

*Originalni naučni rad*

## Značaj cistatina C kao faktora rizika za kardiovaskularne bolesti kod oboljelih od tipa 2 diabetes mellitus-a

Vlastimir Vlatković<sup>1</sup>, Ivona Risović<sup>2</sup>, Snježana Popović Pejičić<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

<sup>2</sup>Internacionalni dijaliza centar, Laktaši, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

### Kratak sadržaj

**Uvod.** Kardiovaskularne bolesti (KVB) su glavni uzrok smrti kod oboljelih od diabetes mellitus-a (DM). Danas se smatra da je tip 2 DM ekvivalent koronarne bolesti, te se preporučuje intenzivna kontrola svih faktora rizika za nastanak KVB kod oboljelih od DM. Cistatin C nije samo pouzdan parametar za procjenu jačine glomerulske filtracije (Glomerular Filtration Rate, GFR) nego može biti i koristan prediktor za utvrđivanje prisustva i predviđanje nastanka KVB. Cilj rada je bio da se procijeni bubrežna funkcija izračunavanjem GFR iz koncentracije cistatina C u serumu te da se ispita korelacija cistatina C i faktora rizika za KVB kod oboljelih od tipa 2 DM.

**Metode.** Kod 70 ispitanika, dobi od 40–70 godina, podijeljenih u dvije grupe: 40 oboljelih od tipa 2 DM i kontrolnu grupu od 30 zdravih ispitanika, procjenjivana je bubrežna funkcija određivanjem koncentracije cistatina C u serumu, te njegova korelacija sa faktorima rizika za KVB: dislipidemijom, hipertenzijom, pušenjem, prisustvom KVB u porodičnoj anamnezi i albuminurijom.

**Rezultati.** Analizom faktora rizika kod oboljelih od DM utvrđeno je da su vrijednosti HDL bile snižene kod bolesnika ženskog pola. Prosječne vrijednosti LDL i triglicerida bile su povišene, kao i albuminurija. Deset bolesnika sa DM bili su pušači, a kod 7 od ovih utvrđeno je prisustvo KVB u porodičnoj anamnezi. Vrijednosti cistatina C su pokazale statistički značajnu direktnu korelaciju sa vrijednostima albuminurije ( $r = 0,39$ ,  $p < 0,05$ ), sistolnim krvnim pritiskom ( $r = 0,33$ ,  $p < 0,05$ ) i vrijednostima triglicerida ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,05$ ), a statistički značajnu obrnutu korelaciju sa vrijednostima HDL holesterola ( $r = -0,40$ ,  $p < 0,05$ ). Kod oboljelih od DM uočena je smanjena bubrežna funkcija, što predstavlja dodatni faktor rizika za nastanak KVB.

**Zaključak.** U ovom istraživanju, cistatin C je pokazao značajnu korelaciju sa faktorima rizika za KVB kod oboljelih od tipa 2 DM.

**Ključne riječi:** Diabetes mellitus, cistatin C, kardiovaskularna bolest

Adresa autora:  
Prof. dr Vlastimir Vlatković  
Vrbaski put 16  
78000 Banja Luka  
wlastimir@hotmail.com

## Uvod

Kardiovaskularne bolesti (KVB) su kod oboljelih od diabetes mellitus-a (DM), bez obzira na tip DM, vrlo česte. Procjenjuje se da su morbiditet i mortalitet od KVB dva do pet puta veći kod oboljelih od DM nego kod osoba slične životne dobi bez DM [1, 2]. Danas se smatra da je tip 2 DM ekvivalent koronarne bolesti te se preporučuje intenzivna kontrola svih faktora rizika za nastanak KVB u oboljelih od DM [1]. U faktore rizika ubrajaju se: dislipidemija, hipertenzija, pušenje, prisustvo KVB u porodici i albuminurija. Sam DM se smatra "per se" nezavisnim faktorom rizika za KVB.

Brojne studije su pokazale da efikasna kontrola pojedinačnih faktora rizika za KVB može spriječiti ili usporiti njihov razvoj kod oboljelih od DM. Istovremena kontrola više faktora rizika donosi veću korist, zbog njihovog sinergističkog djelovanja [1, 2]. Oštećenje bubrežne funkcije kod bolesnika sa dijabetesom predstavlja nezavisan faktor rizika za nastanak KVB [3]. Stoga se preporučuje da se procjena bubrežne funkcije kod oboljelih od tipa 2 DM obavi odmah po postavljanju dijagnoze dijabetesa [4].

Cistatin C predstavlja relativno noviji parametar, koji se pokazao superiorniji u procjeni bubrežne funkcije u odnosu na druge parametre, kao što je serumski kreatinin ili klirens kreatinina. Cistatin C je niskomolekularni protein, koji se filtrira u glomerulima, reapsorbira se i metaboliše u proksimalnim tubulama i ne vraća se u cirkulaciju. Zbog ovih svojih osobina on predstavlja senzitivniji i pouzdan parametar za procjenu jačine glomerulske filtracije (Glomerular Filtration Rate, GFR) [5, 6]. Primjena cistatina C pokazala se pouzdanom u procjeni početnog oštećenja bubrežne funkcije kada su vrijednosti kreatinina još uvijek u okviru referentnih, odnosno u području „slijepog opsega“ kreatinina [5]. Primjenom različitih formula moguće je izračunati vrijednosti GFR iz serumskog cistatina C [6, 7]. Utvrđeno je da smanjenje GFR predstavlja nezavisan faktor rizika za buduće kardiovaskularne događaje i mortalitet, čak i u slučajevima kada postoji blagi pad GFR. Prospektivne kliničke studije su pokazale da bolesnici sa povišenim vrijednos-

tima cistatina C imaju veći rizik za oboljevanje od hronične bubrežne bolesti i KVB [8, 9]. Pokazano je da su povišene vrijednosti cistatina C bile povezane sa kardiovaskularnim faktorima rizika poput dobi, indeksom tjelesne mase, niskim vrijednostima holesterola velike gustine (HDL) i pušenjem. Ova povezanost bila je prisutna i kod osoba koje nisu imale oštećenu bubrežnu funkciju ili povišene vrijednosti albumina u urinu. Pored toga, prevalenca KVB, infarkta miokarda, angine pektoris i cerebrovaskularnog insulta se povećavala sa porastom vrijednosti cistatina C [8].

Cilj rada je bio da se kod oboljelih od tipa 2 DM procijeni bubrežna funkcija izračunavanjem GFR iz serumskog cistatina C primjenom matematičkih modela, te da se ispita povezanost koncentracije cistatina C u serumu i faktora rizika za KVB kod oboljelih od tipa 2 DM.

## Metode rada

**Ispitanici.** Studija presjeka u trajanju od 8 mjeseci obuhvatila je 70 ispitanika u dobi od 40–70 godina starosti, koji su bili podijeljeni u dvije grupe: prvu grupu od 40 ispitanika su činili oboljeli od tipa 2 DM, dok je drugu, kontrolnu grupu, činilo 30 zdravih ispitanika. Ispitivanje je sprovedeno uz poštovanje Helsinške deklaracije o medicinskim istraživanjima i principima dobre naučne prakse. Saglasnost za protokol istraživanja odobrio je Etički komitet Univerzitetskog Kliničkog centra Republike Srpske (UKCRS) u Banjoj Luci. Kontrolnu grupu su činili zdravi ispitanici odabrani metodom slučajnog uzorka, po redosljedu pojavljivanja. Ispitanici oboljeli od DM su bili hospitalizovani na Odjeljenju za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma UKCRS u Banjoj Luci. Zbog mogućeg uticaja na vrijednosti cistatina C u serumu iz ispitivanja su isključeni bolesnici sa akutnim komplikacijama dijabetesa, poremećajem funkcije štitaste žlijezde (hipotireoidizam i hipertireoidizam), malnutricijom, znacima zapaljenskog procesa, kao i oni koji su u terapiji imali kortikosteroide [6, 10, 11]. Oboljeli od DM nisu imali potvrđeno prisustvo KVB

(ishemijsku bolest srca, raniji infarkt miokarda ili cerebrovaskularni insult). Uzimanjem anamnestičkih podataka i uvidom u medicinsku dokumentaciju utvrđeni su dužina trajanja DM, prisustvo komorbiditeta i terapija koji su bolesnici koristili. Prosječno trajanje DM bilo je  $10,16 \pm 8,74$  godine. Za regulaciju glikemije 26 bolesnika koristilo je insulinsku terapiju, 12 bolesnika oralne antihiperlipidemije, a 2 bolesnika su imala kombinaciju oralne i insulinske terapije. Za regulaciju krvnog pritiska 30 ispitanika koristilo je antihipertenzivnu terapiju.

**Metode rada.** Biohemijske analize krvi i urina rađene su u Zavodu za laboratorijsku dijagnostiku UKCRS. Uzorci krvi i urina za laboratorijsku obradu uzimani su ujutru, natašte. Albumini u urinu određivani su turbidimetrijskom metodom, na aparatu Integra 400+, firme Roche. Cistatin C u serumu je određen imunoturbidimetrijskom metodom, na aparatu Cobas 6000, firme Roche. Uz pomoć elektronskog kalkulatora određivana je GFR na osnovu cistatina C prema CKD-EPI formuli:  $GFR (CKD-EPI) = 76,7 \times Cistatin C^{-1,19}$  [12]. Na aparatu AU 680, firme Olympus određivani su: kreatinin u serumu puferovanom kinetičkom Jaffeovom reakcijom bez deproteinizacije; glikemija enzimatskom metodom sa heksokinazom i glikozilirani hemoglobin (HbA1c%) testom inhibicije lateks aglutinacije; holesterol, LDL, HDL i trigliceridi

enzimatsko-kolorimetrijskim testom.

Sistolni i dijastolni krvni pritisak mjereni su aneroidnim sfingomanometrom firme Welch Allyn prije fizikalnog pregleda. Hipertenzija je definisana kao vrijednosti krvnog pritiska  $>140/90$  mmHg, prema smjernicama Američke Dijabetološke Asocijacije (ADA) iz 2017. godine [1]. Izračunavanje indeksa tjelesne mase (Body Mass Index, BMI) za procjenu i praćenje stanja uhranjenosti vršeno je prema Quetelet-ovoj formuli:  $BMI = \text{tjelesna težina u kg} / \text{tjelesna visina u m}^2$ .

**Statistička analiza.** U toku rada su primijenjene sljedeće statističke metode za obradu i analizu podataka: kao mjere centralne tendencije - aritmetička sredina i standardna devijacija. Za upoređivanje razlika između grupa korišćen je  $\chi^2$  test kontigencije, za utvrđivanje stepena povezanosti (korelacije) posmatranih obilježja korišćena je Pearson-ova parametarska korelacija. Prag značajnosti bila je vjerovatnoća 0,05. Za statističku analizu, tabelarne i grafičke prikaze rezultata korišćeni su MS Office Word 2007 i MS Office Excel 2007.

## Rezultati

U tabeli 1 su prikazani osnovni demografski, klinički i laboratorijski podaci o ispitanicima. Prosječne vrijednosti glikemije natašte i HbA1c

**Tabela 1.** Demografski, klinički i laboratorijski podaci o ispitanicima

Parametar	Oboljeli od DM	Kontrolna grupa	Statistička značajnost
Dob, godine	$60,18 \pm 9,07$	$58,03 \pm 6,23$	nz
TA sistolni, mmHg	$133,3 \pm 19,3$	$132,17 \pm 15,41$	nz
TA dijastolni, mmHg	$84,5 \pm 6,5$	$78,0 \pm 6,36$	nz
BMI, kg/m <sup>2</sup>	$27,06 \pm 3,8$	$23,36 \pm 8,51$	$p < 0,05$
Glikemija, mmol/l	$10,49 \pm 4,16$	$5,26 \pm 0,53$	$p < 0,001$
Cistatin C, mg/l	$1,17 \pm 0,7$	$0,71 \pm 0,77$	$p < 0,001$
JGF, ml/min/1,73m <sup>2</sup>	$73,48 \pm 24,34$	$95,96 \pm 5,15$	$p < 0,05$
Albuminurija, mg/24 sata	$0,33 \pm 0,06$	$0,12 \pm 0,06$	$p < 0,05$
Holesterol ukupni, mmol/l	$5,41 \pm 1,34$	$4,96 \pm 1,12$	nz
HDL, mmol/l	$1,15 \pm 0,14$	$1,21 \pm 0,29$	nz
LDL, mmol/l	$3,34 \pm 1,09$	$2,78 \pm 1,15$	nz
Trigliceridi, mmol/l	$2,26 \pm 1,22$	$2,11 \pm 1,09$	nz

Rezultati su prikazani kao aritmetička sredina  $\pm$  standardna devijacija.

BMI- Body Mass Index (indeks tjelesne mase), TA - krvni pritisak, HbA1c - hemoglobin A1c, JGF - jačina glomerulske filtracije, HDL - lipoproteini velike gustine, LDL - lipoproteini male gustine, nz - nije značajno

su bile iznad preporučenih kod oboljelih od DM. Oboljeli od DM imali su statistički značajno povišene vrijednosti albuminurije ( $p < 0,05$ ). Srednje vrijednosti koncentracije cistatina C u serumu bile su statistički visoko značajno više kod oboljelih od DM u poređenju sa kontrolnom grupom ( $p < 0,001$ ). Vrijednosti GFR ukazivale su na smanjene vrijednosti GFR kod oboljelih od DM. Srednje vrijednosti HDL holesterola su bile u okviru preporučenih kod oboljelih od DM muškog pola ( $1,24 \pm 0,34$  mmol/l), a snižene kod ispitanika ženskog pola ( $1,16 \pm 0,24$  mmol/l) dok su vrijednosti LDL holesterola bile povišene kod svih ispitanika oboljelih od DM (kod muškaraca  $3,12 \pm 0,98$  i žena  $3,44 \pm 1,17$  mmol/l). Srednje vrijednosti triglicerida su bile povišene kod svih ispitanika oboljelih od DM, kod muškaraca  $2,05 \pm 1,03$  i kod žena  $2,58 \pm 1,49$  mmol/l. Deset oboljelih od DM bili su pušači, a kod 7 ispitanika iz ove grupe utvrđeno je prisustvo KVB u porodičnoj anamnezi. Kod oboljelih od DM prosječne vrijednosti cistatina C su bile povišene kako kod pušača ( $1,21 \pm 0,81$  mg/l), tako i kod nepušača ( $1,15 \pm 0,79$  mg/l). U odnosu na porodičnu anamnezu o postojanju KVB, prosječne vrijednosti cistatina C su bile u okviru referentnih vrijednosti ( $1,07 \pm 0,65$  mg/l)

kod oboljelih sa pozitivnom anamnezom na KVB, dok su kod oboljelih sa negativnom porodičnom anamnezom prosječne vrijednosti cistatina C bile povišene ( $1,24 \pm 0,95$  mg/l).

U tabeli 2 prikazane su vrijednosti biohemijских parametara u zavisnosti od kvartilnih vrijednosti cistatina C. Oboljeli sa povišenim (ili najvišim) vrijednostima cistatina C imali

**Tabela 3.** Korelacija između koncentracije cistatina C u serumu kod oboljelih od tipa 2 diabetes mellitus-a ( $n=40$ ) i biohemijских parametara i faktora rizika za kardiovaskularne bolesti

	R	p
Glikemija, mmol/l	0,15	nz
HbA1c%	0,03	nz
BMI, kg/m <sup>2</sup>	0,008	nz
Sistolni TA, mmHg	0,34	0,05
Dijastolni TA, mmHg	0,1	nz
Albuminurija, mg/24h	0,39	0,05
Ukupni holesterol, mmol/l	0,09	nz
HDL holesterol, mmol/l	-0,40	0,05
LDL holesterol, mmol/l	0,1	nz
Trigliceridi, mmol/l	0,42	0,05

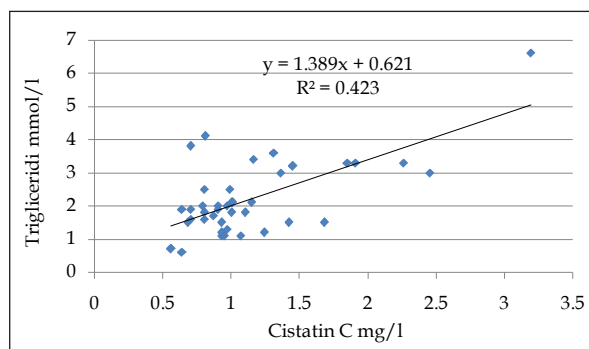
BMI- Body Mass Index (indeks tjelesne mase), TA- krvni pritisak, HbA1c-hemoglobin A1c, HDL- lipoproteini velike gustine, LDL-lipoproteini velike gustine, R-koeficijent korelacije, p-statistička značajnost, nz-nije značajno

**Tabela 2.** Demografski, klinički i laboratorijski podaci oboljelih od tipa 2 diabetes mellitus-a u zavisnosti od vrijednosti cistatina C

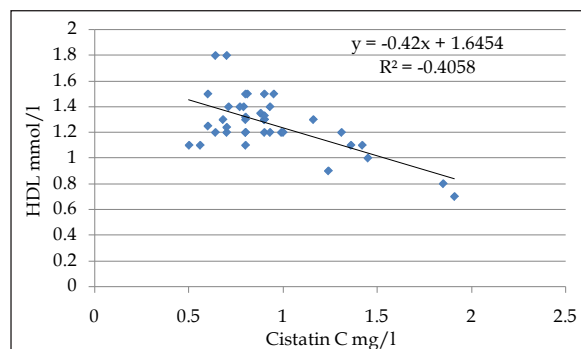
Parametar	Kvartil 1 ( $< 0,89$ mg/l)	Kvartil 2 ( $0,89-0,99$ mg/l)	Kvartil 3 ( $1-1,09$ mg/l)	Kvartil 4 ( $> 1,09$ mg/l)	Statistička značajnost
Broj ispitanika	4	6	10	20	
Dob, godine	$59,23 \pm 8,51$	$59,88 \pm 9,01$	$61,15 \pm 7,3$	$60,11 \pm 6,23$	nz
TA sistolni, mmHg	$130,1 \pm 20,5$	$135,2 \pm 18,7$	$134,6 \pm 19,1$	$133,01 \pm 15,6$	nz
TA dijastolni, mmHg	$82,7 \pm 8,3$	$83,45 \pm 4,1$	$84,5 \pm 6,11$	$86,4 \pm 6,36$	$p < 0,05$
BMI, kg/m <sup>2</sup>	$26,66 \pm 2,1$	$27,15 \pm 3,5$	$27,2 \pm 2,5$	$27,6 \pm 3,5$	nz
Glikemija, mmol/l	$9,58 \pm 4,15$	$10,02 \pm 5,6$	$10,2 \pm 5,1$	$10,8 \pm 3,5$	nz
HbA1c	$7,3 \pm 2,1$	$7,7 \pm 1,5$	$7,8 \pm 0,6$	$7,85 \pm 1,15$	nz
Cistatin C, mg/l	$0,81 \pm 0,05$	$0,95 \pm 0,03$	$1,05 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,77$	$p < 0,001$
JGF, ml/min/1,73m <sup>2</sup>	$76,1 \pm 27,3$	$74,2 \pm 21,5$	$73,64 \pm 22,6$	$71,2 \pm 20,5$	$p < 0,05$
Albuminurija, mg/24h	$0,28 \pm 0,01$	$0,30 \pm 0,03$	$0,33 \pm 0,04$	$0,37 \pm 0,06$	$p < 0,05$
Holesterol ukupni, mmol/l	$5,39 \pm 1,14$	$5,4 \pm 0,9$	$5,43 \pm 1,1$	$5,43 \pm 0,7$	nz
HDL, mmol/l	$1,16 \pm 0,1$	$1,16 \pm 0,21$	$1,15 \pm 0,18$	$1,15 \pm 0,22$	nz
LDL, mmol/l	$3,32 \pm 1,15$	$3,33 \pm 0,9$	$3,35 \pm 1,2$	$3,34 \pm 0,87$	nz
Trigliceridi, mmol/l	$2,24 \pm 1,14$	$2,23 \pm 0,8$	$2,3 \pm 1,1$	$2,3 \pm 1,19$	nz

BMI- Body Mass Index (indeks tjelesne mase), TA- krvni pritisak, HbA1c-hemoglobin A1c, JGF- jačina glomerulske filtracije, HDL- lipoproteini velike gustine, LDL - lipoproteini male gustine, nz - nije značajno





**Grafikon 1.** Korelacija između koncentracije cistatina C i triglicerida u serumu kod oboljelih od tipa 2 diabetes mellitus-a



**Grafikon 2.** Korelacija između koncentracije cistatina C i HDL holesterola u serumu kod oboljelih od tipa 2 diabetes mellitus-a

su najviše vrijednosti glikemije, HgA1c, albuminurije i lipidnih frakcija. Ispitivana po vezanost cistatina C i faktora rizika pokazala je sljedeće rezultate: vrijednosti cistatina C su kod oboljelih od DM bile u statistički značajnoj direktnoj korelaciji sa vrijednostima albuminurije ( $r = 0,39$ ,  $p < 0,05$ ), sistolnim krvnim pritiskom ( $r = 0,34$ ,  $p < 0,05$ ), te sa vrijednostima triglicerida ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,05$ ) (Grafikon 1). Statistički značajnu obrnutu korelaciju cistatin C je pokazao sa vrijednostima HDL holesterola ( $-0,40$ ,  $p < 0,05$ ) (Grafikon 2).

U tabeli 3 su prikazani rezultati testa korelacije između koncentracije cistatina C u serumu oboljelih od tipa 2 DM sa biokemijskim parametrima i faktorima rizika za KVB. Statistički značajna povezanost utvrđena je između cistatina C i sistolnog krvnog pritiska, albuminurije, HDL holesterola i triglicerida.

## Diskusija

Cistatin C se osim svoje osnovne primjene u procjeni bubrežne funkcije, pokazao kao parametar koji je povezan sa faktorima rizika za nastanak KVB, kao i za utvrđivanje prisustva same KVB [8, 9]. Kod oboljelih od tipa 2 DM cistatin C je, neovisno od stanja bubrežne funkcije, bio povezan i sa inflamacijom i insulinskom rezistencijom, čime bi se mogla objasniti njegova veza sa nastankom KVB u tipu 2 DM [13].

Cepeda i saradnici [14] su ispitivali vrijednosti cistatina C i njegovu povezanost sa faktorima rizika za KVB i sa samom KVB u opštoj

populaciji. Zaključili su da su povišene vrijednosti cistatina C bile udružene sa faktorima rizika za KVB, kao što su DM, hipertenzija i hronične bubrežne bolesti, kao i sa samom koronarnom bolesti i srčanom insuficijencijom. U njihovom istraživanju, cistatin C je pokazao direktnu korelaciju sa vrijednostima sistolnog krvnog pritiska, HgA1c, trigliceridima, homocisteinom, C reaktivnim proteinom i albuminurijom.

Sukla Das i saradnici [15] su u istraživanju kod oboljelih od DM tipa 2 utvrdili povezanost povišenih vrijednosti cistatina C i koronarne bolesti, ukazujući da bi vrijednosti cistatina C mogle biti jedan od faktora rizika za nastanak koronarne arterijske bolesti. U istraživanjima ovih autora vrijednosti cistatina C su pokazale pozitivnu korelaciju sa LDL holesterolom, a negativnu sa HDL holesterolom slično rezultatima koje su dobijene u ovoj studiji.

Procjenom bubrežne funkcije određivanjem GFR, primjenom matematičkih modela uz korišćenje vrijednosti cistatina C, kod naših ispitanika je uočeno da je smanjena globalna bubrežna funkcija kod oboljelih od DM, što predstavlja nezavisan faktor rizika za KVB [16–18].

Salgado i saradnici [19] su u studiji kod 199 oboljelih od primarne hipertenzije pokazali statistički značajnu korelaciju između cistatina C i sistolnog krvnog pritiska i albuminuriji. U našem istraživanju vrijednosti krvnog pritiska su bile u okviru preporučenih, što bi se moglo objasniti primjenom adekvatne i efikasne antihipertenzivne terapije. Takođe je utvrđena značajna direktna korelacija između vrijed-

nosti sistolnog krvnog pritiska i cistatina C, što je u saglasnosti sa nalazima ovih i drugih autora [14, 19].

Poremećaj metabolizma lipida je čest kod oboljelih od DM. Istraživanja su pokazala da smanjenje LDL holesterola i triglicerida, te povećanje HDL holesterola kod oboljelih od tipa 2 DM dovodi do smanjenja makrovaskularnih komplikacija [17]. U ovom istraživanju, kod oboljelih od DM bila je prisutna dislipidemija, dok su vrijednosti cistatina C bile u statistički značajnoj pozitivnoj korelaciji sa vrijednostima triglicerida, a u negativnoj korelaciji sa HDL holesterolom, što su utvrdili i drugi autori u svojim istraživanjima [14, 15].

Oboljeli od DM koji su pušači imaju veći rizik za KVB, mikrovaskularne komplikacije i prijevremenu smrt [17]. U ovom istraživanju kod oboljelih od DM koji su bili pušači vrijednost cistatina C su bile povišene. Parikh i saradnici [20] su ispitivali vezu između cistatina C i konvencionalnih faktora rizika za KVB. Njihovi rezultati su pokazali da su povišene vrijednosti cistatina C bile nezavisno povezane sa faktorima rizika za KVB poput dobi, ženskog pola, BMI, sniženih vrijednosti HDL holesterola i pušenja, čak i kod ispitanika koji nisu imali hroničnu burežnu bolest ili albuminuriju. I drugi autori su takođe utvrdili višu prevalencu faktora rizika za KVB, poput pušenja i niskih vrijednosti HDL holesterola kod ispitanika sa povišenim vrijednostima cistatina C, a koji nisu imali hroničnu burežnu bolest [21].

Kod 7 ispitanika sa DM u ovoj studiji utvrđeno je prisustvo KVB u porodičnoj anamnezi, ali su vrijednosti cistatina C kod ovih ispitanika bile u okviru referentnih vrijednosti, a mali broj ispitanika onemogućava donošenje valjanog zaključka na osnovu ovakvog nalaza. Nalaz povišenih vrijednosti cistatina C kod ispitanika koji su imali negativnu porodičnu anamnezu za KVB bio je posljedica njihove oslabljene burežne funkcije. Činjenica je da su u ovoj studiji bili odabrani ispitanici bez KVB, što upućuje na značaj primjene preventivnih mjera i potrebe za neprekidnim praćenjem i procjenom faktora rizika za KVB kod

oboljelih od DM.

Senghor i saradnici [22] su ispitivali povezanost cistatina C i faktora rizika za KVB kod 320 ispitanika oboljelih od tipa 2 DM, koji su bili podijeljeni u dvije grupe, u zavisnosti od kvaliteta glikoregulacije, a prema vrijednostima HbA1c. Ispitanci koji su imali lošiju glikoregulaciju, odnosno više vrijednosti HbA1c, imali su i značajno više vrijednosti cistatina C u odnosu na ispitanike sa zadovoljavajućom regulacijom glikemije. Cistatin C je pokazao pozitivnu povezanost sa HbA1c, visoko osjetljivim C reaktivnim proteinom, LDL holesterolom i non-HDL holesterolom. Oni su zaključili da se cistatin C može koristiti, osim kao parametar za procjenu burežne funkcije, i kao parametar za procjenu dijabetesne dislipidemije i kardiovaskularnog rizika kod oboljelih od DM tipa 2 sa slabom regulacijom glikemije [22]. Slične rezultate, koji potvrđuju povezanost cistatina C i faktora rizika za nastanak KVB kod oboljelih od DM pokazali su i drugi autori u svojim istraživanjima [8, 22–25].

Posmatrano prema kvartilnim vrijednostima cistatina C pokazano je da su ispitanici sa povišenim vrijednostima cistatina C imali najlošiju glikoregulaciju, dislipidemiju te perzistentnu albuminuriju. Drugi autori su u svojim radovima pokazali da su više vrijednosti cistatina C bile povezane sa starijom životnom dobi, povišenim vrijednostima krvnog pritiska, triglicerida i sniženim vrijednostima HDL [14, 24].

## Zaključak

Određivanjem faktora rizika za nastanak KVB kod oboljelih od DM moguće je uticati na prevenciju ili usporiti nastanak ovih bolesti. Ova studija je pokazala da postoji značajna povezanost između vrijednosti cistatina C i faktora rizika za razvoj KVB kod oboljelih od DM, kao što su vrijednosti sistolnog krvnog pritiska, lipidne frakcije i albuminurija, što je u saglasnosti sa rezultatima drugih autora.

Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.  
The authors declare no conflicts of interest.

## Literatura

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2017. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl 1):S82-8.
2. Candido R, Srivastava P, Cooper ME, Burell LM. Diabetes mellitus: a cardiovascular disease. *Curr Opin Investig Drugs* 2003;4(9):1088-94.
3. Sarmad S, Hernandez GT. The link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *J Nephrol* 2014;3(3):99-104.
4. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2016. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl 1):S72-S81.
5. Shilpasree A S, Prakash S, Itagappa M. Cystatin C: a better indicator than creatinine to assess the renal functions. *Int J Clin Pharmacol Res* 2013;3(1):372-7.
6. Westhuyzen J. Cystatin C: A promising marker and predictor of impaired renal function. *Ann Clin Lab Sci* 2006;36(4):387-94.
7. Beauvieux MC, Le Moigne F, Lasseur C, Raffaitin C, Perlemoine C, Barthe N, et al. New predictive equations improve monitoring of kidney function in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(8):1988-14.
8. Taglieri N, Koenig W, Kaski JC. Cystatin C and cardiovascular risk. *Clin Chem* 2009;55:1932-43.
9. Wagner C. Cystatin C, renal function and cardiovascular risk. *J Med Biochem* 2008;27(4):426-31.
10. Bokenkamp A, Van Wil A.E, Lentze MJ, Stoffel-Wagner B. Effect of corticosteroid therapy on serum cystatin C and  $\beta$ 2-Microglobulin concentrations. *Clin Chem* 2002;48:1123-6.
11. Fricker M, Wiesli P, Brandle M, Schwegler B, Schmid C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int* 2003;63:1944-7.
12. Calculator For Health Care Professionals.[database on the Internet]. New York: National Kidney Foundation; [http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr\\_calculator.cfm](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm) Accessed March 20, 2017
13. Bashier AM, Fadlallah AAS, Alhashemi N, Thadani PM, Abdelgadir E, Rashid F. Cystatin C and its role in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Advan Endocrinol* 2015;2015:1-8.
14. Cepeda J, Tranche-Iparraguirre S, Marín-Iranzo R, Fernández-Rodríguez E, Riesgo-García A, García-Casas J, et al. Cystatin C and cardiovascular risk in the general population. *Rev Esp Cardiol* 2010;63(4):415-22.
15. Sukla Das B, Premchandra SY, Tilakeswari L, Joshita L, Romola Th, Shaini L, et al. Evaluation of cystatin C as a predictor of coronary artery disease in type 2 diabetes. *IOSR-JDMS* 2013;11(1):53-60.
16. Kimi HE, Yui HJ, Leei SA, Kimi EY, Kimi WG, Leei SH, et al. Lack of association between serum cystatin C levels and coronary artery disease in diabetic patients. *Korean J Diabetes* 2010;34(2):95-100.
17. Matheus AS, Tannus LR, Cobas RA, Palma CC, Negrato CA, Gomes MB. Impact of diabetes on cardiovascular disease: An Update. *Int J Hypertens* 2013;2013:653789.
18. Lee SH, Lee KW, Kim ES, Park YR, Kim HS, Park SA, et al. Cystatin C is a valuable marker for predicting future cardiovascular disease in type 2 diabetic patients. *Korean Diabetes J* 2008;32:488-97.
19. Salgadoa JS, Françaç AK, Cabralb NA, Lagesa J, Ribeiroc VS, Santosc AM, et al. Cystatin C, kidney function, and cardiovascular risk factors in primary hypertension. *Rev Assoc Med Bras* 2013;59(1):21-7.
20. Parikh NI, Hwang SJ, Yang Q, Larson MG, Guo CY, Robins SJ, et al. Clinical correlates and heritability of cystatin C (from the Framingham Offspring Study). *Am J Cardiol* 2008;102:1194-8.
21. Muntner P, Mann D, Winston J, Bansilal S, Farkouh ME. Serum cystatin C and increased coronary heart disease prevalence in US adults without chronic kidney disease. *Am J Cardiol* 2008;102:54-7.
22. Senghor A, William E, Jeevanathan, Naveen, Shyam. Correlation of cystatin C and cardiovascular risk markers in uncontrolled type 2 dm. *IJPCR* 2013;5(2):79-82.
23. Lee M, Saver JL, Huang WH, Chow J, Chang KH, Obviagele B. Impact of elevated cystatin C level on cardiovascular disease risk in predominantly high cardiovascular risk populations. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:675-83.
24. Oh JY. Serum cystatin C as a biomarker for predicting coronary artery disease in diabetes. *Korean Diabetes J* 2010;34(2):84-5.
25. Schöttker B, Herder C, Müller H, Brenner H, Rothenbacher D. Clinical utility of creatinine-and cystatin C-based definition of renal function for risk prediction of primary cardiovascular events in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2012;35(4):879-86.

## Significance of cystatin C as risk factor for cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus

Vlastimir Vlatković<sup>1</sup>, Ivona Risović<sup>2</sup>, Snježana Popović Pejičić<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University Clinical Center of the Republic of Srpska, Banja Luka, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

<sup>2</sup>International Dialysis Center, Laktaši, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

**Introduction.** Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of death in patients with diabetes mellitus (DM). Nowadays, it is considered that type 2 DM is equivalent to CVD, so the intensive control of all risk factors for CVD in patients with DM is recommended. In addition to being a sensitive and reliable marker for evaluation of glomerular filtration rate (GFR), research suggests that cystatin C may be a useful predictor for the detection and prediction of CVD. The aim of the study was to assess renal function using the mathematical model for calculation of GFR from serum cystatin C, as well as to investigate the correlation between serum cystatin C and the risk factors for CVD in patients with type 2 DM.

**Methods.** In 70 patients, aged 40-70 years and divided into two groups - 40 patients suffering from type 2 DM, and the control group composed of 30 healthy volunteers, the renal function was assessed using serum cystatin C. The correlation between serum cystatin C and risk factors for CVD - dyslipidemia, hypertension, smoking, albuminuria, and a family history of CVD - was examined.

**Results.** The analysis of risk factors for CVD in patients with DM showed that females had lower serum HDL cholesterol levels than males. The mean serum levels of LDL and triglycerides as well as albuminuria were elevated in DM patients. Ten patients with DM were smokers, while positive family history of CVD was found in 7 patients. In patients with type 2 DM, cystatin C values showed a statistically significant direct correlation with albuminuria ( $r = 0.39$ ,  $p < 0.05$ ), systolic blood pressure ( $r = 0.33$ ,  $p < 0.05$ ), serum triglycerides ( $r = 0.42$ ,  $p < 0.05$ ), and statistically significant inverse correlation with serum HDL cholesterol level ( $r = -0.40$ ,  $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** The study showed a significant correlation between the values of cystatin C and risk factors of CVD in patients with type 2 DM.

**Keywords:** Diabetes mellitus, cystatin C, cardiovascular disease