

OBS! Denna artikel ur Läkartidningen nr 21/2008 publiceras här på lakartidningen.se i en längre version med tabeller och fullständig referenslista.

## Bestämning av cystatin C

# Inte heller ett pålitligt sätt att skatta njurfunktion ... och ganska dyrt!

Det finns ingen anledning att gå över från plasmakreatinin- till cystatin C-bestämning vid bedömning av njurfunktion. Ingen dokumentation visar att det är mera tillförlitligt. Dessutom skulle det ge en merkostnad på 25 miljoner kronor enbart på Sahlgrenska Universitetssjukhuset! Det skriver Aso Saeed, Maria K Svensson, Hans Herlitz och Ola Samuelsson.

Läkartidningen nr 10/2008 berör Hansson och medförfattare ett viktigt område, när de uppmärksammar och ifrågasätter de metoder för bedömning av njurfunktion (glomerulär filtration, GFR) som i dag finns tillgängliga för den kliniskt verksamma läkaren. I artikeln avfärdas de rutinmetoder vi i dag använder i Sverige för att såväl skatta som mäta njurfunktion [1], och i stället förs bestämning av cystatin C fram som ett bättre och säkrare sätt att uppskatta GFR. Vi vill med denna kommentar

bemöta slutsatsen att cystatin C-bestämning skulle vara ett mer pålitligt sätt att skatta GFR hos personer med nedsatt njurfunktion, och därmed skulle motivera den kostnadsökning som en övergång till denna analys skulle innebära.

I artikeln avfärdar Hansson och medförfattare först de formler som har tagits fram för att beräkna GFR utifrån bestämning av plasmakreatinin. Detta gör de med resultat från två egna svenska studier [2, 3]. Dessa studier inkluderade två populationer i vardera änden av spektret av njurfunktion – normal njurfunktion, friska njurdonatorer respektive patienter med måttligt–svårt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min) – och de har jämfört GFR beräknat utifrån plasmakreatinin med mätning av GFR med iohexolclearance. I endast en av studierna har de studerat korrelationen mellan iohexolclearance och skattat GFR beräknat utifrån cystatin C.

Även om de båda studierna visar på svagheter med beräknat GFR baserat på plasmakreatinin, svagheter som redan är väl kända och därmed knappast någon nyhet för kli-

niskt verksamma läkare i Sverige, så övertygar de på intet sätt om nyttan med cystatin C.

Det är också anmärkningsvärt att de så påtagligt ifrågasätter de referensmetoder för mätning av GFR som i dag används mest i Sverige, nämligen iohexol- och krom-EDTA-clearance. Utifrån data från sin studie av 116 njurdonatorer [2] ifrågasätter de reproducerbarheten, och därmed validiteten, hos iohexolclearance.

I denna tvärsnittsstudie hade man upprepade bestämningar av iohexolclearance hos 13 av personerna! Hos fyra av dem fann man »minst 50 procents skillnad mellan de olika GFR-mätningarna«. Det måste betraktas som ett alltför litet underlag att dra så långt gångna slutsatser av.

När det gäller krom-EDTA-clearance ges inga data alls som stöder deras ifrågasättande där de konstaterar att »man kan befara att även krom-EDTA-mätt GFR kan vara associerat med en del preanalytiska problem«.

Hansson och medförfattare konstaterar sedan att cystatin C »i metastudier visat sig vara överlägset kreatinin som GFR-markör«, och refererar till en metaanalys av Dharidharka och medarbetare från 2002 [4].

Den intressanta frågan i sammanhanget är om bestämning av cystatin C verkligen ger en kvalitetsförbättring jämfört med bestämning av plasmakreatinin. För att belysa denna fråga kan man dela upp den i fem delfrågor.

1) Finns det övertygande dokumentation som talar för att cystatin C är en pålitlig GFR-markör?

Nej. Det stora antal studier som finns när det gäller cystatin C och skattning av GFR är i de flesta fall gjorda på små patientmaterial, använder sig av olika GFR-nivåer som definition av nedsatt njurfunktion, och de statistiska analyserna är ofta bristfälliga. Antalet studier som samtidigt jämför cystatin C och plasmakreatinin med en standardiserad GFR-bestämning med iohexol, iotalamat eller krom-EDTA är betydligt färre.

En sammanställning av 20 sådana studier visar att i de flesta av dem är cystatin C likvärdig med eller möjligen marginellt bättre än plasmakreatinin som GFR-markör (Tabell I; samtliga tabeller finns tillgängliga på Läkartidningens webbplats).

2) Är GFR som beräknats utifrån cystatin C tillförlitligt i alla patientgrupper?

Nej. I motsats till påståendet att cystatin C är lämpligt att använda när det gäller äldre patienter [1], visar en sammanställning av fyra studier som samtidigt jämfört ett skattat GFR baserat på cystatin C och ett skattat GFR baserat på plasmakreatinin med en etablerad GFR-bestämningssätt, att de har likvärdigt diagnostiskt värde vad gäller äldre (Tabell II).

Samma slutsats gäller vid samma typ av jämförelser även patienter med diabetes, patienter som genomgått njurtransplantation och barn med nedsatt njurfunktion i åtta, fem respektive åtta studier (Tabell III–V).

3) Är förändringar i cystatin C specifikt för förändringar i GFR?

Nej. Utöver att cystatin C påverkas av höga steroiddoser



ASO SAEED, ST-läkare



MARIA K SVENSSON, docent, överläkare



HANS HERLITZ, professor, överläkare



OLA SAMUELSSON, docent, överläkare  
ola.samuelsson@vgregion.se; samtliga verksamma på njurmedicinska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset Göteborg

OBS! Denna artikel ur Läkartidningen nr 21/2008 publiceras här på lakartidningen.se i en längre version med tabeller och fullständig referenslista.

och tyreoidesjukdom [1], påverkas det även av ras, ålder, kön, CRP-nivå, cigarettrökning och möjligen även kroppsvikt [47, 48].

#### 4) Är resultaten av cystatin C-bestämning lätta att tolka?

Nej. Användningen av olika analysmetoder för cystatin C, av olika lokala formler för skattning av GFR samt avsaknaden av internationell och även nationell referensgenighet är stora brister, som försvårar tolkning och jämförelse av cystatin C-resultaten från olika laboratorier.

#### 5) Är det ekonomiskt motiverat att använda cystatin C i stället för plasmakreatinin?

Nej. I sin artikel anger Hansson och medarbetare att en fördel med såväl cystatin C- som plasmakreatininbestämning är att priset per analys är »under 40 kr«. Dessvärre anger man inte den faktiska kostnaden för respektive analys. Bestämning av cystatin C är, åtminstone i västra Sverige, betydligt dyrare än av plasmakreatinin. En övergång från plasmakreatinin till förmån för cystatin C skulle år 2007 ha inneburit en merkostnad på drygt 25 miljoner kronor på Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Denna merkostnad kan knappast motiveras med att cystatin C förbättrar vår bedömning av patienternas njurfunktion och reducerar riskerna att fel-dosera läkemedel. De enda som skulle uppskatta ett sådant metodbyte är förmodligen de kliniska kemiska laboratorier som skulle få ett kraftigt ekonomiskt tillskott!

Det finns ingen övertygande dokumentation som stöder uppfattningen att bestämning av cystatin C generellt sett tillför en bättre bedömning av GFR hos patienter med nedsatt njurfunktion än redan framtagna kreatininbaserade formler. Flera studier har visat att andra faktorer än njurfunktion, såsom ålder, kön, vikt, inflammation, tyreoidesjukdom, rökning, steroider

och andra immunsuppressiva läkemedel påverkar cystatin C-nivån. Dessa faktorer och andra potentiella felkällor bör studeras vidare. Vidare måste analysmetod och referensgränser standardiseras både lokalt och nationellt för att möjliggöra användning av cystatin C i klinisk rutin.

Vi anser att nuvarande metoder för beräkning av GFR med kreatininbaserade formler, framför allt MDRD-formeln men även Cockcroft-Gault-formeln, är välbeprövade och har väl kända felkällor. I detta sammanhang är det viktigt att påpeka att Cockcroft-Gault-formeln, till skillnad från MDRD-formeln, skattar kreatininclearance (GFR + tubulär sekretion av kreatinin) och inte enbart GFR. Hos patienter med nedsatt njurfunktion kan detta innebära en skillnad på upp till 25 procent.

Vår kliniska bedömning är att dessa formler i dagsläget ger en tillräckligt god skattning av GFR hos patienter med nedsatt njurfunktion, utan att medföra några stora eller allvarliga risker för feldosering av läkemedel. Det viktigaste i sammanhanget är troligen att en skattning av njurfunktionen görs över huvud taget. Ett GFR på t ex 30, 35, 40 eller 45 ml/min har i de allra flesta fall marginell eller ingen klinisk betydelse för läkemedelsdosering (se dosering i Fass). Vad gäller läkemedel med smala terapeutiska intervaller och potentiellt allvarliga toxiska biverkningar som t ex vankomycin, digoxin och vissa immunsuppressiva läkemedel som är svåra att dosera vid nedsatt njurfunktion, bör behandlingen ändå alltid styras genom bestämning av läkemedlets plasmakoncentration. Detta gäller för övrigt även patienter med friska njurar.

Till skillnad från Hansson och medarbetare ser vi inte i dag att cystatin C generellt sett kan bidra till en förbättrad GFR-diagnostik, och vi re-

kommenderar inte användning av cystatin C som klinisk rutinanalys i nuläget.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Hans Herlitz har fått föreläsningens arvoden från Sanofi-Aventis, Amgen, Roche och AstraZeneca och har deltagit i flera läkemedelsprövningar inom hypertoni och njurmedicin. Maria K Svensson har fått konsult- och föreläsningens arvoden från Novo-Nordisk, Novartis, Sanofi-Aventis, HemoCue och AstraZeneca, ingår i advisory board för Novartis samt har deltagit i ett flertal kliniska prövningar för företag verksamma på de diabetes- och njurmedicinska områdena. Övriga författare: inga uppgivna.*

OBS! Denna artikel ur Läkartidningen nr 21/2008 publiceras här på lakartidningen.se i en längre version med tabeller och fullständig referenslista.

**TABELL I. Sammanfattning av studier som jämför det diagnostiska värdet av cystatin C med P-kreatinin eller dess respektive »GFR-formler« för bedömning av glomerulär filtrationshastighet (GFR) hos vuxna med nedsatt njurfunktion.**

Referens	Referensmetod för GFR	Antal patienter	GFR-gräns för nedsatt njurfunktion, ml/min	Korrelation med GFR		Yta under ROC-kurva (Sensitivitet/Specificitet)	
				S-Cys C/ Formel	P-krea/ Formel	S-Cys C/ Formel	P-krea/ Formel
Jonsson et al 2007 [3]	Iohexol	94	<30	0,88	0,59	Ej angivet	Ej angivet
Artunc et al 2005 [5]	Iopromid	127	<80	0,80	0,65	0,96	0,80
Chantrel et al 2000 [6]	Inulin	161	<90	0,70	0,74	0,88	0,88
Christensson et al 2004 [7]	Cr-EDTA	123	<60	0,82	0,68	0,96	0,96
Coll et al 2000 [8]	Iotalamat	61	<88	0,77	0,73	0,93/1,00	0,87/1,00
Donadio et al 2001 [9]	DTPA	110	Ej angivet	0,65	0,65	0,84	0,82
Hoek et al 2003 [10]	Iotalamat	146	Ej angivet	0,87	0,80	0,96	0,88
Hojs et al 2004 [11]	Cr-EDTA	144	Ej angivet	0,90	0,80	Ej angivet	Ej angivet
Kyhse-Andersen et al 1994 [12]	Iohexol	51	Ej angivet	0,87	0,71	Ej angivet	Ej angivet
Larsson et al 2004 [13]	Inulin	Ej angivet	Ej angivet	0,95	0,92	Ej angivet	Ej angivet
Nilsson-Ehle och Grubb 1994 [14]	Iohexol	47	Ej angivet	0,87	0,71	Ej angivet	Ej angivet
Randers et al 1998 [15]	DTPA	76	Ej angivet	0,91	0,89	0,97	0,96
Schuck et al 2003 [16]	Inulin	67	<40	0,81	0,82	Ej angivet	Ej angivet
Xia et al 2004 [17]	DTPA	51	<68	0,74	0,66	0,89	0,75
Kazama et al 2002 [18]	Natrium-tiosulfat	212	<80	0,82	0,73	Ej angivet	Ej angivet
Nitta et al 2002 [19]	Inulin	26	Ej angivet	0,87	0,66	Ej angivet	Ej angivet
Woitas et al 2001 [20]	Inulin	62	<70	0,69	0,39	0,88	0,65
Grubb et al 2005 [21]	Iohexol	451	Ej angivet	0,87	0,85	Ej angivet	Ej angivet
Martin et al 2006 [22]	DTPA	95	<15	0,52	0,49	0,63	0,68
Rule et al 2006 [23]	Iotalamat	460	Ej angivet	0,85	0,83	Ej angivet	Ej angivet

**TABELL II. Studier som jämför det diagnostiska värdet av cystatin C med plasmakreatinin eller dess respektive »GFR-formler« för bedömning av glomerulär filtration (GFR) hos äldre patienter med nedsatt njurfunktion.**

Referens	Referensmetod för GFR	Antal patienter	GFR-gräns för nedsatt njurfunktion, ml/min	Korrelation med GFR		Yta under ROC-kurva (Sensitivitet/Specificitet)	
				S-Cys C/ Formel	P-krea/ Formel	S-Cys C/ Formel	P-krea/ Formel
Burkhardt et al 2002 [24]	Inulin	30	<70	Ej angivet	Ej angivet	0,66	0,76
Fliser och Ritz 2001 [25]	Inulin	41	<90	0,65	0,30	Ej angivet	Ej angivet
O'Riordan et al 2003 [26]	Cr-EDTA	53	Ej angivet	0,79	0,76	Ej angivet	Ej angivet
Van Den Noortgate et al 2002 [27]	Cr-EDTA	48	<80	0,62	0,68	0,93	0,90

OBS! Denna artikel ur Läkartidningen nr 21/2008  
publiceras här på lakartidningen.se  
i en längre version med tabeller och fullständig referenslista.

**TABELL III.** Studier som jämför det diagnostiska värdet av cystatin C med plasmakreatinin eller dess respektive »GFR-formler« för bedömning av glomerulär filtration (GFR) hos patienter med diabetes och nedsatt njurfunktion.

Referens	Referens- metod för GFR	Antal patienter	GFR-gräns för nedsatt njur- funktion, ml/min	Korrelation med GFR		Yta under ROC-kurva (Sensitivitet/Specificitet)	
				S-Cys C/ Formel	P-krea/ Formel	S-Cys C/ Formel	P-krea/ Formel
Christensson et al 2004 [7]	Cr-EDTA	123	<60 <80	0,82	0,68	0,96 0,93	0,96 0,68
Harmoinen et al 1999 [28]	Cr-EDTA	47	Ej angivet	0,77	0,56	0,99	0,86
Oddoze et al 2001 [29]	Cr-EDTA	49	<80	0,65	0,77	0,78	0,91
Perlemoine et al 2003 [30]	Cr-EDTA	89	<80	0,74	0,67	0,86	0,81
Mussap et al 2002 [31]	Cr-EDTA	52	<80	0,84	0,65	0,94	0,81
Priem et al 2001 [32]	Inulin	115	<80	Ej angivet	Ej angivet	0,89	0,77
Tan et al 2002 [33]	Iohexol	40	Ej angivet	0,80	0,66	Ej angivet	Ej angivet
Pucci et al 2007 [34]	Iohexol	288	<75 <60	Ej angivet	Ej angivet	0,97 0,97	0,90 0,96

**TABELL IV.** Studier som jämför det diagnostiska värdet av cystatin C med plasmakreatinin eller dess respektive »GFR-formler« för bedömning av glomerulär filtration (GFR) hos patienter som genomgått njurtransplantation.

Referens	Referens- metod för GFR	Antal patienter	GFR-gräns för nedsatt njur- funktion, ml/min	Korrelation med GFR		Yta under ROC-kurva (Sensitivitet/Specificitet)	
				S-Cys C/ Formel	P-krea/ Formel	S-Cys C/ Formel	P-krea/ Formel
Christensson et al 2003 [35]	Iohexol	125	<60	0,89	0,81	0,94	0,90
Krieser et al 2002 [36]	DTPA	19	Ej angivet	0,76	0,80	Ej angivet	Ej angivet
Le Bricon et al 2000 [37]	Cr-EDTA	25	Ej angivet	0,88	0,78	Ej angivet	Ej angivet
Daniel et al 2004 [38]	Inulin	60	<60	0,60	0,40	0,60/0,87	0,61/0,83
Risch et al 2001 [39]	Iotalamat	30	<60	0,83	0,67	Ej angivet	Ej angivet

OBS! Denna artikel ur Läkartidningen nr 21/2008 publiceras här på lakartidningen.se i en längre version med tabeller och fullständig referenslista.

**TABELL V.** Studier som jämför det diagnostiska värdet av cystatin C med plasmakreatinin eller dess respektive »GFR-formler« för bedömning av glomerulär filtration (GFR) hos barn med nedsatt njurfunktion.

Referens	Referensmetod för GFR	Antal patienter	GFR-gräns för nedsatt njurfunktion, ml/min	Korrelation med GFR		Yta under ROC-kurva (Sensitivitet/Specificitet)	
				S-Cys C/ Formel	P-krea/ Formel	S-Cys C/ Formel	P-krea/ Formel
Filler et al 1999 [40]	Cr-EDTA	381	<90	0,64	0,55	0,90	0,88
Willems et al 2003 [41]	Inulin	66	<80	0,94	0,92	0,97	0,98
Ylinen et al 1999 [42]	Cr-EDTA	52	<89	0,89	0,80	0,99	0,92
Ylinen et al 1999 [42]	Inulin	34	<90	0,87	0,89	0,94	0,96
Bökenkamp et al 1998 [43]	Inulin	83	<84	0,88	0,72	0,97	0,89
Stickle et al 1998 [44]	Inulin	34 (12–19 år) 26 (4–12 år)	<90	0,87 0,76	0,89 0,84	0,94 0,88	0,96 0,79
Filler et al 2002 [45]	EDTA/DTPA	225	<90	0,76	0,50	0,95/0,65	0,95/0,47
Narvaez-Sanchez et al 2008 [46]	DTPA	109	<90 <70	Ej angivet	Ej angivet	0,84 0,94	0,72 0,81

OBS! Denna artikel ur Läkartidningen nr 21/2008 publiceras här på lakartidningen.se i en längre version med tabeller och fullständig referenslista.

REFERENSER

1. Hansson LO, Wadström J, Lipcsey M, Biglarnia A, Larsson A. Dagens svenska metoder för att mäta njurfunktion måste bli bättre. Rutin-formulerna ger osäker diagnostik – stor risk för feldosering av läkemedel. *Läkartidning-en*. 2008;105(10):731-4.
2. Biglarnia AR, Wadström J, Larsson A. Decentralized glomerular filtration rate (GFR) estimates in healthy kidney donors show poor correlation and demonstrate the need for improvement in quality and standardization of GFR measurements in Sweden. *Scand J Clin Lab Invest*. 2007;67:227-35.
3. Jonsson AS, Flodin M, Hansson LO, Larsson A. Estimated glomerular filtration rate (eGFRcystC) from serum cystatin C shows strong agreement with iohexol clearance in patients with low GFR. *Scand J Clin Lab Invest*. 2007;67:801-9.
4. Dharmidharka 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.
5. Artunc FH, Fischer IU, Risler T, Erley CM. Improved estimation of GFR by serum cystatin C in patients undergoing cardiac catheterization. *Int J Cardiol*. 2005;102(2):173-8.
6. Chantrel F, Agin A, Offner M, Koehl C, Moulin B, Hannedouche T. Comparison of cystatin C versus creatinine for detection of mild renal failure. *Clin Nephrol*. 2000;54:374-81.
7. Christensson AG, Grubb AO, Nilsson JA, Norrgren K, Sterner G, Sundkvist G. Serum cystatin C advantageous compared with serum creatinine in the detection of mild but not severe diabetic nephropathy. *J Intern Med*. 2004;256: 510-8.
8. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quintó L, Saurina A, et al. Serum cystatin C as a new marker for non-invasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis*. 2000;36:29-34.
9. Donadio C, Lucchesi A, Ardini M, Giordani R. Cystatin C, beta 2-microglobulin, and retinol-binding protein as indicators of glomerular filtration rate: comparison with plasma creatinine. *J Pharm Biomed Anal*. 2001;24: 835-42.
10. 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.
11. Hojs R, Bevc S, Antolinc B, Gorenjak M, Puklavec L. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in the elderly. *Int J Clin Pharmacol Res*. 2004;24:49-54.
12. Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindström V, et al. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem*. 1994;40:1921-6.
13. 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.
14. Nilsson-Ehle P, Grubb A. New markers for the determination of GFR: iohexol clearance and cystatin C serum concentration. *Kidney Int Suppl*. 1994;47:S17-9.
15. Randers E, Kristensen JH, Erlandsen EJ, Danielsen H. Serum cystatin C as a marker of the renal function. *Scand J Clin Lab Invest*. 1998;58:585-92.
16. Schuck O, Teplan V, Jabor A, Stollova M, Skibova J. Glomerular filtration rate estimation in patients with advanced chronic renal insufficiency based on serum cystatin C levels. *Nephron Clin Pract*. 2003;93:c146-51.
17. Xia LH, Bing XG, An XT. Serum cystatin C assay for the detection of early renal impairment in diabetic patients. *J Clin Lab Anal*. 2004;18:31-5.
18. 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.
19. Nitta K, Hayashi T, Uchida K, Honda K, Tsukada M, Sekine S, et al. Serum cystatin C concentration as a marker of glomerular filtration rate in patients with various renal diseases. *Intern Med*. 2002;41:931-5.
20. Woitas RP, Stoffel-Wagner B, Poege U, Schiedermaier P, Spengler U, Sauerbruch T, et al. Low-molecular weight proteins as markers for glomerular filtration rate. *Clin Chem*. 2001;47:2179-80.
21. Grubb A, Nyman U, Björk J, Lindström V, Rippe B, Sterner G, 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-Bartratt prediction equations for children. *Clin Chem*. 2005;51(8):1420-31.
22. Martín MV, Barroso S, Herráez O, de Sande F, Caravaca F. Cystatin C as estimator of glomerular filtration rate in patients with advanced chronic renal disease. *Nefrologia*. 2006;26(4):433-8.
23. Rule AD, Bergstralh EJ, Slezak JM, Bergert J, Larson TS. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int*. 2006;69:399.
24. Burkhardt H, Bojarsky G, Gretz N, Gladisch R. Creatinine clearance, Cockcroft-Gault formula and cystatin C: estimators of true glomerular filtration rate in the elderly? *Gerontology*. 2002;48:140-6.
25. Fliser D, Ritz E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. *Am J Kidney Dis*. 2001;37:79-83.
26. O'Riordan SE, Webb MC, Stowe HJ, Simpson DE, Kandarpa M, Coakley AJ, et al. Cystatin C improves the detection of mild renal dysfunction in older patients. *Ann Clin Biochem*. 2003;40:648-55.
27. Van Den Noortgate NJ, Janssens WH, Delanghe JR, Afschrift MB, Lameire NH. Serum cystatin C concentration compared with other markers of glomerular filtration rate in the old. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:1278-82.
28. Harmoinen AP, Kouri TT, Wirta OR, Lehtimäki TJ, Rantalaiho V, Turjaman VM, et al. Evaluation of plasma cystatin C as a marker for glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes. *Clin Nephrol*. 1999;52:363-70.
29. Oddo C, Morange S, Portugal H, Berland Y, Dussol B. Cystatin C is not more sensitive than creatinine for detecting early renal impairment in patients with diabetes. *Am J Kidney Dis*. 2001;38: 310-6.
30. Perlemoine C, Beauvieux MC, Rigalleau V, Baillet L, Barthes N, Derache P, et al. Interest of cystatin C in screening diabetic patients for early impairment of renal function. *Metabolism*. 2003;52:1258-64.
31. Mussap M, Dalla Vestra M, Fioretto P, Saller A, Varagnolo M, Nosadini R, et al. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney Int*. 2002;61:1453-61.
32. Priem F, Althaus H, Jung K, Sinha P. Beta-trace protein is not better than cystatin C as an indicator of reduced glomerular filtration rate [letter]. *Clin Chem*. 2001;47:2181.
33. Tan GD, Lewis AV, James TJ, Altman P, Taylor RP, Levy JC. Clinical usefulness of cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in type 1 diabetes: reproducibility and accuracy compared with standard measures and iohexol clearance. *Diabetes Care*. 2002;25:2004-9.
34. Pucci L, Triscornia S, Lucchesi D, Fotino C, Pellegrini G, Pardini E, et al. Cystatin C and estimates of renal function: searching for a better measure of kidney function in diabetic patients. *Clin Chem*. 2007 Mar;53(3):480-8.
35. Christensson A, Ekberg J, Grubb A, Ekberg H, Lindström V, Lilja H. Serum cystatin C is a more sensitive and more accurate marker of glomerular filtration rate than enzymatic measurements of creatinine in renal transplantation. *Nephron Physiol*. 2003;94:19-27.
36. Krieser D, Rosenberg AR, Kainer G, et al. The relationship between serum creatine, serum cystatin C and glomerular filtration rate in pediatric renal transplant recipients: a pilot study. *Pediatr Transplant*. 2002;6:392-5.
37. 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.
38. Daniel JP, Chantrel F, Offner M, Moulin B, Hannedouche T. Comparison of cystatin C, creatinine and creatinine clearance vs GFR for detection of renal failure in renal transplant patients. *Ren Fail*. 2004;26:253-7.
39. Risch L, Blumberg A, Huber AR. Assessment of renal function in renal transplant patients using cystatin C. A comparison to other renal function markers and estimates. *Ren Fail*. 2001;23:439-48.
40. Filler G, Priem F, Vollmer I, Gellerman J, Jung K. Diagnostic sensitivity of serum cystatin for impaired glomerular filtration rate. *Pediatr Nephrol*. 1999;13:501-5.
41. Willems HL, Hilbrands LB, van de Calseide JF, Monnens LA, Swinkels DW. Is serum cystatin C the marker of choice to predict glomerular filtration rate in paediatric patients? *Ann Clin Biochem*. 2003;40:60-4.
42. Ylinen EA, Ala-Houhala M, Harmoinen AP, Kniip M. Cystatin C as a marker for glomerular filtration rate in pediatric patients. *Pediatr Nephrol*. 1999;13:506-9.
43. Bökenkamp 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.
44. Stickle D, Cole B, Hock K, Hruska KA, Scott MG. Correlation of plasma concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in a pediatric population. *Clin Chem*. 1998;44:1334-8.
45. Filler G, Priem F, Lepage N, Sinha P, Vollmer I, Clark H, et al. Beta-trace protein, cystatin C, beta(2)-microglobulin, and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. *Clin Chem*. 2002;48(5):729-36.
46. Narvaez-Sanchez R, Gonzalez L, Salamanca A, Silva M, Rios D, Arevalo S, et al. Cystatin C could be a replacement to serum creatinine for diagnosing and monitoring kidney function in children. *Clin Biochem*. 2008;7 dec.
47. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, De Zeeuw D, Curhan GC, 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.
48. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, 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(3):395-406.