

**ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

ĐẶNG ANH ĐÀO

**NGHIÊN CỨU MỨC LỘC CẦU THẬN
BẰNG CYSTATIN C HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN
TIỀN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG VÀ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2**

CHUYÊN NGÀNH: NỘI KHOA

Mã số: 9 72 01 07

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NĂM 2019

Công trình được hoàn thành tại:
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC, ĐẠI HỌC HUẾ

Người hướng dẫn khoa học:

GS.TS. TRẦN HỮU DÀNG

Phản biện 1: PGS. TS. NGUYỄN THỊ PHI NGÀ

Phản biện 2: PGS.TS. NGUYỄN VIỆT QUANG

Phản biện 3: PGS.TS. HOÀNG VIỆT THẮNG

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng đánh giá luận án tiến sĩ cấp Đại học Huế

Họp tại: số 3, Lê Lợi, thành phố Huế, tỉnh Thừa Thiên-Huế

Vào lúc:giờphút, ngàythángnăm 2020.

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Trung tâm học liệu Huế

ĐẶT VẤN ĐỀ

1. Tính cấp thiết của đề tài

Tổn thương thận ở bệnh nhân đái tháo đường được mô tả với biểu hiện ban đầu là sự tăng dần bài tiết albumin niệu từ vi lượng đến đại lượng, tiếp sau đó là sự giảm dần mức lọc cầu thận. Tuy vậy, các nghiên cứu gần đây cho thấy một tỷ lệ không nhỏ bệnh nhân đái tháo đường có biểu hiện bệnh thận mạn với mức lọc cầu thận giảm, trong khi sự bài tiết albumin niệu còn trong giới hạn bình thường. Do đó, liệu rằng có một dấu ấn tổn thương thận sớm hơn trước khi có biểu hiện tăng bài xuất albumin niệu hay không.

Từ lâu albumin niệu được biết đến là một dấu hiệu của tổn thương cầu thận, creatinine huyết thanh là dấu ấn sinh học truyền thống để đánh giá mức lọc cầu thận trong thực hành lâm sàng. Mặc dù đã có nhiều công thức được đưa ra và có sự chuẩn hóa về các phương pháp đo lường creatinine, tuy vậy mức lọc cầu thận ước đoán dựa vào creatinine vẫn còn có một số hạn chế, đôi khi có những sai biệt so với mức lọc thực sự của cầu thận.

Gần đây có nhiều nghiên cứu đã chứng minh cystatin C huyết thanh là một chỉ điểm sinh học có thể ứng dụng trong lâm sàng để ước đoán mức lọc cầu thận với độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn creatinine. Cystatin C có thể phát hiện giảm mức lọc cầu thận ở giai đoạn sớm khi mà albumin niệu, creatinine huyết thanh còn trong giới hạn bình thường.

Tại Việt Nam, chưa có nhiều nghiên cứu về vai trò của cystatin C huyết thanh trong đánh giá các tổn thương thận, đặc biệt ở bệnh nhân tăng glucose máu mạn. Chính vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài:

“Nghiên cứu mức lọc cầu thận bằng cystatin C huyết thanh ở bệnh nhân tiền đái tháo đường và đái tháo đường típ 2”.

2. Mục tiêu nghiên cứu

2.1. Đánh giá nồng độ cystatin C huyết thanh và mức lọc cầu thận ở bệnh nhân tiền đái tháo đường và đái tháo đường típ 2.

2.2. Xác định mối liên quan giữa nồng độ cystatin C huyết thanh với một số yếu tố nguy cơ và giá trị dự báo bệnh thận đái tháo đường trên đối tượng nghiên cứu.

3. Ý nghĩa khoa học và thực tiễn của đề tài

3.1. Ý nghĩa khoa học

Cystatin C là một protein, được sản xuất bởi hầu hết các tế bào có nhân trong cơ thể với một tốc độ ổn định, thải trừ duy nhất qua cầu

thận, không bài tiết thêm bởi ống thận, không có đường vào lại tuần hoàn sau khi lọc qua cầu thận. Cystatin C ít phụ thuộc vào các yếu tố ngoài thận như tuổi, giới, cân nặng, chiều cao, khối cơ và một số bệnh lý đi kèm như creatinine.

Cystatin C huyết thanh có thể phản ánh tình trạng rối loạn chức năng thận ở giai đoạn sớm ngay cả khi albumin niệu, creatinine huyết thanh và mức lọc cầu thận ước đoán dựa vào creatinine chưa thay đổi. Ước đoán mức lọc cầu thận bằng cystatin C có độ chính xác cao hơn creatinine.

3.2. Ý nghĩa thực tiễn

Nghiên cứu nồng độ cystatin C huyết thanh ở bệnh nhân tiền đái tháo đường, đái tháo đường típ 2 giúp phát hiện được những rối loạn chức năng thận ở giai đoạn sớm và ước đoán mức lọc cầu thận chính xác hơn so với creatinine, từ đó giúp phân loại chính xác giai đoạn bệnh thận mạn, phân tầng được đối tượng nguy cơ và có những can thiệp kịp thời để làm chậm sự tiến triển của biến chứng thận.

Đề xuất cho vấn đề thực hành lâm sàng ứng dụng xét nghiệm cystatin C huyết thanh một cách thường quy hơn để phát hiện sớm các rối loạn chức năng thận ở bệnh nhân tăng glucose máu mạn.

4. Đóng góp của luận án

- Là nghiên cứu đầu tiên trong nước khảo sát về nồng độ cystatin C huyết thanh thực hiện trên các đối tượng có các mức độ glucose máu khác nhau (glucose máu bình thường, tiền đái tháo đường, đái tháo đường típ 2).

- Kết quả của nghiên cứu góp phần khẳng định vai trò của cystatin C trong đánh giá các rối loạn chức năng thận ở giai đoạn sớm và giá trị dự báo albumin niệu, giảm mức lọc cầu thận ở các đối tượng tăng glucose máu mạn.

CÁI TRÚC CỦA LUẬN ÁN

Luận án có 134 trang với 4 chương, 53 bảng, 05 hình, 04 sơ đồ, 11 biểu đồ, tài liệu tham khảo: 144 (tiếng Việt: 25, tiếng Anh: 119). Đặt vấn đề: 3 trang. Tổng quan: 35 trang. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 20 trang. Kết quả nghiên cứu: 36 trang. Bàn luận: 37 trang. Kết luận: 2 trang. Kiến nghị: 1 trang.

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. BỆNH THẬN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

1.1.1. Yếu tố nguy cơ của bệnh thận đái tháo đường

Có một số yếu tố nguy cơ của biến chứng bệnh thận đái tháo đường (ĐTĐ: đái tháo đường), có thể chia thành 2 nhóm: các yếu tố không thể thay đổi như: di truyền, tuổi, chủng tộc..., các yếu tố có thể thay đổi: tăng glucose máu, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, béo phì, hút thuốc, mức lọc cầu thận....

1.1.2. Chẩn đoán lâm sàng bệnh thận đái tháo đường

Chẩn đoán lâm sàng bệnh thận ĐTĐ dựa trên đo lường mức lọc cầu thận (GFR: Glomerular Filtration Rate), bài xuất albumin niệu không kèm hồng cầu niệu, cùng với các đặc tính lâm sàng như thời gian mắc bệnh ĐTĐ, sự hiện diện của bệnh lý vòng mạc ĐTĐ.

Bệnh thận ĐTĐ được chẩn đoán khi tỷ albumin niệu/creatinine niệu > 30 mg/g và/ hoặc giảm GFR < 60 ml/ phút/ $1,73$ m².

1.2. TỔNG QUAN VỀ CYSTATIN C HUYẾT THANH

Cystatin C huyết thanh (HT: huyết thanh) là một protein, được sản xuất bởi hầu hết các tế bào có nhân trong cơ thể với một tốc độ ổn định, thải trừ duy nhất qua cầu thận, không bài tiết thêm bởi ống thận, không có đường vào lại tuần hoàn sau khi lọc qua cầu thận. Cystatin C ít phụ thuộc vào các yếu tố ngoài thận như tuổi, giới, cân nặng, chiều cao, khối cơ và một số bệnh lý đi kèm như creatinine.

Cystatin C huyết thanh có thể phản ánh tình trạng rối loạn chức năng thận ở giai đoạn sớm ngay cả khi albumin niệu, creatinine huyết thanh và GFR ước đoán dựa vào creatinine chưa thay đổi. Ước đoán mức lọc cầu thận bằng cystatin C huyết thanh có độ chính xác cao hơn creatinine.

1.3. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐO LƯỜNG MỨC LỌC CẦU THẬN TRONG LÂM SÀNG

GFR được chấp nhận rộng rãi như là một chỉ số tốt nhất cho chức năng thận ở người bình thường và người bệnh. Dựa vào GFR để phân độ giai đoạn bệnh thận mạn, tính toán độ thanh thải các thuốc.

Creatinine huyết thanh là dấu ấn sinh học truyền thống để đánh giá GFR trong thực hành lâm sàng. Hơn 80% các phòng xét nghiệm ước đoán GFR dựa vào độ thanh thải creatinine huyết thanh. Mặc dù đã có nhiều công thức được đưa ra và có sự chuẩn hóa về các phương pháp đo lường creatinine, tuy nhiên GFR ước đoán dựa vào creatinine vẫn còn có một số giới hạn.

Tiêu chuẩn vàng để tính GFR là đo độ thanh thải của các chất ngoại sinh như: inulin, $^{51}\text{Cr-EDTA}$, iohexol, $^{125}\text{I-iodothalamate}$ và $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$... được bài tiết duy nhất tại thận. Tuy nhiên, kỹ thuật này ít khi được áp dụng vào thực hành lâm sàng một cách thường quy

Các công thức ước đoán GFR dựa vào cystatin C đơn giản và chính xác hơn khi dựa vào creatinine. Sử dụng cystatin C đơn độc hay kết hợp với creatinine liên quan chặt chẽ với GFR, nguy cơ tử vong và bệnh thận giai đoạn cuối.

ADA cũng khuyến khích sử dụng creatinine huyết thanh để ước đoán GFR bằng công thức CKD.EPI. NKF/KDOQI khuyến cáo sử dụng cystatin C huyết thanh hoặc đo độ thanh thải để xác định lại trong một số trường hợp mà GFR ước đoán dựa vào creatinine không chính xác.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên 338 đối tượng được chia thành 3 nhóm: nhóm tiền ĐTĐ, nhóm ĐTĐ típ 2 và nhóm chứng là những người có glucose máu và mức lọc cầu thận ước đoán trong giới hạn bình thường.

2.1.1. Nhóm chứng (nhóm tham chiếu)

Gồm 115 đối tượng thỏa mãn tất cả các tiêu chí sau:

- Không có các tình trạng rối loạn glucose máu: glucose huyết tương đói $< 5,6 \text{ mmol/l}$, $\text{HbA1c} < 5,7\%$.
- GFR ước đoán theo công thức CKD.EPI 2012 Creatinine-Cystatin C $\geq 90 \text{ ml/phút/1,73 m}^2$.
- Độ tuổi và tỷ lệ giới tính tương đồng với nhóm nghiên cứu.
- Hiện tại không mắc các bệnh trong giai đoạn cấp tính.
- Không có tình trạng bệnh lý ảnh hưởng đến nồng độ cystatin C huyết thanh: Cường giáp, suy giáp, đang điều trị corticoid.
- Hiện không điều trị các thuốc ảnh hưởng đến nồng độ creatinine máu: cimetidine, ranitidine, trimethoprim,...
- Tự nguyện tham gia vào chương trình nghiên cứu.

2.1.2. Nhóm tiền đái tháo đường

- Tiêu chuẩn chọn bệnh:

Gồm 86 đối tượng tự nguyện tham gia nghiên cứu, được chẩn đoán tiền đái tháo đường theo tiêu chuẩn Hội Đái tháo đường Hoa Kỳ 2012, Hội Nội Tiết-Đái tháo đường Việt Nam đồng thuận các tiêu chuẩn này:

Chẩn đoán tiền đái tháo đường khi thỏa mãn 1 trong 2 tiêu chuẩn sau:

- Glucose huyết tương đói: 100 mg/dl (5,6 mmol/l) - 125 mg/dl (6,9 mmol/l), hoặc HbA1c từ 5,7% - 6,4 %.

- Tiêu chuẩn loại trừ:

Loại trừ ra khỏi nghiên cứu khi có 1 trong các tình trạng sau:

- Đang sử dụng các thuốc làm tăng glucose máu như: corticoid, thiazid, ức chế bê-ta, theophylline, thuốc ngừa thai, androgen...

- Có tình trạng bệnh lý ảnh hưởng đến nồng độ cystatin C huyết thanh: Cường giáp, suy giáp, đang điều trị corticoid.

- Có tiền sử bệnh lý cầu thận trước đó.

- Có tổn thương thận thực thể (u thận, đa nang thận), tắc nghẽn đường tiết niệu hoặc chỉ có một thận trên hình ảnh siêu âm.

- Đang mắc các bệnh lý giai đoạn cấp tính.

- Đang điều trị các thuốc ảnh hưởng đến nồng độ creatinine máu: cimetidine, ranitidine, trimethoprim,...

- Có các yếu tố ảnh hưởng đến albumin niệu: nhiễm trùng đường tiểu, tiểu máu, hành kinh,...

2.1.3. Nhóm đái tháo đường típ 2

➤ Tiêu chuẩn chọn bệnh:

Gồm 137 bệnh nhân tự nguyện tham gia nghiên cứu, đang điều trị hoặc mới được chẩn đoán đái tháo đường típ 2 theo tiêu chuẩn Hội Đái tháo đường Hoa Kỳ 2012, Hội Nội Tiết-Đái tháo đường Việt Nam đồng thuận các tiêu chuẩn này:

Chẩn đoán đái tháo đường khi thỏa mãn 1 trong 3 tiêu chuẩn sau:

- Glucose huyết tương đói ≥ 126 mg/dl (7mmol/l), bệnh nhân nhịn ăn trước đó ít nhất 8 giờ, hoặc

- HbA1c $\geq 6,5\%$, hoặc

- Glucose huyết tương bất kỳ ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/L) và có triệu chứng kinh điển của tăng glucose máu hoặc có cơn tăng glucose máu cấp.

Nếu không có triệu chứng kinh điển của tăng glucose máu hoặc cơn tăng glucose máu cấp, các xét nghiệm nên được lặp lại để xác định chẩn đoán.

- Tiêu chuẩn loại trừ:

Loại trừ ra khỏi nghiên cứu khi có 1 trong các tình trạng sau:

- Có tình trạng bệnh lý ảnh hưởng đến nồng độ cystatin C huyết thanh: Cường giáp, suy giáp, Đang điều trị corticoid.

- Có tiền sử bệnh lý cầu thận trước khi chẩn đoán đái tháo đường.

- Tổn thương thực thể thận (u thận, đa nang thận), tắc nghẽn đường tiết niệu hoặc chỉ có một thận trên hình ảnh siêu âm.

- Đang mắc các bệnh lý giai đoạn cấp tính.

- Đang điều trị các thuốc ảnh hưởng đến nồng độ creatinine máu: cimetidine, ranitidine, trimethoprim,...

- Có các yếu tố ảnh hưởng đến albumin niệu: nhiễm trùng đường tiểu, tiểu máu, hành kinh,...

- Đái tháo đường típ 1, đái tháo đường thai kỳ.

- Bệnh thận mạn giai đoạn cuối đang lọc máu.

2.1.4. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại khoa Nội Thận-Nội Tiết và phòng khám, Bệnh viện Đà Nẵng từ tháng 1 năm 2013 đến tháng 1 năm 2018.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo phương pháp mô tả, cắt ngang, đối chứng.

2.2.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

- Chọn mẫu thuận tiện

- Công thức tính cỡ mẫu nghiên cứu cho một trị số trung bình:

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \cdot \frac{\sigma^2}{d^2}$$

- Trong nghiên cứu của chúng tôi, xác định cỡ mẫu theo nghiên cứu của Eun Hee Sim và cộng sự trên 1559 người Hàn Quốc dựa vào giá trị trung bình của nồng độ cystatin C huyết thanh ở nhóm glucose máu bình thường là $0,88 \pm 0,13$ mg/L, tiền ĐTĐ là $0,91 \pm 0,14$ mg/L, ĐTĐT2 là $0,91 \pm 0,17$ mg/L.

- d: sai số mong muốn, trong nghiên cứu này chúng tôi chọn $d = 0,03$.

Từ công thức trên tính ra cỡ mẫu tối thiểu cho nhóm chứng $n_1 = 73$; tiền ĐTĐ $n_2 = 84$; nhóm ĐTĐT2 là $n_3 = 124$ bệnh nhân.

2.2.3. Phương tiện nghiên cứu

- Máy làm các xét nghiệm sinh hóa Cobas 8000, Roche-Hitachi (Đức).

- Xạ hình thận bằng hệ thống máy SPECT/CT INFINIA HAWKEYE 4 của hãng GE Healthcare, USA.

2.2.4. Các thông số nghiên cứu

- Khai thác tiền sử các bệnh lý trước đây, sử dụng các thuốc làm ảnh hưởng đến nồng độ glucose máu, các tình trạng ảnh hưởng đến albumin niệu, creatinine huyết thanh, cystatin C huyết thanh để xem xét các tiêu chuẩn loại trừ.

- Ghi nhận tuổi (năm), giới (nam, nữ), đo cân nặng (kg), chiều cao (m), vòng bụng (cm), thời gian phát hiện bệnh đái tháo đường (năm), đo huyết áp (mmHg), chỉ số khối cơ thể (BMI kg/m^2).

- Các xét nghiệm loại trừ:

✓ Công thức máu, nước tiểu 10 thông số: loại trừ nhiễm trùng, tiểu máu.

✓ FT4, TSH: đánh giá chức năng tuyến giáp.

✓ Siêu âm bụng: phát hiện tổn thương thực thể thận (thận đa nang, u thận, một thận, tắc nghẽn đường tiết niệu).

- Xét nghiệm glucose huyết tương, HbA1c, creatinine, cystatin C huyết thanh, tỷ albumin/creatinine niệu, bilian lipid, đo xạ hình thận

(chỉ trên nhóm ĐTĐ típ 2), ước đoán GFR qua các công thức CKD.EPI dựa vào creatinine và cystatin C huyết thanh.

2.2.5. Các biến số nghiên cứu

- **Creatinine huyết thanh:**

Chẩn đoán tăng nồng độ creatinine huyết thanh khi $\bar{X}$ của mẫu nghiên cứu $\geq \bar{X} + 2 \text{ SD}$ của nhóm chứng, $\bar{X} \geq 62,43 + 2 \times 10,81 = 84,05 \mu\text{mol/L}$.

- **Tỷ số Albumin/Creatinine niệu (ACR)**

Chẩn đoán mức độ bài xuất albumin niệu theo tỷ ACR:

- A1 (bình thường hoặc tăng nhẹ): $\text{ACR} < 3 \text{ mg/mmol}$.
- A2 (tăng mức độ vừa): $3 \leq \text{ACR} \leq 30 \text{ mg/mmol}$.
- A3 (tăng mức độ nặng): $\text{ACR} > 30 \text{ mg/mmol}$.
- Albumin niệu (+) khi $\text{ACR} \geq 3 \text{ mg/mmol}$ ($\text{ACR} \geq \text{A2}$).

- **Cystatin C huyết thanh**

Chẩn đoán tăng nồng độ cystatin C huyết thanh khi $\bar{X}$ của mẫu nghiên cứu $\geq \bar{X} + 2 \text{ SD}$ của nhóm chứng, $\bar{X} \geq 0,84 + 2 \times 0,09 = 1,02 \text{ mg/L}$.

- **Xạ hình thận:** được thực hiện trên hệ thống máy SPECT/CT INFINIA HAWKEYE 4 của hãng GE Healthcare, USA.

GFR đo bằng xạ hình thận ở nhóm ĐTĐT2 với hoạt chất Tc99m-DTPA được tính theo công thức có trong phần mềm của máy.

- **Các công thức ước đoán mức lọc cầu thận**

Có nhiều công thức để ước đoán mức lọc cầu thận ở người trưởng thành, nhưng trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ sử dụng các công thức CKD.EPI dựa vào cystatin C, creatinine được Hội Thận học quốc tế KDIGO và Hoa Kỳ KDOQI/NKF khuyến cáo:

- Công thức CKD.EPI 2009 ước đoán GFR dựa vào creatinine huyết thanh (CKD.EPI 2009-creatinine)

- Công thức CKD.EPI 2012 ước đoán GFR dựa vào cystatin C huyết thanh (CKD.EPI 2012-Cystatin C)

- Công thức CKD.EPI 2012 ước đoán GFR dựa vào cả creatinine và cystatin C huyết thanh (CKD.EPI 2012 Creatinine-Cystatin C)

Các công thức này được tính toán bằng phần mềm tại website:

https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator

- **Chẩn đoán bệnh thận mạn**

Theo tiêu chuẩn KDIGO 2012, chúng tôi áp dụng tiêu chuẩn albumin niệu theo tỷ số ACR (mức A2) $\geq 3 \text{ mg/mmol}$ và/hoặc $\text{eGFR} < 60 \text{ mL/phút/1,73 m}^2$.

- Chẩn đoán giai đoạn bệnh thận mạn theo mức lọc cầu thận

Bảng. Giai đoạn bệnh thận mạn theo mức lọc cầu thận

Giai đoạn CKD	Mức lọc cầu thận (GFR) (mL/phút/1,73 m²)	Đặc điểm
1	GFR $\geq$ 90	GFR bình thường hoặc cao
2	GFR 60-89	GFR giảm nhẹ
3a	GFR 45-59	GFR giảm nhẹ đến vừa
3b	GFR 30-44	GFR giảm vừa đến nặng
4	GFR 15-29	GFR giảm nặng
5	GFR < 15	Suy thận

2.3. XỬ LÝ SỐ LIỆU

- Xử lý số liệu trên máy vi tính bằng phần mềm SPSS 22.0, Excel 2007.
- Tính giá $\bar{X} \pm SD$ hoặc trung vị-khoảng tứ phân vị của nồng độ cystatin C, creatinine huyết thanh, ACR, một số yếu tố nguy cơ của bệnh thận.
- Các biến số định tính được mô tả bằng tần số, tỷ lệ phần trăm hoặc biểu đồ.
- Tính tương quan giữa nồng độ cystatin C huyết thanh với ACR, GFR và các yếu tố nguy cơ bệnh thận ĐTĐ theo tương quan Pearson (r).
- Vẽ đường cong ROC, xác định giá trị điểm cắt, độ nhạy, độ đặc hiệu của nồng độ cystatin C, creatinine trong chẩn đoán albumin niệu, giảm mức lọc cầu thận
- So sánh giá trị các sự khác biệt giữa các biến số theo chỉ số p.
- Tính hồi quy binary logistic các yếu tố nguy cơ tăng cystatin C, giảm GFR:

2.4. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU

- Đề cương nghiên cứu đã được sự đồng ý của trường Đại học Y Dược Huế và Bệnh viện Đà Nẵng.
- Các đối tượng tham gia nghiên cứu đã được giải thích và thông tin đầy đủ về mục đích, nội dung và phương pháp tiến hành nghiên cứu. Các đối tượng này đồng ý tự nguyện tham gia nghiên cứu.
- Các thông tin thu thập được trong quá trình nghiên cứu đều được bảo mật hoàn toàn. Chúng tôi chỉ sử dụng các thông tin này chỉ duy nhất cho mục đích nghiên cứu khoa học.
- Quá trình nghiên cứu tuân thủ đúng các chuẩn mực đạo đức trong nghiên cứu y sinh ở Việt Nam.

Chương 3
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA CÁC ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1. Một số đặc điểm chung của các đối tượng nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu		Nhóm chứng (n=115) (a)	Nhóm tiền ĐTĐ (n=86) (b)	Nhóm ĐTĐT2 (n=137) (c)	p
Thông số					
Độ tuổi (năm)		54,72±10,95	55,13±6,65	57,17±8,84	> 0,05
Giới tính (n,%)	Nam	51 (44,35%)	48 (55,81%)	72 (52,55%)	> 0,05
	Nữ	64 (55,65%)	38 (44,19%)	65 (47,45%)	
Vòng bụng (cm)		80,54±4,96	86,63±5,00	88,51±7,49	p(c-a)<0,05 p(c-b)<0,05 p(a-b)<0,05
BMI (kg/m ²)		22,25±1,19	22,52±1,80	23,44±3,45	p(c-a)<0,05 p(c-b)<0,05 p(a-b)>0,05
HATT (mmHg) $\bar{X} \pm SD$		119,64±13,72	122,42±10,29	129,91±18,84	p(c-a)<0,05 p(c-b)<0,05 p(a-b)>0,05
HATTr (mmHg)		74,00±7,47	76,51±7,48	78,47±8,82	< 0,05
Tăng huyết áp (n, %)	Không	98 (85,22%)	72 (83,72%)	87 (63,50%)	-
	Có	17 (14,78%)	14 (16,28%)	50 (36,50%)	p(c-a)<0,05 p(c-b)>0,05 p(a-b)>0,05
Glucose HT (mmol/l)		4,88 (4,47-5,17)	5,07 (4,58-5,76)	8,2 (6,01-13,01)	< 0,05
HbA1c (%)		5,20±0,25	5,93±0,29	8,53±2,41	< 0,05
Cholesterol (mmol/L)		-	5,62 (4,80-6,36)	4,97 (4,20-5,98)	> 0,05
Triglyceride (mmol/L)		-	1,94 (1,30-3,08)	1,80 (1,19-3,08)	> 0,05
HDL-c (mmol/L)		-	1,22 (1,01-1,44)	1,08 (0,89-1,29)	> 0,05
LDL-c (mmol/L)		-	3,57 (2,93-4,31)	3,12 (2,58-4,03)	> 0,05
Chỉ số ACR (mg/mmol)		-	0,86 (0,51-2,27)	5,41 (1,24-43,27)	< 0,05
Thời gian phát hiện bệnh ĐTĐ (năm)		-	-	5 (1,5-10)	

3.2. NỒNG ĐỘ CYSTATIN C HUYẾT THANH VÀ MỨC LỘC CẦU THẬN Ở BỆNH NHÂN TIỀN ĐTĐ, ĐTĐ TÍP 2

3.2.1. Nồng độ cystatin C huyết thanh ở các đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.2. Nồng độ cystatin C huyết thanh ở các nhóm nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu Các chỉ điểm sinh học		Nhóm chứng (n=115) (a)	Nhóm tiền ĐTĐ (n=86) (b)	Nhóm ĐTĐT2 (n=137) (c)	P		
					(a)&(b)	(b)&(c)	(c)&(a)
Creatinine ($\mu\text{mol/l}$)	$\bar{X} \pm SD$	62,44 $\pm$ 10,81	69,74 $\pm$ 14,11	12,12 $\pm$ 109,69			
	Nồng độ thấp nhất	43	45	32			
	Nồng độ cao nhất	99	105	668			
	Trung vị (IQR)	60 (55 – 70)	66,5 (59 – 80)	77 (58 – 111,5)	< 0,001	< 0,01	< 0,001
Cystatin C (mg/L)	$\bar{X} \pm SD$	0,84 $\pm$ 0,09	0,92 $\pm$ 0,12	1,36 $\pm$ 0,87			
	Nồng độ thấp nhất	0,54	0,67	0,59			
	Nồng độ cao nhất	1,00	1,20	5,00			
	Trung vị (IQR)	0,85 (0,79-0,91)	0,91 (0,85-1,00)	1,01 (0,88-1,44)	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Bảng 3.3. Tỷ lệ tăng nồng độ cystatin C huyết thanh ở các nhóm nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu		Nhóm chứng (n=115) (a)		Nhóm tiền ĐTĐ (n=86) (b)		Nhóm ĐTĐT2 (n=137) (c)	
		Số lượng (n)	Tỷ lệ %	Số lượng (n)	Tỷ lệ %	Số lượng (n)	Tỷ lệ %
Nồng độ cystatin C	Không tăng	115	100,0	68	79,1	72	52,55
	Tăng	0	0	18	20,9	65	47,45
p (b-c)						< 0,001	

3.2.2. Nồng độ cystatin C huyết thanh và mức lọc cầu thận ở bệnh nhân ĐTĐ, ĐTĐ típ 2

Bảng 3.4. Mức lọc cầu thận ở các nhóm nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu GFR (ml/phút/1,73m ²)	Nhóm chứng (n=115) (a)	Nhóm tiền ĐTĐ (n=86) (b)	Nhóm ĐTĐT2 (n=137) (c)	P
GFR theo công thức CKD.EPI 2009 creatinine	101, 30 (93,09-106,63)	96,98 (88,26-104,20)	88,28 (55,16-102,07)	< 0,05

GFR theo công thức CKD.EPI 2012 cystatin C	93,54 (87,81-102,16)	85,20 (78,03-97,00)	74,64 (45,71-92,37)	< 0,05
GFR theo công thức CKD.EPI 2012 creatinine –cystatin C	97,56 (92,10-104,40)	91,63 (84,27-99,42)	79,60 (49,06-96,59)	< 0,05
GFR theo xạ hình thận	-	-	87,38 (60,29-109,04)	-

Bảng 3.5. Mức lọc cầu thận theo nồng độ cystatin C huyết thanh

Nhóm nghiên cứu GFR (ml/phút/1,73m ²)	Nhóm tiền ĐTĐ		Nhóm ĐTĐT2		P
	Không tăng Cystatin C n=18 (a)	Tăng Cystatin C n=68 (b)	Không tăng Cystatin C n=72 (c)	Tăng Cystatin C n=65 (d)	
GFR theo công thức CKD.EPI 2009 creatinine	98,54 (91,88-104,65)	88,32 (80,86-99,66)	100,01 (90,58-106,15)	54,70 (34,82-79,06)	p(a-b)<0,05 p(c-d)<0,05
GFR theo công thức CKD.EPI 2012 cystatin C	90,00 (83,15-98,47)	69,68 (65,56-72,62)	90,66 (82,80-103,51)	44,32 (26,76-54,82)	p(a-b)<0,05 p(c-d)<0,05
GFR theo công thức CKD.EPI 2012 creatinine –cystatin C	94,55 (88,86-101,13)	77,73 (74,14-84,59)	94,51 (87,97-107,36)	47,71 (31,93-66,86)	p(a-b)<0,05 p(c-d)<0,05
GFR theo xạ hình thận	-	-	105,45 (90,89-122,95)	60,34 (51,97-81,59)	p(c-d) < 0,05

3.2.3. Tương quan giữa nồng độ cystatin C huyết thanh với mức lọc cầu thận

Bảng 3.6. Tương quan giữa nồng độ cystatin C huyết thanh với GFR

Mức lọc cầu thận GFR	Nhóm tiền ĐTĐ				Nhóm ĐTĐT2			
	Nồng độ cystatin C		Nồng độ creatinine		Nồng độ cystatin C		Nồng độ creatinine	
	r	p	r	p	r	p	r	p
CKD.EPI 2009 dựa vào creatinine	-0,378	< 0,001	-	-	-0,832	< 0,001	-	-
CKD.EPI 2012 dựa vào cystatin C	-	-	-0,339	< 0,001	-	-	-0,653	< 0,001
CKD.EPI 2012 dựa vào creatinine- cystatin C	-0,834	< 0,001	-0,632	< 0,001	-0,860	< 0,001	-0,738	< 0,001
Xạ hình thận					-0,728	< 0,001	-0,619	< 0,001

**Bảng 3.7. Tương quan giữa các công thức ước đoán GFR
với xạ hình thận ở nhóm ĐTĐT2**

GFR ước đoán theo các công thức	Xạ hình thận	
	r	p
CKD.EPI 2009 dựa vào creatinine	0,754	< 0,001
CKD.EPI 2012 dựa vào cystatin C	0,816	< 0,001
CKD.EPI 2012 dựa vào cả creatinine-cystatin C	0,816	< 0,001

3.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ CYSTATIN C HUYẾT THANH VỚI MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ BỆNH THẬN ĐTĐ

**Bảng 3.8. Liên quan giữa các YTNC cơ bệnh thận ĐTĐ
với nồng độ cystatin C huyết thanh**

Nhóm nghiên cứu Các YTNC	Nhóm tiền ĐTĐ		Nhóm ĐTĐT2		p
	Không tăng cystatin C n=18 (a)	Tăng cystatin C n=68 (b)	Không tăng cystatin C n=72 (c)	Tăng cystatin C n=65 (d)	
Độ tuổi (năm)	54,60±6,23	57,11±6,53	55,29±8,18	59,29±9,14	p(a-b)>0,05 p(c-b)<0,05
Vòng bụng (cm)	86,60±5,06	86,72±4,90	88,53±7,04	88,49±8,02	p(a-b)>0,05 p(c-b)>0,05
BMI (kg/m ²)	22,63±1,88	22,12±1,41	23,15±3,33	23,76±3,59	p(a-b)>0,05 p(c-b)>0,05
HATT (mmHg)	122,06±10,59	123,78±9,23	123,75±14,67	136,74±20,62	p(a-b)>0,05 p(c-b)<0,05
HATT _r (mmHg)	76,03±7,53	78,33±6,18	76,11±7,97	81,08±9,04	p(a-b)>0,05 p(c-b)<0,05
Tăng huyết áp (% _n)	12,79 (11)	3,49 (3)	12,41 (17)	24,09 (33)	p(a-b)>0,05 p(c-b)>0,05
Glucose HT (mmol/l)	5,23 (4,74-5,8)	4,67 (4,06-5,48)	8,12 (5,81-12,68)	8,37 (6,07-13,18)	p(a-b)<0,05 p(c-b)>0,05
HbA1c (%)	5,94±0,30	5,83±0,29	8,96±2,73	8,53±2,41	p(a-b)>0,05 p(c-b)>0,05
Cholesterol (mmol/l)	5,66 (4,82-6,34)	5,37 (4,74-6,00)	5,14 (4,29-6,08)	4,70 (4,09-5,77)	p(a-b)>0,05 p(c-b)>0,05
Triglyceride (mmol/l)	1,99 (1,30-3,51)	1,91 (1,31-2,55)	1,79 (1,16-3,24)	1,84 (1,19-2,95)	p(a-b)>0,05 p(c-b)>0,05
HDL-c (mmol/l)	1,24 (1,01-1,53)	1,13 (1,03-1,31)	1,09 (0,93-1,29)	0,99 (0,85-1,31)	p(a-b)>0,05 p(c-b)>0,05
LDL-c (mmol/l)	3,57 (2,92-4,29)	3,54 (2,93-4,52)	3,25 (2,56-4,09)	3,02 (2,55-4,02)	p(a-b)>0,05 p(c-b)>0,05
Thời gian phát hiện bệnh ĐTĐ (năm)	-	-	3 (1-5,75)	10 (3-13,18)	p(c-d)<0,05

Bảng 3.9. Tương quan giữa nồng độ cystatin C huyết thanh với một số yếu tố nguy cơ bệnh thận ĐTĐ

Nhóm nghiên cứu Các YTNC	Nồng độ cystatin C huyết thanh			
	Nhóm tiền ĐTĐ		Nhóm ĐTĐT2	
	r	p	r	p
Độ tuổi (năm)	0,134	> 0,05	0,046	> 0,05
Vòng bụng (cm)	-0,033	> 0,05	-0,068	> 0,05
BMI (kg/m ²)	-0,132	> 0,05	-0,007	> 0,05
HATT (mmHg)	0,048	> 0,05	0,292	< 0,001
HATTr (mmHg)	0,066	> 0,05	0,19	< 0,05
Glucose HT (mmol/l)	-0,125	> 0,05	-0,175	> 0,05
HbA1c (%)	0,078	> 0,05	-0,275	> 0,05
Cholesterol (mmol/l)	0,02	> 0,05	0,03	> 0,05
Triglyceride (mmol/l)	-0,03	> 0,05	0,07	> 0,05
HDL-c (mmol/l)	-0,08	> 0,05	-0,08	> 0,05
LDL-c (mmol/l)	0,06	> 0,05	0,06	> 0,05
Thời gian phát hiện bệnh ĐTĐ (năm)	-	-	0,368	< 0,001

Bảng 3.10. Hồi quy binary logistic đơn biến các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ cystatin C huyết thanh ở nhóm tiền ĐTĐ

Thông số	B	Wald	OR	95%CI	p
Tuổi (năm)	0,056	1,989	1,057	0,978-1,143	0,158
Giới (nam/nữ)	0,575	1,071	1,778	0,598-5,285	0,301
Tăng huyết áp	0,036	0,003	1,036	0,256-4,192	0,96
Béo phì vòng bụng	0,634	1,303	1,886	0,634-5,605	0,254
Tăng cân (BMI $\geq$ 23 kg/m ²)	0,336	0,364	1,40	0,47-4,174	0,546
HbA1c (%)	-0,542	0,342	0,582	0,095-3,572	0,558
Cholesterol (mmol/l)	-0,228	0,756	0,796	0,476-1,331	0,385
Triglyceride (mmol/l)	-0,343	2,223	0,71	0,453-1,114	0,136
HDL-c (mmol/l)	-1,204	1,965	0,30	0,056-1,615	0,161
LDL-c (mmol/l)	0,152	0,284	1,164	0,665-2,039	0,594
ACR (mg/mmol)	0,014	0,045	1,014	0,894-1,150	0,831

Bảng 3.11. Hồi quy binary logistic đơn biến các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ cystatin C huyết thanh ở nhóm ĐTĐT2

Thông số	B	Wald	OR	95%CI	p
Tuổi (năm)	0,054	6,438	1,056	1,012-1,101	0,011
Giới (nam/nữ)	-0,099	0,083	0,906	0,463-1,774	0,774
Thời gian phát hiện bệnh (năm)	0,138	15,128	1,148	1,071-1,231	0,001
Tăng huyết áp	-1,205	10,478	0,30	0,145-0,622	0,001
Béo phì vòng bụng	-0,084	0,056	0,920	0,461-1,837	0,813

Thừa cân (BMI ≥ 23 kg/m ²)	-0,223	0,421	1,25	0,637-2,453	0,517
HbA1c (%)	-0,168	4,767	0,845	0,726-0,983	0,029
Cholesterol (mmol/l)	-0,059	0,407	0,943	0,787-1,129	0,524
Triglyceride (mmol/l)	-0,036	0,33	0,965	0,854-1,090	0,566
HDL-c (mmol/l)	-0,486	0,835	0,615	0,217-1,744	0,361
LDL-c (mmol/l)	0,039	0,08	1,040	0,791-1,368	0,777
ACR (mg/mmol)	0,028	15,593	1,028	1,014-1,043	0,001

Kết quả phân tích hồi quy binary logistic đơn biến cho thấy các yếu tố ảnh hưởng đến tăng nồng độ cystatin C như: tuổi, thời gian phát hiện bệnh, tăng huyết áp, albumin niệu và HbA1c, $p < 0,05$.

Bảng 3.12. Hồi quy binary logistic đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ cystatin C huyết thanh ở nhóm ĐTĐT2

Thông số	B	Wald	OR	95%CI	p
Tuổi (năm)	0,078	6,927	1,081	1,020-1,146	0,008
Thời gian phát hiện bệnh (năm)	0,072	2,816	1,075	0,988-1,169	0,093
Tăng huyết áp	-0,621	1,699	0,538	0,211-1,367	0,192
HbA1c (%)	-0,109	1,096	0,897	0,732-1,099	0,259
ACR (mg/mmol)	0,025	15,544	1,026	1,011-1,040	0,001
Constant	-4,488	5,344	0,011		0,021

Tiếp tục phân tích hồi quy binary logistic đa biến các yếu tố nêu trên cho thấy chỉ còn tuổi và bài xuất albumin niệu là các yếu tố nguy cơ độc lập có ảnh hưởng đến tăng nồng độ cystatin C huyết thanh ở ĐTĐT2, $p < 0,05$.

3.4. GIÁ TRỊ CỦA CYSTATIN C HUYẾT THANH TRONG DỰ BÁO BỆNH THẬN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Theo ADA, bệnh thận đái tháo đường hay bệnh thận mạn được xác định khi tỷ số ACR ≥ 3 mg/mmol và hoặc GFR < 60 ml/phút/1,73 m².

3.4.1. Giá trị của cystatin C huyết thanh trong dự báo albumin niệu ở nhóm tiền ĐTĐ, ĐTĐ típ 2

Bảng 3.13. Tương quan giữa nồng độ cystatin C huyết thanh với bài xuất albumin niệu

Tương quan	Nhóm tiền ĐTĐ		Nhóm ĐTĐT2	
	r	p	r	p
Creatinine	0,02	$> 0,05$	0,55	$< 0,001$
Cystatin C	0,05	$> 0,05$	0,59	$< 0,001$

Bảng 3.14. Độ nhạy, độ đặc hiệu, diện tích dưới đường cong ROC của cystatin C trong dự báo tăng bài xuất albumin niệu ở nhóm tiền ĐTĐ

Giá trị dự đoán Chỉ số chức năng thận	Tăng bài xuất albumin niệu ACR ≥ 3 mg/mmol				
	Điểm cắt	Độ nhạy (%) (95% CI)	Độ đặc hiệu (%) (95% CI)	AUC-ROC (95% CI)	p
Creatinine ($\mu\text{mol/l}$)	49	23,53 (6,8 – 49,9)	98,55 (92,2 – 100,0)	0,515 (0,405-0,625)	$p > 0,05$
Cystatin C (mg/L)	1,08	23,53 (6,8 – 49,9)	97,1 (89,9 – 99,6)	0,563 (0,452-0,670)	$p > 0,05$

Bảng 3.15. Độ nhạy, độ đặc hiệu, diện tích dưới đường cong ROC của cystatin C trong dự báo tăng bài xuất albumin niệu ở nhóm ĐTĐ típ 2

Giá trị dự đoán Chỉ số chức năng thận	Tăng bài xuất albumin niệu ACR ≥ 3 mg/mmol				
	Điểm cắt	Độ nhạy (%) (95% CI)	Độ đặc hiệu (%) (95% CI)	AUC-ROC (95% CI)	p
Creatinine ($\mu\text{mol/l}$)	96	45,24 (34,3 – 56,5)	86,79 (74,7 – 94,5)	0,677 (0,592-0,754)	$p < 0,001$
Cystatin C (mg/L)	1,27	54,76 (43,5 – 65,7)	94,34 (84,3-98,8)	0,793 (0,715-0,857)	$p < 0,001$

3.4.2. Giá trị của cystatin C huyết thanh trong dự báo giảm mức lọc cầu thận ở nhóm tiền ĐTĐ, ĐTĐ típ 2

3.4.2.1. Giá trị của cystatin C huyết thanh trong dự đoán giảm GFR ở nhóm tiền ĐTĐ

Ở nhóm tiền ĐTĐ, GFR trung bình là $91,50 \pm 11,53$ ml/phút/1,73m², không có trường hợp nào có GFR < 60 ml/phút/1,73m².

Vì vậy chúng tôi chỉ đánh giá độ nhạy, độ đặc hiệu, diện tích dưới đường cong ROC của cystatin C trong dự báo giảm nhẹ GFR ($60 \text{ ml/phút/1,73m}^2 \leq \text{GFR} < 90 \text{ ml/phút/1,73m}^2$) theo phân độ giai đoạn bệnh thận mạn.

Bảng 3.16. Độ nhạy, độ đặc hiệu, diện tích dưới đường cong ROC của cystatin C trong dự báo giảm nhẹ GFR

Giá trị dự báo Chỉ số chức năng thận	$60 \leq \text{GFR} < 90 \text{ ml/phút/1,73m}^2$				
	Điểm cắt	Độ nhạy (%) (95% CI)	Độ đặc hiệu (%) (95% CI)	AUC-ROC (95% CI)	p
Creatinine ($\mu\text{mol/l}$)	73	58,3 (40,8-74,5)	84,0 (70,9- 92,8)	0,781 (0,679-0,863)	$< 0,001$
Cystatin C (mg/L)	0,97	75,0 (57,8- 87,9)	94,0 (83,5- 98,7)	0,922 (0,843-0,969)	$< 0,001$

3.4.2.2. Giá trị dự đoán giảm GFR của cystatin C huyết thanh ở nhóm ĐTĐT2

Bảng 3.17. Độ nhạy, độ đặc hiệu, AUC-ROC của cystatin C trong dự báo GFR < 60 ml/phút/1,73m² theo CKD.EPI 2012 creatinine-cystatin C

Giá trị dự báo Chỉ số chức năng thận	GFR < 60 ml/phút/1,73m ²				
	Điểm cắt	Độ nhạy (%) (95% CI)	Độ đặc hiệu (%) (95% CI)	AUC-ROC (95% CI)	p
Creatinine (μmol/l)	93	97,6 (87,4- 99,9)	89,5 (81,5- 94,8)	0,974 (0,931-0,993)	<0,001
Cystatin C (mg/L)	1,30	100,0 (91,6-100,0)	95,8 (89,6- 98,8)	0,992 (0,959-0,999)	<0,001

Bảng 3.18. Độ nhạy, độ đặc hiệu, AUC-ROC của cystatin C, creatinine trong dự báo GFR < 60 ml/phút/1,73m² theo xạ hình thận

Giá trị dự báo Chỉ số chức năng thận	GFR < 60 ml/phút/1,73m ²				
	Điểm cắt	Độ nhạy (%) (95% CI)	Độ đặc hiệu (%) (95% CI)	AUC-ROC (95% CI)	P
Creatinine (μmol/l)	103	84,4 (68,1- 94,8)	86,5 (78,4- 92,4)	0,920 (0,861- 0,959)	<0,001
Cystatin C (mg/L)	1,323	93,94 (79,7- 99,1)	87,5 (79,6-93,2)	0,936 (0,882- 0,971)	<0,001

3.4.3. Phân tích hồi quy binary logistic các yếu tố nguy cơ dự báo bệnh thận đái tháo đường

3.4.3.1. Hồi quy binary logistic các yếu tố nguy cơ dự báo bệnh thận ĐTĐ dựa vào albumin niệu

Bảng 3.19. Hồi quy binary logistic các YTNC dự báo bệnh thận ĐTĐ dựa vào tỷ số ACR ở nhóm tiền ĐTĐ

Thông số	B	Wald	Tỷ suất chênh OR	95% CI	p
Tuổi (năm)	-0,042	0,612	0,959	0,863-1,065	0,434
Giới (nam/nữ)	0,555	0,365	1,741	0,281-10,772	0,551
Tăng huyết áp	1,052	1,415	2,864	0,506-16,223	2,18
Béo phì vòng bụng	0,181	0,049	1,199	0,242-5,93	0,824
Tăng cân (BMI ≥ 23 kg/m ²)	-1,145	2,306	0,318	0,073-1,395	0,129
HbA1c (%)	0,798	0,522	2,222	0,255-19,389	0,47
Cholesterol (mmol/l)	0,485	0,526	1,625	0,438-6,031	0,468
Triglyceride (mmol/l)	0,159	0,243	1,173	0,622-2,210	0,622
HDL-c (mmol/l)	0,145	0,017	1,156	0,13-10,248	0,896
LDL-c (mmol/l)	-0,621	0,74	0,537	0,13-2,213	0,39
Creatinine (μmol/l)	-0,021	0,511	0,979	0,924-1,073	0,475
Cystatin C (mg/L)	3,847	1,568	46,855	0,114-19314,73	0,211

Bảng 3.20. Hồi quy binary logistic các YTNC dự báo bệnh thận ĐTD dựa vào tỷ số ACR ở nhóm ĐTD típ 2

Thông số	B	Wald	Tỷ suất chênh OR	95% CI	p
Tuổi (năm)	-0,002	0,009	0,998	0,947-1,050	0,926
Giới (nam/nữ)	0,029	0,003	1,030	0,357-2,973	0,957
Tăng huyết áp	0,736	2,285	2,087	0,804-5,415	0,131
Béo phì vòng bụng	-0,071	0,017	0,931	0,324-2,675	0,895
Tăng cân (BMI ≥ 23 kg/m ²)	0,137	0,08	1,147	0,445-2,958	0,777
HbA1c (%)	-0,042	0,186	0,959	0,792-1,161	0,667
Cholesterol (mmol/l)	-0,105	0,084	0,901	0,444-1,827	0,772
Triglyceride (mmol/l)	-0,072	0,139	0,93	0,636-1,360	0,709
HDL-c (mmol/l)	-0,456	0,329	0,634	0,133-3,011	0,566
LDL-c (mmol/l)	0,352	0,611	1,422	0,588-3,435	0,434
Creatinine (μ mol/l)	-0,010	0,738	0,99	0,967-1,013	0,39
Cystatin C (mg/L)	3,885	8,122	46,688	3,364-704,6	0,004

3.4.3.2. Hồi quy binary logistic các YTNC dự báo bệnh thận đái tháo đường dựa vào GFR < 60 ml/phút/1,73m²

Nhóm tiền ĐTD không có trường hợp nào GFR < 60 ml/phút/1,73m². Vì vậy chúng tôi chỉ phân tích hồi quy các YTNC ảnh hưởng đến bệnh thận ĐTD dựa vào GFR < 60 ml/phút/1,73m² theo xạ hình thận cho nhóm ĐTD2 (hay còn gọi là bệnh thận mạn).

Bảng 3.21. Hồi quy binary logistic đơn biến các YTNC dự báo bệnh thận ĐTD dựa vào GFR < 60 ml/phút/1,73m² ở nhóm ĐTD2

Thông số	B	Wald	Tỷ suất chênh OR	95% CI	p
Tuổi (năm)	-0,003	0,016	0,997	0,954-1,043	0,9
Giới (nam/nữ)	0,375	0,847	1,455	0,663-3,196	0,350
Thời gian phát hiện bệnh (năm)	0,118	11,141	1,125	1,055-1,206	0,001
Tăng huyết áp	0,827	4,125	2,286	1,029-5,007	0,042
Béo phì vòng bụng	0,631	2,070	1,880	0,796-4,441	0,150
Tăng cân (BMI ≥ 23 kg/m ²)	-0,132	0,109	0,876	0,400-1,919	0,741
HbA1c (%)	-2,32	4,758	0,793	0,644-0,977	0,029
ACR (mg/mmol)	0,015	21,899	1,015	1,008-1,021	0,001
Creatinine (μ mol/l)	0,042	21,690	1,043	1,025-1,062	0,001
Cystatin C (mg/L)	4,22	25,742	68,04	13,33-347,36	0,001

Kết quả phân tích hồi quy binary logistic đơn biến cho thấy các YTNC như: thời gian phát hiện bệnh ĐTĐ, tăng huyết áp, HbA1c, albumin niệu, nồng độ creatinine và nồng độ cystatin C có liên quan đến bệnh thận ĐTĐ với $GFR < 60 \text{ ml/phút/1,73m}^2$, $p < 0,05$.

Bảng 3.22. Hồi quy đa biến binary logistic các YTNC dự báo bệnh thận ĐTĐ dựa vào $GFR < 60 \text{ ml/phút/1,73m}^2$ ở nhóm ĐTĐT2

Thông số	B	Wald	OR	95%CI	p
Thời gian phát hiện bệnh (năm)	-0,036	0,315	0,965	0,851-1,094	0,575
Tăng huyết áp	0,048	0,004	1,049	0,256-4,306	0,947
HbA1c (%)	0,059	0,137	1,061	0,776-1,451	0,711
ACR (mg/mmol)	0,001	0,001	1,000	0,992-1,008	0,982
Creatinine ($\mu\text{mol/l}$)	0,011	0,774	1,012	0,986-1,038	0,379
Cystatin C (mg/L)	3,841	7,773	46,583	3,129-693,43	0,05
Constant	-7,968	13,445	0,001		0,001

Chúng tôi tiếp tục phân tích hồi quy đa biến cho các YTNC nêu trên có ảnh hưởng đến bệnh thận ĐTĐ dựa vào $GFR < 60 \text{ ml/phút/1,73m}^2$.

Kết quả phân tích hồi quy đa biến binary logistic cho thấy chỉ có nồng độ cystatin C huyết thanh ($OR = 46,583$; $p=0,005$) là yếu tố nguy cơ độc lập duy nhất dự đoán bệnh thận ĐTĐ ($GFR < 60 \text{ ml/phút/1,73m}^2$). Creatinine huyết thanh không có khả năng dự đoán này.

Mô hình hồi quy binary logistic đa biến được xác định như sau:

Logistic (bệnh thận ĐTĐ, $GFR < 60 \text{ ml/phút/1,73m}^2$) = $-7,968 + 3,841 \times \text{cystatin C huyết thanh}$.

Chương 4 **BÀN LUẬN**

4.1. NỒNG ĐỘ CYSTATIN C HUYẾT THANH VÀ MỨC LỘC CẦU THẬN Ở BỆNH NHÂN TIỀN ĐTĐ, ĐTĐ TÍP 2

4.1.1. Nồng độ cystatin C huyết thanh ở các đối tượng nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ cystatin C huyết thanh tăng dần có ý nghĩa thống kê từ nhóm chứng đến nhóm tiền ĐTĐ và ĐTĐT2. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, $p < 0,001$. Tỷ lệ tăng nồng độ cystatin C ở nhóm tiền ĐTĐ là 20,9 % và nhóm ĐTĐT2 là 47,45%, $p < 0,001$.

Chưa có nghiên cứu nào ở Việt Nam đề cập đến cystatin C huyết thanh trên đối tượng tiền ĐTĐ.

Các nghiên cứu cho thấy nồng độ cystatin C huyết thanh liên quan với đề kháng insulin, béo phì, tăng huyết áp, HCCH. Ngoài ra, nồng độ cystatin C cũng liên quan với tình trạng viêm và stress oxy hóa, đây là những yếu tố chính trong bệnh sinh của HCCH. Stress oxy hóa đã được chứng minh gây tăng tổng hợp cystatin-C mRNA và protein, điều này

có thể phản ánh một đáp ứng bảo vệ tế bào với stress oxy hóa. Bên cạnh đó, một số nghiên cứu đã cho thấy có mối liên hệ giữa tình trạng viêm mạn tính với tỷ lệ phát sinh ĐTD. Mối tương quan giữa tăng nồng độ cystatin C với sự xuất hiện ĐTD có thể được giải thích một phần bởi sự liên quan trực tiếp của cystatin C huyết thanh với các quá trình viêm, rối loạn chức năng nội mạc, do đó làm tăng nguy cơ ĐTD.

Đã có những thảo luận sâu hơn về cơ chế sinh học nhân quả đằng sau ảnh hưởng của các rối loạn chuyển hóa và tăng nồng độ cystatin C trong hơn thập kỷ qua. Cơ chế chính xác của vấn đề này vẫn chưa được hiểu rõ hết.

Một vài nghiên cứu về gen *rs13038305* cho thấy tăng nồng độ cystatin C trên các bệnh nhân rối loạn glucose máu là do liên quan với bệnh thận mạn, giảm độ thanh thải của thận. Tăng nồng độ cystatin C có liên quan với tình trạng kháng insulin, tăng huyết áp, HCCH, béo phì...nhưng không có quan hệ nhân quả giữa các tình trạng này.

4.1.2. Nồng độ cystatin c huyết thanh và mức lọc cầu thận ở các đối tượng nghiên cứu

Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi có mối tương quan nghịch chặt chẽ giữa nồng độ cystatin C huyết thanh với GFR. Mối tương quan này là chặt chẽ hơn khi so với creatinine ở cả 2 nhóm tiền ĐTD và ĐTD2. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tính toán GFR theo các công thức ước đoán dựa vào cystatin C, creatinine huyết thanh đơn độc hoặc phối hợp cả 2. Riêng ở nhóm bệnh nhân ĐTD2 là nhóm có tỷ lệ biến chứng CKD có ý nghĩa, chúng tôi đo GFR bằng xạ hình thận với chất đồng vị phóng xạ $^{99m}\text{Tc-DTPA}$, đây được xem là tiêu chuẩn vàng để tính toán GFR. Một điểm khác biệt với các nghiên cứu trong nước được thực hiện trước đây trên bệnh nhân ĐTD2 là GFR chỉ được tính toán qua các công thức ước đoán dựa vào creatinine và cystatin C.

Trong thực hành lâm sàng, GFR được ước tính dựa trên sự đo lường các chất nội sinh trong máu, creatinine huyết thanh là một dấu ấn sinh học đang được sử dụng rộng rãi ở hầu hết các phòng xét nghiệm như là một xét nghiệm đầu tiên trong đánh giá chức năng thận. Tuy nhiên, creatinine không đặc trưng cho GFR, vì nồng độ của nó bị ảnh hưởng bởi các yếu tố ngoài thận như tuổi tác, giới tính, chủng tộc, khối cơ, thuốc đang sử dụng, và chế độ ăn và một số bệnh lý đi kèm. Creatinine được lọc qua cầu thận (90%), không được tái hấp thu tại ống thận nhưng được bài tiết thêm tại nơi này (5-10%).

Hiện nay, cystatin C đã được đề xuất là dấu ấn sinh học thay thế cho creatinine để ước đoán GFR. Cystatinin C với đặc tính được tạo thành từ các tế bào có nhân trong cơ thể với một tốc độ hằng định, được lọc duy nhất bởi cầu thận, không được bài tiết bởi ống thận, tái hấp thu và thoái giáng hoàn toàn tại ống lượn gần, không có đường vào lại tuần hoàn và ít bị ảnh hưởng bởi các yếu tố ngoài thận như creatinine. Cystatin C được biết là một chất nội sinh hứa hẹn có thể thay thế

creatinine trong ước đoán GFR với độ chính xác cao hơn, sớm hơn. Hơn thế nữa, cystatin C không phụ thuộc nhiều vào khối cơ, nó cho thấy sự ưu việt hơn creatinine trong đo lường chức năng thận ở nhóm bệnh nhân đặc biệt như là trẻ em, người lớn tuổi, và bệnh nhân có khối lượng cơ giảm.

Một tỷ lệ đáng kể những đối tượng ĐTĐT2 trải qua giai đoạn tiền ĐTĐ và có biểu hiện rối loạn chức năng thận, việc phát hiện CKD sớm rất quan trọng và từ đó can thiệp sớm để làm giảm sự tiến triển của suy thận, do đó có thể cải thiện chất lượng cuộc sống cũng như cơ hội sống còn. Vì vậy, cystatin C là dấu ấn chẩn đoán quan trọng để phát hiện CKD giai đoạn sớm ở những bệnh nhân với nồng độ creatinine chưa thay đổi.

4.1.3. Các công thức ước đoán mức lọc cầu thận dựa vào creatinine, cystatin C huyết thanh và xạ hình thận

Hướng dẫn của KDIGO 2012 về đánh giá và quản lý CKD khuyến cáo rằng các bác sĩ lâm sàng sử dụng creatinine như là xét nghiệm ban đầu để ước đoán GFR. Ước đoán GFR bằng cystatin C hay đo lường GFR (xạ hình thận) là xét nghiệm cần thiết để đánh giá lại GFR nhằm đưa ra một quyết định lâm sàng đúng đắn.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ cystatin C tương quan nghịch chặt chẽ hơn với GFR so với creatinine ở cả 2 nhóm tiền ĐTĐ và ĐTĐT2. Ở nhóm ĐTĐT2, GFR ước đoán theo công thức CKD.EPI dựa vào cystatin C đơn độc hoặc phối hợp creatinine ($r=0,816$; $p < 0,001$) tương quan chặt chẽ với xạ hình thận hơn so với các công thức ước đoán chỉ dựa vào creatinine ($r=0,619$; $p < 0,001$).

Để phát hiện DKD, các hướng dẫn hiện hành khuyến cáo sàng lọc hàng năm sự bài xuất albumin niệu và GFR qua các công thức dựa vào creatinine và hoặc cystatinin C. Sử dụng công thức ước đoán GFR dựa vào cystatin C được khuyến cáo khi GFR ước đoán từ creatinine từ 45-60 mL/phút/1,73 m² và không có bằng chứng tổn thương thận, các tình trạng ảnh hưởng đến creatinine như bệnh nhân ĐTĐ bị cắt cụt chi gây mất khối cơ, các bệnh lý thần kinh. Ở bệnh nhân ĐTĐ, ước đoán GFR dựa vào creatinine có thể ước đoán dưới mức GFR, đặc biệt bệnh nhân có GFR bình thường hoặc tăng lọc.

Gần đây, một vài công thức ước đoán GFR dựa vào cystatin C HT đã được phát triển và khuyến cáo là một xét nghiệm xác định lại chẩn đoán CKD trên những đối tượng có GFR giảm nhẹ đến trung bình khi ước đoán dựa vào creatinine (GFR 45-59 mL/phút/1,73m²) và không có dấu hiệu tổn thương thận khác như tăng bài xuất albumin niệu. Cystatin C ít chịu ảnh hưởng của các yếu tố ngoài thận nên GFR ước đoán dựa vào cystatin C có nhiều ưu điểm hơn công thức ước đoán dựa vào creatinine ở bệnh nhân ĐTĐ. Từ những ý tưởng này, một vài nghiên cứu khác cũng được tiến hành để so sánh vai trò của công thức ước đoán GFR dựa vào cystatin C với creatinine ở bệnh nhân ĐTĐ.

Gần đây nhất, một phân tích gộp của Amanda Veiga Cheuiche và cộng sự (2019) từ 23 nghiên cứu, bao gồm 7065 người tham gia, với 24 công thức ước đoán GFR được phân tích trong khoảng dao động rộng của GFR. Hầu hết các nghiên cứu đều khẳng định rằng các công thức ước đoán GFR chỉ dựa vào cystatin C hay phối hợp creatinine tương ứng với GFR đo được bằng xạ hình thận trên bệnh nhân ĐTD.

4.2. NỒNG ĐỘ CYSTATIN C HUYẾT THANH VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ BỆNH THẬN ĐTD

Có nhiều yếu tố nguy cơ cho sự xuất hiện biến chứng bệnh thận ĐTD như: di truyền, tuổi, chủng tộc, tăng glucose máu, tăng huyết áp, béo phì, hút thuốc lá, tình trạng viêm...

Trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ khảo sát được một số yếu tố nguy cơ của của bệnh thận ĐTD, đây cũng là các yếu tố nguy cơ CKD và là đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của các đối tượng nghiên cứu.

Gần như không có sự tương quan và khác biệt về giá trị trung bình của một số yếu tố nguy cơ bệnh thận ĐTD giữa nhóm không tăng và nhóm tăng nồng độ cystatin C ở nhóm tiền ĐTD, $p > 0,05$. Phân tích hồi quy logistic không có yếu tố nguy cơ nào ảnh hưởng đến tăng nồng độ cystatin C ở tiền ĐTD.

Ở nhóm ĐTD2, một số yếu tố như độ tuổi, huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương và thời gian phát hiện bệnh ĐTD ở nhóm tăng nồng độ cystatin C cao hơn nhóm không tăng nồng độ cystatin C, $p < 0,05$ và tương quan mức độ yếu. Phân tích hồi quy logistic cho thấy các yếu tố như tuổi, albumin niệu là YTNC độc lập có ảnh hưởng đến sự tăng nồng độ cystatin C ở nhóm ĐTD2.

Các hướng dẫn điều trị hiện hành đều khuyến cáo kiểm soát các yếu tố bệnh nguyên cũng như các yếu tố nguy cơ để làm chậm sự phát triển và tiến triển của bệnh thận ĐTD cũng như bệnh thận mạn. Tuổi tác là yếu tố không thể can thiệp, như vậy ngoài việc kiểm soát các yếu tố bệnh nguyên thì can thiệp làm giảm albumin niệu là vấn đề cốt lõi trong thực hành lâm sàng để làm giảm sự tiến triển của DKD cũng như CKD.

4.3. GIÁ TRỊ CỦA CYSTATIN C HUYẾT THANH TRONG DỰ BÁO BỆNH THẬN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Bệnh thận đái tháo đường cũng như bệnh thận mạn thường được chẩn đoán lâm sàng dựa vào sự tăng bài xuất albumin niệu và/hoặc giảm GFR < 60 ml/phút/1,73 m² hằng định.

4.3.1. Giá trị của cystatin C huyết thanh trong dự báo bài xuất albumin niệu

Bệnh thận ĐTD và CKD là vấn đề sức khỏe toàn cầu. Các hướng dẫn lâm sàng gần đây đều kết hợp albumin niệu và ước đoán GFR để định nghĩa và phân độ giai đoạn CKD. Tuy nhiên, các hướng dẫn xác định rằng sự tiến triển của CKD chỉ dựa vào thay đổi GFR và không quan tâm đến vai trò và/hoặc theo dõi thường xuyên albumin niệu. Thay đổi albumin niệu có thể xem như là một chỉ số sớm cho sự tiến triển và các biến chứng của CKD hơn là GFR, nhưng sự liên quan này không được chứng minh đầy đủ, hạn chế này thường gặp ở DKD.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có sự liên quan giữa nồng độ cystatin C huyết thanh và bài xuất albumin niệu, cũng như khả năng dự đoán albumin niệu ở các đối tượng tiền ĐTĐ.

Tuy nhiên, ở nhóm ĐTĐT2, có sự tương quan giữa nồng độ cystatin C và bài xuất albumin niệu ($r=0,59$; $p < 0,001$), sự liên quan này chặt chẽ hơn so với creatinine ($r=0,55$; $p < 0,001$). Cystatin C cũng có khả năng dự đoán albumin niệu với độ nhạy (54,76%), độ đặc hiệu (94,34%), diện tích dưới đường cong ROC (ROC 0,793, $p < 0,001$) cao hơn creatinine (45,24%; 86,79%; 0,677).

Tuy vậy còn rất ít nghiên cứu trong cũng như ngoài nước đề cập đến mối liên quan giữa nồng độ cystatin C ở đối tượng tiền ĐTĐ với các rối loạn chức năng thận.

Trong hơn 3 thập kỷ qua, bài xuất albumin niệu được thừa nhận là có vai trò trung tâm trong chẩn đoán và quản lý CKD và DKD. Tuy nhiên, bài xuất albumin niệu có thể bị ảnh hưởng bởi một vài yếu tố như nồng độ peptide lợi tiểu nhĩ (ANP), arginine vasopressin, angiotensin II, aldosterone, glucose máu, và huyết áp trung bình động mạch. Albumin có thể bị thoái giáng do sự hoạt hóa của các proteases nội sinh đường tiểu. Sự biến thiên albumin trong mỗi cá thể là khá cao. Hơn nữa, sự bài xuất albumin niệu là thay đổi, trong khi sự giảm GFR là thường tiến triển.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ở các đối tượng tiền ĐTĐ và ĐTĐT2 ngay cả với mức bài xuất albumin niệu trong giới hạn bình thường, nồng độ cystatin C cũng đã tăng cao hơn nhóm chứng. Nồng độ cystatin C ở nhóm tiền ĐTĐ với bài xuất albumin niệu bình thường là $0,92 \pm 0,11$ mg/L, nồng độ cystatin C ở nhóm ĐTĐT2 với albumin niệu bình thường là $0,93 \pm 0,20$ mg/L, đều cao hơn nhóm chứng $0,84 \pm 0,09$ mg/L, $p < 0,05$. Điều này chứng tỏ đã có sự biến đổi nồng độ cystatin C xảy ra sớm hơn ngay cả khi chưa xuất hiện albumin niệu ở các đối tượng rối loạn glucose máu này. Phân tích hồi quy logistic cũng cho thấy nồng độ cystatin C là yếu tố duy nhất ảnh hưởng đến bài xuất albumin niệu (OR 46,688; $p = 0,004$) ở nhóm ĐTĐT2.

Theo quan niệm trước đây, biểu hiện sớm nhất của bệnh thận ĐTĐ là sự xuất hiện của lượng nhỏ albumin trong nước tiểu, hay còn gọi là microalbumin niệu (albumin niệu vi lượng). Tuy nhiên, một tỷ lệ đáng kể bệnh nhân ĐTĐT2 có thể tổn thương thận với $GFR < 60$ ml/phút/1,73 m² mà bài xuất albumin niệu bình thường. Điều này gợi ý rằng có một dấu ấn sinh học có thể xuất hiện trước các dấu ấn truyền thống của bệnh thận mạn ở bệnh nhân ĐTĐ như albumin niệu và creatinine huyết thanh. Nó có thể được sử dụng để phát hiện bệnh thận giai đoạn sớm khi albumin niệu chưa xuất hiện.

4.3.2. Giá trị của cystatin C huyết thanh trong dự báo giảm mức lọc cầu thận

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, cystatin C có độ nhạy, độ đặc hiệu, diện tích dưới đường cong ROC cao hơn creatinine trong chẩn đoán giảm nhẹ GFR

($60 \leq \text{GFR} < 90 \text{ ml/phút/1,73m}^2$) và giảm $\text{GFR} < 60 \text{ ml/phút/1,73m}^2$ ở cả nhóm tiền ĐTĐ, ĐTĐT2 theo các công thức ước đoán cũng như xạ hình thận. Diện tích dưới đường cong ROC của cystatin C trong chẩn đoán giảm GFR hầu như cao trên mức 0,9; $p < 0,001$.

Các nghiên cứu trước đây ở bệnh nhân ĐTĐT2, GFR chỉ được ước đoán qua các công thức hoặc độ thanh thải creatinine. Trong nghiên cứu của chúng tôi GFR được đo bằng xạ hình thận với hoạt chất DTPA.

Hiện nay creatinine được sử dụng phổ biến với vai trò là một dấu ấn để đánh giá chức năng thận trong thực hành lâm sàng, nhưng lại thiếu hiệu quả trong phát hiện sớm CKD ở những đối tượng ĐTĐ. Nghiên cứu mới đây của Temesgen Fiseha và cộng sự, có đến hơn 56,5% bệnh nhân ĐTĐ bị CKD lại có mức creatinine bình thường. Creatinine không có khả năng phát hiện sớm suy giảm của GFR vì nồng độ creatinine chỉ tăng trên giới hạn bình thường khi suy giảm chức năng thận khoảng 50%, điều này chứng tỏ rằng GFR đã thay đổi trước khi creatinine HT bắt đầu bất thường. Nhiều bằng chứng đã cho thấy rằng nồng độ cystatin C có thể tăng sớm hơn creatinine sau khi GFR giảm xuống.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phân tích hồi quy đa biến logistic các yếu tố ảnh hưởng đến bệnh thận ĐTĐ với $\text{GFR} < 60 \text{ ml/phút/1,73m}^2$ (hay CKD) cho thấy chỉ có cystatin C HT là yếu tố nguy cơ độc lập duy nhất có khả năng dự đoán bệnh thận ĐTĐ ở nhóm ĐTĐT2 (OR 46,583; $p < 0,05$), còn creatinine huyết thanh thì không.

Như vậy, các dấu ấn sinh học nội sinh chẩn đoán rối loạn chức năng thận ở giai đoạn sớm là vô cùng quan trọng để có những can thiệp kịp thời với mục tiêu làm chậm sự tiến triển và suy giảm chức năng thận cũng như giảm các biến cố lâm sàng của CKD. Cystatin C gia tăng nhanh hơn creatinine sau khi có sự suy giảm của GFR và phát hiện chính xác sự thay đổi sớm của GFR. Nồng độ của cystatin C còn gia tăng trước khi có sự xuất hiện của albumin niệu vi lượng, do đó có thể được sử dụng để phát hiện tổn thương thận ở những bệnh nhân có albumin niệu bình thường. Ngoài ra, cystatin C HT có độ nhạy, độ đặc hiệu, ROC cao hơn so với creatinine trong chẩn đoán albumin niệu, giảm GFR. Vì vậy được xem là công cụ có giá trị sàng lọc cũng như chẩn đoán tốt tổn thương thận ở bệnh nhân tăng glucose máu mạn.

KẾT LUẬN

1. Nồng độ cystatin C huyết thanh và mức lọc cầu thận ở bệnh nhân tiền ĐTĐ, ĐTĐT2

- Nồng độ cystatin C tăng dần có ý nghĩa thống kê từ nhóm tiền ĐTĐ đến ĐTĐT2 so với nhóm chứng, nồng độ tương ứng lần lượt là $0,84 \pm 0,09$; $0,92 \pm 0,12$; $1,01$ ($0,88-1,44$) mg/L, $p < 0,001$.
- Tỷ lệ tăng nồng độ cystatin C ở nhóm ĐTĐT2 là 47,45% cao hơn nhóm tiền ĐTĐ là 20,9%, $p < 0,001$.
- Nồng độ cystatin C tương quan nghịch với GFR ở cả 2 nhóm tiền ĐTĐ và ĐTĐT2. Sự tương quan này chặt chẽ hơn so với creatinine, $p < 0,01$).

- GFR ở nhóm tăng nồng độ thấp hơn nhóm không tăng nồng độ cystatin C ở cả 2 nhóm tiền ĐTĐ và ĐTĐT2, $p < 0,05$.

- GFR ước đoán theo các công thức dựa vào cystatin C đơn độc hoặc phối hợp với creatinine tương quan thuận rất chặt chẽ với xạ hình thận ($r=0,816$; $p < 0,001$) hơn so với creatinine ($r=0,754$; $p < 0,001$).

2. Liên quan giữa nồng độ cystatin C huyết thanh với một số yếu tố nguy cơ bệnh thận ĐTĐ

- Không có mối liên quan giữa nồng độ cystatin C với một số YTNC ở nhóm tiền ĐTĐ, $p > 0,05$.

- Tương quan thuận mức độ yếu giữa nồng độ cystatin C với HATT ($r=0,292$; $p < 0,001$), HATT_r ($r=0,19$; $p < 0,05$) và thời gian phát hiện bệnh ($r=0,368$; $p < 0,001$). Tuổi (OR 1,081, 95% CI: 1,02-1,14; $p=0,008$) và ACR (OR 1,02; 95% CI: 1,01-1,04; $p=0,001$) là các YTNC độc lập ảnh hưởng đến tăng nồng độ cystatin C ở nhóm ĐTĐT2.

3. Giá trị của cystatin C huyết thanh trong dự báo bệnh thận ĐTĐ

3.1. Giá trị của cystatin C huyết thanh trong dự báo albumin niệu

- Cystatin C không có giá trị dự báo tăng bài xuất albumin niệu ở nhóm tiền ĐTĐ.

- Cystatin C có giá trị dự báo tăng bài xuất albumin niệu với độ nhạy 54,76%; độ đặc hiệu 94,34%; ROC 0,793 cao hơn so với creatinine ở ĐTĐT2, $p < 0,001$.

3.2. Giá trị của cystatin C huyết thanh trong dự báo giảm mức lọc cầu thận

- **Nhóm tiền đái tháo đường:**

○ Cystatin C có độ nhạy 75,0%, độ đặc hiệu 94,0%, ROC 0,922 cao hơn creatinine trong dự đoán giảm nhẹ GFR, $p < 0,01$.

- **Nhóm đái tháo đường típ 2:**

○ Cystatin C có độ nhạy, độ đặc hiệu, ROC rất cao trong dự đoán GFR $< 60 \text{ ml/phút/1,73m}^2$ theo công thức ước đoán (100%; 95,8%; ROC 0,992; $p < 0,001$) và xạ hình thận (93,94%; 87,5%; ROC 0,936; $p < 0,001$).

Tăng nồng độ cystatin C là YTNC độc lập dự báo DKD, CKD với GFR $< 60 \text{ ml/phút/1,73m}^2$. Mô hình hồi quy binary logistic: *Logistic (GFR $< 60 \text{ ml/phút/1,73m}^2$)* = $-7,968 + 3,841 \times \text{Cystatin C huyết thanh}$.

KIẾN NGHỊ

Qua kết quả nghiên cứu của luận án, chúng tôi có một số kiến nghị như sau:

Ngoài các dấu ấn truyền thống trong đánh giá chức năng thận như albumin niệu và GFR ước đoán dựa vào creatinine, trong thực hành lâm sàng nên thực hiện xét nghiệm cystatin C huyết thanh thường quy hơn để đánh giá tổn thương thận ở các đối tượng rối loạn glucose máu mạn, đặc biệt ở bệnh nhân ĐTĐ cũng như các đối tượng có nguy cơ bệnh thận để có những nhận định chính xác, rõ ràng hơn về những tổn thương thận.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN LUẬN ÁN ĐÃ CÔNG BỐ

1. Đặng Anh Đào, Trần Hữu Dàng (2014), “Ước đoán mức lọc cầu thận trên lâm sàng”, *Tổng quan và tóm tắt các báo cáo, Hội nghị khoa học thường niên lần thứ VIII 2014*, Hội Thận – Tiết niệu Việt Nam, tr. 15-20.
2. Đặng Anh Đào, Trần Hữu Dàng (2017), “Nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ cystatin C huyết thanh và chức năng thận ở bệnh nhân tiền đái tháo đường, đái tháo đường típ 2”, *Tạp chí Y Dược học*, Trường Đại Học Y Dược Huế, tập 7 (05), Hội nghị khoa học sau đại học lần thứ IX 2017, ISSN 1859-3863, tr.164-173.
3. Đặng Anh Đào, Trần Hữu Dàng (2017) “Nghiên cứu chức năng thận ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 bằng cystatin C huyết thanh”, *Tạp chí Y Dược học*, Trường Đại Học Y Dược Huế, Hội nghị khoa học thường niên lần thứ XI Hội Tiết niệu Thận học Việt Nam 2017, ISSN 1859-3863, tr.543-542.

**MINISTRY OF EDUCATION AND TRAINING
HUE UNIVERSITY
UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY**

DANG ANH DAO

**STUDY OF GLOMERULAR FILTRATION RATE BASED ON
SERUM CYSTATIN C IN PATIENTS WITH PREDIABETES
AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

SUMMARY OF DOCTORAL THESIS

HUE – 2019

**Research was performed at
UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY,
HUE UNIVERSITY**

Science instructor:

1. Prof HUU DANG TRAN

The thesis will be defended at the Hue University thesis dissertation council at

You may know my thesis from:

- Library of University of Medicine and Pharmacy, Hue University
- National Library
- Learning Resource Center of Hue city

Study of glomerular filtration rate based on serum cystatin C in patients with prediabetes and type 2 diabetes mellitus

INTRODUCTION

1. The necessity of the research

Diabetic kidney disease (DKD) is described with a gradual increase in level of albumin in the urine from micro-to macro, and a progressive decrease in glomerular filtration rate (GFR). However, recent studies have shown that a significant proportion of patients with diabetes and decreased eGFR but still be normoalbuminuria. Therefore, whether there was an earlier biomarker of kidney damage before the elevations of urinary albumin excretion.

Albuminuria has been known as a marker of glomerular damage for a long period, serum creatinine is a traditional biological marker for assessment of glomerular filtration rate in clinical practice. Although many formulas have been formulated and standardized for the measurement methods of serum creatinine, the estimated glomerular filtration rate (eGFR) based on serum creatinine still has some limitations, sometimes with differences from actual filtration level of glomeruli. Recent reports have demonstrated that serum cystatin C may be used in clinical practice as a greater sensitivity and specificity marker of eGFR than creatinine. Serum cystatin C may detect the decrease in GFR at an early stage while albuminuria, serum creatinine within a normal range.

In Viet Nam, there has not been a lot of research on the role of serum cystatin C in the evaluation of kidney damages, especially in patients who have a chronic hyperglycemia. Therefore, we do this dissertation: “Study of glomerular filtration rate based on serum cystatin C in patients with prediabetes and type 2 diabetes mellitus”.

2. Research objectives

2.1. Evaluate serum cystatin C levels and glomerular filtration rate in patients with prediabetes and type 2 diabetes mellitus.

2.2. Investigate the correlation between serum cystatin C levels and some risk factors and the predictive value of diabetic kidney disease in the research subjects.

3. Scientific and practical contribution of the study

Cystatin C is a low-molecular-weight protein produced by all nucleated cells in the body. It is formed at a constant rate and freely filtered by glomerulus with neither reabsorption nor secretion by the renal tubules, and no extrarenal elimination. The cystatin C has a lot of advantages such as being non-affected by age, gender, weight,

muscle bulk, height, and comorbid conditions, in comparison with creatinine. So cystatin C is better than serum creatinine in the estimation of Glomerular Filtration Rate.

3.2. Practical contribution of the study

Study of serum cystatin C in patients with prediabetes and type 2 diabetes mellitus helps identify accurately the stages of chronic kidney disease, stratify the risk subjects and have interventions that slow or stabilize the progression of complications of kidney failure.

Use a routine serum cystatin C in early detection of kidney failure in all patients with chronic hyperglycemia.

4. Contribution of the study

- This is the first study in Viet Nam in the investigation of serum cystatin C concentration on subjects with different blood glucose levels (normal, prediabetes, type 2 diabetes).

- The results of the study contribute to confirm the role of cystatin C in the evaluation of kidney functions, the predictive value of albuminuria, and the reduction of glomerular filtration rate in patients with chronic hyperglycemia.

DISSERTATION PROPOSAL STRUCTURE

Dissertation has 140 pages with 4 chapters, 54 tables, 5 pictures, 4 diagrams, 11 charts, 144 references (Vietnamese: 25, English: 119). Introduction: 3 pages. Overview: 35 pages. Subjects and research methods: 30 pages. Results: 35 pages. Discussion: 41 pages. Conclusion: 2 pages. Recommendations: 1 page.

Chapter 1 OVERVIEW

1.1 DIABETIC KIDNEY DISEASE

1.1.1 Risk factors for diabetic nephropathy

A variety of risk factors that promotes the development and progression of diabetic kidney disease (DKD) can be divided into 2 groups: non-modifiable such as genetics, age, race and modifiable risk factors including elevated glucose level in blood, high blood pressure, dyslipidemia, obesity, smoking, glomerular filtration rate...

1.1.2. Diagnosis of diabetic nephropathy

The clinical diagnosis of DKD is based on the measurement and the estimation of GFR, urine albumin excretion without haematuria, clinical features such as duration of diabetes, the presence of diabetic retinopathy.

DKD is diagnosed as urine albumin to creatinine ratio > 30 mg/g and/or GFR < 60mL/min/1.73m²

1.2. OVERVIEW OF SERUM CYSTATIN C

Cystatin C is a low-molecular-weight protein produced by all nucleated cells in the body. It is formed at a constant rate and freely filtered by glomerulus, cystatin C does not enter the final excreted urine to any significant degree. In comparison with creatinine, Cystatin C has more advantages such as non-affected by age, gender, weight, muscle bulk, height, and comorbid conditions. So cystatin C is better than serum creatinine in the estimation of Glomerular Filtration Rate.

1.3. METHODS TO ESTIMATE AND MEASURE GFR IN CLINICAL PRACTICE.

Assessment of kidney function is routine performed in the general medical evaluation. GFR is considered as the best indicator for assessment of kidney function. Base on GFR to classify CKD stages, calculate drug clearance.

Serum creatinine is a traditional biological marker for assessment of glomerular filtration rate in clinical practice. Over 80% of clinical laboratories predicted glomerular filtration rate from serum creatinine clearance. Although, many formulas have been formulated and standardized on methods of measurement creatinine, eGFR formulas based on creatinine still has some limitations.

Many evidences suggested that the concentration of cystatin C increases earlier than serum creatinine after the decrease of GFR. Plasma cystatin C has been proposed as a replacement to serum creatinine and creatinine clearance in the screening and monitoring renal dysfunctions in subjects with suspected or had kidney disease.

Serum cystatin C-based equations has been proposed to estimate the GFR because of its simple and accurate. Using only serum cystatin C or in the combination with serum creatinine is closely associated with GFR, risk of death and end-stage renal disease.

ADA encourages the use of serum creatinine to estimate GFR. CKD-EPI/NKF/KDOQI also recommends the use of serum cystatin C or clearance to confirm in some cases while eGFR based on creatinine is incorrect.

Chapter 2 SUBJECT AND METHODOLOGY

2.1. SUBJECT

The total sample size of the study was 338, divided into 3 groups: prediabetes group, type 2 diabetes mellitus group and healthy group (control group).

2.1.1. Control group

- Included 115 individuals who satisfy all following criteria:

- Normal blood glucose levels: Fasting blood glucose < 5,6 mmol/l, HbA1c < 5,7%.
- eGFR CKD.EPI 2012 Creatinine-Cystatin C ≥ 90 ml/min/1,73 m².
- Similar in age and sex ratio among the study groups.
- Currently, do not have any diseases in the acute phase.
- Do not have any pathological conditions that affect serum cystatin C level: hyperthyroidism, hypothyroidism, taking corticoids medication.
- No taking drugs that affect serum creatinine: cimetidine, ranitidine, trimethoprim,...
- Voluntarily participate in the research program.

2.1.2. Prediabetic group

- Selection criteria:
Included 86 voluntary participants, the diagnosis of prediabetes was based on plasma glucose of the ADA in 2012, VADE:
 - + Diagnostic criteria of prediabetes defined by various alternative criteria consists of
 - FPG levels: 100 mg/dl (5,6 mmol/l) to 125 mg/dl (6,9 mmol/l) or HbA1c: 5,7% to 6,4 %.
- Exclusion criteria:
 - + Taking medicines that can raise blood glucose level include: corticoids, thiazid, beta-blockers, theophylline, birth control pills, androgen...
 - + Have any pathological conditions that affect serum cystatin C level: hyperthyroidism, hypothyroidism, taking corticoids medication.
 - + Have the history of previous glomerular disease
 - + Have any entity kidney damages (kidney tumor, polycystic kidney disease), urinary tract obstruction or only one kidney on ultrasound image.
 - + Suffering from acute stage diseases.
 - + Taking drugs that affect serum creatinine level: cimetidine, ranitidine, trimethoprim,...
 - + Having factors that affect albuminuria: urinary tract infection, hematuria, menstruation, ...

2.1.3. Type 2 diabetes group

- Selection criteria:
Included 137 voluntary participants included, being treated or have just been diagnosed with type 2 diabetes mellitus based on plasma glucose of the ADA in 2012, VADE:
 - + Diagnostic criteria of diabetes defined by 1 of 3 criteria consists of:
 - FPG ≥ 126 mg/dl (7mmol/l), fasting is defined as no caloric intake for at least 8 h, or
 - HbA1c $\geq 6,5\%$, or
 - RPG 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/L) and has the classic symptoms of hyperglycemia or hyperglycemic crisis.

If not, repeat the same test on a different day to confirm the diagnosis.

- Exclusion criteria:

+ Taking medicines that can raise blood glucose level include: corticoids, thiazid, beta-blockers, theophylline, birth control pills, androgen...

+ Having any pathological conditions that affect serum cystatin C level: hyperthyroidism, hypothyroidism, taking corticoids medication.

+ Have the history of previous glomerular disease

+ Have any entity kidney damages (kidney tumor, polycystic kidney disease), urinary tract obstruction or only one kidney on ultrasound image.

+ Suffering from acute stage diseases.

+ Taking drugs that affect serum creatinine level: cimetidine, ranitidine, trimethoprim,...

+ Having factors that affect albuminuria: urinary tract infection, hematuria, menstruation, ...

+ Type 1 diabetes, gestational diabetes mellitus.

+ End stage of renal disease and requires renal replacement therapy.

2.1.4. Location-Time Study

Department of Nephrology-Endocrinology, Da Nang Hospital from January 2013 to January 2018

2.2. RESEARCH METHODS

2.2.1. Research methods

Descriptive, cross-sectional and control methods.

2.2.2. Sample size and sample methodology:

- Formula to calculate the sample size for an average value:

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \cdot \frac{\sigma^2}{d^2}$$

In our study, the sample size is determined according to the study of Eun Hee Sim and associates on 1559 Korean, based on the average value of serum cystatin C concentration in the normal blood glucose group $0,88 \pm 0,13$ mg/L, prediabetes $0,91 \pm 0,14$ mg/L, type 2 diabetes $0,91 \pm 0,17$ mg/L.

- d: desired error, $d = 0,03$.

From the above formula, we calculate the minimum sample size for the control group $n_1 = 73$; prediabetes $n_2 = 84$; type 2 diabetes $n_3 = 124$ patients.

2.2.3. Research facilities

- Cobas 8000 modular analyzer series, Roche-Hitachi (Germany).

- Radiorenogram by using SPECT / CT INFINIA HAWKEYE 4 from GE Healthcare, USA

2.2.4. Research parameters

- History of other pathologies, undergoing medical treatment that can raise blood glucose level, affect the albuminuria, serum creatinine, serum cystatin C (thyroid pathology, taking corticoids) for exclusion criteria.

- Age (year), sex (male/female), weight (kg), height (m), waist circumference (cm), time of diabetes detection (years), blood pressure (mmHg), BMI (kg/m²).

- Exclusion laboratories:

- + Complete blood count, 10 parameter urine: to exclude infection, hematuria.

- + FT4, TSH: to evaluate the thyroid function.

- + Abdominal ultrasound: To detect entity kidney damages (kidney tumor, polycystic kidney, only one kidney, urinary tract obstruction).

- + Blood Glucose, HbA1c, creatinine, serum cystatin C, urine albumin to creatinine ratio, total cholesterol levels, radiorenogram (only for type 2 diabetes group), eGFR CKD.EPI 2012 based on serum creatinine-cystatin C.

2.2.5. Research variables

- **Serum Creatinine:**

Diagnosis of the increase in serum creatinine concentrations with $\bar{X}$ of sample study $\geq \bar{X} + 2$ SD of control group, $\bar{X} \geq 62,43 + 2 \times 10,81 = 84,05 \mu\text{mol/L}$.

- Albumin-to-creatinine ratio (ACR)

Diagnosis of the degree of urinary albumin excretion by ACR:

A1 (normal to mildly increased): $\text{ACR} < 3 \text{ mg/mmol}$.

A2 (moderately increased): $3 \leq \text{ACR} \leq 30 \text{ mg/mmol}$.

A3 (severely increased): $\text{ACR} > 30 \text{ mg/mmol}$.

Albuminuria (+) if $\text{ACR} \geq 3 \text{ mg/mmol}$ ($\text{ACR} \geq \text{A2}$).

- **Serum cystatin C**

Diagnosis of the increase in serum cystatin C concentrations when $\bar{X}$ of sample study $\geq \bar{X} + 2$ SD of control group, $\bar{X} \geq 0,84 + 2 \times 0,09 = 1,02 \text{ mg/L}$.

- Radiorenogram

- + Radiorenogram by using SPECT / CT INFINIA HAWKEYE 4 from GE Healthcare, USA

- + GFR rate measured by radiorenogram with active substance 99m-DTPA is calculated according to the available formula in the device's software.

- The formulas for estimating glomerular filtration rate

There are many formulas for estimating GFR in adults, but in this study we only use CKD.EPI formulas based on cystatin C, creatinine, which are approved by KDIGO and KDOQI / NKF.

- CKD.EPI formula 2009 estimates GFR based on serum creatinine (CKD.EPI 2009-creatinine)

- CKD.EPI formula 2012 estimates GFR based on serum cystatin C (CKD.EPI 2012-Cystatin C)

- CKD.EPI formula 2012 estimates GFR based on both serum creatinine and cystatin C (CKD.EPI 2012 Creatinine-Cystatin C)

These formulas are calculated by the software at the website:

https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator

- Diagnosis of chronic kidney disease

Based on criteria of KDIGO 2012, ACR (A2) ≥ 3 mg/mmol and/ or eGFR < 60 mL/min/1,73 m².

- Classification of chronic kidney disease: GFR categories

Table. The stages of kidney disease are based on the eGFR number

Stages of CKD	eGFR (mL/min/1,73 m ²)	Description
1	GFR ≥ 90	GFR normal or high
2	GFR 60-89	GFR mild reduction
3a	GFR 45-59	GFR mild–moderate reduction
3b	GFR 30-44	GFR moderate–severe reduction
4	GFR 15-29	GFR severe reduction
5	GFR < 15	Kidney failure

2.3. DATA PROCESSING

- The data is processed through the system software SPSS 22.0, Excel 2007.

- Calculate the average value ($\bar{X}$) - Standard deviation (SD) or Median - Interquartile Range (IQR) of cystatin C concentration, serum creatinine, ACR, some risk factors for kidney disease.

- Use T-test to compare the average differences between the two groups, ANOVA test to compare the average difference between groups (≥ 3).

- Correlation between serum-cystatin C concentration(level) and ACR, GFR and risk factors for diabetic nephropathy according to Pearson correlation (r).

- Draw ROC curve, determine a cutoff-point value, sensitivity, and specificity of a cystatin C concentration, creatinine in the diagnosis of albuminuria, decrease in glomerular filtration rate

- Binary logistic risk factors for the increase of cystatin C, the reduction of GFR.

2.4. ETHICS IN MEDICAL RESEARCH

- The research proposal was approved by Hue University of Medicine and Pharmacy and Da Nang Hospital.

- Participants were fully explained and informed about the purpose, content and research method. These subjects voluntarily agreed to participate in our study.

- All information collected during the research process is complete security.

- We only use this information for scientific research purposes

Chapter 3 RESEARCH RESULTS

3.1. Characteristics of the study subjects

Table 3.1. Characteristics of the study subjects

Research groups		Control group (n=115) (a)	Prediabetes group (n=86) (b)	Type 2 diabetes group (n=137) (c)	P
Parameter					
Age (years) $\bar{X} \pm SD$		54,72 $\pm$ 10,95	55,13 $\pm$ 6,65	57,17 $\pm$ 8,84	> 0,05
Sex (%)	Male	51 (44,35%)	48 (55,81%)	72 (52,55%)	> 0,05
	Female	64 (55,65%)	38 (44,19%)	65 (47,45%)	
Waist circumference (cm) $\bar{X} \pm SD$		80,54 $\pm$ 4,96	86,63 $\pm$ 5,00	88,51 $\pm$ 7,49	p(c-a)<0,05 p(c-b)<0,05 p(a-b)>0,05
BMI (kg/m ²) $\bar{X} \pm SD$		22,25 $\pm$ 1,19	22,52 $\pm$ 1,80	23,44 $\pm$ 3,45	p(c-a)<0,05 p(c-b)<0,05 p(a-b)>0,05
Systolic blood pressure (mmHg) $\bar{X} \pm SD$		119,64 $\pm$ 13,72	122,42 $\pm$ 10,29	129,91 $\pm$ 18,84	p(c-a)<0,05 p(c-b)<0,05 p(a-b)>0,05
Diastolic blood pressure (mmHg) $\bar{X} \pm SD$		74,00 $\pm$ 7,47	76,51 $\pm$ 7,48	78,47 $\pm$ 8,82	< 0,05
Hypertension (n, %)	No	98 (85,22%)	72 (83,72%)	87 (63,50%)	-
	Yes	17 (14,78%)	14 (16,28%)	50 (36,50%)	p(c-a)<0,05 p(c-b)<0,05 p(a-b)>0,05
Serum glucose (mmol/l) Median (IQR)		4,88 (4,47-5,17)	5,07 (4,58-5,76)	8,2 (6,01-13,01)	< 0,05
HbA1c (%) $\bar{X} \pm SD$		5,20 $\pm$ 0,25	5,93 $\pm$ 0,29	8,53 $\pm$ 2,41	< 0,05
Cholesterol(mmol/L)		-	5,62 (4,80-6,36)	4,97 (4,20-5,98)	> 0,05
Triglyceride(mmol/L)		-	1,94 (1,30-3,08)	1,80 (1,19-3,08)	> 0,05
HDL-c(mmol/L)		-	1,22 (1,01-1,44)	1,08 (0,89-1,29)	> 0,05
LDL-c(mmol/L)		-	3,57 (2,93-4,31)	3,12 (2,58-4,03)	> 0,05
ACR(mg/mmol)		-	0,86 (0,51-2,27)	5,41 (1,24-43,27)	< 0,05
Time of diabetes detection (year)		-	-	5 (1,5-10)	

3.2. SERUM CYSTATIN C LEVELS AND GFR IN PATIENTS WITH PRE-DIABETES AND TYPE 2 DIABETES

3.2.1. Serum cystatin C levels in participant groups

Table 3.2. Serum cystatin C levels in research groups

Research groups		Control group (n=115) (a)	Pre-diabetes group (n=86) (b)	Type 2 diabetes group (n=137) (c)	P		
Biomarkers					(a)&(b)	(b)&(c)	(c)&(a)
Creatinine (μ mol/l)	$\bar{X} \pm SD$	62,44 $\pm$ 10,81	69,74 $\pm$ 14,12	112,12 $\pm$ 109,69			
	Lowest concentrations	43	45	32			
	Highest concentrations	99	105	668			
	Median (IQR)	60 (55 – 70)	66,5 (59 – 80)	77 (58 – 111,5)	< 0,001	< 0,01	< 0,001
Cystatin C (mg/L)	$\bar{X} \pm SD$	0,84 $\pm$ 0,09	0,92 $\pm$ 0,12	1,36 $\pm$ 0,87			
	Lowest concentrations	0,54	0,67	0,59			
	Highest concentrations	1,00	1,20	5,00			
	Median (IQR)	0,85 (0,79-0,91)	0,91 (0,85-1,00)	1,01 (0,88-1,44)	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Table 3.3. Percentage of increase in serum cystatin C levels in research groups

Research groups		Control group (n=115) (a)		Pre-diabetes group (n=86) (b)		Type 2 diabetes group (n=137) (c)	
		Number (n)	Percent %	Number (n)	Percent %	Number (n)	Percent %
Serum cystatin C levels	Not increase	115	100, 0	68	79,1	72	52,5 5
	Increase	0	0	18	20,9	65	47,4 5
p (b-c)				< 0,001			

3.2.2. Serum cystatin C levels and GRF in patients with pre-diabetes and type 2 diabetes

Table 3.4. GRF in research groups

Research groups GFR (ml/min/1,73m ²)	Control group (n=115) (a)	Pre-diabetes group (n=86) (b)	Type 2 diabetes group (n=137) (c)	P
CKD.EPI formula 2009 estimates GFR based on serum creatinine	101, 30 (93,09-106,63)	96,98 (88,26-104,20)	88,28 (55,16-102,07)	< 0,05
CKD.EPI formula 2012 estimates GFR based on serum cystatin C	93,54 (87,81-102,16)	85,20 (78,03-97,00)	74,64 (45,71-92,37)	< 0,05
CKD.EPI formula 2012 estimates GFR based on both serum creatinine and cystatin C	97,56 (92,10-104,40)	91,63 (84,27-99,42)	79,60 (49,06-96,59)	< 0,05
GFR based on radiorenogram	-	-	87,38 (60,29-109,04)	-

Table 3.5. eGFR according to serum cystatin C

Research groups GFR (ml/min/1,73m ²)	Pre-diabetes group		Type 2 diabetes group		P
	Not increase serum cystatin C n=18 (a)	Increase serum cystatin C n=68 (b)	Not increase serum cystatin C n=72 (c)	Increase Serum cystatin C n=65 (d)	
CKD.EPI formula 2009 estimates GFR based on serum creatinine	98,54 (91,88-104,65)	88,32 (80,86-99,66)	100,01 (90,58-106,15)	54,70 (34,82-79,06)	p(a-b)<0,05 p(c-d)<0,05
CKD.EPI formula 2012 estimates GFR based on serum cystatin C	90,00 (83,15-98,47)	69,68 (65,56-72,62)	90,66 (82,80-103,51)	44,32 (26,76-54,82)	p(a-b)<0,05 p(c-d)<0,05
CKD.EPI formula 2012 estimates GFR based on both serum creatinine and cystatin C	94,55 (88,86-101,13)	77,73 (74,14-84,59)	94,51 (87,97-107,36)	47,71 (31,93-66,86)	p(a-b)<0,05 p(c-d)<0,05
GFR based on radiorenogram	-	-	105,45 (90,89-122,95)	60,34 (51,97-81,59)	p(c-d)< 0,05

3.2.3. Correlation of serum cystatin C with GFR**Table 3.6. Correlation of serum cystatin C with GFR**

eGFR	Prediabetes group				Type 2 diabetes group			
	Serum cystatin C		Serum creatinine		Serum cystatin C		Serum creatinine	
	R	P	R	P	R	P	r	P
CKD.EPI creatinine equation 2009	-0,378	< 0,001	-	-	-0,832	< 0,001	-	-
CKD.EPI cystatin C equation 2012	-	-	-0,339	< 0,001	-	-	-0,653	< 0,001
CKD.EPI creatine-cystatin C equation 2012	-0,834	< 0,001	-0,632	< 0,001	-0,860	< 0,001	-0,738	< 0,001
GFR based on radiorenogram					-0,728	< 0,001	-0,619	< 0,001

Table 3.7. Correlation between eGFR formulas and radiorenogram in the type 2 diabetes group

eGFR	Radio-renogram	
	r	P
CKD.EPI creatinine equation 2009	0,754	< 0,001
CKD.EPI cystatin C equation 2012	0,816	< 0,001
CKD.EPI creatine-cystatin C equation 2012	0,816	< 0,001

The eGFR by only serum cystatin C-based or by creatinine combined formulas has more closely correlated with radiorenogram than the serum creatinine based formula, $p < 0,01$.

3.3. The association between cystatin C and some risk factors for diabetic kidney disease

Table 3.8. The association between serum cystatin C and some risk factors for DKD

Research groups Risk factors	Prediabetes group		Type 2 diabetes group		p
	Not increase cystatin C n=18 (a)	Increase Cystatin C n= 68 (b)	Not increase cystatin C n=72 (c)	Increase Cystatin C n=65 (d)	
Age (year)	54,60±6,23	57,11±6,53	55,29±8,18	59,29±9,14	p(a-b)>0,05 p(c-b)<0,05
Waist circumference (cm)	86,60±5,06	86,72±4,90	88,53±7,04	88,49±8,02	p(a-b)>0,05 p(c-b)>0,05
BMI (kg/m ²)	22,63±1,88	22,12±1,41	23,15±3,33	23,76±3,59	p(a-b)>0,05 p(c-b)>0,05
Systolic blood pressure (mmHg)	122,06±10,59	123,78±9,23	123,75±14,67	136,74±20,62	p(a-b)>0,05 p(c-b)>0,05
Diastolic blood pressure (mmHg)	76,03±7,53	78,33±6,18	76,11±7,97	81,08±9,04	p(a-b)>0,05 p(c-b)<0,05
Hypertension (%n)	12,79 (11)	3,49 (3)	12,41 (17)	24,09 (33)	p(a-b)>0,05 p(c-b)>0,05
Serum glucose (mmol/l)	5,23 (4,74-5,8)	4,67 (4,06-5,48)	8,12 (5,81-12,68)	8,37 (6,07-13,18)	p(a-b)<0,05 p(c-b)>0,05
HbA1c (%)	5,94±0,30	5,83±0,29	8,96±2,73	8,53±2,41	p(a-b)>0,05 p(c-b)>0,05
Cholesterol (mmol/l)	5,66 (4,82-6,34)	5,37 (4,74-6,00)	5,14 (4,29-6,08)	4,70 (4,09-5,77)	p(a-b)>0,05 p(c-b)>0,05
Triglyceride (mmol/l)	1,99 (1,30-3,51)	1,91 (1,31-2,55)	1,79 (1,16-3,24)	1,84 (1,19-2,95)	p(a-b)>0,05 p(c-b)>0,05
HDL-c (mmol/l)	1,24 (1,01-1,53)	1,13 (1,03-1,31)	1,09 (0,93-1,29)	0,99 (0,85-1,31)	p(a-b)>0,05 p(c-b)>0,05
LDL-c (mmol/l)	3,57 (2,92-4,29)	3,54 (2,93-4,52)	3,25 (2,56-4,09)	3,02 (2,55-4,02)	p(a-b)>0,05 p(c-b)>0,05
Time of diabetes detection (year)	-	-	3 (1-5,75)	10 (3-13,18)	p(c-d)<0,05

Table 3.9. Correlation between serum cystatin C and some risk factors for diabetic kidney disease

Research groups Risk factors	Serum cystatin C			
	Prediabetes group		Type 2 diabetes group	
	R	P	R	p
Age (year)	0,134	> 0,05	0,046	> 0,05
Waist circumference (cm)	-0,033	> 0,05	-0,068	> 0,05
BMI (kg/m ²)	-0,132	> 0,05	-0,007	> 0,05
SBP (mmHg)	0,048	> 0,05	0,292	< 0,001
DBP (mmHg)	0,066	> 0,05	0,19	< 0,05
Serum glucose (mmol/l)	-0,125	> 0,05	-0,175	> 0,05
HbA1c (%)	0,078	> 0,05	-0,275	> 0,05
Cholesterol (mmol/l)	0,02	> 0,05	0,03	> 0,05
Triglyceride (mmol/l)	-0,03	> 0,05	0,07	> 0,05
HDL-c (mmol/l)	-0,08	> 0,05	-0,08	> 0,05
LDL-c (mmol/l)	0,06	> 0,05	0,06	> 0,05
Time of diabetes detection (year)	-	-	0,368	< 0,001

Table 3.10. Univariate binary logistic regression factors affecting serum cystatin C concentration in the pre-diabetic group

Parameters	B	Wald	OR	95%CI	p
Age (years)	0,056	1,989	1,057	0,978-1,143	0,158
Sex (male/female)	0,575	1,071	1,778	0,598-5,285	0,301
Hypertension	0,036	0,003	1,036	0,256-4,192	0,96
Abdominal obesity	0,634	1,303	1,886	0,634-5,605	0,254
Overweight (BMI $\geq$ 23 kg/m ²)	0,336	0,364	1,40	0,47-4,174	0,546
HbA1c (%)	-0,542	0,342	0,582	0,095-3,572	0,558
Cholesterol (mmol/l)	-0,228	0,756	0,796	0,476-1,331	0,385
Triglyceride (mmol/l)	-0,343	2,223	0,71	0,453-1,114	0,136
HDL-c (mmol/l)	-1,204	1,965	0,30	0,056-1,615	0,161
LDL-c (mmol/l)	0,152	0,284	1,164	0,665-2,039	0,594
ACR (mg/mmol)	0,014	0,045	1,014	0,894-1,150	0,831

Table 3.11. Univariate binary logistic regression factors affecting serum cystatin C concentration in the type 2 diabetes group

Parameters	B	Wald	OR	95%CI	P
Age (years)	0,054	6,438	1,056	1,012-1,101	0,011
Sex (male/female)	-0,099	0,083	0,906	0,463-1,774	0,774
Time of diabetes detection (year)	0,138	15,128	1,148	1,071-1,231	0,001
Hypertension	-1,205	10,478	0,30	0,145-0,622	0,001
Abdominal obesity	-0,084	0,056	0,920	0,461-1,837	0,813
Overweight (BMI $\geq$ 23 kg/m ²)	-0,223	0,421	1,25	0,637-2,453	0,517
HbA1c (%)	-0,168	4,767	0,845	0,726-0,983	0,029
Cholesterol (mmol/l)	-0,059	0,407	0,943	0,787-1,129	0,524
Triglyceride (mmol/l)	-0,036	0,33	0,965	0,854-1,090	0,566
HDL-c (mmol/l)	-0,486	0,835	0,615	0,217-1,744	0,361
LDL-c (mmol/l)	0,039	0,08	1,040	0,791-1,368	0,777
ACR (mg/mmol)	0,028	15,593	1,028	1,014-1,043	0,001

The results of univariate binary logistic regression analysis showed that the factors affecting the increase of cystatin C concentration such as age, time of disease detection, hypertension, albuminuria and HbA1c, $p < 0.05$.

Table 3.12. Multivariate binary logistic regression factors affecting serum cystatin C concentration in the type 2 diabetes group

Parameters	B	Wald	OR	95%CI	P
Age (years)	0,078	6,927	1,081	1,020-1,146	0,008
Time of diabetes detection (year)	0,072	2,816	1,075	0,988-1,169	0,093
Hypertension	-0,621	1,699	0,538	0,211-1,367	0,192
HbA1c (%)	-0,109	1,096	0,897	0,732-1,099	0,259
ACR (mg/mmol)	0,025	15,544	1,026	1,011-1,040	0,001
Constant	-4,488	5,344	0,011		0,021

3.4. THE VALUE OF SERUM CYSTATIN C IN THE PREDICTION OF DIABETIC NEPHROPATHY.

3.4.1. The value of serum cystatin C in the prediction of albuminuria in the pre-diabetes and type 2 diabetes groups

Table 3.13. Correlation between serum cystatin C concentration and albuminuria

Correlation	Prediabetes group		Type 2 diabetes group	
	R	P	R	P
Creatinine	0,02	> 0,05	0,55	< 0,001
Cystatin C	0,05	> 0,05	0,59	< 0,001

Table 3.14. Sensitivity, specificity, area under the ROC curve of cystatin C in the prediction of the increase in urinary albumin excretion

Predictive value Index of renal function	The increase in urinary albumin excretion ACR $\geq$ 3 mg/mmol				
	Cut-off point	Sensitivity (%) (95% CI)	Specificity (95% CI)	AUC-ROC (95% CI)	P
Creatinine (μmol/l)	49	23,53 (6,8 – 49,9)	98,55 (92,2-100,0)	0,515 (0,405-0,625)	p>0,05
Cystatin C (mg/L)	1,08	23,53 (6,8–49,9)	97,1 (89,9–99,6)	0,563 (0,452-0,670)	p>0,05

Table 3.15. Sensitivity, specificity, area under the ROC curve of cystatin C in the prediction of the increase in urinary albumin excretion in type 2 diabetes group

Predictive value Index of renal function	The increase in urinary albumin excretion ACR $\geq$ 3 mg/mmol				
	Cut-off point	Sensitivity (%) (95% CI)	Specificity (95% CI)	AUC-ROC (95% CI)	P
Creatinine (μmol/l)	96	45,24 (34,3-56,5)	86,79 (74,7 - 94,5)	0,677 (0,592-0,754)	p<0,001
Cystatin C (mg/L)	1,27	54,76 (43,5 - 65,7)	94,34 (84,3-98,8)	0,793 (0,715-0,857)	p<0,001

3.4.2. The value of serum cystatin C in the prediction of reduction GFR in prediabetes and type 2 diabetes groups

3.4.2.1. The value of serum cystatin C in the prediction of reduction GFR in pre-diabetes group

In the pre-diabetes group, the average of GFR is $91,50 \pm 11,53$ ml/min/1,73m², no case has GFR < 60 ml/min/1,73m².

Therefore, we only assess the sensitivity, specificity, area under the ROC curve of cystatin C in the prediction of mild reduction GFR ($60 \text{ ml / min / } 1,73\text{m}^2 \leq \text{GFR} < 90 \text{ ml / min / } 1,73\text{m}^2$) according to the stages of chronic kidney disease.

Table 3.16. The sensitivity, specificity, area under the ROC curve of cystatin C in the prediction of reduction GFR

Predictive value Index of renal function	60 $\leq$ GFR < 90 ml/min/1,73m ²				
	Cut-off point	Sensitivity (%) (95% CI)	Specificity (95% CI)	AUC-ROC (95% CI)	P
Creatinine (μmol/l)	73	58,3 (40,8-74,5)	84,0 (70,9- 92,8)	0,781 (0,679-0,863)	<0,001
Cystatin C (mg/L)	0,97	75,0 (57,8- 87,9)	94,0 (83,5- 98,7)	0,922 (0,843-0,969)	<0,001

3.4.2.2. The value of serum cystatin C in the prediction of reduction GFR in type 2 diabetes group

Table 3.17. The sensitivity, specificity, area under the ROC curve of cystatin C in the prediction of GFR < 60 ml/min/1,73m² according to CKD.EPI 2012 creatinine-cystatin C

Predictive value Index of renal function	GFR < 60 ml/min/1,73m ²				
	Cut-off point	Sensitivity (%) (95% CI)	Specificity (95% CI)	AUC-ROC (95% CI)	P
Creatinine (μmol/l)	93	97,6 (87,4- 99,9)	89,5 (81,5- 94,8)	0,974 (0,931-0,993)	<0,001
Cystatin C (mg/L)	1,30	100,0 (91,6-100,0)	95,8 (89,6- 98,8)	0,992 (0,959-0,999)	<0,001

Table 3.18. The sensitivity, specificity, area under the ROC curve of cystatin C in the prediction of GFR < 60 ml/min/1,73m² according to radio-renogram

Predictive value Index of renal function	GFR < 60 ml/min/1,73m ²				
	Cut-off point	Sensitivity (%) (95% CI)	Specificity (95% CI)	AUC-ROC (95% CI)	P
Creatinine (μmol/l)	103	84,4 (68,1- 94,8)	86,5 (78,4- 92,4)	0,920 (0,861- 0,959)	<0,001
Cystatin C (mg/L)	1,323	93,94 (79,7- 99,1)	87,5 (79,6-93,2)	0,936 (0,882- 0,971)	<0,001

3.4.3. Binary logistic regression analysis risk factors for the prediction of diabetic nephropathy

3.4.3.1. Binary logistic regression analysis risk factors for the prediction of diabetic nephropathy based on albuminuria

Table 3.19. Binary logistic regression analysis risk factors for the prediction of diabetic nephropathy based on albumin-to-creatinine ratio (ACR) in patients with pre-diabetes

Parameters	B	Wald	OR	95% CI	P
Age (years)	-0,042	0,612	0,959	0,863-1,065	0,434
Sex (male/female)	0,555	0,365	1,741	0,281-10,772	0,551
Hypertension	1,052	1,415	2,864	0,506-16,223	2,18
Abdominal obesity	0,181	0,049	1,199	0,242-5,93	0,824
Overweight (BMI ≥ 23 kg/m ²)	-1,145	2,306	0,318	0,073-1,395	0,129
HbA1c (%)	0,798	0,522	2,222	0,255-19,389	0,47
Cholesterol (mmol/l)	0,485	0,526	1,625	0,438-6,031	0,468
Triglyceride (mmol/l)	0,159	0,243	1,173	0,622-2,210	0,622
HDL-c (mmol/l)	0,145	0,017	1,156	0,13-10,248	0,896
LDL-c (mmol/l)	-0,621	0,74	0,537	0,13-2,213	0,39
Creatinine (μmol/l)	-0,021	0,511	0,979	0,924-1,073	0,475
Cystatin C (mg/L)	3,847	1,568	46,855	0,114-19314,73	0,211

Results of binary logistic regression analysis showed that urinary albumin excretion was not affected by any factors according to ACR ratio in pre-diabetic group, $p > 0.05$.

Table 3.20. Binary logistic regression risk factors for the prediction of DKD based on ACR in patients with type 2 diabetes

Parameters	B	Wald	OR	95% CI	P
Age (years)	-0,002	0,009	0,998	0,947-1,050	0,926
Sex (male/female)	0,029	0,003	1,030	0,357-2,973	0,957
Hypertension	0,736	2,285	2,087	0,804-5,415	0,131
Abdominal obesity	-0,071	0,017	0,931	0,324-2,675	0,895
Overweight (BMI $\geq$ 23 kg/m ²)	0,137	0,08	1,147	0,445-2,958	0,777
HbA1c (%)	-0,042	0,186	0,959	0,792-1,161	0,667
Cholesterol (mmol/l)	-0,105	0,084	0,901	0,444-1,827	0,772
Triglyceride (mmol/l)	-0,072	0,139	0,93	0,636-1,360	0,709
HDL-c (mmol/l)	-0,456	0,329	0,634	0,133-3,011	0,566
LDL-c (mmol/l)	0,352	0,611	1,422	0,588-3,435	0,434
Creatinine (μ mol/l)	-0,010	0,738	0,99	0,967-1,013	0,39
Cystatin C (mg/L)	3,885	8,122	46,688	3,364-704,6	0,004

3.4.3.2. Binary logistic regression risk factors for the prediction of DKD based on GFR <60 ml / min / 1.73m²

In the pre-diabetes group, there was no case of GFR <60 ml / min / 1.73m².

Therefore, we only analyze the regression of risk factors that affect DKD based on GFR <60 ml / min / 1.73m² according to the radio-renogram in the patients with type 2 diabetes (also called as CKD).

Table 3.21. Univariate binary logistic regression risk factors for the prediction of DKD based on GFR <60 ml / min / 1.73m² in type 2 DM

Parameters	B	Wald	OR	95% CI	P
Age (years)	-0,003	0,016	0,997	0,954-1,043	0,9
Sex (male/female)	0,375	0,847	1,455	0,663-3,196	0,350
Hypertension	0,118	11,141	1,125	1,055-1,206	0,001
Abdominal obesity	0,827	4,125	2,286	1,029-5,007	0,042
Overweight (BMI $\geq$ 23 kg/m ²)	0,631	2,070	1,880	0,796-4,441	0,150
Parameters	-0,132	0,109	0,876	0,400-1,919	0,741
HbA1c (%)	-2,32	4,758	0,793	0,644-0,977	0,029
ACR (mg/mmol)	0,015	21,899	1,015	1,008-1,021	0,001
Creatinine (μ mol/l)	0,042	21,690	1,043	1,025-1,062	0,001
Cystatin C (mg/L)	4,22	25,742	68,04	13,33-347,36	0,001

Results of univariate binary logistic regression analysis showed that risk factors such as: time of diabetes detection, hypertension, HbA1c, albuminuria, creatinine concentration and cystatin C concentration correlated with diabetic kidney disease with GFR < 60 ml / min / 1.73m², $p < 0.05$.

Bảng 3.22. Multivariate binary logistic regression risk factors for the prediction of DKD based on GFR <60 ml / min / 1.73m² in type 2 DM

Parameters	B	Wald	OR	95%CI	P
Time of diabetes detection (year)	-0,036	0,315	0,965	0,851-1,094	0,575
Hypertension	0,048	0,004	1,049	0,256-4,306	0,947
HbA1c (%)	0,059	0,137	1,061	0,776-1,451	0,711
ACR (mg/mmol)	0,001	0,001	1,000	0,992-1,008	0,982
Creatinine (μmol/l)	0,011	0,774	1,012	0,986-1,038	0,379
Cystatin C (mg/L)	3,841	7,773	46,583	3,129-693,43	0,05
Constant	-7,968	13,445	0,001		0,001

The result of multivariate binary logistic regression analysis showed that only serum cystatin C concentration (OR = 46,583; p = 0.005) was the only one independent risk factor for the prediction of diabetic kidney disease (GFR <60 ml / min. / 1.73m²) while the serum creatinine could not.

Multivariate binary logistic regression model is defined as follows:

Logistic (DKD, GFR < 60 ml/min/1,73m²) = -7,968 + 3,841 x serum cystatin C.

Chapter 4 DISCUSSION

4.1. SERUM CYSTATIN C LEVELS AND GLOMERULAR FILTRATION LEVELS IN PATIENTS WITH PREDIABETES AND TYPE 2 DIABETES

4.1.1. Serum cystatin C levels of research subjects

Our research results showed that the concentration of serum cystatin C statistically significant increases from the control group to the pre-diabetes and type 2 diabetes groups, p < 0,001. 20,9 % and 47,45% increase in cystatin C concentration for pre-diabetes and type 2 diabetes groups, respectively, p < 0,001.

No research in Vietnam refers to serum cystatin C in pre-diabetes subjects.

Studies have shown that the concentration of serum cystatin C is associated with insulin resistance, obesity, hypertension, metabolic syndrome.

In addition, serum cystatin C is also associated with inflammation and oxidative stress, which are major factors in pathophysiology of the metabolic syndrome.

Oxidative stress has been shown to increase the synthesis of cystatin-C mRNA and protein, which can reflect a cellular protective response to oxidative stress. Besides, several studies have shown a connection between chronic inflammation and the diabetes incidence.

The correlation between the increase of cystatin C concentration and the appearance of diabetes can be partly explained by the direct relevance of serum cystatin C with inflammatory processes, endothelial dysfunction, thereby increase the risk of diabetes.

There have been further discussions on the causal biological mechanism behind the influence of metabolic disorders and the increase in cystatin C concentrations for the past decade. However, the exact mechanism of this disease has not been fully understood.

Some studies on gene rs13038305 have shown that the increase of cystatin C level in patients with blood glucose disorder was associated with chronic kidney disease and renal clearance reduction.

The serum cystatin C is associated with insulin resistance, hypertension, metabolic syndrome, obesity... Nevertheless, there is no evidence of causable relationship between these factors.

4.1.2. Serum cystatin C concentration and GFR in the research subjects

Clinical evaluation of kidney function is one of the routine and important tasks in medicine. GFR is widely accepted as a best indicator for kidney function.

The exact value of GFR is necessary to make an optimum decision in multiple clinical conditions. Based on GFR to diagnose, grade stages of CKD, calculate drug clearance...

In our study results, there was a strong inverse correlation between serum cystatin C and GFR. This correlation is greater when compared to serum creatinine in both pre-diabetes and type 2 diabetes groups.

In this study, we calculated GFR according to the estimated formulas based on cystatin C, only serum creatinine or in the combination.

Only in type 2 diabetes group has a significant percentage of CKD complications, we measured the GFR by radiorenogram with radioisotope ^{99m}Tc-DTPA, which is considered the gold standard for GFR.

A distinct point to another research in my country, which performed previously in type 2 diabetes, GFR is just calculated based on serum creatinine and cystatin C. In clinical practice, eGFR based on the measurement of endogenous substances in the blood, serum creatinine is an indicator that is being widely used in laboratories as a first test in the evaluation of the renal function. However, serum creatinine is not characteristic for GFR, since its concentration is affected by other factors such as age, gender, race, muscle bulk, drugs being used, diet and presence of different pathologies.

Serum creatinine is filtered by the glomerulus (90%), not reabsorbed by renal tubules but excreted further at this site (5-10%).

Currently, Cystatin C has been proposed as an alternative biomarker for creatinine to estimate GFR. Cystatin C produced by all

nucleated cells in the body. It is formed at a constant rate, freely filtered by the kidneys, not secreted by the renal tubules, reabsorbed and catabolized by proximal renal tubules without recirculation, less influences by nonrenal factors like creatinine.

Cystatin C is endogenous substance has shown a promise as a replacement for serum creatinine in the estimation of GFR sooner and greater accuracy. Furthermore, since cystatin C does not depend much on muscle mass, it shows superior performance over creatinine as a measure of renal function in specific patient groups such as children, the elderly, and patients with reduced muscle mass. A large proportion of individuals with type 2 diabetes passes through a period of pre-diabetes and may experience renal dysfunction, detection of CKD at early stage is important. Because early intervention can slow the loss of kidney function, so that improve survival and quality of life. Thus, cystatin C may have diagnostic importance in detecting earlier stages of renal dysfunction in these patients when serum creatinine is unchanged.

4.1.3. Predicting GFR by formulas based on serum creatinine, serum cystatin C and radio-renogram.

The 2012 KDIGO Guideline for the evaluation and management of CKD recommends that clinicians use serum creatinine as an initial test to estimate GFR. Predict GFR by cystatin C or measure GFR (radio-renogram) is necessary to reassess GFR in order to make a proper clinical decision.

In our research, the concentration of cystatin C was more closely inversely correlated to GFR than creatinine serum levels in both pre-diabetes and type 2 diabetes groups. In type 2 diabetes group, GFR is predicted by CKD.EPI formula based on cystatin C or in combination with creatinine ($r = 0,816$; $p < 0.001$) has a better association with radio-renogram than formulations based solely on creatinine ($r = 0,619$; $p < 0.001$). To detect CKD, current guidelines recommend annual screening for the excretion of albuminuria and GFR through the formulations based on creatinine and or cystatin C. Using an eGFR to calculate from serum creatinine is recommended when eGFR from 45-60 mL / min / 1.73 m² without evidence of kidney damage, conditions that affect creatinine such as diabetic patients with limb amputation causing muscle loss, neurological diseases. In diabetic patients, eGFR based on creatinine may be estimated below GFR, especially for patients with normal or increased filtration.

Recently, several formulas for eGFR based on serum cystatin C have been developed and recommended as a test to redefine diagnosis of CKD on subjects with reduction of GFR from mild to moderate when predict based on creatinine (GFR 45-59

ml/min/1,73m²) without signs of kidney damage such as an increase of urinary albumin excretion.

Since cystatin C is less affected by non-renal factors, eGFR based on serum cystatin C may have many advantages over the creatinine based estimates in diabetics. From these ideas, some studies compared cystatin C-based eGFR equations in diabetics.

MDRD and CKD-EPI 2009 equations are commonly used in clinical practice. Although these formulations are simple, inexpensive, easy to handle, are compared with the method of clearance, all above formulas do not estimate GFR explicitly in the subjects of type 2 diabetes.

The creatinin-based CKD.EPI predicted formula was made to address the efficacy of uncalculatable GFR level based on MDRD in the patients with type 2 diabetes, particularly in the patients with a high normal GFR. People have reported this obvious result in comparison between the non-diabetic group and the type 2 diabetic group.

Most recently, a meta-analysis of Amanda Veiga Cheuiche et al (2019) from 23 studies including 7065 participants, with 24 different eGFR equations analyzed in a broad range of GFR values. Most studies confirm that the eGFR based on cystatin C or combination of serum creatinine is corresponded to GFR as measured by radio-renogram in diabetic patients.

4.2. SERUM CYSTATIN C LEVELS AND SOME RISK FACTORS FOR DIABETIC KIDNEY DISEASE

There are many risk factors for the occurrence of diabetic kidney complications such as genetics, age, race, hyperglycemia, hypertension, obesity, smoking, inflammation...

In this study we only investigated risk factors for diabetic nephropathy, they are also the risk factors for CKD and are the clinical and subclinical characteristics of the study subjects.

There is almost no correlation and difference in the average level of risk factors for diabetic nephropathy between the non and increase group of serum cystatin C in the pre-diabetes, $p > 0,05$. Logistic regression analysis showed no risk factors affecting the increase of serum cystatin C in the pre-diabetes.

In the type 2 diabetes group, factors such as age, SBP, DBP and time of diabetes detection in the group with increase of cystatin C levels were higher than those without increase of cystatin C, $p < 0.05$, and correlation is at weak level.

The logistic regression analysis showed that factors such as age, albuminuria are independent with risk factors that affect the increase of serum cystatin C in the type 2 diabetes group. The current treatment guidelines are recommended to control the

etiology factors as well as risk factors to slow down progression to both diabetic kidney disease and CKD.

Age is a non-intervention factor, so control etiological factors and management for albuminuria are crucial for address the outcome of DKD and CKD.

4.3. The value of serum cystatin C in the prediction of diabetic kidney disease

DKD and CKD are often diagnosed clinically based on the increase the urinary albumin excretion and/or a constant reduction of $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$.

4.3.1. The value of serum cystatin C in the prediction of urinary albumin excretion

DKD and CKD are global health issues. Recent clinical guidelines combine albuminuria and eGFR for definition and classification of CKD.

However, the researchers determine that the progression of CKD relies solely on changes of GFR without concomitant progression of albuminuria.

Change in albuminuria is considered as an early indicator for the progression and complications to CKD rather than GFR, but this relevance is not fully proven, this limitation is common in DKD.

In our study, there was no correlation between serum cystatin C concentration and urinary albumin excretion, as well as the ability to predict albuminuria in pre-diabetic subjects. However, in the type 2 diabetes group, there was a correlation between cystatin C concentration and urinary albumin excretion ($r = 0.59$; $p < 0.001$), which was more closely than that of creatinine ($r = 0.55$; $p < 0.001$).

Cystatin C is capable of predicting albuminuria with sensitivity of 54.76%, specificity of 94.34%, its area under the ROC curve (ROC 0.793, $p < 0.001$) is higher than creatinine (45, 24%; 86.79%; 0.677).

However, there were not any studies mentioned to the relation between serum cystatin C in pre-diabetic subjects and renal dysfunction. For more than 3 decades, urinary albumin excretion has been recognized as a central role in the diagnosis and management of CKD and DKD.

However, urinary albumin excretion could be affected by several factors such as atrial natriuretic peptide (ANP) level, arginine vasopressin, angiotensin II, aldosterone, blood glucose, and mean arterial blood pressure. Albumin can be degraded due to the activation of endogenous urinary proteases. Variability of albumin in each individual is quite high. In additions, changes in urinary albumin excretion are dynamic, whereas changes in GFR are usually progressive. Despite the pathways leading to DKD have been clearly defined, there have been more and more recent reports of reduction of GFR while urinary albumin excretion is normal in patients with type 1 and type 2 diabetes.

Therefore, endocrinologists attempt to find a different better method to measure and estimate early kidney damage in diabetics before the occurrence of albuminuria. In our study, in pre-diabetic and type 2 diabetic subjects, even with the level of normal albuminuria, serum cystatin C also increased higher than the control group. Cystatin C concentration in the pre-diabetic and type 2 diabetes group with normal albuminuria were 0.92 ± 0.11 mg / L, 0.93 ± 0.20 mg / L, respectively, higher than the control group 0.84 ± 0.09 mg / L, $p < 0.05$.

This indicates that a change in cystatin C levels occurred earlier even before the onset of albuminuria in the subjects with blood glucose disorders. Logistic regression analysis also showed that cystatin C concentration was the only factor affecting urinary albumin excretion (OR 46,688, $p = 0.004$) in diabetic group 2.

According to the previous concept, the earliest clinical evidence of nephropathy is the appearance of low/abnormal levels of albumin in the urine, referred to as microalbuminuria. However, a significant proportion of patients with T2DM may have kidney damage with GFR < 60 ml / min / 1.73 m² whereas normal urinary albumin excretion. It is proven that a biological marker may appear before traditional markers of chronic kidney disease in diabetic patients like albuminuria and serum creatinine. It can be used to detect early stage kidney disease when the albuminuria has not been appeared yet.

4.3.2. The value of serum cystatin C in the prediction of reduction of GFR

Our study results showed that cystatin C has a higher sensitivity, a higher specificity and a larger area under the ROC curve than creatinine in the diagnosis of mild reduction of GFR ($60 \leq \text{GFR} < 90$ ml / min / 1.73 m²) and the reduction of GFR. < 60 ml / min / 1.73 m² in both pre-diabetes and diabetic patients based on the estimated formulas as well as radio-renogram. The area under the ROC curve of cystatin C in the diagnosis of the reduction of GFR is almost above 0.9; $p < 0.001$.

Previous studies in type 2 diabetes, GFR was only estimated by using either formulations or creatinine clearance. In our study, GFR was measured by radio-renogram with active substance DTPA.

Creatinin is recently used as a marker for assessment of renal function in clinical practice, but it is ineffective in the early stage of CKD in diabetic subjects. A study by Temesgen Fiseha et al, over 56.5% of diabetics with CKD had normal creatinine levels. Creatinine is unable to be detected early decline of GFR because 50% of kidney function must be lost before a rise in serum creatinine can be detected.

In our study, logistic multivariate regression analysis factors affecting diabetic nephropathy with GFR < 60 ml / min / 1.73 m² (or

CKD) showed that serum cystatin C as the only independent risk factor to predict DKD in type 2 diabetic patients (OR 46,583; $p < 0.05$), while serum creatinine is not.

So endogenous biomarkers facilitate early diagnosis stages of renal dysfunction, obviously guide interventions and well-monitor progression of CKD. Cystatin C increases faster than creatinine after GFR decline and accurately being detected in the early changes in GFR. The concentration of serum cystatin C also increased before the presence of microalbuminuria, so it can be used to detect kidney damage in patients with normal albuminuria, to allow early intervention and to manage DKD more effectively. In addition, serum cystatin C has a higher sensitivity, specificity, and ROC than creatinine in the diagnosis of albuminuria. Therefore, it is considered as a valuable screening marker as well as a good diagnosis of kidney damage in patients with chronic hyperglycemia.

In other studies, cystatin C can predict the risk of progression to ESRD, cardiovascular events, cardiovascular disease, lower limb arterial lesions, microvascular complications such as diabetic retinopathy, peripheral neuropathy in diabetes. Therefore, it is necessary to have more home studies to assess the ability of cystatin C in the correlation to the occurrence and progression of DKD and predict other complications in patients with blood glucose disorders.

CONCLUSION

1. Serum cystatin C levels and GFR in pre-diabetes and type 2 diabetes.

- The concentration of cystatin C has statistically significant increased in pre-diabetes and type 2 diabetes groups, compared with the control group, 0.84 ± 0.09 ; 0.92 ± 0.12 ; $1.01 (0.88-1.44)$ mg / L, respectively, $p < 0.001$.

- 47.45% of type 2 diabetes groups increases the concentration of cystatin C, higher than 20.9% of pre-diabetes, $p < 0.001$.

- Cystatin C concentration is inversely correlated with GFR in both pre-diabetes and type 2 diabetes groups. This correlation is more closely than that of creatinine, $p < 0.01$).

- eGFR based on cystatin C or in combination with creatinine has more closely positively correlated with radio-renalogram ($r = 0.816$; $p < 0.001$) than creatinine ($r = 0.775$; $p < 0.001$).

2. Correlation between serum cystatin C concentration and some risk factors of diabetic kidney disease.

- There was no correlation between cystatin C concentration and some risk factors in the pre-diabetes group, $p > 0.05$.

- There was a weak correlation between cystatin C concentration and SBP ($r = 0.292$; $p < 0.001$), DBP ($r = 0.19$; $p < 0.05$) and the time of diabetes detection ($r = 0.368$; $p < 0.001$) in the type 2 diabetes group.

3. The value of serum cystatin C in the prediction of diabetic nephropathy

The value of serum cystatin C in the prediction of albuminuria

There was no correlation between cystatin C concentration and urinary albumin excretion in the pre-diabetes group, ($r=0,05$; $p > 0,05$).

Cystatin C concentration has a positive correlation with the level of urinary albumin excretion in the type 2 diabetes ($r = 0.59$; $p < 0.001$). This correlation is more powerful than creatinine.

Cystatin C does not have any predictive value in the increase of urinary albumin excretion in the pre-diabetes group.

- Cystatin C has a predictive value in the increase of urinary albumin excretion with sensitivity of 54.76%; specificity of 94.34%; ROC of 0.793. That is higher than creatinine in type 2 diabetes, $p < 0.001$.

The value of serum cystatin C in the prediction of the decrease in GFR

- Prediabetes group:

- Cystatin C has a sensitivity of 75.0%, specificity of 94.0%, ROC of 0.922 and higher than creatinine in the prediction of mild decrease in GFR, $p < 0.01$.

- Cystatin C has a terrific sensitivity, specificity and ROC in the prediction GFR $< 60 \text{ ml / min / } 1.73 \text{ m}^2$ according to the estimated formula (100%; 95.8%; ROC 0.992; $p < 0.001$) and radio-renogram (93.94%; 87.5%; ROC 0.936; $p < 0.001$).

The increase of cystatin C concentration is a independent risk factor for the prediction of DKD, CKD with GFR $< 60 \text{ ml / min / } 1.73 \text{ m}^2$. Binary logistic regression model:

Logistic (DKD with GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) = $-7,968 + 3,841 \times \text{serum cystatin C}$

RECOMMENDATION

Afer the results of the dissertation, we have the request as follows:

Beside traditional markers of renal function assessment such as albuminuria and eGFR based on serum creatinine, cystatin C should be tested routinely in clinical practice to assess renal damages in subjects of chronic blood glucose disorders, especially in patients with diabetes as well as in subjects have risk of kidney disease, to make clearer and more accurate identification about kidney damages.

REFERENCES RELATED TO THE THESIS

1. Tran Huu Dang, Dang Anh Dao (2014), “Estimating glomerular filtration rate in clinical practice”. *Overview and summary of reports, Eighth Annual Scientific Conference 2014*, The Viet Nam Urology and Nephrology Association, pp. 15 – 20.
2. Dang Anh Dao, Tran Huu Dang (2017), “Study of the association between serum cystatin C level with kidney function in pre-diabetic and type 2 diabetic patients”, *Journal of medicine and pharmacy, Hue University of medicine and pharmacy*, Vol 7, issue 6, The 9th Scientific Conference 2017, ISSN 1859-3863, pp.164-173.
3. Dang Anh Dao, Tran Huu Dang (2017), “Study of renal function using serum cystatin C in type 2 diabetes”, *Journal of medicine and pharmacy, Hue University of medicine and pharmacy*, Ninth Annual Scientific Conference 2017, The Viet Nam Urology and Nephrology Association, ISSN 1859-3863, pp.543-542