

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 THỂ 2

Đặng Anh Đào, Trần Hữu Dàng
Trường Đại học Y Dược - Đại học Huế

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát nồng độ và tỷ lệ tăng Cystatin C huyết thanh ở bệnh nhân tiền ĐTĐ, ĐTĐ thể 2. Mối liên quan giữa nồng độ Cystatin C với tình trạng Albumin niệu ở bệnh nhân tiền ĐTĐ. Tương quan giữa nồng độ Cystatin C huyết tương với MLCT ước đoán, xạ hình thận ở bệnh nhân ĐTĐ thể 2. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu được thực hiện trên 90 đối tượng có sức khỏe bình thường, 60 đối tượng tiền ĐTĐ và 124 bệnh nhân ĐTĐT2. Không có tình trạng ảnh hưởng đến nồng độ Cystatin C huyết thanh (rối loạn chức năng tuyến giáp, điều trị corticoid) ở cả 3 nhóm. Xét nghiệm Cystatin C, Creatinine huyết thanh, Albumin niệu, đo xạ hình thận, ước đoán MLCT bằng công thức MDRD, CKD.EPI trên các đối tượng nghiên cứu. Nghiên cứu được thực hiện theo phương pháp mô tả, cắt ngang, bệnh chứng. Phân tích các mối tương quan, hồi quy ROC và tính AUC cho nồng độ Cystatin C. **Kết quả:** Nồng độ Cystatin C HT tăng dần có ý nghĩa thống kê từ nhóm chứng đến nhóm tiền ĐTĐ và ĐTĐT2, nồng độ tương ứng lần lượt là $0,848 \pm 0,097$; $0,894 \pm 0,113$; $1,410 \pm 0,900$ mg/L, $p < 0,05$. Tỷ lệ tăng nồng độ Cystatin C ở nhóm tiền ĐTĐ 13%, nhóm ĐTĐT2 là 47,6%, $p < 0,05$. Nồng độ Cystatin C HT tương quan thuận với Albumin niệu ($r = 0,56$; $p < 0,001$); tương quan nghịch chặt chẽ với MLCT ($r = -0,84$; $p < 0,001$) ở nhóm tiền ĐTĐ. Tương quan giữa MLCT ước đoán dựa vào Cystatin C HT với xạ hình thận là $r = 0,767$, $p < 0,001$. Tương quan giữa MLCT ước đoán dựa vào Cystatin C-Creatinine HT với xạ hình thận là $r = 0,804$, $p < 0,001$. Tương quan nghịch chặt chẽ giữa nồng độ Cystatin C HT với MLCT ước đoán ($r = -0,861$, $p < 0,001$) và xạ hình thận ($r = -0,739$, $p < 0,001$). Tại điểm cắt $> 1,3$ mg/L, Cystatin C HT có giá trị chẩn đoán giảm MLCT (< 60 ml/phút) theo công thức CKD.EPIC reatinine & Cystatin C với độ nhạy 100,0 (95%CI: 91,3 - 100,0), độ đặc hiệu 94,0 (95%CI: 86,5- 98,0), diện tích dưới đường cong ROC: 0,989. Với điểm cắt lớn hơn 1,53 mg/L, Cystatin C HT có giá trị chẩn đoán giảm MLCT (< 60 ml/phút) bằng xạ hình thận với độ nhạy 93,6 (95%CI: 78,3- 96,3), độ đặc hiệu 97,4 (95%CI: 88,0- 98,2), diện tích dưới đường cong ROC: 0,962. **Kết luận:** Nồng độ Cystatin C HT tăng dần có ý nghĩa từ nhóm chứng đến nhóm tiền ĐTĐ, ĐTĐT2. Tương quan giữa nồng độ Cystatin C HT với MLCT ước đoán, Albumin niệu ở nhóm tiền ĐTĐ. Tương quan thuận giữa các công thức ước đoán MLCT dựa vào Cystatin C với xạ hình thận. Tương quan nghịch chặt chẽ giữa nồng độ Cystatin C HT và MLCT ước đoán bằng công thức CKD. EPI và xạ hình thận. Cystatin C HT có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong phát hiện giảm MLCT.

Từ khóa: tiền đái tháo đường, đái tháo đường, mức lọc cầu thận, Cystatin C, albumin niệu

Abstract

CORRELATION BETWEEN SERUM CYSTATIN C LEVEL AND RENAL FUNCTION IN PREDIABETES, TYPE 2 DIABETIC PATIENTS

Dang Anh Dao, Tran Huu Dang
Hue University of Medicine and Pharmacy - Hue University

Objectives: To investigate serum Cystatin C level, percentage of elevated serum cystatin C in prediabetic, type 2 diabetic patients. Relationship between serum Cystatin C levels and albuminuria in prediabetes. Correlation between serum Cystatin C levels and estimated glomerular filtration rate (eGFR), renal radiography in type 2 diabetic patients. **Materials and methods:** 90 healthy subjects, 60 patients with prediabetes, and 124 type 2 diabetic patients were enrolled into this study. We excluded patients with thyroid dysfunction and those taking glucocorticoids that affect the serum Cystatin level. The serum Cystatin C and Creatinine, renal radiography, albuminuria, and eGFR using CKD.EPI, MDRD formular were calculated. Descriptive and cross-

Địa chỉ liên hệ: Đặng Anh Đào, email: dr.anhdao@yahoo.com

Ngày nhận bài: 5/10/2017; Ngày đồng ý đăng: 8/11/2017; Ngày xuất bản: 16/11/2017

DOI: 10.34071/jmp.2017.5.23

sectional study. Analyzed correlation, Receiver operating characteristics (ROC), calculated the area under the curve (AUC) for serum Cystatin C. **Results:** The level of serum Cystatin C gradually significantly increased in healthy subjects, prediabetes, and type 2 diabetic patients (0.848 ± 0.097 ; 0.894 ± 0.113 ; 1.410 ± 0.900 mg/L, $p < 0.05$, respectively). Percentage of elevated serum cystatin C in prediabetic and type 2 diabetic patients were 13%, 47.6%, $p < 0.05$, respectively. There was a positive correlation of serum cystatin C with albuminuria, a negatively correlation between serum Cystatin C level and eGFR in prediabetic subjects. There was a strong positively correlation of eGFR according to CKD.EPI equation based on serum Cystatin C ($r = 0.804$, $p < 0.001$) and renal radiography ($r = 0.767$, $p < 0.001$). The strong positively correlation between eGFR based on serum Creatinine-Cystatin C and renal radiography ($r = 0.804$, $p < 0.001$). Serum Cystatin C level was significantly negatively correlation with eGFR based on cystatin C serum ($r = -0.861$, $p < 0.001$) and renal radiography ($r = -0.739$, $p < 0.001$). The cut off value for the identification of $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ was 1.53 mg/l with a sensitivity of 93.6 (95%CI: 78.3- 96.3) and specificity of 97.4 (95%CI: 88.0- 98.2), AUC was 0.96 according to renal radiography. The cutoff value for the identification of $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ was 1.3 mg/l with a sensitivity of 100.0 (95%CI: 91.3- 100.0) and specificity of 94.0 (95%CI: 86.5- 98.0), AUC was 0.989 according to CKD.EPI formular based on Cystatin C. **Conclusions:** The level of serum Cystatin C gradually significantly increased in healthy subjects, prediabetes, and type 2 diabetic patients. There was a correlation of serum cystatin C with albuminuria, eGFR in prediabetic subjects. There was a positive correlation between eGFR based on Cystatin C and renal radiography. A negatively significantly correlation between serum Cystatin C level and eGFR, renal radiography. Serum Cystatin C had strong sensitivity and specificity for detecting reduced GFR.

Key words: prediabetes, diabetes mellitus, glomerular filtration rate, Cystatin C, albuminuria

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tình trạng tăng đường máu ngày càng có khuynh hướng gia tăng trên toàn cầu. Theo các số liệu của IDF (2015), toàn thế giới có khoảng 415 triệu người trưởng thành mắc đái tháo đường (ĐTĐ), chiếm 8,8% dân số; 318 triệu người có tình trạng rối loạn dung nạp glucose (6,7%) [7].

Các dữ liệu gần đây cho thấy các biến chứng của đái tháo đường có thể xuất hiện sớm ngay tại thời điểm chẩn đoán đái tháo đường, thậm chí ngay cả giai đoạn rối loạn dung nạp đường máu, hay còn gọi là tiền đái tháo đường [13].

Bệnh thận đái tháo đường là biến chứng thường gặp ở bệnh nhân đái tháo đường với tỷ lệ 20-40%, ngay cả khi đường máu được kiểm soát tốt, nguyên nhân hàng đầu dẫn đến suy thận mạn giai đoạn cuối ở các nước phát triển.

Rối loạn chức năng thận ở bệnh nhân đái tháo đường có thể do tình trạng tăng tiết bài tiết albumin niệu hoặc giảm mức lọc cầu thận (MLCT) $< 60 \text{ ml/phút/1,73 m}^2$ [19].

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 tình trạng giảm mức lọc cầu thận trong khi sự bài tiết albumin niệu là trong giới hạn bình thường. Do đó, liệu rằng có một dấu ấn tổn thương thận sớm hơn trước khi có biểu hiện tăng tiết albumin niệu [21].

Gần đây đã có nhiều công trình nghiên cứu đã chứng minh rằng Cystatin C huyết thanh nổi lên như là một chỉ điểm sinh học có thể ứng dụng trong lâm

sàng để đánh giá các rối loạn chức năng thận chính xác và sớm hơn các dấu ấn sinh học truyền thống trước đây như Creatinine máu [8],[11].

Vì vậy mục tiêu nghiên cứu của đề tài:

- Khảo sát nồng độ và tỷ lệ tăng Cystatin C huyết thanh ở bệnh nhân tiền ĐTĐ, ĐTĐ thể 2.
- Mối liên quan giữa nồng độ Cystatin C với tình trạng Albumin niệu ở bệnh nhân tiền ĐTĐ.
- Nghiên cứu mối tương quan giữa nồng độ Cystatin C huyết tương với MLCT ước đoán, xạ hình thận ở bệnh nhân ĐTĐ thể 2.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn bệnh:

- Nhóm chứng bao gồm 90 đối tượng không có tình trạng rối loạn glucose máu như tiền ĐTĐ, ĐTĐ và có MLCT ước đoán bình thường $\geq 90 \text{ ml/phút/1.73 m}^2$.

- Nhóm tiền đái tháo đường gồm 60 đối tượng.

- Nhóm bệnh nhân ĐTĐ thể 2 gồm 124 đối tượng.

Tiêu chuẩn loại trừ cho cả 3 nhóm:

- Hiện không mắc các bệnh lý cấp tính, Cường giáp, suy giáp, đang điều trị corticoide.
- Không có tổn thương thực thể thận: u thận, đa nang thận, sỏi thận hoặc tắc nghẽn đường tiết niệu trên siêu âm.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu:

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

Các bước tiến hành

• Các thông số cần thu thập:

- Xét nghiệm Cystatin C huyết thanh (HT) ở nhóm chứng và nhóm bệnh trên trên hệ thống máy Cobas 501/Cobas 6000 của Roche bằng phương pháp miễn dịch đo độ đục.

- Xét nghiệm Creatinine HT và các xét nghiệm khác liên quan đến nghiên cứu trên bệnh nhân tiền ĐTĐ, ĐTĐ thể 2.

- Xạ hình thận trên nhóm bệnh nhân ĐTĐ thể 2 với chất Tc-99m-DTPA

• Các tiêu chuẩn chẩn đoán:

- Chẩn đoán tiền ĐTĐ theo ADA 2015: [4]

▪ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) ≤ Glucose huyết tương đói ≤ 125 mg/dl (6,9 mmol/l), hoặc

▪ 5,7% ≤ HbA1c ≤ 6,4 %, hoặc

▪ 140 mg/dl (7,8 mmol/l) ≤ Nghiệm pháp dung nạp glucose (OGTT) ≤ 200 mg/dl (11 mmol/l)

- Chẩn đoán ĐTĐ theo ADA 2015: [4]

▪ Glucose huyết tương đói ≥ 126 mg/dl (7mmol/l), hoặc

▪ HbA1c ≥ 6,5%, hoặc

▪ Nghiệm pháp dung nạp glucose (OGTT) ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l), hoặc

▪ Glucose huyết tương bất kỳ ≥ 200 mg/dl và

triệu chứng cổ điển của ĐTĐ hoặc của cơn tăng glucose máu cấp.

Nếu không có dấu hiệu tăng glucose máu rõ, các xét nghiệm trên được làm lại để xác định chẩn đoán.

- Tính MLCT ước đoán dựa vào Creatinine, Cystatin C HT đơn độc hoặc phối hợp được tính theo các công thức MDRD, CKD.EPI 2009 và 2012 (cho đối tượng cộng đồng chung không có bệnh thận mạn). [11]

- Mức lọc cầu thận bình thường eGFR ≥ 90 mL/phút/1.73 m² [15]

- Giảm MLCT khi eGFR < 60 mL/phút/1.73 m² [15]

- Chẩn đoán Albumin niệu theo NKF/KDOQI 2012: [15]

Dựa vào tỷ số ACR (Tỷ số Albumin niệu/Creatinine niệu, mg/mmol):

○ A1 (albumin niệu bình thường hoặc tăng nhẹ): ACR < 3.

○ A2 (tăng bài xuất albumin niệu mức độ vừa): 3 ≤ ACR ≤ 30.

○ A3 (tăng bài xuất albumin niệu mức độ nặng): ACR > 30.

2.1. Xử lý số liệu: bằng phương pháp thống kê y học, dùng phần mềm thống kê SPSS phiên bản 22.0.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Bảng 3.1. Một số đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm nghiên cứu	Nhóm chứng (n=90)	Nhóm tiền ĐTĐ (n=60)	Nhóm ĐTĐT2 (n=124)
Độ tuổi (năm)		45,21±9,46	54,72±7,56	56,66±8,73
BMI (kg/m ²)		22,46±2,16	22,69±2,20	23,45±3,52
Vòng bụng (cm)		80,50±6,16	86,56±6,56	88,67±7,99
Vòng hông (cm)		93,00±4,10	89,36±18,48	92,32±10,36
HATT (mmHg)		116,92±19,32	123,20±9,00	130,23±18,84
HATTr (mmHg)		70,00±9,13	76,40±7,00	78,55±8,90
Glucose HT (mmol/l)		4,71±0,54	5,18±0,78	10,50±6,79
HbA1c (%)		5,21±0,23	5,90±0,29	8,49±2,41
Cholesterol TP (mmol/l)		5,19±1,33	5,66±1,09	5,38±1,95

Triglyceride (mmol/l)	1,63±0,96	2,64±2,03	2,64±2,98
HDL-C (mmol/l)	1,30±0,33	1,27±0,37	1,11±0,32
LDL-C (mmol/l)	3,54±1,33	3,57±0,95	3,35±1,23
Creatinine HT (mmol/L)	62,56±14,30	67,18±11,45	116,78±115,44
MLCT-Cystatin C (ml/ phút/1,73m ²) (CKD.EPI 2009)	103,85±13,05	93,71±11,91	71,48±31,45
MLCT-Creatinine (MDRD) (ml/phút/1.73m ²)	108,43±20,97	96,31±10,34	76,92±34,65
MLCT-Creatinine & Cystatin C (ml/ phút/1.73m ²) (CKD.EPI 2012)	103,85±13,05	93,71±11,91	71,48±31,45
MLCT theo xạ hình thận (ml/phút/1.73m ²)			83,85±32,68

3.2. Nồng độ Cystatin C ở các đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.2. Nồng độ Cystatin C ở các đối tượng nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu Nồng độ Cystatin C		Nhóm chứng (n=90) (a)	Nhóm tiền ĐTĐ (n=60) (b)	Nhóm ĐTĐT2 (n=124) (c) (a)&(b)	p		
					(b)&(c)	(c)&(a)	
Cystatin C		0,848±0,097	0,894±0,113	1,410±0,900			
	Trung vị (khoảng tứ vị)	0,855 (0,800-0,930)	0,890 (0,822-0,978)	1,015 (0,881-1,507)	<0,05	<0,001	<0,001
Creatinine		62,56±14,30	67,18±11,46	116,78±115,44			
	Trung vị (khoảng tứ vị)	59,50 (54,00-72,25)	65,00 (59,25-74,50)	78,50 (58,00-117,25)	<0,05	<0,01	<0,001

Nồng độ Cystatin C HT tăng dần có ý nghĩa thống kê từ nhóm chứng đến nhóm tiền ĐTĐ và ĐTĐT2, nồng độ tương ứng lần lượt là 0,848±0,097; 0,894±0,113; 1,410±0,900 mg/L. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

Bảng 3.3. Tỷ lệ tăng nồng độ Cystatin C ở các nhóm nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu Tỷ lệ tăng Cystatin C		Nhóm chứng (n=90) (a)		Nhóm tiền ĐTĐ (n=60) (b)		Nhóm ĐTĐT2 (n=124) (c)		p		
								(a)&(b)	(b)&(c)	(c)&(a)
		n	%	n	%	n	%			
Tăng		0	0	8	13,3	59	47,6	-	<0,001	-
Không tăng		90	100,0	52	86,7	65	52,4			

Nồng độ Cystatin C HT ở nhóm chứng là $0,848 \pm 0,097$ (mg/l). Chúng tôi lấy ngưỡng = $0,848 + 2 \times 0,097 = 1,042$ (mg/l) là ngưỡng tăng Cystatin C.

Nồng độ Creatinine HT ở nhóm chứng là $62,56 \pm 14,30$ ($\mu\text{mol/l}$). Chúng tôi lấy ngưỡng = $62,56 + 2 \times 14,30 = 91,25$ ($\mu\text{mol/l}$) là ngưỡng tăng

Creatinine.

Nhóm chứng không có trường hợp nào tăng Cystatin C HT, nhóm tiền ĐTĐ có 13% tăng nồng độ Cystatin C; nhóm ĐTĐT2 tỷ lệ này là 47,6%. Sự tăng nồng độ Cystatin C ở 3 nhóm này khác biệt có ý nghĩa thống kê.

3.3. Mối liên quan giữa nồng độ Cystatin C HT và mức độ bài xuất Albumin niệu ở tiền ĐTĐ

Bảng 3.4. Nồng độ Cystatin C, Creatinine HT theo MLCT dựa vào công thức CKD.EPI (Creatinine&Cystatin C) và mức độ bài xuất Albumin niệu

Nhóm nghiên cứu			Nồng độ Cystatin C Creatinine HT	Cystatin C	Creatinine
Tiền ĐTĐ	MLCT	≥ 60 (n=60)		$0,89 \pm 0,11$	$67,18 \pm 11,45$
		< 60 (n=0)		0	0
	ACR	A1 (n=48)		$0,86 \pm 0,11$	$67,65 \pm 11,35$
		A2 (n=10)		$0,90 \pm 0,14$	$64,90 \pm 13,44$
		A3 (n=2)		$1,04 \pm 0,05$	$67,50 \pm 2,12$
	p			$p > 0,05$	$p > 0,05$

Ở nhóm tiền ĐTĐ, MLCT ước đoán của nhóm này đều ≥ 60 ml/phút. Nồng độ Cystatin C HT tăng dần theo mức độ bài xuất Albumin niệu, mặc dù sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê. Trong khi đó nồng độ Creatinine HT gần như chưa có sự thay đổi mặc

dù đã có biểu hiện tổn thương thận thông qua sự bài xuất Albumin.

Nồng độ Cystatin C HT ở nhóm tiền ĐTĐ với Albumin niệu âm tính (A1) là $0,86 \pm 0,11$ mg/L cao hơn nhóm chứng $0,848 \pm 0,097$ mg/L.

3.4. Mối tương quan giữa nồng độ Cystatin C, Creatinine HT với MLCT, Albumin niệu ở tiền ĐTĐ

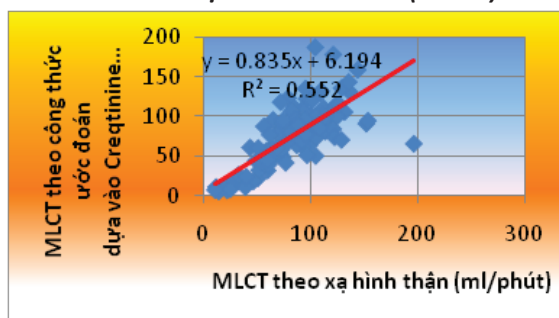
Bảng 3.5. Tương quan giữa nồng độ Cystatin C, Creatinine HT với MLCT, Albumin niệu.

	MLCT CKD.EPI CysC-Creatinine	Albumin niệu (ACR > 3 mg/mmol)
Cystatin C HT	$r = -0,84$; $p < 0,001$	$r = 0,56$; $p < 0,001$
Creatinine HT	$r = -0,79$; $p < 0,001$	$r = 0,45$; $p < 0,001$

Có mối tương quan thuận giữa nồng độ Cystatin C HT với tình trạng Albumin niệu ($r = 0,56$; $p < 0,001$), cao hơn so với Creatinine HT ($r = 0,46$; $p < 0,001$). Cystatin C HT có mối tương quan nghịch với MLCT ($r = -0,84$; $p < 0,001$) chặt chẽ hơn so với Creatinine ($r = -0,79$; $p < 0,001$).

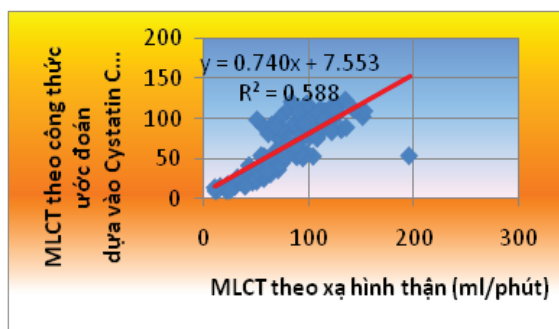
3.5. Mối tương quan giữa các công thức ước đoán MLCT với xạ hình thận ở bệnh nhân ĐTĐT2

3.5.1. Tương quan giữa MLCT ước đoán dựa vào Creatinine (MDRD) với xạ hình thận



Biểu đồ 3.1. Mối tương quan giữa MLCT ước đoán dựa vào Creatinine với xạ hình thận
MLCT ước đoán dựa vào Creatinine theo công thức MDRD tương quan thuận mức độ rất chặt chẽ với xạ hình thận, $r = 0,743$, $p < 0,001$.

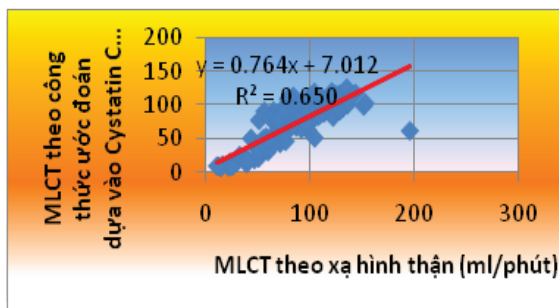
3.5.2. Tương quan giữa MLCT ước đoán dựa vào Cystatin C HT với xạ hình thận



Biểu đồ 3.2. Mối tương quan giữa MLCT ước đoán dựa vào Cystatin C HT với xạ hình thận

MLCT ước đoán dựa vào Cystatin C HT tương quan thuận mức độ rất chặt chẽ với xạ hình thận, $r = 0,767$, $p < 0,001$.

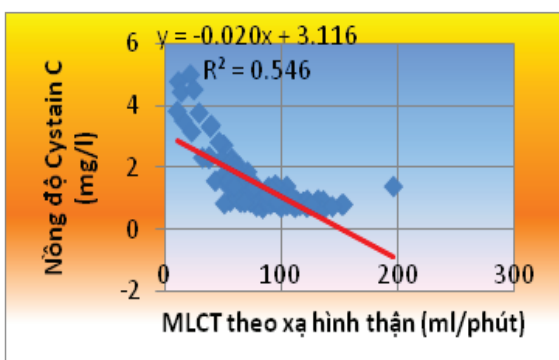
3.5.3. Tương quan giữa MLCT ước đoán dựa vào Creatinine & Cystatin C HT với xạ hình thận



Biểu đồ 3.3. Mối tương quan giữa MLCT dựa vào Creatinine & Cystatin C HT với xạ hình thận

MLCT ước đoán dựa vào công thức CKD.EPI Creatinine & Cystatin C HT tương quan thuận mức độ rất chặt chẽ với MLCT theo xạ hình thận, $r = 0,804$, $p < 0,001$.

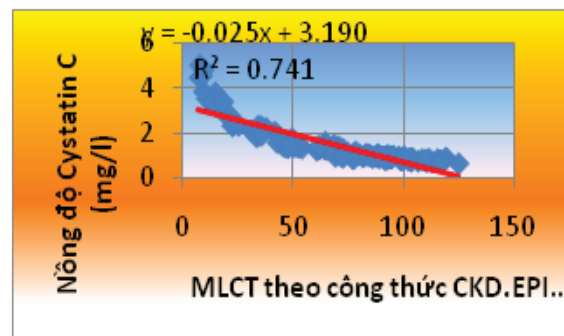
3.6. Mối tương quan giữa nồng độ Cystatin C HT với MLCT dựa vào xạ hình thận



Biểu đồ 3.4. Mối tương quan giữa nồng độ Cystatin C với xạ hình thận

Nồng độ Cystatin C tương quan nghịch mức độ rất chặt chẽ với MLCT xạ hình thận, $r = -0,739$, $p < 0,001$.

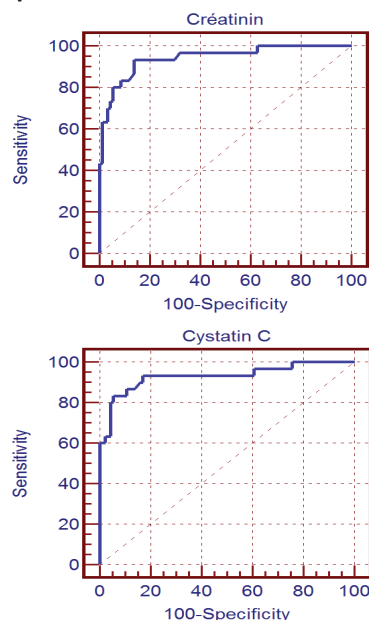
3.7. Mối tương quan giữa nồng độ Cystatin C HT với MLCT theo công thức ước đoán CKD.EPI Creatinine & Cystatin C



Biểu đồ 3.5. Mối tương quan giữa nồng độ Cystatin C với MLCT theo công thức ước đoán CKD.EPI

Nồng độ Cystatin C tương quan nghịch mức độ rất chặt chẽ với MLCT theo công thức ước đoán CKD.EPI 2012 dựa vào Creatinine & Cystatin C, $r = -0,861$, $p < 0,001$.

3.8. Độ nhạy, độ đặc hiệu của Creatinine, Cystatin C HT và trong chẩn đoán giảm MLCT theo xạ hình thận ở nhóm ĐĐTĐ2

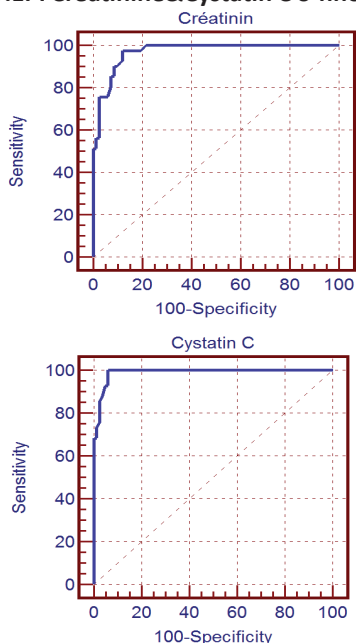


Biểu đồ 3.6. Độ nhạy, độ đặc hiệu của Creatinine, Cystatin C trong chẩn đoán giảm MLCT

Với điểm cắt $>103 \mu\text{mol/L}$, Creatinine HT có giá trị trong ước đoán giảm MLCT ($< 60 \text{ ml/phút}$) theo xạ hình thận với độ nhạy 93,3 (95%, CI: 77,9- 99,0), độ đặc hiệu 86,2 (95%, CI: 77,5- 92,4), diện tích dưới đường cong ROC: 0,943. Với điểm cắt $>1,53 \text{ mg/L}$, Cystatin C HT có giá trị trong chẩn đoán giảm MLCT

(< 60 ml/phút) bằng xạ hình thận với độ nhạy 93,6 (95%CI: 78,3- 96,3), độ đặc hiệu 97,4 (95%CI: 88,0- 98,2), diện tích dưới đường cong ROC: 0,962.

3.9. Độ nhạy, độ đặc hiệu của Creatinine và Cystatin C HT trong chẩn đoán giảm MLCT theo công thức CKD.EPI Creatinine&Cystatin C ở nhóm ĐTĐT2



Biểu đồ 3.7. Độ nhạy, độ đặc hiệu của Creatinine, Cystatin C trong chẩn đoán giảm MLCT

Với điểm cắt > 93 $\mu\text{mol/L}$, Creatinine HT có giá trị trong ước đoán giảm MLCT (< 60 ml/phút) với độ nhạy 97,6 (95%CI: 87,1 - 99,6), độ đặc hiệu 88,0 (95%CI: 79,0- 94,1), diện tích dưới đường cong ROC: 0,970. Với điểm cắt >1,3 mg/L, Cystatin C HT có giá trị trong chẩn đoán giảm MLCT (< 60 ml/phút) theo công thức CKD.EPI Creatinine&Cystatin C với độ nhạy 100,0 (95%CI: 91,3 - 100,0), độ đặc hiệu 94,0 (95%CI: 86,5- 98,0), diện tích dưới đường cong ROC: 0,989.

4. BÀN LUẬN

Bệnh thận đái tháo đường là biến chứng thường gặp ở bệnh nhân ĐTĐ với tỷ lệ 20-40%, ngay cả khi đường máu được kiểm soát tốt, nguyên nhân hàng đầu dẫn đến suy thận mạn giai đoạn cuối ở các nước phát triển. Rối loạn chức năng thận ở bệnh nhân ĐTĐ có thể do tình trạng tăng bài tiết albumin niệu hoặc giảm MLCT < 60 ml/phút/1,73 m² [19].

Gần đây đã có nhiều công trình nghiên cứu cho thấy rằng Cystatin C HT nổi lên như là một chỉ điểm sinh học có thể ứng dụng trong lâm sàng để đánh giá các rối loạn chức năng thận chính xác và sớm hơn các dấu ấn sinh học truyền thống trước đây như Creatinine máu [8], [9], [11].

Cystatin C là một protein trọng lượng phân tử thấp, được sản xuất bởi hầu hết các tế bào có nhân trong cơ thể với một tốc độ ổn định, nồng độ tuần hoàn không bị ảnh hưởng bởi những phản ứng pha cấp. Cystatin C được thải trừ duy nhất qua cầu thận, tái hấp thu và thoái hóa hoàn toàn tại tế bào ống thận, không được bài tiết bởi tế bào ống thận, không có đường vào lại tuần hoàn sau khi lọc bởi cầu thận. Cystatin C nổi lên là một dấu ấn sinh học được cho là có thể thay thế cho Creatinine để đánh giá chức năng thận [9].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi khảo sát nồng độ Cystatin C HT ở 90 đối tượng sức khỏe bình thường, 60 đối tượng tiền đái tháo đường và 124 bệnh nhân ĐTĐ thể 2.

4.1. Nồng độ Cystatin C huyết thanh ở các nhóm nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ Cystatin C HT tăng dần có ý nghĩa thống kê từ nhóm chứng đến tiền ĐTĐ và ĐTĐT2, nồng độ tương ứng lần lượt là 0,848 $\pm$ 0,097; 0,894 $\pm$ 0,113; 1,410 $\pm$ 0,900 mg/L. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Chúng tôi lấy ngưỡng = 0,848 + 2 $\times$ 0,097 = 1,042 (mg/l) là ngưỡng tăng Cystatin C.

Nhóm chứng không có trường hợp nào tăng Cystatin C, nhóm tiền ĐTĐ có 13% tăng nồng độ Cystatin C; nhóm ĐTĐT2 tỷ lệ này là 47,6%. Sự tăng nồng độ Cystatin C ở 3 nhóm này khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$.

Nghiên cứu của Trần Thái Thanh Tâm và cs (HCM 2014), nồng độ Cystatin C trung bình ở người có sức khỏe bình thường ($n=60$) là 0,904 $\pm$ 0,13 mg/l. [2]

Nghiên cứu của Phạm Quốc Toàn và cs (Hà Nội 2015), nồng độ Cystatin C trung bình ở người bình thường ($n=30$) là 0,78 $\pm$ 0,13 mg/l; bệnh nhân ĐTĐT2 không có tổn thương thận ($n=69$; albumin niệu âm tính và MLCT ≥ 60 ml/phút/1,73 m²) là 0,85 $\pm$ 0,16 mg/l; bệnh nhân ĐTĐT2 có tổn thương thận ($n=136$) là 0,51 $\pm$ 0,78 mg/l, $n < 0,05$. Tỷ lệ tăng Cystatin C HT ở nhóm ĐTĐ có tổn thương thận là 67,7% cao hơn nhóm không có tổn thương thận 13,1% [$p < 0,01$]. [3].

Nghiên cứu khác của Nguyễn Thị Lý và cs (Hà Nội 2012), nồng độ Cystatin C trung bình ở ĐTĐT2 albumin niệu âm tính ($n=30$) là 0,81 $\pm$ 0,4 mg/l; ĐTĐT2 với Microalbumin niệu ($n=30$) là 1,59 $\pm$ 0,66 mg/l; ĐTĐT2 với Macroalbumin niệu ($n=30$) là 8,62 $\pm$ 5,58 mg/l, $p < 0,05$. [1]

Nghiên cứu của Richard P. Donahue et al (2007) trên 273 đối tượng bình thường không có tình trạng rối loạn glucose máu đói và rối loạn dung nạp glucose, nồng độ Cystatin C HT trung bình là 0,9 $\pm$ 0,1

mg/L. Nghiên cứu khác của Boo Wee Teo và cộng sự (2014) trên 2877 người châu Á, nồng độ Cystatin C HT trung bình là $0,98 \pm 0,27$ mg/L. [17]

Nghiên cứu của K. Sahakyan và cộng sự (2011), nồng độ Cystatin C HT ở người bình thường là $0,86 \pm 0,19$ mg/L ($n=2483$), bệnh nhân ĐTĐ thể 2 mới phát hiện là $0,93 \pm 0,22$ mg/L ($n=275$) [10]. Nghiên cứu của Safak Akin et al (2017), nồng độ Cystatin C ở người bình thường ($n=24$) là $0,93 \pm 0,13$ mg/L, nhóm rối loạn dung nạp glucose ($n=17$) là $0,89 \pm 0,16$ mg/L, nhóm đái tháo đường ($n=25$) là $0,96 \pm 0,16$ mg/L, $p > 0,05$. [18]

Như vậy, các nghiên cứu trên đều cho thấy nồng độ Cystatin C HT tăng dần theo mức độ rối loạn Glucose máu. Nồng độ Cystatin C HT ở nhóm tiền ĐTĐ cao hơn nhóm sức khỏe bình thường. Nồng độ Cystatin C HT ở nhóm ĐTĐT2 cao hơn nhóm tiền ĐTĐ.

4.2. Mối liên quan giữa nồng độ Cystatin C và tình trạng Albumin niệu ở nhóm tiền ĐTĐ

Albumin niệu là biểu hiện sớm tổn thương cầu thận ở bệnh nhân ĐTĐ, albumin niệu thường song hành với giảm mức lọc cầu thận. Albumin niệu càng cao thì tốc độ suy giảm MLCT càng nhanh.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm tiền ĐTĐ có MLCT đều ≥ 60 ml/phút. Nồng độ Cystatin C HT tăng dần theo mức độ bài xuất Albumin niệu, $A3 > A2 > A1$, mặc dù sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê. Trong khi đó nồng độ Creatinine HT gần như chưa có sự thay đổi mặc dù đã có biểu hiện tổn thương thận thông qua sự bài xuất Albumin.

Ngay cả khi Albumin niệu âm tính ($A1$), nồng độ Cystatin C HT ở nhóm này là $0,86 \pm 0,11$ mg/L cũng đã cao hơn nhóm chứng $0,848 \pm 0,097$ mg/L. Điều này chứng tỏ đã có sự biến đổi nồng độ Cystatin C xảy ra sớm ngay cả khi chưa xuất hiện Albumin niệu ở các đối tượng rối loạn glucose máu.

Có mối tương quan giữa nồng độ Cystatin C HT với tình trạng Albumin niệu ($r = 0,56$; $p < 0,001$), cao hơn so với Creatinine HT ($r = 0,46$; $p < 0,001$). Cystatin C HT có mối tương quan nghịch với MLCT ($r = -0,84$; $p < 0,001$) chặt chẽ hơn so với Creatinine ($r = -0,79$; $p < 0,001$).

Cũng trong nghiên cứu của Richard P. Donahue và cộng sự (2007), nồng độ Cystatin C HT trung bình ở nhóm tiền ĐTĐ ($n=91$) là $1,0 \pm 0,2$ mg/L cao hơn nhóm chứng ($n=273$) là $0,9 \pm 0,1$ mg/L, $p < 0,01$ [17].

Nghiên cứu khác của Eun Hee Sim và cộng sự (2016) trên 1559 người Hàn Quốc, nồng độ Cystatin C ở nhóm tiền ĐTĐ ($n=339$) là $0,91 \pm 0,14$ mg/L, nhóm ĐTĐT2 ($n=111$) là $0,96 \pm 0,17$ mg/L cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm người bình thường là $0,88 \pm 0,13$ mg/L, $p < 0,05$. [6]

Nghiên cứu của Yun Kyung Jeon và cộng sự (2011) trên 332 bệnh nhân ĐTĐ thể 2 cũng cho thấy nồng độ Cystatin C HT tăng dần theo mức độ albumin niệu bình thường, albumin niệu vi lượng và albumin niệu đại lượng với nồng độ lần lượt tương ứng là $0,91 \pm 0,26$; $1,05 \pm 0,38$; $2,04 \pm 1,19$ mg/L ($p < 0,001$). Nồng độ Cystatin C HT tăng cao hơn có ý nghĩa ở bệnh nhân ĐTĐ thể 2 ngay cả khi albumin niệu âm tính so với nhóm sức khỏe bình thường. [21]

Nghiên cứu khác của N.A. Yarkova (2013) trên 97 bệnh nhân ĐTĐ thể 2 cũng cho thấy nồng độ Cystatin C tăng dần theo mức độ albumin niệu bình thường, albumin niệu vi lượng và albumin niệu đại lượng với nồng độ lần lượt tương ứng là $1,12$ ($0,95-1,29$); $1,29$ ($0,92-1,39$); $1,38$ ($1,3-2,3$) mg/L ($p < 0,001$). [16]

Nghiên cứu của Phạm Quốc Toàn và cs (Hà Nội 2015), Nguyễn Thị Lý và cs (Hà Nội 2012), cũng cho thấy nồng độ Cystatin C HT tăng dần theo mức độ bài xuất Albumin niệu ở ĐTĐT2, $p < 0,05$. [1], [3]

Tuy vậy rất ít nghiên cứu đề cập đến mối liên quan giữa nồng độ Cystatin C HT ở đối tượng tiền ĐTĐ và các rối loạn chức năng thận.

4.3. Mối liên quan giữa nồng độ Cystatin C huyết thanh và mức lọc cầu thận ở bệnh nhân ĐTĐT2

Đánh giá MLCT bằng xạ hình thận là phương pháp chính xác nhất, được xem là tiêu chuẩn vàng trong đánh giá chức năng thận. Tuy nhiên, trên thực tế phương pháp này ít khi được áp dụng rộng rãi vì khó thực hiện, kỹ thuật xâm lấn, tốn thời gian cũng như giá thành còn cao, chỉ được thực hiện tại các trung tâm xét nghiệm nghiên cứu chuyên sâu. Sử dụng Cystatin C đơn độc hoặc phối hợp với Creatinine HT để ước đoán MLCT cho kết quả chính xác hơn so với khi chỉ sử dụng Creatinine đơn độc. Các công thức ước đoán MLCT như MDRD, CKD.EPI [11], [9].

Nghiên cứu của chúng tôi, các công thức ước đoán MLCT dựa vào Cystatin C đơn độc hoặc phối hợp Creatinine & Cystatin C HT theo công thức CKD.EPI2012 tương quan thuận mức độ rất chặt chẽ với MLCT theo xạ hình thận, $r = 0,804$; $p < 0,001$, so với công thức ước đoán dựa vào Creatinine HT ($r = 0,743$; $p < 0,001$).

Phân tích dữ liệu từ 13 nghiên cứu đa trung tâm, Lesley A. Inker và cộng sự cho thấy rằng, ước đoán MLCT bằng Cystatin C cho kết quả chính xác hơn Creatinine máu. Phối hợp Cystatin C với Creatinine máu cho kết quả chính xác hơn sử dụng Creatinine đơn thuần một mình [11].

Nghiên cứu khác của Frans J. Hoek et al (2003), Wieneke Marleen Michels et al (2010) cũng cho thấy kết quả tương tự [8], [20].

Một khía cạnh khác trong nghiên cứu của chúng tôi, có sự tương quan nghịch mức độ rất chặt chẽ giữa nồng độ Cystatin C HT với MLCT ước đoán ($r=-0,861$; $p < 0,001$) cũng như xạ hình thận ($r=-0,739$; $p < 0,001$), sự tương quan này chặt chẽ hơn so với nồng độ Creatinine HT.

Nghiên cứu khác của Michele Mussap và cộng sự (2002), nồng độ Cystatin C HT ở nhóm MLCT > 80 ml/phút là $0,73$ ($0,54-1,03$) mg/L; MLCT ≤ 80 ml/phút là $1,12$ ($0,78-2,66$) mg/L. Nồng độ Cystatin C HT tương quan nghịch mức độ rất chặt chẽ với MLCT theo xạ hình thận, $r=-0,84$. [14]

Valha Vasikova và cộng sự (2016) cũng cho thấy nồng độ Cystatin C $1,3 \pm 0,9$ mg/l cao hơn ở bệnh nhân ĐTĐ thể 2 so với nhóm bình thường $0,8 \pm 0,2$ mg/l, $p < 0,05$. Có mối tương quan nghịch giữa nồng độ Cystatin C với MLCT $r=-0,26$; $p < 0,05$ [19].

Một kết quả khác trong nghiên cứu của chúng tôi, tại điểm cắt $> 1,3$ mg/L, Cystatin C HT có giá trị trong chẩn đoán giảm MLCT (< 60 ml/phút) theo công thức CKD.EPI 2012 dựa vào Creatinine-Cystatin C HT với độ nhạy $100,0$ (95%CI: $91,3-100,0$), độ đặc hiệu $94,0$ (95%CI: $86,5-98,0$), diện tích dưới đường cong ROC: $0,989$. Tại điểm cắt $> 1,53$ mg/L, Cystatin C HT có giá trị trong chẩn đoán giảm MLCT (< 60 ml/phút) bằng xạ hình thận với độ nhạy $93,6$ (95%CI: $78,3-96,3$), độ đặc hiệu $97,4$ (95%CI: $88,0-98,2$), diện tích dưới đường cong ROC: $0,962$.

Độ nhạy và độ đặc hiệu của Cystatin C HT trong chẩn đoán giảm MLCT dựa vào công thức ước đoán, xạ hình thận đều cao hơn Creatinine HT.

Cũng trong nghiên cứu của Yun Kyung Jeon et al (2011), điểm cắt Cystatin C HT cho chẩn đoán giảm MLCT < 60 ml/phút/ $1,73m^2$ là $1,06$ mg/L với độ nhạy 81% , độ đặc hiệu $87,1\%$, diện tích dưới đường cong AUC là $0,906$ (95% CI, $0,865-0,947$). [21]

Nghiên cứu của Michele Mussap et al (2002), tại điểm cắt Cystatin C $0,93$ mg/L cho MLCT ≤ 80 ml/phút/ $1,73m^2$ có độ nhạy 81% , độ đặc hiệu 97% . [14]

Creatinine HT là dấu ấn sinh học truyền thống để đánh giá chức năng thận trong thực hành lâm sàng. Hơn 80% các phòng xét nghiệm ước đoán MLCT dựa vào độ thanh thải Creatinine máu. Tuy nhiên, MLCT ước đoán dựa vào Creatinine vẫn còn có một số giới hạn, chưa dự đoán chính xác mức lọc thật sự của cầu thận. Ước đoán MLCT (eGFR: estimated GFR) dựa vào Creatinin máu đôi khi có những sai biệt nhất định so với mức lọc thực của cầu thận. Sự sản xuất Creatinine bị ảnh hưởng nhiều bởi chế độ ăn, khối cơ. Creatinine thay đổi theo độ tuổi, chiều cao, giới tính và chủng tộc/sắc tộc và bị ảnh hưởng

bởi một số tình trạng bệnh lý kèm theo như: xơ gan, bệnh béo phì, người dinh dưỡng kém...Creatinine máu được lọc qua cầu thận ($90-95\%$) nhưng cũng được bài tiết bởi các tế bào ống thận ($5-10\%$). Vì vậy Creatinine máu không đại diện hoàn toàn cho mức lọc thực của cầu thận. [11]

Các nghiên cứu gần đây cho thấy Cystatin C nổi lên như là một dấu ấn sinh học nội sinh có thể thay thế Creatinine cho ước đoán MLCT. Ở bệnh nhân ĐTĐ thể 2, Cystatin C có thể dự đoán tổn thương thận sớm ngay cả khi albumin niệu chưa xuất hiện.

Zang và cộng sự cho thấy rằng Cystatin C có thể dự đoán giảm MLCT ở bệnh nhân ĐTĐ thể 2 với độ nhạy 90% , độ đặc hiệu 93% ($p=0,01$) cao hơn so với Creatinine (84% ; 89%). Một nghiên cứu khác cũng cho kết quả tương tự, độ nhạy, độ đặc hiệu của Cystatin C là $89\%-92\%$ cao hơn so với Creatinine $82\%-86\%$ ở bệnh nhân ĐTĐ thể 2, $p = 0,01$. [16]

Rao và cộng sự chỉ ra rằng nồng độ Cystatin C có thể dự đoán tổn thương thận ngay cả khi albumin niệu âm tính. Nghiên cứu của Yun Kyung Jeon et al (2011) trên 332 bệnh nhân ĐTĐ thể 2 cũng cho thấy nồng độ Cystatin C HT tăng cao có ý nghĩa ở những bệnh nhân ĐTĐ thể 2 với albumin niệu âm tính. [21]

Điều này cho thấy rằng đã có biểu hiện tổn thương thận sớm ngay cả giai đoạn Albumin niệu chưa xuất hiện. Các đánh giá thường quy cổ điển trong bệnh thận đái tháo đường là sự tăng bài xuất albumin niệu vi lượng, giảm độ thanh thải Creatinine, tăng Creatinine máu. Tuy vậy đã có nhiều báo cáo cho thấy rằng sự giảm chức năng thận không luôn song hành với sự tăng bài xuất Albumin niệu. Khoảng $20-30\%$ bệnh nhân ĐTĐT2 giảm MLCT, trong khi Albumin niệu bình thường.[21]

5. KẾT LUẬN

- Nồng độ Cystatin C HT tăng dần có ý nghĩa từ nhóm chứng không bị rối loạn glucose máu đến nhóm tiền ĐTĐ, ĐTĐT2, $p < 0,05$.

- Nồng độ Cystatin C HT ở nhóm tiền ĐTĐ tăng dần theo mức độ Albumin niệu, $p > 0,5$. Tương quan giữa nồng độ Cystatin C HT với MLCT, Albumin niệu.

- Có mối tương quan thuận giữa các công thức ước đoán MLCT dựa vào Cystatin C với MLCT xạ hình thận, cao hơn so với Creatinine HT.

- Có mối tương quan nghịch chặt chẽ giữa nồng độ Cystatin C HT và MLCT ước đoán bằng công thức CKD.EPI 2012 và xạ hình thận.

- Cystatin C HT có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong phát hiện giảm MLCT < 60 ml/phút/ $1,73m^2$ so với Creatinine huyết tương.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thị Lý và cs (2012), Nồng độ Cystatin C máu và chức năng thận ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2, TCNCYH Phụ trương 80 (3B)-2012, trang 17-23.
2. Trần Thái Thanh Tâm và cs (2014), So sánh các phương pháp đánh giá độ lọc cầu thận trên người hiến thận, Y Học TP. Hồ Chí Minh, tập 8, phụ bản của số 4, 2014, trang 189-196.
3. Phạm Quốc Toàn và cs (2015), Nồng độ Cystatin C huyết thanh, nước tiểu ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có tổn thương thận, Luận án tiến sĩ Y học, Bộ giáo dục đào tạo, Học viện quân Y.
4. American Diabetes Association (2017), Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2017 Jan; 40(Supplement 1): S11-S24
5. Boo Wee Teo et al (2014), Comparison of CKD.EPI Cystatin C and Creatinine glomerular filtration rate estimation equations in Asia Indians, International journal of Nephrology, Volume 2014, Article ID 746479.
6. Eun Hee Sim et al (2016), The Association of Serum Cystatin C with Glycosylated Hemoglobin in Korean Adults, Diabetes Metab J. 2016 Feb; 40(1): 62-69.
7. IDF (2015), IDF Diabetes Atlas Seventh Edition.
8. Frans J. Hoek et al (2003), Comparison between Cystatin C, plasma creatinine and Cockcroft Gault formula for estimation of glomerular filtration rate, *Nephrol dial transplant* 2003, 18: 2024-2031.
9. Fredrick Saron et al (2015), Clinical usefulness of creatinine and cystatin C-An update, *Ejpmr*, 2015, 2 (6), 102-107.
10. K. Sahakyan et al (2011), Serum Cystatin C and the Incidence of Type 2 Diabetes Mellitus, *Diabetologia*. 2011 June ; 54(6): 1335-1340.
11. Lesley A. Inker, M.D., Christopher H. Schmid, Ph.D., Hocine Tighiouart et al (2012). Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and Cystatin C. *N Engl J Med* 2012; 367:20-29.
12. Lu Wei et al (2014), Reference Intervals for Serum Cystatin C and Factors Influencing Cystatin C Levels Other than Renal Function in the Elderly, *PLoS One*. 2014; 9(1): e86066.
13. Martin Buysschaert, José Luís Medina, Michael Bergman et al (2014), Prediabetes and associated disorders, Volume 48, Issue 2, pp 371-393.
14. Michele Mussap et al (2002), Cystatin C is more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients, *Kidney International*, vol. 61, pp 1453-1461.
15. National Kidney Foundation (2012). KDIGO clinical practice guideline for evaluation and management of chronic kidney disease, www.kdigo.org.
16. N.A. Yarkova (2013), Cystatin C in diagnosis of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus, *CTM* 2013, vol 5, No. 4, 89-92.
17. Richard P. Donahue et al (2007), Elevated Cystatin C Concentration and Progression to Pre-Diabetes, *Diabetes Care* 2007 Jul; 30(7): 1724-1729.
18. Safak Akin et al (2017), Cystatin C Level in Pre-diabetic and Diabetic Patients, South. Clin. Ist. Euras. 2017;28(1):13-16.
19. Valha Vasikova et al. (2016), Cystatin C and renal function in patients with type 2 diabetes mellitus, *Endocrine Abstracts* 41 EP497.
20. Wieneke Marleen Michels et al (2010). Performance of the Cockcroft-Gault, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 June; 5(6): 1003-1009. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and New CKD-EPI Formulas in Relation to GFR, Age, and Body Size
21. Yun Kyung Jeon et al (2011), Cystatin C as an early biomarker of nephropathy in patients with type 2 diabetes, *J Korean Med Sci* 2011; 26: 258-263.