

Cr⁵¹-EDTA GFR과 비교한 Cystatin C 근거 GFR 추정값 및 Creatinine 근거 GFR 추정값의 정확도 및 정밀도 평가

김윤희¹ · 민원기¹ · 류진숙²

울산대학교 의과대학 서울아산병원 진단검사의학교실¹, 핵의학교실²

Assessment of the Accuracy and Precision of Cystatin C-based GFR Estimates and Cr-based GFR Estimates in Comparison with Cr⁵¹-EDTA GFR

Yunhee Kim, M.D.¹, Won-Ki Min, M.D.¹, and Jinsook Rhew, M.D.²

Departments of Laboratory Medicine¹ and Nuclear Medicine², Asan Medical Center and University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Background : Cystatin C (cysC) is said to be an ideal marker for glomerular filtration rate (GFR), independent of external factors such as age, nutrition and inflammation. The authors compared the accuracy and precision of cysC-based and creatinine (Cr)-based GFR estimates using Cr⁵¹-EDTA GFR method as a reference.

Methods : Serum concentrations of cysC and Cr were measured in adults over 17 yr (n=170) and children below 17 yr (n=79) who had had GFR estimated by Cr⁵¹-EDTA method. CysC-based GFR was estimated by the formula of Thierry [CysC-based GFR estimates (mL/min/1.73 m²)=78 × (1/cysC, in mg/L)+4] and Cr-based GFR by the formula of modified Modification of Diet in Renal Disease [MDRD II, Cr-based GFR estimates (mL/min/1.73 m²)=186 × (Scr)^{-1.154} × (Age)^{-0.203} × 0.742 (for a female patient) × 1.212 (for a black patient)].

Results : In comparison with Cr⁵¹-EDTA GFR, in children below 17 yr, the bias ± standard deviation (SD) of cysC-based and Cr-based GFR estimates were 7.5 ± 6.1 and 106.5 ± 98.2, respectively, in the range of below 90 of Cr⁵¹-EDTA GFR (mL/min/1.73 m²), and 33.7 ± 33.0 and 174.4 ± 18.8 in the range of over 90. In adults over 17 yr, the respective figures were 13.1 ± 11.0 and 17.4 ± 29.8 in below 90, and 21.2 ± 20.1 and 83.6 ± 108.8 in over 90 of Cr⁵¹-EDTA GFR.

Conclusions : CysC-based GFR estimates show acceptable ranges of biases over the whole age and GFR ranges. CysC-based GFR estimates is considered to be the marker for GFR, which could be used without limitation of age and GFR ranges. (*Korean J Lab Med* 2007;27:34-9)

Key Words : Cr⁵¹-EDTA GFR, Cystatin C-based GFR estimates, Creatinine-based GFR estimates

서 론

신사구체여과율(GFR)은 전체적인 신기능을 나타내는 가장 좋

은 척도로서, 신 장애의 조기검출, 말기 신 장애의 진행추적, 신 대체요법의 적절성 평가 및 신장애에 의한 약물제거율이 중요한 약물의 적정투여용량 결정을 위하여 꼭 필요한 검사이다[1]. 신사구체여과율 검사의 표준(gold standard)방법은 체외에서 inulin을 연속 주입하여 소변의 청소율을 구하는 방법(inulin 연속주입법)이나, 시간이 많이 소요되고 검사방법이 복잡한 단점이 있다. 그래서, 임상에서는 체내에서 일정한 속도로 생성되어 소변으로 배설되는 물질로 알려진 creatinine (Cr)의 혈장농도를 가지고 신사구체여과율을 평가해 왔다[1].

접 수 : 2006년 8월 23일 접수번호 : KJLM1985
수정본접수 : 2006년 12월 14일
게재승인일 : 2006년 12월 14일
교 신 저 자 : 민 원 기
우 138-736 서울시 송파구 풍납2동 388-1
서울아산병원 진단검사의학과
전화 : 02-3010-4503, Fax : 02-478-0884
E-mail : wkmin@amc.seoul.kr

그러나, Cr은 연령, 성별, 근육 양 및 여러 광학 간섭물질 등에 영향을 받으며, 초기 신기능저하의 검출 능이 민감하지 못하고, 측정 시 적용한 보정(calibration)방법에 따라 결과의 차이를 보이며, 일정시간 동안의 소변채집이 요구되는 크레아티닌 청정을 검사(Cr clearance)는 채집이 번거롭고, 25%에 달하는 일간변이의 존재로 부정확한 단점이 있어왔다[1].

최근 신기능표지자로 새롭게 알려진 cystatin C는 성별, 연령, 근육 양, 간섭물질 등에 영향을 받지 않으며, 초기 신기능저하의 검출 능이 Cr보다 더 민감하며, 측정 시 복잡한 보정방법도 필요하지 않은 것으로 알려져 있다[1].

저자들은 본 연구에서 National Kidney Foundation (NKF) 2002년도 K/DOQI 지침에서 권장한 modified MDRD (MDRD II) 공식[2, 3]을 이용하여 혈장 Cr 농도를 가지고 추정한 신사구체여과율과 cystatin C를 이용하여 추정한 신사구체여과율을 inulin clearance 다음으로 정확하다고 알려진 Cr⁵¹-EDTA 신사구체여과율과 비교하여 Cr 및 cystatin C를 가지고 추정한 신사구체여과율들의 정확도 및 정밀도를 평가하였다.

방 법

2004년 11월부터 2005년 3월 동안 본원 핵의학과에서 Cr⁵¹-EDTA GFR 검사가 시행된 17세 이상의 성인 170명(남 102명, 63±16세; 여 68명, 64±17세)과 17세 미만의 소아 82명(남 57명, 10±4세; 여 25명, 9±3세)의 혈청 검체로 혈청 Cr 및 혈청 cystatin C를 측정 후, Cr-근거 GFR 추정값은 MDRD II 공식[GFR estimates (mL/min/1.73 m²)=186×(Scr)^{-1.154}×(Age)^{-0.203}×0.742 (여성인 경우)×1.212 (흑인인 경우)]을 이용하여, cysC-근거 GFR 추정값은 Thierry의 공식[GFR (mL/min/1.73m²)=

78×(1/cystatinC)+4][4]을 이용하여 각각 GFR 추정값을 구하였다.

Cr⁵¹-EDTA GFR은 체중에 따라 적정량의 Cr⁵¹-EDTA를 정맥주사 후 2시간 후에 채혈하여 농도를 radioimmunoassay (Cobe, Lakewood, CO)로 측정한 후, GFR을 계산하였다. 혈청 Cr은 Toshiba 200-FR Neo (Toshiba Medical Systems Co., Ltd., Tokyo, Japan)장비에 Roche 시약을 장착한 후 Roche multicalibrator (Roche diagnostics, Indianapolis, IN)로 매일 calibration한 후 rate-blanked compensated kinetic Jaffe 법으로 측정하였다. 혈청 cystatin C는 Behring Nephelometry II (Dade Behring Diagnostics, Marburg, Germany) 장비에서 N Latex Cystatin C kit 시약으로 particle-enhanced immunonephelometric immunoassay 법으로 측정하였다. 모든 통계분석은 SPSS 12.0.1 (SPSS Inc.)을 이용하여 시행하였다.

결 과

1. Cr-근거 GFR 추정값 및 cystatin C-근거 GFR 추정값의 Cr⁵¹-EDTA GFR과의 상관관계

Cr-근거 GFR 추정값의 Cr⁵¹-EDTA GFR에 대한 회귀식은 $Y=0.25X+42.5$, 상관계수 0.76이었고, cystatin C-근거 GFR 추정값의 Cr⁵¹-EDTA GFR에 대한 회귀식은 $Y=1.27X-14.3$, 상관계수 0.80이었다($P<0.05$). Cr-근거 GFR 추정값이 90 mL/min/1.73 m² 미만인 경우에서의 Cr-근거 GFR 추정값의 Cr⁵¹-EDTA GFR에 대한 회귀식은 $Y=1.04X-1.43$, 상관계수 0.86이었다 (Fig. 1)

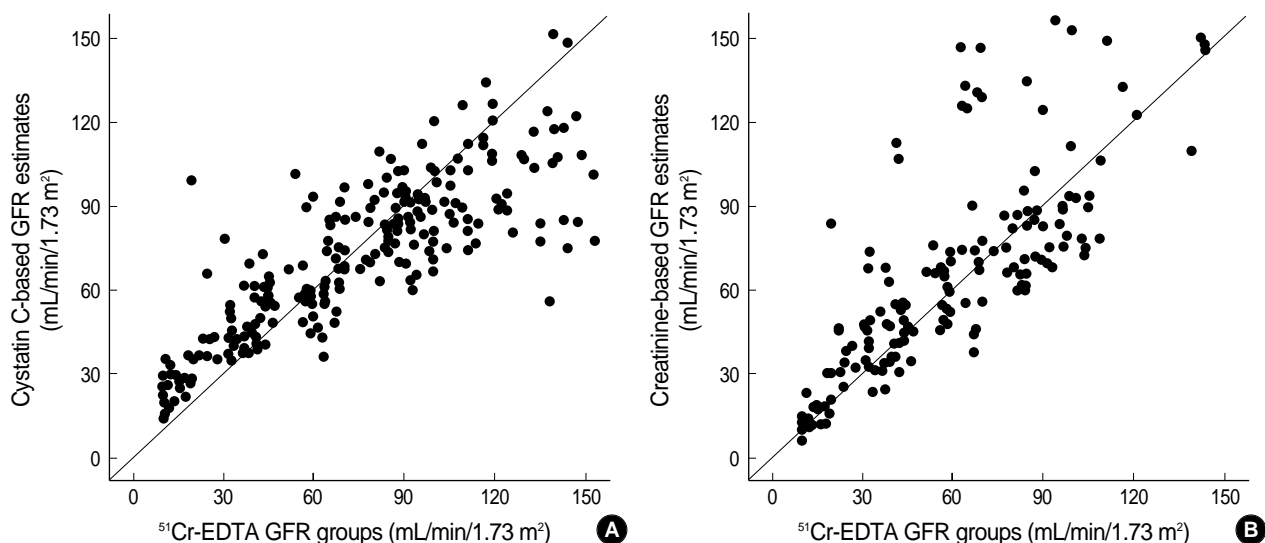


Fig. 1. The scatter plot of cystatin C-based GFR estimates (A) and creatinine-based GFR estimates (B) in comparison with Cr⁵¹-EDTA GFR.

2. Cr-근거 GFR 추정값 및 cystatin C-근거 GFR 추정값의 연령그룹에 따른 정확도 및 정밀도 비교

결과는 Fig. 2와 같았다.

3. Cr-근거 GFR 추정값 및 cystatin C-근거 GFR 추정값의 Cr⁵¹-EDTA 신사구체여과율그룹에 따른 정확도 및 정밀도 비교

결과는 Fig. 3과 같았다.

4. 연령 17세 및 Cr⁵¹-EDTA 신사구체여과율 90 mL/min/1.73 m²을 기준으로 Cr-근거 GFR 추정값 및 cystatin C-근거 GFR 추정값의 정확도 및 정밀도 비교

Cr-근거 GFR 추정값의 Cr⁵¹-EDTA 신사구체여과율과의 오차의 평균(±표준편차)은 17세 이상의 경우 Cr⁵¹-EDTA GFR 90 mL/min/1.73 m² 미만에서 17.4±29.8 (n=127), 90 mL/min/1.73 m² 이상에서 83.6±108.8 (n=43)이었고, 17세 미만의 경우 Cr⁵¹-EDTA GFR 90 mL/min/1.73 m² 미만에서 114.9±95.3 (n=26), 90 mL/min/1.73 m² 이상에서 174.4±118.8 (n=56)이

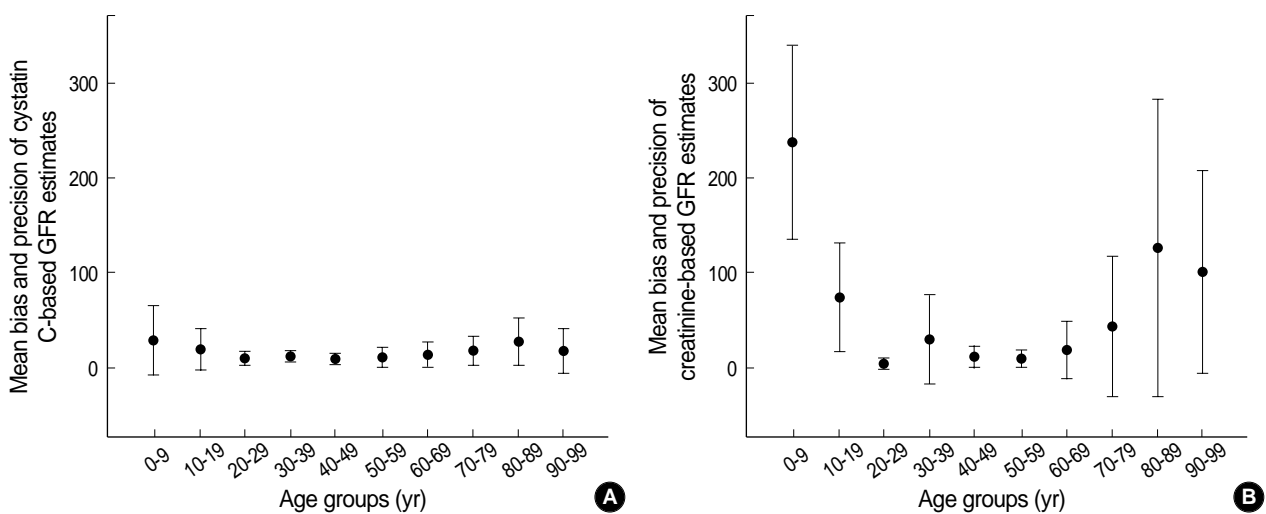


Fig. 2. The mean bias ± standard deviation (SD) of Cystatin C-based GFR estimates (A) and Cr-based GFR estimates (B) according to the age groups. Solid circle indicates mean bias in each age group and the length of solid line connecting horizontal solid lines indicates the extent of SD in each group. Cystatin C-based GFR estimates showed the bias less than 30 in the range of 0-99 age groups in contrast to Cr-based GFR estimates showing the bias less than 30 in the range of 20-69 age groups only.

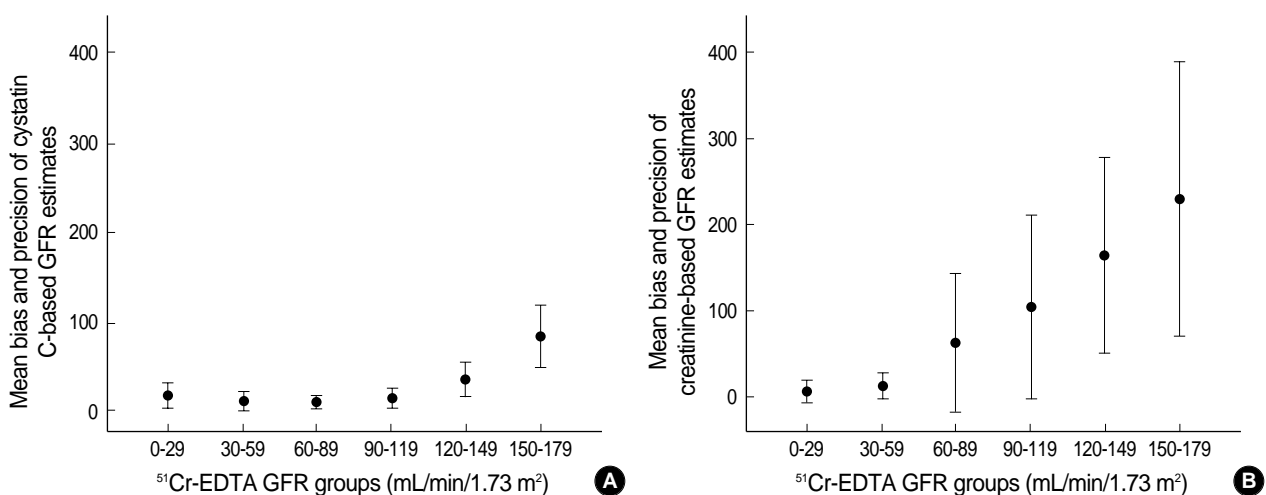


Fig. 3. The mean bias ± standard deviation (SD) of Cystatin C-based GFR estimates (A) and Cr-based GFR estimates (B) according to Cr⁵¹-EDTA GFR groups. Solid circle indicates mean bias in each Cr⁵¹-EDTA GFR group and the length of solid line connecting horizontal solid lines indicates the extent of SD in each group. Cystatin C-based GFR estimates showed the bias less than 30 in the range of Cr⁵¹-EDTA GFR 0-119 (mL/min/1.73 m²) groups in contrast to Cr-based GFR estimates showing the bias less than 30 in the range of Cr⁵¹-EDTA GFR 0-59 (mL/min/1.73 m²) groups only.

었다. Cystatin C-근거 GFR 추정값의 Cr⁵¹-EDTA 신사구체여과율과의 오차의 평균(±표준편차)은 17세 이상의 경우 Cr⁵¹-EDTA 신사구체여과율 90 mL/min/1.73 m² 미만에서 13.1±11.0 (n=127), 90 mL/min/1.73 m² 이상에서 21.2±20.1 (n=43)이었고, 17세 미만의 경우 Cr⁵¹-EDTA 신사구체여과율 90 mL/min/1.73 m² 미만에서 8.2±6.4 (n=26), 90 mL/min/1.73 m² 이상에서 33.7±33.0 (n=56)이었다.

고 찰

미국 National Kidney Foundation은 Kidney disease/Dialysis outcome quality improvement (K/DOQI) 지침에서 신사구체여과율을 기준으로 하는 만성 신 질환의 병기(stage)를 분류하여, GFR 90 mL/min/1.73 m² 이상을 정상 신기능, GFR 60-89 mL/min/1.73 m²을 신기능의 경도(mild) 감소, GFR 30-59 mL/min/1.73 m²을 신기능의 중등도(moderate) 감소, GFR 15-29 mL/min/1.73 m²을 신기능의 중증(severe) 감소, GFR <15 mL/min/1.73 m² 또는 투석하는 경우 신부전(failure) 상태로 정의하였다[2, 3]. 미국인을 대상으로 한 보고에 의하면, 정상 신기능을 보인 사람이 64%, 신기능의 경도 감소를 보인 사람이 31%, 신기능의 중등도 감소를 보인 사람이 4.3%, 신기능의 중증 감소를 보인 사람이 0.2%로 미국인의 36%가 신기능의 감소를 보였다고 하였다[5]. 특히 31%의 높은 빈도를 보인 신기능 경도 감소의 경우 미세단백뇨(microalbuminuria)와 같은 신 손상이 동반되면, 만성 신질환으로 진단될 뿐 아니라, 동반되어 있지 않더라도 신 손상의 진행을 방지하기 위한 주의가 필요함이 강조되고 있다. 이와 같이 GFR에 따라 신 질환의 병기를 결정하고 적절한 예방 및 치료조치를 취하기 위하여서 뿐만 아니라 신독성약물의 투여용량결정 및 신대체 요법 후 경과관찰 등을 위하여 임상에서 사용하기 쉬우면서도 정확한 신사구체여과율 검사법의 확립이 절실히 요구된다.

저자들은 본 연구에서 National Kidney Foundation (NKF) 2002년도 K/DOQI 지침[3]에서 GFR 검사로서 사용을 권장한 MDRD II 공식을 이용한 Cr-근거 GFR 추정값 및 Thierry 공식을 이용한 cysC-근거 GFR 추정값을 inulin clearance 다음으로 정확하다고 알려진[1] Cr⁵¹-EDTA GFR과 비교하여 Cr 및 cystatin C 혈청농도를 가지고 예측한 GFR 추정값들의 정확도 및 정밀도를 평가하였다.

Cr-근거 GFR 추정값의 Cr⁵¹-EDTA GFR과의 상관계수 및 회귀식은 상관계수 0.76, $Y=0.25X+42.5$ 를 보였다. Cr-근거 GFR 추정값은 참고법에 비해 42.5 절편만큼의 양성 편차를 가지고 있어서, 신장투석 및 신이식 여부 결정시 중요한 GFR 30 mL/min/1.73 m² 이하 범위를 검출하는 데 부적절함을 알 수 있었다. 이와 같은 결과는 GFR이 50% 감소할 때까지는 혈청 Cr 농도가 증가하지 않을 뿐 아니라, GFR이 심하게 감소되어 혈장 Cr 농도가 높아지면 Cr이 세뇨관으로 분비됨으로써 GFR을 과대평가하게 되어,

중증도 신기능 감소를 검출해내지 못한다는 지금까지의 여러 보고[1, 6]와 일치되는 결과이다. 그러나, Cr-근거 GFR 추정값이 90 mL/min/1.73 m² 미만인 경우 Cr⁵¹-EDTA GFR과의 상관계수 및 회귀식은 상관계수 0.86, $Y=1.04X-1.43$ 으로 기울기 1, 절편 0에 가까운 회귀식을 보여, Cr-근거 GFR 추정값이 90 mL/min/1.73 m² 미만인 경우 신기능 감소 진단의 위 음성 가능성은 적을 것으로 사료되었다.

CysC-근거 GFR 추정치의 Cr⁵¹-EDTA GFR에 대한 회귀식은 $Y=1.27X-14.3$, 상관계수 0.80으로 Cr-근거 GFR 추정값과 통계적으로 유의한 차이가 있었다($P<0.05$). 이는 Thierry 공식을 가지고 추정된 GFR이 Cr⁵¹-EDTA GFR과 0.88의 상관계수를 보인 것[4]과는 차이를 보였으나, Newman 등[7]이 보고한 0.81과는 유사한 결과이었다.

31.0±35.8의 오차를 보인 CysC-근거 GFR 추정값 0-9세 그룹을 연령별로 세분 시, 5세 38.4±44.1 (n=16), 6세 28.9±40.1 (n=11), 7세 6.8±3.1 (n=3), 8세 28.1±11.9 (n=6), 9세 30.1±20.3 (n=4)이었다. 혈청 cystatin C 농도는 생후 만삭아의 경우 1.4-2.92 mg/L 및 1.36-2.23 mg/L 등으로 성인보다 높은 참고치를 보이지만, 이후 신기능이 성숙되며 혈청 cystatin C 농도가 점차 낮아져 생후 1개월에는 성인의 참고치 수준으로 감소한 후, 이후 50세까지 일정한 값을 보이는 것으로 알려져 있다[8, 9]. 고령에서 근육량의 감소로 GFR이 과대평가되는 Cr-근거 GFR 추정치와 달리 cystatin C는 고령에서 생성이 증가되는 경향이 있다는 보고[10, 11]가 있으나, 일반적으로 50세 또는 60세 이상의 성인에서도 혈청 cystatin C 농도의 참고치를 50세 미만의 성인 참고치와 다르게 설정할 필요가 없다고 알려져 있다[12, 13]. 본 연구결과에서도 cysC-근거 GFR 추정값이 Cr⁵¹-EDTA GFR과 비교 시 0.3세에서 99세까지 일정한 오차를 보여, 전 연령범위에서 연령 요소의 추가 없이 50세 미만과 이상 모두에서 동일한 공식을 사용할 수 있을 것으로 사료되었다.

Cr⁵¹-EDTA GFR 그룹별 Cr-근거 GFR 추정값은 Cr⁵¹-EDTA GFR 0-59 mL/min/1.73 m²의 범위에서는 7.7-12.5 범위의 오차를 보였으나, 60 mL/min/1.73 m² 이상에서는 63.3-229.7 범위의 큰 오차를 보였다.

이와 같은 결과는 Kidney disease improving global outcomes (KDIGO) organization의 2005년 보고[14]에서 GFR 90 mL/min/1.73 m² 미만의 범위에서 MDRD II 공식을 이용한 Cr-근거 GFR 추정값이 참고법 GFR과 비교 시 허용 가능한 오차 및 정밀도를 보여 GFR 90 mL/min/1.73 m² 미만의 범위에서는 숫자로 보고하여 사용할 수 있다고 한 것과 차이를 보이는 것으로, 한국인에서는 GFR 60-90 mL/min/1.73 m²의 경도 신기능 감소를 검출하는데 Cr-근거 GFR 추정값이 적절치 못함을 알 수 있었다. 이해 반해, CysC-근거 GFR 추정값은 Cr⁵¹-EDTA GFR 0-119 mL/min/1.73 m²의 임상적으로 중요한 전 GFR 범위에서 cysC-근거 GFR 추정값이 정확하고 정밀하게 GFR을 예측하는 것을 알 수 있었다.

Cystatin C는 type 2 cystatin superfamily에 속하는 endogenous cysteine proteinase에 대한 inhibitor로 작용하는, 4개의 disulfide-paired cysteine residues를 가진 120개의 아미노산으로 이루어진 분자량 13,343-13,359의 non-glycosylated polypeptide 이다[6]. 인체내의 cystatin C는 체내의 모든 유핵세포에서 CST3 유전자에 의해 housekeeping gene처럼 일정량이 항상 생성되는 것으로 알려져 있다. 체내 cystatin C는 저 분자량이며 양성전하를 띠어 신사구체 기저막을 자유롭게 통과할 수 있으며, 여과된 cystatin C의 거의 대부분은 세뇨관 상피세포로 재흡수되어 상피세포 내 lysosome에서 모두 분해되고, 전신혈로는 재순환하지 않는 것으로 알려져 있다. 세뇨관상피로 재흡수 되에도 불구하고, 세뇨관상피에서 완전히 분해되고, 전신혈로 재순환하거나 세뇨관으로 재 분비되지 않기 때문에 이상적 신기능 표지자로 보고되어 왔다[6]. 그러나, 분명한 경계값(cutoff) 및 검사결과의 상호호환성 부재 등의 문제로 임상 적용이 널리 확대되지 못하고 있는 실정이었다. Cystatin C의 농도를 가지고 GFR을 추정하여 GFR의 단위로 임상에서 사용하는 경우, 새로이 cystatin C에 대한 경계값의 설정 없이 전세계적으로 상호호환 가능한 검사로 사용할 수 있을 것이다. 본 연구에서 혈청 cystatin C 농도를 가지고 추정한 GFR의 정확도 및 정밀도를 평가해 본 결과, Cr-근거 GFR 추정값이 한국인에서 연령범위 20-69세와 GFR 60 mL/min/1.73 m² 이하에서만 작은 범위의 오차를 가지고 GFR을 추정하는 데 반해, cysC-근거 GFR 추정값은 0.3-99세에 이르는 전 연령범위와 GFR 0-120 mL/min/1.73 m²에 이르는 임상적으로 중요한 전 신사구체여과율범위에서 작은 범위의 오차를 가지고 GFR을 추정해 내는 것을 알 수 있었다. 그러나, cystatin C의 생성이 갑상선 호르몬에 의해 조절되기 때문에, 갑상선기능항진증에서 GFR이 과소평가되거나, 갑상선기능저하증에서 과대평가될 수 있는 점에 주의하여야 하며[15-17], 외부에서 스테로이드 호르몬 투여 시 또는 일부 중양환자에서, cystatin C의 생성을 증가시킬 수 있다는 보고[18-21]가 있으므로 일부 내분비질환 환자와 중양환자에서는 cystatin C 농도를 가지고 GFR을 예측 시 주의가 필요하다.

요 약

배경 : Cystatin C는 성별, 나이, 식이 및 염증 등의 외적 인자에 영향을 받지 않는 이상적 신사구체여과율 표지자로 알려져 있다. 저자들은 혈청 cystatin C를 이용한 GFR 추정값과 Cr을 이용한 GFR 추정값을 Cr⁵¹-EDTA법 GFR을 참고법으로 하여 비교 평가하였다.

방법 : Cr⁵¹-EDTA법 GFR 검사가 시행된 17세 이상의 성인 170명과 17세 미만의 소아 79명의 혈청검체로 cystatin C (cysC) 및 creatinine을 측정하여 cysC를 이용한 GFR 추정값은 cysC-근거 GFR 추정값(mL/min/1.73 m²) = 78 × (1/cysC, in mg/L) + 4의 공식을 이용하여 구하였고, creatinine을 이용한 GFR 추정

값은 Cr-근거 GFR 추정값(mL/min/1.73m²) = 186 × (Scr)^{-1.154} × (Age)^{-0.203} × 0.742 (여성인 경우) × 1.212 (흑인인 경우)의 modified Modification of Diet in Renal Disease (MDRD II) 공식을 이용하여 구하였다.

결과 : CysC-근거 GFR 추정값을 참고방법인 Cr⁵¹-EDTA법 GFR에 대한 비교결과 17세 미만의 소아에서 참고방법에 의한 GFR이 90 미만인 경우와 90 이상인 경우의 오차±표준편차는 각각 7.5±6.1 및 33.7±33.0이었다. 한편, 17세 이상의 성인에서는 참고방법에 의한 GFR이 90 미만인 경우와 90 이상인 경우의 오차가 각각 13.1±11.0, 21.2±20.1이었다. Cr-근거 GFR 추정값의 참고방법 GFR에 대한 비교결과는 17세 미만의 소아에서 참고방법에 의한 GFR이 90 미만인 경우와 90 이상인 경우의 오차가 각각 106.5±98.2, 174.4±18.8이었다. 17세 이상의 성인에서는 참고방법에 의한 GFR이 90 미만인 경우에 Cr-근거 GFR 추정값의 오차 17.4±29.8이었으며, 90 이상에서는 오차 83.6±108.8이었다.

결론 : CysC-근거 GFR 추정값은 전 연령 및 90 mL/min/1.73 m² 이상의 GFR 범위에서 Cr⁵¹-EDTA법 GFR과 비교 시 일정 오차를 보여, 소아 및 성인을 포함한 전 연령에서 90 mL/min/1.73 m² 이상의 높은 GFR 범위까지도 포함하여 사용할 수 있을 것으로 사료되었다.

참고문헌

1. Lamb E, Newman DJ and Price CP. Kidney function tests. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns ED eds. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006:818-26.
2. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Ann Intern Med 2003;139:137-47.
3. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39(S1):S1-266.
4. Le Bricon T, Thervet E, Froissart M, Benlakehal M, Bousquet B, Legendre C, 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.
5. 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.
6. Mussap M and Plebani M. Biochemistry and clinical role of human cystatin C. Crit Rev Clin Lab Sci 2004;41:467-550.
7. 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.
8. Cataldi L, Mussap M, Bertelli L, Ruzzante N, Fanos V, Plebani M. Cystatin C in healthy women at term pregnancy and in their infant newborns?: relationship between maternal and neonatal serum levels and reference values. *Am J Perinatal* 1999;16:287-95.
 9. Fischbach M, Graff V, Terzic J, Bergere V, Oudet M, Hamel G. Impact of age on reference values for serum concentration of cystatin C in children. *Pediatr Nephrol* 2002;17:104-6.
 10. 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.
 11. Finney H, Newman DJ, Price CP. Adult reference ranges serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance. *Ann Clin Biochem* 2000;37:49-59.
 12. Erlandsen EJ, Randers E, Kristensen JH. Reference intervals for serum cystatin C and serum creatinine in adults. *Clin Chem Lab Med* 1998;36:393-7.
 13. Uhlmann EJ, Hock KG, Issitt C, Sneeringer MR, Cervelli DR, Gorman RT, et al. Reference intervals for plasma cystatin C in healthy volunteers and renal patients, as measured by the Dade Behring BN II System, and correlation with creatinine. *Clin Chem* 2001;47:2031-3.
 14. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67:2089-100.
 15. Wiesli P, Schwegler B, Spinass GA, Schmid C. Serum cystatin C is sensitive to small changes in thyroid function. *Clin Chim Acta* 2003;338:87-90.
 16. den Hollander JG, Wulkan RW, Mantel MJ, Berghout A. Is cystatin C a marker of glomerular filtration rate in thyroid dysfunction? *Clin Chem* 2003;49:1558-9.
 17. Fricker M, Wiesli P, Brandle M, Schwegler B, Schmid C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int* 2003;63:1944-7.
 18. Risch L, Herklotz R, Blumberg A, Huber AR. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients. *Clin Chem* 2001;47:2055-9.
 19. Tokyol C, Koken T, Demirbas M, Dilek FH, Yorukoglu K, Mungan U, et al. Expression of cathepsin D in bladder carcinoma: correlation with pathological features and serum cystatin C levels. *Tumori* 2006;92:230-5.
 20. Saleh Y, Sebzda T, Warwas M, Kopec W, Ziolkowska J, Siewinski M. Expression of cystatin C in clinical human colorectal cancer tissues. *J Exp Ther Oncol* 2005;5:49-53.
 21. Demirtas S, Akan O, Can M, Elmali E, Akan H. Cystatin C can be affected by nonrenal factors: a preliminary study on leukemia. *Clin Biochem* 2006;39:115-8.