

УЛОГАТА НА NGAL, CYSTATIN C И β 2-MICROGLOBULIN КАКО РАНИ МАРКЕРИ ЗА ДИЈАБЕТИЧНА НЕФРОПАТИЈА КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ДИЈАГНОСТИЦИРАН ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС ТИП 2: РЕВИЈАЛЕН ТРУД

Argjent Muca¹, Gazmend Amzai², Besarta Jonuzi Ibrahim³, Muhamed Ibraimi⁴, Tatjana Milenkovic¹

¹University Clinic for Endocrinology, Diabetes and metabolic diseases, Medical Faculty, University “Sts. Cyril and Methodius”, Skopje, Republic of North Macedonia

²University Clinic for Hematology, Medical Faculty, University “Sts. Cyril and Methodius”, Skopje, Republic of North Macedonia

³General Hospital ‘Ferid Murad’, Gostivar, Republic of North Macedonia

⁴Institut for Transfusion Medicine, Skopje, Republic of North Macedonia

Corresponding author: Argjent Muca, MD, University clinic for endocrinology, diabetes and metabolic diseases, Medical Faculty, University “Sts. Cyril and Methodius”, Mother Teresa, No 17, 1000, Skopje, Republic of North Macedonia, e-mail: argjent_muca85@hotmail.com ; phone: +38970883305

Medicus 2020, Vol. 25 (2): 242-245

АПСТРАКТ

Дијабетичната нефропатија (ДН) е прогресивно бубрежно оштетување кое се карактеризира со нарушување на бубрежната архитектура и функција, и е една од водечките причини за трајно бубрежно оштетување. Во секојдневната пракса во Р. Северна Македонија за детекција на ДН се користат серумскиот креатинин, микроалбуминурија и гломеруларна филтрациона рата. Меѓутоа овие стандардни тестови не овозможуваат секогаш детекција на почетни оштетувања кај ДН. Има многу студии каде што се испитуваат различни маркери кои би откриле бубрежно оштетување пред да се покачат стандардните маркери за детекција на ДН. Меѓу тие маркери се и NGAL, Cystatin C и β 2-microglobulin. NGAL, Cystatin C и β 2-microglobulin, биомаркери на бубрежно оштетување, се во корелација со пад на бубрежната функција кај пациенти со ДМ тип2, што укажува на тоа дека тие може да се користат како дополнителни тестови на постоечките (креатинин и микроалбуминурија) со цел да се демаскира раната бубрежна дисфункција.

Клучни зборови: дијабетична нефропатија, NGAL, Cystatin C, β 2-microglobulin, дијабетес тип 2

ВОВЕД

Дијабетес мелитус (ДМ) представува хронично метаболичко нарушување, која се карактеризира со хронична хипергликемија настаната поради наследен и / или стекнат недостаток во производството на инсулин од панкреасот, или од неефективноста на произведениот инсулин [1, 2]. Дијабетесот настанува поради интеракција на различни фактори, пред се генетски фактори, начинот на живот и фактори на надворешната средина.

Дијабетесот зазема пандемски размери и претставува

еден од поголемите здравствени проблеми во 21 век. Според ИДФ (Интернационалната федерација за дијабетес) вкупниот број на лица со дијабетес во светот заклучно 2019 година изнесува 463 милиони, а се очекува ова бројка во 2045 година да биде 700 милиони [3].

Најчести типови на дијабетес се: дијабетес мелитус тип 1, тип 2 и гестациски дијабетес. Дијабетес тип 2 е почест и опфаќа околу 90-95% од сите видови на дијабетес, како глобално така и кај нас [1, 2, 4].

ДМ предизвикува акутни и хронични микро- и макро-

васкуларни компликации [5-7].

Во акутните компликации спаѓаат хипогликемија, дијабетична кетоацидоза и хиперосмоларна состојба [5]. Додека во хроничните микроваскуларни компликации спаѓаат: дијабетична ретинопатија, нефропатија и невропатија [6, 7].

Дали, и кога ќе се појават хроничните микроваскуларни компликации зависат од многу фактори, меѓу кои:

Времетраење на дијабетот

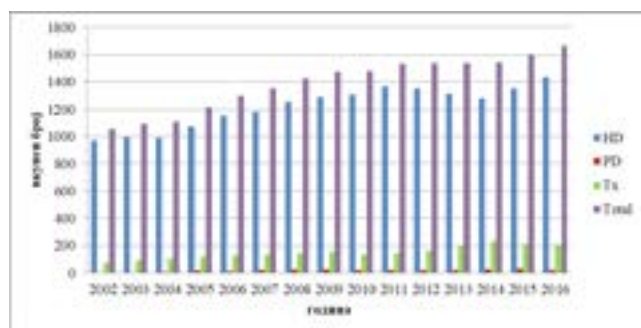
Диетата и физичката активност

Соодветната терапија

Контрола на гликемијата-вредностите на HbA1c, вредностите на гликемија на гладно и постпрандијалните гликемии

Дијабетичната нефропатија (ДН) е прогресивно бубрежно оштетување кое се карактеризира со нарушување на бубрежната архитектура и функција, и е една од водечките причини за трајно бубрежно оштетување [8, 9, 10]. Како резултат на тоа тие пациенти имаат потреба од ренална заместителна терапија (РЗТ)-хемодијализа (ХД) најчесто. Во последните години континуирано се зголемува бројот на болни со РЗТ, како во светот така и во Р. Северна Македонија. Така во 2002 година вкупниот број на болни со РЗТ е 1056 од кои 92% се на ХД, додека во 2016 година бројот на болни со РЗТ е 1665 од кои 86% се на ХД (табела 1) [11].

Табела. 1 Број на пациенти со потреба од ренална заместителна терапија-РЗТ во Р.Македонија за период од 2002 до 2016 година



*податоци од годишните регистри на ERA-EDTA,*интерни податоци за 2012-2013 година, *HD -хемодијализа,*PD -перитонеална дијализа, *Tx (трансплантација), *Total- Вкупно

Патофизиолошките промени кај ДН кои водат до намалување на реналната функција се поврзани

со клеточни и екстрацелуларни нарушувања во гломеруларните и тубуло-интерстицијалните структури [10, 12, 13]. Гломеруларната и тубуларно-интерстицијалната повреда на бубрезите игра улога во патогенезата на ДН [13]. Пациентите со ДН имаат висок морталитет, кој пред се се должи на кардиоваскуларните компликации.

Во секојдневната пракса во Р. Северна Македонија за детекција на ДН се користат серумски креатинин, албуминурија и калкулирање на гломеруларната филтрациона рата.

Микроалбуминуријата генерално се сметало за најран маркер за развој на дијабетична нефропатија, и често е поврзана со утврдено значително гломеруларно оштетување [14]. Сепак, неодамнешните студии покажаа дека МА не секогаш ги одразува присутните оштетувања на бубрезите. Покрај тоа, неколку линии на докази сугерираат дека раното оштетување на гломеруларните и тубуларните структури може да биде присутно кај нормоалбуминурични субјекти [13,15,16].

Неопходно е да се идентификуваат маркери кои ќе детектираат рано тубуларно оштетување независно од развојот на албуминурија кај пациенти со рана ДН и прогресија, бидејќи може да игра значајна улога во управувањето со случаи на ренална инсуфициенција кои се нормоалбуминурични [13, 15-17].

Се смета дека новите биомаркери како што се: NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin), Cystatin C и β 2-microglobulin се посензитивни во однос на потребата од рана детекција на ДН.

NGAL- кој е познат и како lipocalin2, е составен од 178 аминокиселини, е 25 kDa протеин, за прв пат прочистен и идентификуван во 1993 година од Кјелдсен и сор, се чини дека е ветувачки биомаркер [13,17]. Главно се произведува во бубрежни тубули како одговор на структурна повреда на бубрезите, но исто така, во помал степен, во белите дробови, душникот, желудникот и дебелото црево, додека се излачува во урината [18, 19]. NGAL вредностите може да бидат под влијание на бубрежни заболувања, хипертензија, воспалителни состојби, хипоксија и малигнитети [18]. NGAL како бубрежен биомаркер за прв пат е опишан во 2003 година, преку предизвикување на експериментална бубрежна исхемија кај глушец [20].

За разлика од конвенционалните серумски маркери, како што е креатинин, NGAL се смета за маркер на бубрежно структурно оштетување, чии вредности во

плазмата и урината се зголемуваат како резултат на тубуларно бубрежно оштетување, и неговите вредности се покачуваат пред да се открие бубрежно оштетување со другите методи [18, 19, 21]. Освен кај акутно и хронично бубрежно оштетување, овој биомаркер има значење и во прогресијата на бубрежното оштетување.

Cystatin C е мал протеин кој се филтрира од телото преку гломерулите, кој има висока корелација со степенот на гломеруларна филтрациона рата (ГФР) [22]. Не е под влијание на воспалителни состојби, мускулна маса, пол, состав на тело и возраст (по возраст од 12 месеци) [23]. Супериорноста на CysC во однос на другите маркери на опаѓање на бубрежната функција лежи во неговата способност да остане неповрзан со протеините и слободно да се филтрира низ гломерулите. Кај здрави субјекти, CysC е скоро слободно филтриран од гломерулите и скоро целосно се реапсорбира во проксималните тубули, како и другите протеини со ниска молекуларна тежина, без или само со делумна тубуларна секреција.

При бубрежно оштетување, со намалување на ГФР, вредностите на овој биомаркер се покачуваат. Во повеќе студии е докажано кога ГФР и вредностите на креатинин се сеуште во граници на нормалата, Cystatin-C се покачува кога имаме почетно бубрежно оштетување [24, 25].

Високи вредности на CysC кај пациенти со дијагностициран дијабетес мелитус го покачуваат ризикот за кардиоваскуларен морбидитет и прогресија на атеросклерозата [26, 27].

β 2-microglobulin Бета 2- (β 2-m) е 11-kDa протеин препознаен како компонента на лесниот ланец на молекулата МНС-I. Се произведува од страна на нуклеарни клеточни мембрани и може да се детектира во серумските и другите телесни течности. [28] Вредностите на β 2-m се покачен кај различни нарушувања и има прогностичка вредност кај лимфопрлиферативните нарушувања како што се мултипниот миелом и акутната лимфоцитна леукемија. Освен кај овие болести вредностите на β 2-m се покачуваат и кај оштетувања на бубрежната функција [29].

Направени се повеќе студии, меѓу кои и кај пациенти со дијагностициран дијабетес мелитус, во кои е докажано дека вредностите на β 2-m се покачени кога имаме дијабетична нефропатија [28, 29]. Вредностите на овој биомаркер растеле пропорционално со бубрежното

оштетување. Резултатите од некои студии покажале дека вредностите на овој биомаркер биле покачени кога сеуште вредностите на микроалбуминурија биле нормални, а после тоа со бубрежна биопсија било потврдено дека имало инципиентно бубрежно оштетување [28, 29].

Заклучок Дијагностицирањето на ДН (дијабетичната нефропатија) во почетниот стадиум е од особена важност, затоа што преземените терапевтски мерки во раните стадиуми на ДН овозможуваат спречување на прогресивниот тек на ДН, а со тоа и намалување на кардиоваскуларниот и севкупниот морталитет кај популацијата со дијабетес [9, 30].

Употребата на новите биомаркери (NGAL, Cystatin C и β 2-microglobulin) како дополнителни тестови на постоечките (креатинин и микроалбуминурија) за рано дијагностицирање на ДН, ќе ги забрза ефикасните пристапи за управување и третман, кои се очајно потребни за да се минимизираат стапките на тешкиот кардиоренален морбидитет и морталитет кај пациенти со Т2Д. Затоа е потребно овие податоци да бидат потврдени со понатамошни големи лонгитудинални студии, пред да бидат интегрирани во проценката на ризик на ДН кај пациенти со Т2Д.

ЛИТЕРАТУРА

1. Irfan A, Iskra B, Sasa J, et al. Diabetes type 2-from prevention to appropriate treatment. Skopje: 2016.
2. Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, et al. Harrison's Internal Medicine 17th ed. The McGrawHill Medical: 2008.
3. <https://www.prnewswire.com/news-releases/international-diabetes-federation-latest-figures-show-463-million-people-now-living-with-diabetes-worldwide-as-numbers-continue-to-rise-300956922.html>
4. Dansinger M. WebMD Medical Reference Reviewed 2019.
5. Marcovecchio ML. Complications of acute and chronic hyperglycemia. US Endocrinology 2017;13:17-21.
6. Jia W, Xu A, Chen A, Wu J and Ye J. Chronic Vascular Complications in Diabetes. J Diabetes Res 2013;2013:858746.
7. Chawla A, Chawla R and Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? Indian J Endocrinol Metab 2016;20:546-551.
8. Remuzzi G, Schieppati A and Ruggenenti P. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med

- 2002;346:1145-1151.
9. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* 2013;382:260-272.
 10. Gross JL, Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005;28:164-176.
 11. Gjorgjievska N, Stojanoska A, Smokovska A, Dejanov P and Spasovski G. Challenges Facing the Improvement of Kidney Transplantation - Issues in a Developing Country, Republic of Macedonia. *Bantao* 2018;16:1-4.
 12. Schultz C, Amin R and Dunger D. Markers of microvascular complications in insulin dependent diabetes. *Arch Dis Child* 2002;87:10-12.
 13. Nauta FL, Boertien WE, Bakker SJL, et al. Glomerular and tubular damage markers are elevated in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:975-981.
 14. Tabaei BP, Al-Kassab AS, Ilag LL, Zawacki CM and Herman WH. Does microalbuminuria predict diabetic nephropathy? *Diabetes Care* 2001;24:1560-1566.
 15. Colhoun HM, Marcovecchio ML. Biomarkers of diabetic kidney disease. *Diabetologia* 2018;61:996-1011.
 16. Chen C, Wang C and Hu C. Normoalbuminuric diabetic kidney disease. *Front Med* 2017;11:310-318.
 17. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)-A new marker of kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2008;241:89-94.
 18. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:407-413.
 19. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury. *Biomark Med* 2010;4:265-280.
 20. Bagshaw SM, Bennett M, Haase M, et al. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med* 2010;36:452-461.
 21. Papadopoulou-Marketou N, Skevaki C, Kosteria I, Peppas M, Chrousos GP, Papassotiriou I and Kanaka-Gantenbein C. NGAL and Cystatin C: two possible early markers of diabetic nephropathy in young patients with type 1 diabetes mellitus: one year follow up. *Hormones* 2015;14:232-240.
 22. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002;40:221-226.
 23. Finney H, Newman DJ, Thakkar H, Fell JM, Price CP. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. *Arch Dis Child* 2000;82:71-75.
 24. Husain SA, Willey JZ, Moon YP, et al. Creatinine- versus cystatin C-based renal function assessment in the Northern Manhattan Study 2018;13:e0206839.
 25. Mussap M, Vestra MD, Fioretto P, et al. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2002;61:1453-1461.
 26. Maahs DM, Ogden LG, Kretowski A, et al. Serum Cystatin C predicts progression of subclinical coronary atherosclerosis in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes* 2007;56: 2774-2779.
 27. Codoñer-Franch P, Ballester-Asensio E, Martínez-Pons L, et al. Cystatin C, cardiometabolic risk, and body composition in severely obese children. *Pediatr Nephrol* 2011;26:301-307.
 28. Aksun SA, Özmen D, Özmen B, et al. β 2-microglobulin and Cystatin C in type 2 diabetes: assessment of diabetic nephropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004;112:195-200.
 29. Ekrikpo UE, Effa EE, Akpan EE, Obot AS, Kadiri S. Clinical utility of urinary β 2-microglobulin in detection of early nephropathy in African diabetes mellitus patients. *Int J Nephrol* 2017;4093171.
 30. Cooper ME. Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet* 1998;352:213-219.