

■ HALO-KATSAUS | VERKOSSA ENSIN

HALO-RYHMÄ:**HEIKKI SAHA**LKT, dosentti, osastonylilääkäri
TAYS**HANNU JALANKO**LKT, professori, klinikaylilääkäri
HUS**LEENA LINDGREN**LKT, professori, anestesiyylilääkäri
Tampereen yliopisto, TAYS**RISTO P. ROINE**LKT, dosentti, arviointiyylilääkäri
HUS**JAANA ISOJÄRVI**YTM, informaattikko
THL, Finohta**SINIKKA SIHVO**FT, dosentti, erikoistutkija
THL, Finohta

Korvaako kystatiini C kreatiniinin munuaistoiminnan mittarina?

Lähtökohdat

Kreatiniinin määrittäminen on yleisimmin käytetty munuaistoiminnan mittaustapa, mutta se on epäherkkä. Kystatiini C -pitoisuuden määrittäminen on ehdotettu munuaistoiminnan merkkiaineeksi, koska ikä, paino tai sukupuoli eivät vaikuta siihen samalla tavalla kuin kreatiniinin pitoisuuteen. Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena oli arvioida kystatiini C:n merkitys munuaistoiminnan yleisenä mittarina. Erityisesti halusimme selvittää, löytyykö munuaisten lievä vajaatoiminta kystatiini C:n perusteella herkemmin kuin kreatiniinin tai kreatiniinipohjaisten laskentakaavojen avulla.

Menetelmät

Järjestelmällinen kirjallisuushaku tehtiin tärkeimmistä tietokannoista vuodesta 2000 lähtien. Mukaan otettiin järjestelmälliset katsaukset ja tutkimukset, joissa oli vertailu mitattuun munuaisten suodatusnopeuteen (GFR). Kystatiini C:tä arvioitiin munuaistoiminnan yleisenä mittarina ja erikseen lapsipotilailla sekä akuuteissa ja muissa erityistilanteissa.

Tulokset

Kystatiini C oli parempi munuaisvaurion kuvaajana kuin kreatiniini, mutta ei kreatiniinipohjaisia laskennallisia kaavoja parempi. Kahden tutkimuksen mukaan se oli herkempi löytämään lievän munuaisvaurion diabetespotilailla. On vähäistä näyttöä, että kystatiini C on kreatiniinia parempi akuutin munuaisvaurion ennustajana avosydänleikkausten yhteydessä, myyräkuumepotilailla, röntgenvarjoaineen aiheuttaman munuaisvaurion tunnistamisessa ja kuolleisuuden ennustajana akuuttia sydämen vajaatoimintaa sairastavilla. Lapsipotilailla kystatiini C oli hieman herkempi kuin kreatiniini, mutta ei korvaa munuaispuhdistuman mittausta munuaisten lievän vajaatoiminnan tunnistamisessa. Hinnaltaan kystatiini C:n määrittäminen on noin viisi kertaa kalliimpi kuin kreatiniinin määrittäminen.

Päätelmät

Kystatiini C:n määrittäminen on herkempi kuin plasman kreatiniinipitoisuuden määrittäminen, mutta ei kreatiniinipohjaisia laskennallisia kaavoja parempi. Diabetespotilailla kystatiini C saattaa olla herkempi löytämään lievän, alkavan munuaistaudin.

Väestön vanhenemisen ja tyyppin 2 diabeteksen lisääntymisen takia krooninen munuaistauti yleistyy ja munuaistoiminnan mittaaminen on entistä tärkeämpää terveydenhuollon kaikilla tasoilla. Munuaisten toiminnan häiriintyessä glomerulusten suodatusnopeus hidastuu ja virtsaan erittyy normaalia enemmän proteiinia, punasoluja tai muita aineita. Munuaisten suodatusnopeus (glomeruluspuhdistuma, GFR) voidaan luotettavasti arvioida infusoimalla suoneen pienimolekyylisiä merkkiaineita (esim. inuliini, ioheksoli, ^{Cr}EDTA tai ^{Tr}DTPA) ja mittaamalla sen poistumista verenkierrosta. Monimutkaisuuksensa ja kalleutensa takia nämä menetelmät eivät kuitenkaan sovi kliiniseen rutiinityöhön, vaan plasman kreatiniinin pitoisuus-

mittaaminen on edelleen keskeisin työväline arvioitaessa munuaisten toimintaa.

Kreatiniinin käyttöön munuaistoiminnan mittarina liittyy kuitenkin ongelmia. Kreatiniini on varsin epäherkkä munuaistoiminnan mittari, ja sen pitoisuus voi olla vielä viitealueella, kun puolet munuaistoiminnasta on hävinnyt. Se on myös hidasta mittaria, sillä sen pitoisuus suurenee akuuttitilanteissa vain noin 100 µmol/l vuorokaudessa. Jokapäiväisessä käytössä keskeisin ongelma on se, että plasman kreatiniinipitoisuuteen vaikuttaa munuaisten toiminnan lisäksi myös potilaan lihassmassa. Lihaksikaalla miehellä kreatiniinipitoisuus voi siten olla viitealueen yläpuolella, vaikka munuaisten toiminta olisi normaali. Vanhetessa munuais-



LIITEAINEISTO

www.laakarilehti.fiSisällysluettelot
SLL 7/2012

VERTAISARVIOITU



KIRJALLISUUTTA

- 1 Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CM. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children- a meta-analysis. Clin Biochem 2007;40:383-91.
- 2 Whiting P, Rutjes AWS, Reistma JB, Bossuyt PMM, Kleijnen J. The development of QAUAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. BMC 2003;3:25.
- 3 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, for the PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. BMJ 2009;339:b2535. doi: 10.1136/bmj.b2535.
- 4 Zahran A, El-Husseini A, Shoker A. Can cystatin C replace creatinine to estimate glomerular filtration rate? A literature review. Am J Nephrol 2007;27:197-205.
- 5 Pottelbergh van G, van Heiden L, Mathei C, Degryse J. Methods to evaluate renal function in elderly patients: a systematic literature review. Age Ageing 2010;39:542-8.
- 6 Spanaus KS, Kollerits B, Ritz E, Hershberger M, Kronenberg F, von Eckardstein A. Mild and Moderate Kidney Disease (MMKD) Study Group. Serum creatinine, cystatin C, and beta-trace protein in diagnostic staging and predicting progression of primary nondiabetic chronic kidney disease. Clin Chem 2010;56:740-9.
- 7 Olsson CL, Rippe B, Bendz H. A comparison of plasma cystatin C and plasma creatinine for the screening of renal function in lithium-treated patients. Clin Nephrol 2010;74:132-40.
- 8 Stevens LA, Coresh J, Schmid CH ym. 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;51:395-406.
- 9 Hojs R, Bevc S, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in patients with mild to moderate impairment of kidney function. Nephrol Dial Transplant 2006;21:1855-62.
- 10 Pucci L, Triscornia S, Lucchesi D ym. Cystatin C and estimates of renal function: Searching for a better measure of kidney function in diabetic patients. Clin Chem 2007;53:480-8.
- 11 Macisaac RJ, Tsalamandris C, Thomas MC ym. The accuracy of cystatin C and commonly used creatinine-based methods for detecting moderate and mild chronic kidney disease in diabetes. Diabet Med 2007;24:443-8.
- 12 Louvar DW, Rogers TB, Bailey RF, Matas AJ, Ibrahim HN. Cystatin C is not superior to creatinine-based models in estimating glomerular filtration rate in former kidney donors. Transplantation 2007;84:1112-7.

TAULUKKO 1.

Munuaistaudin luokittelu eGFR:n ja kystatiini C:n pitoisuuden perusteella. Laskentakaavaohjelmia löytyy osoitteesta www.MDRD.com

Taudin kuvaus tai vaihe	eGFR, ml/min	Kystatiini C, mg/l
Lievä	60-89	< 1,2
Kohtalainen	30-59	1,2-1,9
Vaikea	15-29	2,0-3,2
Loppuvaiheen	< 15	> 3,2

toiminta huononee ja samanaikaisesti lihassmassa pienenee. Iäkkäällä pienellä naisella voi olla merkittävä munuaisten vajaatoiminta, vaikka plasman kreatiniini olisi viitealueella. Lasten osalta ikä (= koko), sukupuoli ja lihassmassa tulee ottaa huomioon kreatiniinipitoisuutta arvioitaessa. Leikki-ikäisellä kreatiniinipitoisuuden normaali yläraja on noin 50 µmol/l, murrosiässä 90-95 µmol/l. Vastasyntyneiden munuaistoiminnan merkkiaineeksi kreatiniini on erityisen huono, koska lapsen kreatiniini on äidiltä peräisin.

Sukupuolen, iän ja koon merkitystä voidaan vähentää käyttämällä munuaistoiminnan mittarina kreatiniinipohjaisia GFR:n laskennallisia arvioita (eGFR), joiden määrittämiseen on olemassa useita kaavoja (Cockcroft-Gault, MDRD, CKD-EPI, Schwartz) (taulukko 1). Laskennalliset kaavat eivät ole täyttäneet toivetta luotettavasta, yksinkertaisesta munuaistoiminnan mitausmenetelmästä. Kystatiini C:n määrittäminen voisi olla sellainen, mikäli se osoittautuu kreatiniinia tai kreatiniinipohjaisia laskentakaavoja herkemäksi ja tarkemmaksi munuaisten toiminnan mittariksi.

Kystatiini C munuaistoiminnan mittarina

Kystatiini C on pieni proteiini, jota elimistön tumalliset solut tuottavat tasaisella nopeudella. Se läpäisee helposti glomeruluksen, imeytyy takaisin imeytyy munuaistiehyissä ja pilkkoutuu lähes täydellisesti. Näin ollen sen pitoisuuden kasvu kuvastaa munuaistoiminnan huononemista. Ikä, paino tai sukupuoli eivät vaikuta kystatiini C:n pitoisuuteen samalla tavalla kuin kreatiniinin, ja siksi sitä on ehdotettu munuais-

toiminnan merkkiaineeksi erityisesti munuaisten lievän ja akuutin vajaatoiminnan toteamisessa.

Käytäntö Suomessa

Suomessa kystatiini C -määrittäksiä tehdään yliopistosairaaloiden laboratorioihin tekemämme kyselyn perusteella toistaiseksi melko vähän (noin 1000-10 000 tutkimusta/vuosi/sairaala). Kreatiniinitutkimusten määrä on moninkertainen (Liitetaulukko 1). Kolmessa neljästä kyselyyn vastanneesta yliopistosairaalan laboratorion osta tutkimus on saatavilla päivittäin.

Arviointitutkimuksen tavoitteet ja menetelmät

Selvitimme järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen avulla kystatiini C:n merkitystä munuaistoiminnan mittarina. Erityisesti haimme vastausta siihen, paljastaako kystatiini C munuaisten lievän vajaatoiminnan herkemmin kuin kreatiniini tai kreatiniinipohjaiset laskentakaavat (eGFR). Menetelmien paremmuutta arvioitiin vertaamalla niiden tuottamia tuloksia mitattuun munuaispuhdistumaan.

Tutkimuskysymys on esitetty taulukossa 2.

Kirjallisuushaku

Kirjallisuushaku tehtiin syyskuussa 2010 Medline-, Cochrane Central -, Cochrane Database of Systematic Reviews - ja CRD- (DARE, HTA ja NHS EED) tietokannoista vuodesta 2000 lähtien. Haussa löytyi seitsemän järjestelmällistä katsausta tai meta-analyysiä, joista tämän katsauksen pohjaksi päätettiin ottaa Roosin ym. katsaus vuodelta 2007 (1). Tämän jälkeen tehtiin uusi kohdennettu haku, joka rajattiin vuosiin 2006-2010. Lapsista vertailututkimuksia on viime vuosina julkaistu niukasti suoria, ja niinpä tiedot kerättiin vuodesta 1998 lähtien. Hakuterminä olivat Cystatin C (tekstissä, ei MESH-terminä), sensitivity, specificity, accuracy, kidney failure sekä children/adolescent eri tavoin ilmaistuina. Hakustrategiat näkyvät Liitetaulukossa 2.

Uudessa haussa osuvuuteen, herkkyyteen ja spesifisyyteen liittyviä viitteitä tuli 271, lapsia koskevia viitteitä 122 ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa koskevia viitteitä 100. Uuden haun tunnistamista artikkeleista poimittiin ne Roosin ym. (1) katsauksen jälkeen ilmestyneet tutkimukset, joissa GRF oli kystatiini C:n ja kreati-

13 Pöge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B ym. Prediction of glomerular filtration rate in renal transplant recipients: cystatin C or modification of diet in renal disease equation? Clin Transplant 2006;20:200–5.

14 Ma YC, Zuo L, Chen JH ym. Improved GFR estimation by combined creatinine and cystatin C measurements. Kidney Int 2007;72:1535–42.

15 Rigalleau V, Beauvieux MC, Le Moigne F ym. Cystatin C improves the diagnosis and stratification of chronic kidney disease, and the estimation of glomerular filtration rate in diabetes. Diabetes Metab 2008;34:482–9.

16 Rombach SM, Baas MC, ten Berge IJ, Krediet RT, Bemelman FJ, Hollak CE. The value of estimated GFR in comparison to measured GFR for the assessment of renal function in adult patients with Fabry disease. Nephrol Dial Transplant 2010;25:2549–56.

17 Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P ym. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery—: a prospective cohort study. Crit Care Med 2009;37:553–60.

18 Briguori C, Visconti G, Rivera NV ym. Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury. Circulation 2010;121:2117–22.

19 Bell M, Granath F, Märtensson J ym. Cystatin C is correlated with mortality in patients with and without acute kidney injury. Nephrol Dial Transplant 2009;24:3096–102.

20 Wald R, Liangos O, Perianayagam MC ym. Plasma cystatin C and acute kidney injury after cardiopulmonary bypass. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5:1373–9.

21 Ristikankare A, Pöyhkä R, Kuitunen A ym. Serum cystatin C in elderly cardiac surgery patients. Ann Thorac Surg 2010;89:689–94.

22 Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, Endre ZH. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit. Nephrol Dial Transplant 2010;25:3283–9.

23 Perianayagam MS, Seabra VF, Tighiouart H, Liangos O, Jaber BL. Serum cystatin C for prediction of dialysis requirement or death in acute kidney injury: a comparative study. Am J Kidney Dis 2009;54:1025–33.

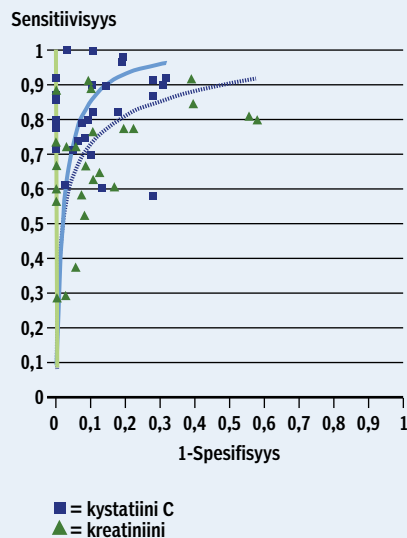
niin lisäksi mitattu jollain kultaiseksi standardiksi katsotulla referenssimittarilla (inuliini, ioheksoli, ^{Cr}EDTA, ^{Cr}DTPA).

Tutkimusten valinnassa käytettiin diagnostisille tutkimuksille kehitettyjä QUADAS-laadun-arviointikriteerejä (2), ja niiden tutkimusten laatu, joissa osallistujia oli enemmän kuin 200, arvioitiin tarkemmin (Liitetulokko 3). Tuloksissa käytettyjen systemaattisten katsausten laatu arvioitiin PRISMA-tarkistuslistan avulla (3). Mukaan valittiin kaiken kaikkiaan 3 katsausta (1,4,5) ja 62 tutkimusta (Liitetulokko 3).

Tulokset

KUVIO 1.

Kystatiini C:n ja kreatiniinin tarkkuus (herkkyys ja spesifisyys). Lineaarisen regression SROC-käyrät. Lähde: Roos ym. (1), julkaistaan Elsevierin luvalla.



TAULUKKO 2.

PICO-muuttujat tutkimuskysymysten rajaamiseksi.

P (potilas)	Aikuiset tai lapset, joiden munuaistoiminta halutaan määrittää
I (interventio)	Kystatiini C:n määrittäminen
C (vertailuinterventio)	Kreatiniini tai kreatiniinipohjaiset laskentakaavat (eGFR)
O (tulostuuttaja)	Mittarin arvioitu paremmuus (osuvuus, sensitiivisyys, spesifisyys) verrattuna mitattuun munuaispuhdistumaan.

Kystatiini C:n osuvuus yleisenä munuaistoiminnan mittarina aikuisilla

Roos ym. (1) päätyivät katsauksessaan siihen, että kystatiini C on kreatiniinia parempi munuaistoiminnan kuvaaja (kuvio 1). Näin on erityisesti silloin, kun tutkittavien paino poikkeaa normaalista ja GFR on normaali tai vain lievästi pienentynyt. Varsinkin vanhuksilla plasman kreatiniini on epäherkkä, ja heidän tutkimuksiinsa suositellaankin kreatiniinipohjaisia laskennallisia GFR-kaavoja tai kystatiini C:n määrittäystä (5). Vuoden 2006 jälkeen julkaistuissa tutkimuksissa (potilasmäärä yli 100) plasman kystatiini C on ollut yhtä hyvä (6,7) tai parempi kuin plasman kreatiniini munuaistoiminnan kuvaajana (8–11) (taulukko 3). Niissäkään tutkimuksissa, joissa kystatiini C oli kreatiniinia parempi, se ei kuitenkaan osoittautunut paremmaksi kuin kreatiniinipohjaiset laskennalliset kaavat (7,8,9,12,13). Poikkeuksen muodostavat kaksi diabetespotilailla tehtyä tutkimusta, joissa kystatiini C oli laskennallista kreatiniinipohjaista GFR-kaavaakin herkempi varhaisen, lievän munuaisten vajaatoiminnan toteamisessa (10,11) (taulukko 3).

Viime vuosina on julkaistu useita tutkimuksia, joissa on verrattu erilaisia laskennallisia GFR-kaavoja keskenään (Liitetulokko 4). Kystatiini C -pohjaiset kaavat ovat osoittautuneet joko yhtä hyväksi tai paremmiksi kuin kreatiniinipohjaiset kaavat. Tarkimmin munuaistoimintaa kuvaavat kaavat, joissa käytetään sekä plasman kreatiniinin että kystatiini C:n pitoisuutta (8,14,15,16).

Kystatiini C ja akuutti munuaisvaurio

Kystatiini C:tä on verrattu kreatiniiniin eniten avosydänleikkausten yhteydessä akuuttia munuaisvauriota (AKI) diagnosoidessa. Seitsemästä tutkimuksesta kolmessa (17,18,19) kystatiini C oli parempi ennustamaan akuuttia munuaisvauriota, neljässä (20,21,22,23) ei löydetty eroa (taulukko 3, Liitetulokko 4). Tilanne oli sama röntgenvarjoainefropatiassa. Tehopotilailla ja päivystyspotilailla kystatiini C ei ollut kreatiniinia parempi. Kystatiini C ennusti akuuttia munuaisvauriota kreatiniinia nopeammin myyräkuumeipotilailla ja kuolleisuutta kreatiniinia paremmin akuuttia sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (24).

Briguorin ym. tutkimuksessa (18) kystatiini C erotti röntgenvarjoaineen aiheuttaman ohime-

- 24 Lassus JPE, Nieminen MS, Peuhkurinen K ym. Markers of renal function in acute kidney injury in acute heart failure: definitions and impact on outcomes of the cardiorenal syndrome. *Eur Heart J* 2010;31:2791–8.
- 25 Åhlström A, Tallgren M, Peltonen S, Pettilä V. Evolution and predictive power of serum cystatin C in acute renal failure. *Clin Nephrol* 2004;62:344–50.
- 26 Andersen TB, Eskild-Jensen A, Föklær J, Bröchner-Mortensen J. Measuring glomerular filtration rate in children: can cystatin C replace established methods? A review. *Pediatr Nephrol* 2009;24:929–41.
- 27 Groesbeck D, Kötting A, Parekh R ym. Age, gender, and race effects on cystatin C levels in US adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1777–85.
- 28 Ylinen EA, Ala-Houhala M, Harmoinen APT, Knip M. Cystatin C as a marker for glomerular filtration rate in pediatrics. *Pediatr Nephrol* 1999;13:506–9.
- 29 Filler G, Priem F, Lepage N ym. B-Trace protein, cystatin C, B2-microglobulin, and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. *Clin Chem* 2002; 48:729–36.
- 30 Corrao AM, Lisi G, Pasqua D ym. Serum cystatin C as a reliable marker of changes in glomerular filtration rate in children with urinary tract malformations. *J Urol* 2006;175:303–9.
- 31 Narvaez-Sanchez R, Gonzalez L, Salamanca A ym. Cystatin C could be a replacement to serum creatinine for diagnosing and monitoring kidney function in children. *Clin Biochem* 2008;41:498–503.
- 32 Chung MY, Jun DW, Sung SA. Diagnostic value of cystatin C for predicting acute kidney injury in patients with liver cirrhosis. *Korean J Hepatol* 2010;16:301–7.
- 33 Xirouchakis E, Mirelli L, Cholongitas E ym. Comparison of cystatin C and creatinine-based glomerular filtration rate formulas with 51Cr-EDTA clearance in patients with cirrhosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:84–92.
- 34 Benohr P, Grenz A, Hartmann JT, Müller GA, Blaschke S. Cystatin C: a marker for assessment of the glomerular filtration rate in patients with cisplatin chemotherapy. *Kidney Blood Press Res* 2006;29:32–5.
- 35 Ma Y, Li Q, Wang J ym. Cystatin C, a novel urinary biomarker for sensitive detection of acute kidney injury during haemorrhagic fever with renal syndrome. *Biomarkers* 2010;15:410–7.
- 36 Grönroos MH, Jahnukainen T, Irljala K ym. Comparison of glomerular function tests in children with cancer. *Pediatr Nephrol* 2008;23:797–803.

nevän, mekanismiltaan tuntemattoman akuutin munuaisvaurion paremmin kuin kreatiniini.

Tehohoitopotilaista noin 4 %:lle kehittyä dialyysihoitoa vaativa akuutti munuaisvaurio, johon liittyy yli 50 %:n kuolleisuus. Suomalaistutkimuksen mukaan kystatiini C:n määrittäminen ei kuitenkaan tuo lisäarvoa tehohoitopotilaiden akuutin munuaisvaurion diagnosointiin (25).

Kystatiini C ja lapset

Lapsilla kystatiini C:n ja kreatiniinin arvoja on verrattu samanaikaisesti mitattuun munuaispuhdistumaan 15 alkuperäistutkimuksessa (Liitetäulukko 4), joiden tuloksia on analysoitu kahdessa ansiokkaassa katsausartikkelissa (1,26) (taulukko 3). Tutkimuksissa potilaita on ollut yhteensä runsaat 1 600 ja heidän ikänsä on vaihdellut muutamasta viikosta 20 vuoteen. Tutkittavat ovat sairastaneet erilaisia munuais-tauteja, systeemisiä sairauksia tai saaneet elinsiirron. Kun normaalitoiminnan rajana on pidetty puhdistuma-arvoa 80–90 ml/min/1,73 m², kystatiini C:n määrittäminen on paljastanut alkavan vajaatoiminnan 61–100 %:ssa ja kreatiniinimittaus 30–100 %:ssa tapauksista. Kystatiini C:n mittaaminen on ollut hieman herkempi kuin kreatiniinimäärittäminen valtaosassa (14/15) tutkimuksista, mutta ero on ollut tilastollisesti merkitsevä vain puolessa (8/15). Kystatiini C:n pitoisuuden korrelaatio mitattuun puhdistumaan on ollut myös keskimäärin jonkin verran parempi kuin kreatiniiniarvon (0,80 vs. 0,71; p = 0,099). Ero ei ole suuri ja käytännössä kystatiini C ei paljasta lievää munuaisten vajaatoimintaa juurikaan luotettavammin kuin kreatiniini eikä korvaa munuaispuhdistuman mittausta. Kystatiini C:n etu kreatiniiniin nähden on se, että murrosikässä kystatiini C:n pitoisuus on vakaampi eikä kasva lihasmassan myötä samalla tavoin kuin kreatiniinipitoisuus. Kystatiini C:n pitoisuudet pienenevät tytyillä hieman murrosiässä (27). Keskeiset lapsipotilaita koskevat tutkimukset (28–31) on koottu taulukkoon 3.

Kystatiini C:n määrittäminen erikoistilanteissa

Maksakirroosissa kreatiniini kuvastaa huonosti munuaistoimintaa. Chung ym. (32) seurasivat 53 kirrootikon munuaistoimintaa kystatiini C:n avulla. Arvo yli 1,23 mg/l ennusti potilaiden kuoleman paremmin kuin kreatiniini. Tuores-

sa tutkimuksessa (33) päädyttiin kuitenkin siihen, että kystatiini C:n määrittäminen ei merkitsevästi paranna munuaisten vajaatoiminnan toteamista kirroosipotilailla verrattuna kreatiniinipohjaisiin laskukaavioihin. Kystatiini C:n on raportoitu olevan kreatiniinia parempi munuaisvaurion mittari sisplatiinihoidon yhteydessä (34) ja HFRS:ssä (hemorraginen kuume ja renaalinen oireyhtymä) (35).

Suomalaistutkimuksessa solunsalpaajia saavilla syöpälapsilla kystatiini C:n pitoisuus korreloi paremmin mitattuun munuaispuhdistumaan kuin kreatiniinipitoisuus (36). Hiljattain on toisaalta osoitettu, että solunsalpaajat voivat vaurioittaa munuaistiehyitä ja aiheuttaa epäluotettavuutta syöpälästen kystatiini C:n määrittämisessä (37). Kystatiini C:n käyttöä on tutkittu myös anoreksiassa ja erityyppisiä lihassairauksia potevilla ja todettu, että – toisin kuin kreatiniiniin kohdalla – perussairaus ei samalla tavalla vaikuta kystatiini C:n pitoisuuksiin (38–42). Tutkittua tietoa kystatiini C:n käyttökelpoisuudesta lasten akuutissa munuaisten vajaatoiminnassa on vielä rajoitetusti, mutta lasten avosydänleikkausten jälkeen kystatiini C:n on havaittu paljastavan munuaisten vajaatoiminnan varhaisemmin kuin kreatiniini (27). Kortikosteroidilääkitystä saavilla lapsilla ja tulehdustau-deissa voidaan todeta vähäistä kystatiini C:n pitoisuuksien suurentumista, mutta tämä ei merkitsevästi häiritse kystatiini C:n käyttöä munuaistoiminnan merkkiaineena (26,43).

Kustannukset

Kystatiinin määrittäminen on selvästi kreatiniinin mittausta kalliimpi (4,5–5,5 euroa vs. 1–2 euroa) (Liitetäulukko 1). Vuositasolla tämä tarkoittaa, että esimerkiksi siirtyminen HUS-piirissä kreatiniinin määrittämisestä pelkästään kystatiini C:n käyttöön lisäisi vuosittaisia kustannuksia noin miljoonasta eurosta 6 miljoonaan (0,95 euroa vs. 5,5 euroa).

Yhdessäkään tutkimuksessa tai katsauksessa ei ole käsitelty kystatiinimäärittäksen kustannusvaikuttavuutta.

Lopuksi

Kystatiini C on ilmeisesti hieman herkempi munuaistoiminnan mittari kuin plasman kreatiniini, mutta se ei ole parempi kuin Suomessa jo kaikilla terveydenhuollon tasoilla laajalti käytetty laskennallinen kreatiniiniin perustuva

37 Aydin F, Tezcan G, Gungor Ö, Cngiz A. Can serum cystatin C reflect the glomerular filtration rate accurately in pediatric patients under chemotherapeutic treatment? A comparative study with TcDTPA two-plasma sample method. *Nuclear Med Communications* 2010;31:301-6.

38 Abrahamsson K, Jodal U, Sixt R, Olsson I, Sillen U. Estimation of renal function in children and adolescents with spinal dysraphism. *J Urol* 2008;179:2407-9.

39 Lee SM, Kim JH, Lee YM, Lee JS, Kim HD. Evaluation of renal function in children with mitochondrial respiratory chain complex defect: Usefulness of cystatin C. *Acta Paediatr* 2009;98:1014-8.

40 Morgan C, Senthilselvan A, Bamforth F, Hoskinson M, Gowrishankar M. Correlation between cystatin C- and renal scan-determined glomerular filtration rate in children with spina bifida. *Pediatr Nephrol* 2008;23:329-32.

41 Pham-Huy A, Leonard M, Lepage N, Halton J, Filler G. Measuring glomerular filtration rate with cystatin C and b-trace protein in children with spina bifida. *J Urology* 2003;169:2312-5.

42 Viollet L, Gailey S, Thornton D, et al. Utility of cystatin C to monitor renal function in duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2009;40:438-42.

43 Bardi E, Dobos E, Kappelmayer J, Kiss C. Differential effect of corticosteroids on serum cystatin C in thrombocytopenic purpura and leukemia. *Pathol Oncol Res* 2010;16:453-6.

44 Nguyen MT, Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Pediatr Nephrol* 2008;23:2151-7.

45 Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, Parikh CR. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int* 2008;73:1008-16.

SIDONNAISUUDET

Heikki Saha, Hannu Jalanko, Jaana Isojärvi, Risto Roine, Sinikka Sihvo: Ei aiheeseen liittyviä sidonnanaisuuksia

TAULUKKO 3.

Keskeisimmät kystatiini C:tä ja kreatiniinia vertailevat tutkimukset. 1 = Kys-C parempi kuin Krea ja/tai eGFR(Krea), 2 = Krea tai eGFR(Krea) parempi kuin Kys-C, 0= ei eroa; Kys-C yhtä hyvä kuin Krea tai eGFR(Krea).

Tutkimus	Kohderyhmä	Potilaita	Tulos	Arvio
KROONINEN MUNUAISTAUTI¹				
Spanaus 2010	Kr. munuaistauti	277	Kys-C = Krea	0
Stevens 2008	Kr. munuaistauti	3418	Kys-C > Krea, Kys-C < eGFR(Krea)	2
Hojs 2006	Kr. munuaistauti	164	Kys-C > Krea, Kys-C = eGFR(Krea)	0
Louvar 2007	Munuaisen luovuttaja	187	eGFR(Krea) > Kys-C	2
Pöge 2006	Munuaisensiirtopotilas	105	eGFR(Krea) > Kys-C	2
Pucci 2007	Diabetes	288	Kys-C > Krea, eGFR(Krea)	1
Macisaac 2007	Diabetes	251	Kys-C > eGFR(Krea)	1
Olsson 2010	Litium	201	Krea > kysC; eGFR > eGFR(kys-C)	2
LAPSIA KOSKEVAT TUTKIMUKSET				
Ylinen 1999	Munuaistauteja	52	Kys-C hieman parempi kuin krea	(1)
Filler 2002	Munuaistauteja	225	Kys-C hieman parempi kuin krea	(1)
Corrao 2006	Virtsateiden rakennevikoja	72	Kys-C > krea alle 3 v ja lievässä vajaatoiminnassa	1
Narvaez-Sanchez 2008	Erlaisia munuaistauteja	109	Kys-C: sensitiivisyys 75 %, spesifisyys 84 %, Krea: 46 %, 100 %	1
AKUUTTI MUNUAISVAURIO, ERITYISTILANTEET				
Haase-Fielitz 2009	Sydänleikkauspotilaat	100	Kys-C > Krea	1
Wald 2010	Sydänleikkauspotilaat	150	Kys-C = Krea	0
Ristikankare 2010	Sydänleikkauspotilaat	110	Kys-C = Krea	0
Briguori 2010	Koronaariangio	410	Kys-C > Krea	1
Bell 2010	Tehopotilaat	845	Kys-C ennusti kuolleisuuden paremmin	1
Nejat 2010	Tehopotilaat	442	Kys-C = Krea Kys-C ennusti AKIn aikaisemmin	0-1
Perianayagam 2009	Päivystyspotilaat	200	Kys-C = Krea	0
Lassus 2010	Akuutti sydämen vajaatoiminta	292	Kys-C nousu korreloi kuolleisuuteen	1

¹ Valittu soveltuvat tutkimukset, joissa n > 100

GFR (eGFR). Diabetespotilaiden lievän, alkavan munuaistaudin kystatiini C saattaa olla löytää herkemmin.

Avohoidossa kystatiini C:n määritys tulee kyseeseen lähinnä silloin, kun halutaan varmistaa, onko lievästi viitearvon ylittävä kreatiniiniarvo ”todellinen” vai esimerkiksi tutkittavan koosta, lihassmassasta tai dieetistä johtuva. Myös lihastauksissa kystatiini C on luotettavampi mittari kuin kreatiniini.

Akuutin munuaisvaurion toteamisessa ei kys-

tatiini C:stä ilmeisesti yleensä ole oleellista hyötyä, mutta myyräkuumeessa (35), akuutissa sydämen vajaatoiminnassa (24) ja röntgenvarjoainenefropatiassa (18) se saattaa olla herkempi munuaistoiminnan kuvaaja kuin kreatiniini. Toisaalta akuutin munuaisvaurion toteamiseen on tätä nykyä tarjolla kystatiini C:n lisäksi muita herkkiä mittareita. Tällaisia ovat muun muassa plasman NGAL (neutrofiilien gelatiinaasiin assosioituva lipogaliini) sekä virtsan NGAL, IL-18 ja KIM-1 (Kidney Injury Marker) (44,45). ■

ENGLISH SUMMARY WWW.LAAKARILEHTI.FI > IN ENGLISH

Will cystatin C replace creatinine as a measure of renal (dys)function?



HEIKKI SAHA,
HANNU JALANKO,
LEENA LINDGREN,
RISTO P. ROINE,
JAANA ISOJÄRVI

SINIKKA SIHVO
Ph.D., Senior Researcher
National Institute for Health and
Welfare THL/Finohta
E-mail: sinikka.sihvo@thl.fi

■ ENGLISH SUMMARY

Will cystatin C replace creatinine as a measure of renal (dys)function?

Background

Serum creatinine concentration is the most commonly used method to measure renal function. However, it has poor sensitivity for renal failure, especially in mild renal dysfunction. Cystatin C has been proposed as an alternative marker for renal function as the patient's age, weight or sex do not affect cystatin C in the way they affect creatinine concentrations.

Aim

The aim was to establish whether cystatin C is a more accurate marker for renal dysfunction than creatinine or creatinine-based formulas.

Methods

A systematic literature review was conducted from the year 2000 with searches of the Medline-, Cochrane Central-, Cochrane Database of Systematic Reviews- and CRD- (DARE, HTA and NHS EED) -databases. Systematic reviews and studies were accepted that included an assessment of the glomerular filtration rate (GFR) using gold standard measures.

Effectiveness

Cystatin C was a more accurate marker of renal function than creatinine but no better than creatinine-based formulas. According to two studies, cystatin C was more sensitive in identifying mild renal insufficiency in the diabetic population. There is weak evidence that cystatin C is a better marker for acute kidney injury than creatinine among patients with acute heart failure and hemorrhagic fever with renal syndrome. Among the paediatric population, cystatin C was only slightly more sensitive than creatinine and does not replace GFR measurement in detecting mild renal dysfunction. The price of cystatin C test is currently about five times higher than that of the creatinine test.

Conclusions

Cystatin C is a more sensitive measure of renal dysfunction than creatinine but no better than creatinine-based formulas. Among diabetic patients, cystatin C might be more accurate in finding mild renal dysfunction.

LIITETAULUKKO 1.

Kystatiini C -testin ja kreatiniinin määrittämisen käyttö ja hinnat yliopistosairaloissa¹.

	Määrittämenetelmä	Kreatiniinimäärityksiä/v	Kystatiini C:n määrityksiä/v	Kreatiniini, hinta, €	Kystatiini C, hinta, €	Kuinka usein	Viitearvot, mg/l
Itä-Suomen laboratorokeskus ISLAB	Immunoturbidimetrisen	520 000	364	2,0	5,5	Alihankintatutkimus, lähettykset päivittäin	Vastasyntyneet < 2,0 8 pv-1 v < 1,7 1-3 v < 1,4 3-50 v < 1,2 > 50 v < 1,4
Pirkanmaan sairaanhoitopiiri	Immunoturbidimetrisen (Tina-quant Cystatin C, Roche)	373 000	7 500	1,0	4,5	Päivystystutkimus	Keskokset < 2,3 Täysaik. vastasynt. < 2,0 8 pv-1 v < 1,7 1-3 v < 1,4 3-50 v < 1,2 > 50 v < 1,4
TYKS LAB	Immunonefelometrisen	340 000	1 100	-	-	Päivittäin arkipäivinä	16-65 v 0,50-0,96 65-74 v 0,60-1,30 75-84 v 0,70-1,45 > 85 v 0,82-1,62
HUSLAB	Fotometrinen, immunokemiallinen (Tina-quant Cystatin C, Roche)	1 086 907	12 200	0,95	5,5	Päivittäin päiväaikana	Täysaik. vastasynt. < 2,0 8 pv-1 v < 1,7 1-3 v < 1,4 3-50 v < 1,2 > 50 v < 1,4

¹ Tiedot peräisin: Piia Aarnisalo/HUSLAB; Pertti Koskinen/TYKSLAB, Kari Punnonen/ISLAB, Pauli Vuorinen/Fimlab

Hakustrategiat

Ovid MEDLINE(R) Daily Update < October 11, 2010 > Ovid MEDLINE(R) < 2006 to September Week 4 2010 > 12.10.2010

1	cystatin c/ (782)
2	cystatin c.ti.ab. (912)
3	1 or 2 (1008)
4	(news or letter or comment or editorial or interview or historical article).pt. (302089)
5	3 not 4 (926)
6	Animals/ not (Animals/ and Humans/) (474706)
7	5 not 6 (858)
8	accuracy.ti.ab. (47811)
9	exp "Sensitivity and Specificity"/ (113294)
10	(sensitivity or specificity or sensitive).ti.ab. (191174)
11	8 or 9 or 10 (292741)
12	7 and 11 (304)
13	(kidney or renal).ti.ab. (89400)
14	12 and 13 (240)
15	exp child/ (204230)
16	Adolescent/ (239211)
17	infant/ (76373)
18	15 or 16 or 17 (361641)
19	7 and 13 and 18 (114)
20	exp kidney failure, acute/ (3757)
21	(acute adj3 (kidney or renal)).ti.ab. (5905)
22	20 or 21 (6903)
23	7 and 22 (84)

Cochrane Central Register of Controlled Trials < 3rd Quarter 2010 > 12.10.2010

1	cystatin c/ (46)
2	cystatin c.ti.ab. (74)
3	1 or 2 (78)
4	(news or letter or comment or editorial or interview or historical article).pt. (5679)
5	3 not 4 (76)
6	Animals/ not (Animals/ and Humans/) (0)
7	5 not 6 (76)
8	accuracy.ti.ab. (4637)
9	exp "Sensitivity and Specificity"/ (9868)
10	(sensitivity or specificity or sensitive).ti.ab. (20434)
11	8 or 9 or 10 (29958)
12	7 and 11 (24)
13	(kidney or renal).ti.ab. (19161)
14	12 and 13 (20)
15	exp child/ (32930)
16	Adolescent/ (61749)
17	infant/ (12831)
18	15 or 16 or 17 (81127)
19	7 and 13 and 18 (6)
20	exp kidney failure, acute/ (457)
21	(acute adj3 (kidney or renal)).ti.ab. (1209)
22	20 or 21 (1360)
23	7 and 22 (11)
24	limit 14 to yr="2006-current" (14)
25	limit 19 to yr="2006-current" (4)
26	limit 23 to yr="2006-current" (9)

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations < October 11, 2010 > 12.10.2010

1	cystatin c.ti.ab. (112)
2	(acute adj2 (kidney or renal)).ti.ab. (720)
3	1 and 2 (17)
4	(sensitiv* or specific* or accuracy or accurate).ti.ab. (112360)
5	1 and 4 (29)
6	(child or children or infant* or adolescent or adolescence or pediatr*).ti.ab. (27710)
7	1 and 6 (8)

LIITETAULUKKO 3.
Kystatiini C -tutkimusten laadun arviointi QUADAS-kriteeristöä mukaellen tutkimuksissa, joissa on yli 200 potilasta.

 Roosin ym. katsauksen (1) arvioinnissa käytettiin PRISMA-kriteeristöä, <http://www.prisma-statement.org/>

 QUADAS-kriteeristöä (Whiting et al. BMC 2003; viite 2, www.biomedcentral.com/1471-2288/3/25) valittiin 8/14 soveltuvaa kohtaa: 1 = kyllä, 0 = ei.

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
KATSAUKSET								
Roos 2007 pisteet 22/27								
VERTAILEVAT TUTKIMUKSET								
Spanaus 2010, n = 227	0	1	1	1	1	1	1	1
Stevens 2008, n = 3418	1	0	0	0	1/0	1	1	1
Pucci 2007, n = 288	0	0	1	1	1	1	1	1
Macisaac 2007, n = 251	1	1	1	1	1	1	1	1
Olsson 2010, n = 201	1	1	1	1	1	1	1	1
Sternen 2009, n = 406	1	1	1	1	1	1	1	1
Hojis 2008, n = 592	1	0	1	1	1	1	1	1
Tidman 2008, n = 644	1	1	1	1	1	1	1	1
Ma 2007, n = 376	1	0	1	1	1	1	1	1
LAPSIA KOSKEVAT TUTKIMUKSET								
Filler 2002, n = 225	1	1	1	1	(1)	1	1	1
Pham-Huy 2003, n = 228	1	1	1	1	1	1	1	1
Sharma 2009, n = 240	1	0	1	1	1	1	1	1
AKUUTIT JA ERITYISTILANTEET								
Briguori 2010, n = 410	1	1	0	0	1Krea	1Krea	(1)	1Krea
Bell 2010, n = 845	1	1	0	0	1	1	1	-?
Nejat 2010, n = 444	1	1	0	0	1	1	1	1
Nejat 2010, n = 442	1	1	0	0	1	1	1	1
Soto 2010, n = 616	1	1	0	0	1	1	1	1

- (1) Edustiko potilasaineisto samantyyppisiä potilaita, joihin diagnostista testiä käytännössä sovelletaan?
- (2) Kuvattiinko sisäänottokriteerit selvästi?
- (3) Onko vertailutesti (reference standard, gold standard) riittävän pätevä tunnistamaan päätetapahtuman?
- (4) Tehtiinkö vertailutesti koko potilasryhmälle (tai satunnaisesti valitulle osalle potilaista)?
- (5) Tehtiinkö potilaille sama vertailutesti riippumatta kystatiini C -testin tuloksesta?
- (6) Olivatko vertailutesti ja kystatiini C -testi riippumattomia toisistaan?
- (7) Kuvattiinko kystatiini C -testin tekotapa niin yksityiskohtaisesti, että se on toistettavissa?
- (8) Kuvattiinko vertailutestin tekotapa niin yksityiskohtaisesti, että se on toistettavissa?

LIITETAULUKKO 4.
Kystatiini C:tä ja kreatiniinia ja niiden laskentakaavoja vertailevat tutkimukset 2006-2010.

1= Kys-C parempi kuin Krea, Kys-C parempi kuin eGFR(Krea), 2 = Krea tai eGFR(Krea) parempi kuin Kys-C, 0 = ei eroa; Kys-C yhtä hyvä kuin Krea tai eGFR(Krea)

Tutkimus	Kohderyhmä	n	Tulos	Arvio
KATSAUKSET				
Van Pottelbergh 2010	Yli 65-vuotiaat, katsaus		Kys-C = eGFR(Krea)	0
Zahran 2007	Katsaus, munuaissiirto, munuaistauti		Kys-C > Krea (60-70 %:ssa)	?
Roos 2007	Kr. munuaistauti, katsaus		Kys-C > Krea	1
VERTAILEVAT TUTKIMUKSET				
Spanaus 2010	Kr. munuaistauti	277	Kys-C = Krea	0
Al Wakeel 2009	Kr. munuaistauti	32	eGFR > kysC	2
Stevens 2008	Kr. munuaistauti	3418		
Hojis 2007	Kr. munuaistauti	164	Kys-C > Krea, Kys-C = eGFR(Krea)	0
Martin 2006	Kr. munuaistauti	94	Krea = Kys = C	0
Grassi 2009	Munuaisten luovuttaja	79	Kys-C > Krea; eGFR(Krea) > eGFR(Kys-C)	0
Louvar 2007	Munuaisten luovuttaja	187	eGFR(Krea) > KysC	2
Pöge 2006	Munuaissiirtopotilas	105	eGFR(Krea) > Kys-C	2
Zhang 2010	Diabetes	83	Kys-C > Krea	1
El-Shafey 2009	Tyypin 2 diabetes	40	Kys-C > Krea	1
Willems 2003	Diabetes	67	Kys-C > Krea, Kys-C = eGFR(Krea)	0
Pucci 2007	Diabetes,	288	Kys-C > Krea, eGFR(Krea)	1
Macisaac 2007	Diabetes	251	Kys-C > eGFR(Krea)	1
Olsson 2010	Litium	201	Krea > kysC; eGFR > eGFR(kysC)	2
Fehrman-Ekholm 2009	Yli 70-vuotiaat	50	Kys-C > Krea, eGFR(Kys-C) = eGFR(Krea)	0
Barracough 2009	HIV	27	eGFR(Krea) > KysC	2
Beringer 2009	Kystinen fibroosi	38	KysC > eGFR(Krea)	1
Delaney 2008	Anorexia nervosa	27	Kys-C > Krea (vrt.2009)	1
Benöhr 2006	Syövän hoito	41	Kys-C > Krea	1
eGFR(Krea), eGFR(KysC) ja/tai eGFR(kombin) VERRATTUNA TOISIINSA				
Fontsero 2009	Kr. munuaistauti	40	eGFR(Kys-C) > eGFR(Krea)	1
Sternen 2009	Kr. munuaistauti	406	eGFR(Kys-C) = eGFR(Krea)	0
Hojis 2008	Kr. munuaistauti	592	eGFR(Kys-C) > eGFR(Krea)	1
Tidman 2008	Kr. munuaistauti	644	eGFR(Kombin) > eGFR(Krea) = eGFR(Kys-C)	0
Ma 2007	Kr. munuaistauti	376	eGFR(kombin) paras	0
Saile 2007	Kr. munuaistauti	189	eGFR(Krea) > eGFR(kysC)	2
Qutb 2009	Munuaissiirtopotilas	97	eGFR(Kys-C) > eGFR(Krea)	1
Maillard 2008	Munuaissiirtopotilas	120	eGFR(Kys-C) > eGFR(Krea)	1
Zahran 2007	Munuaissiirtopotilas	103	eGFR(Krea) = eGFR(Kys-C)	0
Pöge 2006	Munuaissiirtopotilas	108	eGFR(Kys-C) > eGFR(Krea)	1
Rialleau 2008	Diabetes	124	eGFR(kombin) paras	0
Beavieux 2007	Diabetes	124	eGFR(Krea) = eGFR(Kys-C)	0
Rombach 2010	Fabryn tauti	136	eGFR(kombin) paras	0
Beringer 2010	HIV	22	eGFR(Krea) = eGFR(Kombin) > eGFR(Kys-C)	2
Delanaye 2009	Anorexia nervosa	27	eGFR(Krea) = eGFR(Kys-C)	0
Torner 2008	Yli 75-vuotiaat	45	eGFR(Kys-C) > eGFR(Krea)	1

LIITETAULUKKO 4.

LAPSIA KOSKEVAT TUTKIMUKSET¹

Bökenkamp 1998	Nefr. sairauksia ja terveitä	101	Kys C korreloi paremmin 0.97 vs 0.89	1
Helin 1998		68	Kysi C parempi kuin Krea	1
Stickle 1998	Munuaistauteja	60	Kys-C = Krea	0
Ylinen 1999	Munuaistauteja	52	Kys-C hieman parempi kuin Krea	(1)
Filler 2002	Munuaistauteja	225	Kys-C hieman parempi kuin Krea	(1)
Pham-Huy 2003	Spina bifida ja muita munuais- tauteja	228	Kys-C = Krea (jokseenkin)	0
Willems 2003	Munuaistauteja	66	Kys-C = Krea (jokseenkin)	0
Martini 2003	Munuaistauteja	99	Kys-C hieman parempi kuin Krea	(1)
Samyn 2005	Maksatautisia ja siirrettyjä	62	Kys-C hieman parempi kuin Krea	(1)
Corrao 2006	Virtsatieanomalia	72	Kys-C > eGFR(krea) alle 3v ja lievässä vajaa- toiminnassa	1
Narvaez-Sanchez 2008	Erilaisia munuaistauteja	109	Kys-C: sensitiivisyys 75 %, spesifisyys 84 %, Krea: 46 %, 100 %	1
Grönroos 2008	Syöpöpotilaita	36	Kys-C > Krea	1
Andersen 2009	Erilaisia munuais- ja urologisia tauteja	30	Kys-C = Krea (variaatio)	0
Aydin 2010	Syöpä ja kemoterapia	31	Kys-C ei riittävän herkkä	0
Soulsby 2010	Kystinen fibroosi	27	Kys-C > Krea laskentakaavio	1
AKUUTTI MUNUAISVAURIO JA MUUT ERITYISTILANTEET				
Heise 2009	Sydänleikkauspotilaat	50	Kys-C = Krea Krea > Kys-C GFR < 90	0
Haase-Fielitz 2009	Sydänleikkauspotilaat	100	Kys-C > Krea	1
Haase-Fielitz 2009	Sydänleikkauspotilaat	100	Kys-C = Krea	0
Wald 2010	Sydänleikkauspotilaat	150	Kys-C = Krea	0
Ristikankare 2010	Sydänleikkauspotilaat	110	Kys-C = Krea	0
Briguori 2010	Koronaariangiografia	410	Kys-C > Krea	1
Bell 2010	Tehohoitopotilaat	845	Kys-C ennusti kuolleisuuden.	1
Nejat 2010	Tehohoitopotilaat	444	Kys-C ennusti kuolleisuuden.	1
Nejat 2010	Tehohoitopotilaat	442	Kys-C = Krea Kys-C ennusti AKIn aik.	0-1
Perianayagam 2009	Päivystyspotilaat	200	Kys-C = Krea	0
Ma 2010	HFRS, myyräkuume	32	Kys-C nopeampi ja ennusti oligurian	1
Lassus 2010	Akuutti sydämen vajaatoiminta	292	Kys-C nousu korreloi mortaliteettiin	1

¹ Lapsipotilaita koskevilla tutkimuksilla hyväksyttiin mukaan tutkimuksia vuodesta 1998.