 어려웠다. Moses 등[23]과 Littenberg 등[24]은 여러 보고에서의 결과를 종합하여 ROC curve를 작성하였고, 그 결과 cystatin C가 creatinine에 비해 나은 표지자임을 제시한 바 있다.

그러나, AUC는 다양한 참고범위에서의 민감도와 특이도를 종합한 것이며, 본 연구에서 정상인을 대상으로 설정한 참고범위를 적용하여 민감도를 비교한 경우 감소한 creatinine 청소율을 검출할 민감도는 cystatin C가 82%, creatinine이 76%로 cystatin C가 더 높았다. Creatinine 청소율 감소 정도에 따라 4군으로 나누어 보았을 때 creatinine 청소율이 많이 감소한 군에서는 비슷한 민감도를 보이다가 경도로 감소한 군으로 갈수록 cystatin C와 creatinine 민감도의 차이가 많아, 경도의 신기능 감소를 검출할 능력이 cystatin C가 더 높음을 알 수 있었다.

Creatinine은 사구체여과율이 inulin 제거율로 측정된 경우 50 mL/min/1.73 m² 이하, creatinine 청소율로 측정된 경우 70 mL/min/1.73 m² 이하로 감소될 때까지 혈중량에 변화가 없어[25] 초기 신기능 감소를 검출하는데 어려움이 많은데, 이것은 creatinine이 사구체여과율 지표로서 가장 중요한 단점의 하나이다. 그러므로 cystatin C는 본 연구 및 기존 보고[19, 20, 26]에서처럼 초기 사구체여과율 감소를 일찍 반영하는 점과 높은 민감도면에서 creatinine의 단점을 보충할 수 있을 것으로 생각되며, 특히 신이식 후의 신기능 모니터링, 화학치료 중의 신기능 평가, 당뇨병성 신질환에서 선별 검사로 적합하게 이용될 수 있으리라 생각된다[20, 25, 27]. 그러나, creatinine에 비해 고가의 검사 비용, 암환자에서 cystatin C의 증가라는 일부 보고는 선별검사로써의 의의를 감소시키고 있으며, creatinine에 비해 개인내 오차가 커 기존 환자의 추적검사에서는 오히려 creatinine이 적합하다는 보고[28]도 있어 이런 문제들에 대해서는 차후 더 많은 연구가 필요하다.

본 연구에서는 사구체여과율을 creatinine 청소율로 측정하였는데, creatinine 청소율은 요수집의 부정확성으로 인해 사구체여과

율을 정확하게 반영할 수 없다는 한계가 보고되어 있다[29]. 그러나 대상환자가 모두 병원에 입원한 환자들로서 의료진의 지도하에 요수집이 이루어졌고, 경증등도의 사구체여과율 감소에서는 요수집 실수가 감소해 creatinine 청소율과 표준 사구체여과율이 일치하게 된다는 보고가 있으므로[2] 충분히 표준 사구체여과율을 대신할 수 있을 것으로 사료되었다. 그러나 기존 보고들에 비해 ROC curve상 AUC나 creatinine 청소율과의 상관성에서 cystatin C와 creatinine의 차이가 크지 않은 것은 creatinine 청소율을 사구체여과율로 적용한 이유로 인한 오차일 가능성도 배제할 수 없다. 그러므로 보다 정확한 상관성을 관찰하기 위해서는 외부 표지자를 이용한 표준 측정방법이 요구된다.

결론적으로, cystatin C는 사구체여과율과의 상관성이나 진단적 정확도는 creatinine과 유사하나, creatinine에 비해 혈중농도에 영향을 주는 인자가 적어 참고범위 설정이 용이하며, 초기 신손상 검출에서 creatinine보다 민감도가 높으므로 초기 신손상 검출을 위한 선별검사로서 유용성이 높을 것이라 생각된다.

요 약

배경 : Cystatin C는 혈중량이 일정하고, 신장으로만 배설되며, 세뇨관에서 분비되지 않는 특징으로 최근 새로운 신기능 지표로서 주목받고 있다. 따라서 저자는 한국 성인에서 cystatin C의 참고범위를 구하고, 가장 널리 쓰이고 있는 지표인 creatinine과 비교를 통하여 새로운 지표로서 cystatin C의 유용성을 알아보고자 하였다.

방법 : 건강한 성인 119명과 본원 신장내과를 방문한 다양한 신질환을 가진 환자 112명을 대상으로 cystatin C, creatinine을 측정하였고, 환자들의 creatinine 청소율을 함께 측정하였다.

결과 : Cystatin C는 성별, 체표면적, 연령군에 따른 차이가 없어 0.45-0.96 mg/L로 참고범위를 설정하였고, creatinine은 남자 0.76-1.22 mg/dL, 여자 0.62-0.96 mg/dL로 설정하였다. Creatinine 청소율로 측정된 사구체여과율과의 상관성은 cystatin C, creatinine 각각 상관계수가 0.810 ($P<0.01$), 0.806 ($P<0.01$)으로 높은 상관성을 보였다. Creatinine 청소율이 80 mL/min/1.73 m² 이하로 감소됨을 검출할 진단적 정확도는 receiver operation characteristic curves상에서 아래 영역 면적률이 cystatin C, creatinine 각각 0.853, 0.882로 큰 차이를 보이지 않았다. 설정된 참고범위를 적용하였을 때 신기능 감소를 검출할 민감도는 cystatin C 82%, creatinine 76%였고, 신기능이 감소된 환자를 4군으로 나누었을 때 경도로 감소된 군일수록 cystatin C의 민감도가 높게 나타났다.

결론 : Cystatin C는 표준 사구체여과율과의 상관성이나 진단적 정확성에서는 creatinine과 유사하나 초기 신손상 검출에서 creatinine보다 민감도가 높으므로 선별검사로서 유용성이 높을 것이라 생각된다.

참고문헌

1. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? Clin Chem 2002; 48: 699-707.
2. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. Kidney Int 1985; 28: 830-8.
3. Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, Ulvsback M, Lundwall A, Jansson O, et al. Structure and expression of the human cystatin C gene. Biochem J 1990; 268: 287-94.
4. Newman DJ: Cystatin C. Ann Clin Biochem 2002; 39: 89-104.
5. Kazama JJ, Kutsuwada K, Ataka K, Maruyama H, Gejyo F. Serum cystatin C reliably detects renal dysfunction in patients with various renal diseases. Nephron 2002; 91: 13-20.
6. Jung K and Jung M. Cystatin C: a promising marker of glomerular filtration rate to replace creatinine. Nephron 1995; 70: 370-1.
7. Helin I, Axenram M, Grubb A. Serum cystatin C as a determinant of glomerular filtration rate in children. Clin Nephrol 1998; 49: 221-5.
8. Kemperman FA, Krediet RT, Arisz L. Validity of rapid estimation of glomerular filtration rate in type 2 diabetic patients with normal renal function. Nephrol Dial Transplant 1999; 14: 2964-5.
9. Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (γ -trace) as a measure of the glomerular filtration rate. Scand J Clin Lab Invest 1985; 45: 97-101.
10. Shimizu-Tokiwa A, Kobata M, Io H, Kobayashi N, Shou I, Funabiki K, et al. Serum cystatin C is a more sensitive marker of glomerular function than serum creatinine. Nephron 2002; 92: 224-6.
11. Painter PC, Cope JY, Smith JL. Reference information for the clinical laboratory. In: Burtis CA, Ashwood ER, ed. Clinical Chemistry. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999: 1809.
12. Norlund L, Fex G, Lanke J, Von Schenck H, Nilsson JE, Leksell H, et al. Reference intervals for the glomerular filtration rate and cell-proliferation markers: serum cystatin C and serum beta 2-microglobulin/cystatin C-ratio. Scand J Clin Lab Invest 1997; 57: 463-70.
13. Finney H, Newman DJ, Price CP. Adult reference ranges for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance. Ann Clin Biochem 2000; 37: 49-59.
14. Vinge E, Lindergard B, Nilsson-Ehle P, Grubb A. Relationships among serum cystatin C, serum creatinine, lean tissue mass and glomerular filtration rate in healthy adults. Scand J Clin Lab Invest 1999; 59: 587-92.
15. Randers E, Kornerup K, Erlandsen EJ, Hasling C, Danielsen H. Cystatin C levels in sera of patients with acute infectious diseases with high C-reactive protein levels. Scand J Clin Lab Invest 2001; 61: 333-5.
16. Fliser D and Ritz E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. Am J Kidney Dis 2001; 37: 79-83.

17. Kos J, Stabuc B, Cimerman N, Brunner N. Serum cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression. *Clin Chem* 1998; 44: 2556-7.
18. Stabuc B, Vrhovec L, Stabuc-Silih M, Cizej TE. Improved prediction of decreased creatinine clearance by serum cystatin C: use in cancer patients before and during chemotherapy. *Clin Chem* 2000; 46: 193-7.
19. Randers E, Erlandsen EJ, Pedersen OL, Hasling C, Danielsen H. Serum cystatin C as an endogenous parameter of the renal function in patients with normal to moderately impaired kidney function. *Clin Nephrol* 2000; 54: 203-9.
20. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quinto L, Saurina A, et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 29-34.
21. Herget-Rosenthal S, Trabold S, Huesing J, Heemann U, Philipp T, Kribben A. Cystatin C- an accurate marker of glomerular filtration rate after renal transplantation? *Transpl Int* 2000; 13: 285-9.
22. Bokenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C- a new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. *Pediatrics* 1998; 101: 875-81.
23. Moses LE, Shapiro D, Littenberg B. Combining independent studies of diagnostic test into a summary ROC curve: data-analytic approaches and some additional considerations. *Stat Med* 1993; 12: 1293-316.
24. Littenberg B and Moses LE. Estimating diagnostic accuracy from multiple conflicting reports: a new meta-analytic method. *Med Decis Making* 1993; 13: 313-21.
25. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995; 47: 312-8.
26. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 1992; 38: 1933-53.
27. Herget-Rosenthal S, Trabold S, Pietruck F, Holtmann M, Philipp T, Kribben A. Cystatin C: efficacy as screening test for reduced glomerular filtration rate. *Am J Nephrol* 2000; 20: 97-102.
28. Keevil BG, Kilpatrick ES, Nichols SP, Maylor PW. Biological variation of cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1998; 44: 1535-9.
29. Toto RD. Conventional measurement of renal function utilizing serum creatinine, creatinine clearance, inulin and para-aminohippuric acid clearance. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995; 4: 505-9.