

SERUM CYSTATIN C FOR RISK STRATIFICATION IN PATIENTS WITH PREDIABETES

Sh.K.Yusupova¹  A.K.Chartakov¹ 

1. Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan.

Abstract.

The aim of the investigation is to study the value of Cystatin-C among patients with prediabetes for risk stratification. **Material and methods of the study.** Our study included 55 people aged 18 to 65 years, including 35 men with an average age of 54.3 ± 3.2 years and 20 women with an average age of 51.1 ± 2.1 years. The study was conducted at the Andijan Regional Endocrinology Dispensary. The control group consisted of 20 healthy people. Research methods: included general clinical methods, biochemical tests (fasting blood glucose level and 2 hours after a meal, glycated hemoglobin, bilirubin, both direct and indirect, ALT, AST, PTI, coagulogram, C-reactive protein, urea, creatinine, lipid spectrum, Cystatin-C), hormonal studies (if necessary, insulin and C-peptide levels in the blood) and instrumental methods: ECG, ultrasound of the endocrine glands and internal organs, chest X-ray and others. **Research results.** Prediabetes is a risk factor for ASCVD (prediabetes: CI: 1.08–1.15; $P < 0.001$), chronic kidney disease (prediabetes: CI: 1.02–1.14; $P < 0.001$;), and heart failure (prediabetes: CI: 1.01–1.14; $P = 0.03$;). Compared with hemoglobin A1c (HbA1c) levels less than 5.0%, covariate-adjusted risks were significantly increased for ASCVD with HbA1c greater than 5.4%, chronic kidney disease greater than 6.2%, and heart failure greater than 7.0. In the same way, the average values of CRP and Cystatin-C were significantly increased in comparison with the control group ($p < 0.005$). **Conclusions:** Cystatin C can be used as an early biomarker of chronic kidney disease (CKD) and is associated with prediabetes. It can help identify patients with preclinical kidney disease who are at increased risk of developing chronic kidney disease. Elevated cystatin C levels can detect CKD even in its early stages, when other markers such as creatinine have not yet changed significantly.

Key words: prediabetes, renal risk, screening.

Актуальность. Сахарный диабет 2 типа (СД2), хроническая болезнь почек (ХБП), атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание (АССЗ) и сердечная недостаточность (СН) — совместно с их связанными факторами риска — обладают пересекающейся этиологией, и у одного пациента может наблюдаться два или более из этих состояний. Слияние этих состояний требует целостного подхода к лечению[1,2].

Недавние исследования сердечно-сосудистых исходов (ССИ) показали эффективность препаратов, которые изначально были разработаны для управления факторами риска СД2, АССЗ или ХБП. Эти средства доказали свою полезность за пределами первоначальных показаний, оказывая положительное воздействие на широкий спектр заболеваний. Эта трансформация данных ССИ акцентирует необходимость в практических рекомендациях, которые должны быть междисциплинарными, чтобы помочь врачам в лечении пациентов с комплексными состояниями, затрагивающими диабет, кардиоренальные и/или метаболические болезни[3].

Преддиабет — это континуум метаболических нарушений, которые простираются от метаболического синдрома с высоким нормальным уровнем глюкозы через все более серьезные нарушения глюкозы, включая нарушение уровня глюкозы натощак (НГН) и/или нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) до значений чуть ниже диагностических порогов для СД 2 типа. Пациенты с преддиабетом имеют повышенный риск АССЗ, СН и ХБП. Поэтому крайне важно

оптимально контролировать АД, липиды и другие факторы риска ССЗ[4].

Ежегодный скрининг на диабетическую нефропатию должен проводиться обученным специалистом. При этом, альбуминурия и расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) используются для диагностики и мониторинга ХБП у пациентов с ХБП или риском ее развития, а также у пациентов с СД 2 типа. Эксперты больше не рекомендуют классифицировать уровни альбумина в моче как микроальбуминурию и макроальбуминурию. Любой уровень стойкой альбуминурии (т. е. соотношение альбумина и креатинина в моче [UACR] ≥ 30 мг/г в течение >3 месяцев) предполагает как минимум умеренный риск прогрессирования ХБП, а также повышенный риск атеросклеротических сердечных заболеваний. Пациенты с UACR ≥ 300 мг/г имеют высокий риск прогрессирования ХБП, как и пациенты с рСКФ ≤ 44 мл/мин/1,73 м²[5,6].

Текущие рекомендации рекомендуют АД $<130/80$ мм рт. ст. для замедления прогрессирования ХБП. Уровни систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. связаны с более быстрым снижением функции почек. Кроме того, у лиц с более чем 1 г/день альбуминурии независимо от этиологии ХБП и/или истории инсульта полезны уровни САД <120 мм рт. ст. В среднем для достижения САД <130 мм рт. ст. требуется ~ 3 препарата для снижения АД. Для любого пациента с альбуминурией и гипертонией режим снижения АД должен включать ингибитор ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в максимальной дозе, блокатор кальциевых каналов (БКК) и диуретик тиазидного типа, такой как хлорталидон или индапамид[5].

При лечении людей с САД значительно выше 150–160 мм рт. ст. быстрый контроль АД приведет к повышению уровня креатинина в сыворотке до 30%, независимо от ингибирования РААС. Этот эффект ожидаем и временен; он не является признаком острого повреждения почек. Если терапия продолжается, повышение уровня креатинина разрешится в течение недели или около того. Более того, повышение уровня креатинина в ответ на лечение АД не должно вызывать беспокойства, если только не разовьется гиперкалиемия или креатинин не продолжит расти выше 30%[7].

Несмотря на имеющиеся рекомендации, по мнению авторов многоцентрового исследования, выполненного в США в 2021 г, руководства по лечению преддиабета в первую очередь сосредоточены на контроле гликемии и управлении образом жизни. Для этой группы населения доступно мало научно обоснованных стратегий снижения сердечно-сосудистого и почечного риска[8].

Уровень сывороточного цистатина С связан с сосудистым ремоделированием и воспалением, что позволяет предположить, что он может быть потенциальным биомаркером сосудистых событий. По мнению авторов, хотя связь между уровнем цистатина С и развитием преддиабета была ранее сообщена[9], ни одно исследование не изучало связь между уровнем цистатина С и сосудистыми исходами в популяциях с преддиабетом. Они отметили, что уровень цистатина С в сыворотке крови позволяет уточнить стратификацию риска смертности и сосудистых исходов среди пациентов с преддиабетом или диабетом.

Считалось, что поражение почек происходит более чем через 10 лет после начала диабета, но недавние исследования свидетельствуют, что оно начинается даже на стадии преддиабета[10]. Повреждение канальцев может играть важную роль в развитии нефропатии при преддиабете. Новые маркеры, такие как NGAL мочи и цистатин С, повышаются на ранних стадиях диабета и преддиабетической нефропатии, отметили авторы.

По данным авторов из США, повышенные уровни сывороточного цистатина С связаны с преддиабетом в общенационально репрезентативной выборке взрослых американцев, не страдающих ожирением[11]. Повышенные уровни сывороточного цистатина С были связаны с преддиабетом после корректировки на потенциальные факторы, включая общий холестерин сыворотки, систолическое артериальное давление, индекс массы тела и С-реактивный белок.

В эпидемиологических исследованиях повышенный уровень цистатина С (>1 мг/л) у лиц с eGFR_{creat} >60 мл/мин на 1,73 м² использовался для классификации лиц как имеющих доклиническое заболевание почек, что предвещает повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, возникновения ХБП и смерти. По мнению авторов, рСКФ_{креат} <60 мл/мин на 1,73 м² и возраст были лучшими дискриминаторами вероятности высокого риска ХБП. Важно

отметить, что среди молодых участников с рСКФкреат <60 мл/мин на 1,73 м² только 21–46% имели высокий риск ХБП. Среди лиц в возрасте >75 лет с рСКФкреат >60 мл/мин на 1,73 м², 12% белых пациентов и 6% не белых пациентов имели высокий риск ХБП, который не был определен по креатинину. Они отметили, что наличие рСКФ <60 мл/мин на 1,73 м² было связано с повышенным риском смерти, сердечно-сосудистых событий и сердечной недостаточности только в том случае, если оно было подтверждено цистатином С.

Все вышеуказанное послужило основой для настоящего исследования.

Цель исследования – изучить значение Цистатина -С среди пациентов с предиабетом для стратификации риска.

Материал и методы исследования. В наше исследование были включены 55 человек в возрасте от 18 до 65 лет, среди которых было 35 мужчин со средним возрастом 54,3±3,2 года и 20 женщин со средним возрастом 51,1±2,1 года, страдающие нарушениями углеводного обмена. Исследование проводилось на базе Андижанского областного эндокринологического диспансера. Контрольную группу составили 20 здоровых людей.

Пациенты были распределены на 3 группы: 1 группа – пациенты с нарушением гликемии натощак (НГН), n=17, 2 группа – пациенты с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), n=18 и 3 группа – пациенты с НГН + НТГ, n=20.

Критерии включения: лица старше 18 лет, страдающие от избыточного веса, нарушений углеводного обмена, диабетическая нефропатия 1-3 ст.

Критерии исключения: сахарный диабет 1 типа, другие заболевания эндокринной системы, тяжелые аутоиммунные заболевания, васкулиты, онкология, ИБС, СН.

Методы исследования: включали общеклинические методы, биохимические анализы (уровень глюкозы в крови натощак и через 2 часа после приема пищи, гликированный гемоглобин, билирубин, как прямой, так и не прямой, АЛТ, АСТ, ПТИ, коагулограмма, С-реактивный белок, мочевины, креатинин, липидный спектр, Цистатин, рСКФ), гормональные исследования (при необходимости уровень инсулина и С-пептида в крови) и инструментальные методы: ЭКГ, УЗИ эндокринных желез и внутренних органов, и другие.

Для определения сахарного диабета 2 типа (СД2) и преддиабета мы применяли критерии ADA. Таким образом, участники, ранее диагностированные с СД2 (СД 2 типа) или с уровнем глюкозы натощак более 6.1 ммоль/л, уровнем глюкозы через 2 часа после еды ≥ 11 ммоль/л или HbA1c $\geq 6,5\%$ были классифицированы как страдающие СД2. Точно так же, люди с уровнем глюкозы натощак свыше 5.6 ммоль/л (НГН), глюкозой через 2 часа после еды в диапазоне от 7.9 до 11 ммоль/л (НТГ) или повышенным HbA1c на уровне 5,7–6,4% считались пациентами с преддиабетом.

Полученные данные обрабатывали с помощью компьютерных программ Microsoft Excel и STATISTICA_6. Достоверность различий количественных показателей (n>12) определялась по методу Вилкоксона для несвязанных диапазонов.

Результаты исследования. В таблице 1 даны исходные характеристики исследуемой выборки. Из данных, приведенных в таблице 1, следует, что ряд показателей группы, а именно ИМТ, САД, были достоверно повышены среди пациентов обеих групп.

Анализ биохимических показателей у пациентов всех групп выявил достоверное повышение средних значений ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов, общего холестерина в сравнении с группой контроля (p < 0.005). Таким же образом, были достоверно повышены средние значения СРБ, Цистатина-С в сравнении с группой контроля ((p < 0.005). Надо отметить, что во всех группах средние значения креатинина были в пределах допустимых границ нормы, хотя отличались от контроля достоверно.

Было показано, что предиабет является фактором риска для атеросклерозных сердечно-сосудистых заболеваний (предиабет: ДИ: 1,08–1,15; P < 0,001, хронической болезни почек (предиабет: ДИ: 1,02–1,14; P < 0,001;) и сердечной недостаточности (предиабет: ДИ: 1,01–1,14; P = 0,03;). В сравнении с уровнем гемоглобина A1c (HbA1c) менее 5,0% риски, скорректированные по ковариатам, существенно возросли для АССЗ при HbA1c выше 5,4%, хронической болезни почек выше 6,2% и сердечной недостаточности выше 7,0[5].

Таблица-1

Исходные характеристики исследуемой выборки

Показатели	НГН (n = 17)	НТГ (n = 18)	НГН+НТГ (n = 20)	Контроль (n =20)
Возраст, г	56,3 ± 4,3	59,1 ± 7,2	59,4 ± 7,0	55,6 ± 8,1
Женщины	7 (41.2%)	8 (44.4%)	5 (25%)	10 (50%)
Статус курения				
Текущий	8 (47.0%)	7 (38.8%)	8 (40.0%)	-
Бывший	5 (29.4 %)	6 (33.3%)	4 (20. 0%)	5 (25%)
Никогда	4 (23.5)	5 (27.7%)	8 (40.0%)	15 (75%)
Индекс массы тела, кг/м 2	31,6 ± 5,8	31,6 ± 5,8	28,9 ± 5,2	26,8 ± 4,4
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	142,8 ± 7.2	144,9 ± 8,3	143,7 ± 5,5	138,8 ± 6,5
Общий холестерин, ммоль/л	6,8 ± 1.2*	6,9 ± 1.6*	6,7 ± 1.2	4,3 ± 0.6
ЛПНП, ммоль/л	3,6 ± 0,8*	3,7± 0,7*	5,3 ± 0,6*	1,6 ± 0,4
Триглицериды, ммоль/л	1,8 ± 0.5*	1,9± 0,3*	2,4 ± 0,9*	1,3 ± 0,6
ЛПВП, ммоль/л	3,5 ± 1,6*	3,9 ± 1,1*	3,8 ± 1,0	2,1 ± 0.6*
Креатинин, мкмол/л	85,5* ± 5,2	88,8 ± 6,13*	89,8 ± 6,17*	78.7 ± 3,16
С-реактивный белок, мг/л	3.8 ± 1,6*	3.9 ± 0,13*	3,7 ± 0,27*	1,25± 0,16
Цистатин-С, мг/л	2,59± 0,32*	2,65± 0,36 *	3,48± 0,22*	1,36± 0,28

Примечание: * - это достоверность различий Р, когда Р < 0.005

По данным авторов, преддиабет был связан с повышенным риском ренальной дисфункции и сердечно-сосудистых даже до прогрессирования в СД 2 типа, что подтверждает доказательства того, что преддиабет представляет собой значимое явление среди лиц среднего возраста[3].

Подобно предыдущему анализу на основе UK Biobank, который определил преддиабет как HbA 1с от 6,0% до 6,4% и изучил составные результаты ASCVD. Люди с HbA 1с в преддиабетическом диапазоне имели худший общий профиль развития ХБП и кардиометаболического риска по сравнению с людьми без преддиабета.

Таблица-2

Результаты анализа коморбидного статуса, абс/%

Показатели	Заболевание	НГН (n = 17)	НТГ (n = 18)	НГН+НТГ (n = 20)
Коморбидный статус				
Предиабет	АССЗ	8 (47.0%)	9 (50%)	8 (40.0%)
	ХБП 1-3 ст	17 (100%)	18 (100%)	20 (100.0%)
	Хр. холецистит	5 (29.4%)	6 (33.3%)	7 (35.0%)
	Хр. гепатит	5 (29.4%)	6 (33.3%)	5 (25.0%)
	Хр. панкреатит	6 (35.3%)	2 (11.1%)	3 (15.0%)

Из таблицы 2 следует, что у пациентов имели место различные сопутствующие заболевания.

В нашей выборке субъекты с преддиабетом, которые обладали определенными данными признаками высокого риска (текущие или бывшие курильщики и скорректированное артериальное давление, холестерин и С-реактивный белок, повышение Цистатина -С в верхней трети исследуемой популяции), имели почти накладываются кумулятивную заболеваемость

АССЗ и сердечной недостаточностью по сравнению с лицами с СД 2 и примерно 2-кратную заболеваемость всеми результатами исследования по сравнению с пациентами с преддиабетом.

Выводы. 1. Цистатин С может быть использован как ранний биомаркер хронической болезни почек (ХБП) и связан с преддиабетом. Он может помочь выявить пациентов с доклиническим заболеванием почек, имеющим повышенный риск развития хронической болезни почек. 2. Повышенный уровень цистатина С может выявлять ХБП даже на ранних стадиях, когда другие маркеры, такие как креатинин, еще не изменились значительно.

List of references

- [1] Vart P. et al. National trends in the prevalence of chronic kidney disease among racial/ethnic and socioeconomic status groups, 1988-2016 //JAMA network open. – 2020. – Т. 3. – №. 7. – С. e207932-e207932.
- [2] Plantinga L. C. et al. Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes //Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2010. – Т. 5. – №. 4. – С. 673-682.
- [3] Kidney G. Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work, “KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease” //Kidney Int. – 2022. – Т. 102. – С. S1-S127.
- [4] American Diabetes Association. 7. Diabetes technology: standards of medical care in diabetes—2021 //Diabetes Care. – 2021. – Т. 44. – №. Supplement_1. – С. S85-S99.
- [5] Sallar A., Dagogo-Jack S. Regression from prediabetes to normal glucose regulation: state of the science //Experimental Biology and Medicine. – 2020. – Т. 245. – №. 10. – С. 889-896.
- [6] Kalaitzidis R. G., Bakris G. L. Should proteinuria reduction be the criterion for antihypertensive drug selection for patients with kidney disease? //Current opinion in nephrology and hypertension. – 2009. – Т. 18. – №. 5. – С. 386-391.
- [7] Kim H. J. et al. Clinical features and predictors of masked uncontrolled hypertension from the Korean Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry //The Korean Journal of Internal Medicine. – 2021. – Т. 36. – №. 5. – С. 1102.
- [8] Honigberg MC, Zekavat SM, Pirruccello JP, Natarajan P, Vaduganathan M. Cardiovascular and Kidney Outcomes Across the Glycemic Spectrum: Insights From the UK Biobank. //J Am Coll Cardiol. 2021 Aug 3;78(5):453-464. doi: 10.1016/j.jacc.2021.05.004.
- [9] Xiong K, Zhang S, Zhong P, Zhu Z, Chen Y, Huang W, Wang W. Serum cystatin C for risk stratification of prediabetes and diabetes populations. //Diabetes Metab Syndr. 2023 Nov;17(11):102882. doi: 10.1016/j.dsx.2023.102882
- [10] Sabanayagam C, Wong TY, Xiao J, Shankar A. Serum cystatin C and prediabetes in non-obese US adults. //Eur J Epidemiol. 2013 Apr;28(4):311-6. doi: 10.1007/s10654-013-9781-3
- [11] Peralta CA, Katz R, Sarnak MJ, Ix J, Fried LF, De Boer I, Palmas W, Siscovick D, Levey AS, Shlipak MG. Cystatin C identifies chronic kidney disease patients at higher risk for complications.// J Am Soc Nephrol. 2011 Jan;22(1):147-55. doi: 10.1681/ASN.2010050483.