

DIYABETİK NEFROPATİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE SERUM BETA 2-MİKROGLOBÜLİN DÜZEYİNİN ÖNEMİ

Rahmi IRMAK, Ahmet AKIN, Zeki AYDIN, Didem AYDIN, Teslime AYAZ,
Muharrem KOÇAR, Nurhan BİRİZ, Mustafa YAYLACI
Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. İç Hastalıkları Kliniği

Diyabetik nefropatinin erken saptanması ve agresif tedavisi büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla kliniğimize ve polikliniğimize başvuran diyabetik hastalarda beta 2-mikroglobülinin (β 2M) pratik ve uygulanılabilir bir diyabetik nefropati tarama testi olabilirliği test edildi. Elli üç diyabetik hasta (21 erkek [%39.6], 32 kadın [%59.4]) ve 20 sağlıklı erişkinde (4 erkek [%20], 16 kadın [%80]) 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi, proteinüri, serum üre, kreatinin ve β 2M düzeyleri karşılaştırıldı. Diyabetli grubun β 2M düzeylerinin 1.4 μ g/dl'den itibaren nefropati yönünden anlamlı değer taşıdığı, 2.4 μ g/dl'den itibaren ise kesin nefropati tanısı koyduran değerlere ulaştığı gözlemlendi.

Anahtar Sözcükler: Beta 2-mikroglobülin/analiz; diyabetik nefropati; böbrek yetersizliği.

THE ROLE OF BETA 2-MICROGLOBULIN IN THE ASSESSMENT OF DIABETIC NEPHROPATHY

Early diagnosis and aggressive treatment of diabetic nephropathy has great importance. We wanted to test if β 2 microglobulin is practical and easily applicable method for a screening test of diabetic nephropathy in diabetic patients who present to clinic and outpatient's clinic. Creatinine clearance, proteinuria, serum urea, and creatinine and β 2 microglobulin levels in 24 hours urine were measured and compared in 53 diabetic patients (21 males [39.6%], 32 females [59.4%]) and 20 healthy adults (4 males [20%], 16 females [80%]). In our study, positive correlation was found between creatinine clearance and proteinuria with β 2 microglobulin levels. We observed that β 2 microglobulin levels beginning from 1.4 μ g/dL in diabetic group were significantly valuable for nephropathy and become distinctive for nephropathy diagnosis beginning from levels of 2.4 μ g/dL.

Key Words: Beta 2-microglobulin/analysis; diabetic nephropathy; renal failure.

Serum beta 2-mikroglobülinin (β 2M) %50'si lenfosit kaynaklıdır. Bu yüzden β 2M, lenfosit *turnover*'i ve proliferasyonunun arttığı durumlarda ve lenfoproliferatif hastalıklarda sensitif ve nonspesifik bir belirteç olarak kullanılır. Böbreklerden ekskrete edildiği için böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla da kullanılır. Beta 2M düzeyi, böbrek işlev bozuklukları, lenfoma ve lösemiler (özellikle B hücreli formlar), miyeloma, non-lenfoid maligniteler, sarkoidoz, infeksiyöz mononükleoz, HIV infeksiyonu, diğer viral infeksiyonlar, kronik inflamatuvar hastalıklar, aktif karaciğer hastalıkları ve otoimmün hastalıklarda artar.^[1] Lenfoma, lösemi, miyeloma gibi malignitelerde neoplastik hücre miktarını yansıtır.

Sitostatik tedavi alan hastalarda relapslar sırasında β 2M düzeyi artarken remisyonda β 2M düzeyi azalır. Bu durumda dolaylı bir cevap belirteçdir.^[2-4] Yine multipl miyelomda serum β 2M düzeyinin hastalığın mortalitesini belirlediğini öne süren yayınlar vardır.^[5]

HASTALAR VE YÖNTEM

Tip 2 diabetes mellitus'lu (DM) 53 hasta çalışmaya alındı. Yirmi sağlıklı kişi kontrol grubu olarak seçildi. Son dönem böbrek yetersizliği bulunan olgular çalışmaya alınmadılar. Diyabet dışında bilinen kronik hastalık, nefropatiye yönelik herhangi tedavi almış olmak, infeksiyon bulunması ve vücut kitle in-

Başvuru tarihi: 20.4.2005 Kabul tarihi: 15.7.2006

İletişim: Dr. Ahmet Akın, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. İç Hastalıkları Kliniği, 34865 Kartal, İstanbul.

Tel: +90 - 216 - 441 39 00 / 1631 e-posta: seydahmeta@hotmail.com

deksinin 31 kg/m²'den büyük olması çalışmaya alınmama kriterleriydi. Bu özelliklere sahip olan hastaların 24 saatlik idrarda kreatinin klirensleri, proteinürileri, serum üre ve kreatinin düzeyleri hastane-miz biyokimya laboratuvarında bakıldı. Hastaların boy ve kilo ölçümleri yapıldı. Hesaplanan kreatinin klirensleri vücut yüzeyine göre düzeltildi. Kreatinin klirensi ayrıca Cockcroft-Gault formülü ile de hesaplandı. Bütün hastaların ve kontrol grubunun 'Vücut Kitle İndeksi' (BMI), Quetelet indeksi kullanılarak hesaplandı.

Hastaların ve kontrollerin hepsinden alınan 2 ml serum örneğinde Roche Diagnostics Moduler P (Dade Behring, Marburg, Germany) biyokimya analizatörü ile immuno-turbidometrik ölçümler ve Tina-Quant β2M kiti kullanılarak β2M seviyeleri ölçüldü.

BULGULAR

Çalışmamızda 53 diyabetik hasta (21 erkek [%39.6], 32 kadın [%59.4]) ve 20 kişi (4 erkek [%20], 16 kadın [%80]) sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 73 olgu incelemeye alındı. Cockcroft-gault formülü ile hesaplanan kreatinin klirensi hasta grubunda 97.47 (±43.85), kontrol grubunda 117.1 (±23.74) ml/dk idi. Yirmi dört saatlik idrarda bakılan proteinüri ortalaması hasta grubunda 396.55 (±1046.85), kontrol grubunda 31.8 (±17.81) mg/24 saat idi. Hasta grubunun serum β2M düzeyi 2.31 (±1.33) µg/dl, kontrol grubunun ise 1.5 (±0.27) µg/dl idi. DM grubunun kreatinin klirensi, proteinüri değerleri ve serum β2M düzeyleri ile kontrol grubunun değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulundu (Tablo I) (Şekil I).

Diyabetik grubun β2M düzeylerine bakıldığında istatistiksel olarak 1.4 µg/dl'den itibaren nefropati yönünden anlamlı değer taşıdığı görüldü. Ancak kesin nefropati tanısını koydurduğu değerlerin 2.4 µg/dl'den sonraki değerler olduğu kanaatine varıldı (Şekil II).

TARTIŞMA

Goebel ve ark.^[6] çeşitli evrelerde nefropatisi olan 100 diyabetli hasta ile yaptıkları çalışmada serum β2M düzeyini, serum kreatininini, kreatinin klirensi ve proteinüri ile karşılaştırmışlardır. Serum kreatininini normal olan hastalarda da β2M düzeyini yüksek bulmuşlar, diyabetik nefropatinin erken safhalarında bile β2M'nin iyi bir belirleyici olduğunu bildirmişlerdir. Parving ve ark.nın^[7] glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 23-148 ml/dk arasında değişen 49 tip 1 diyabetli hastada yaptıkları çalışmada, hastaların eş zamanlı olarak serum kreatininini ve serum β2M düzeyleri ölçülmüş ve aralarında anlamlı korelasyon saptanmıştır. GFR<60 ml/dk olan tüm hastalarda β2M düzeyi yükselmiş, GFR ile serum kreatinininden daha fazla bağlantılı bulunmuştur. GFR saptanmasında kreatinininden daha ideal bir endojen marker olarak önerilmiştir.^[7]

Trusov ve ark.nın^[8] 58'i nefropatili 115 tip 1 DM'li hastada yaptıkları çalışmada GFR'de azalma ile serum β2M düzeyi arasında korelasyon saptanmış, β2M DM'li hastalarda diyabetik nefropati tanısı koymak için değerli bir kriter olarak gösterilmiştir. β2M artışı erken glomerüler lezyonu göstermede değerli ve kullanışlı bir yöntem olarak önerilmiştir.^[9]

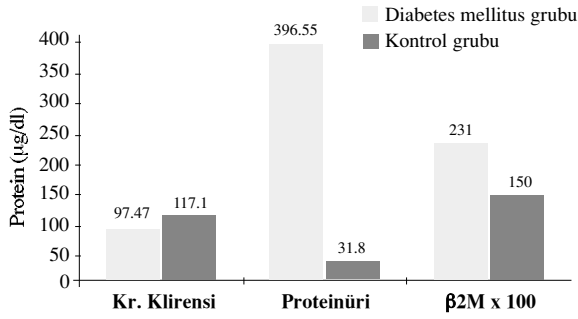
Toth ve ark.nın^[10] yaptığı başka bir çalışmada 61 diyabetik hastanın serum kreatinin düzeyi, proteinüri ve β2M düzeyleri karşılaştırılmış, proteinürisi 300 mg/gün olan hastalarda β2M düzeyi kontrollerden daha yüksek olarak bulunmuştur. Serum kreatininini 1 mg/dl olan hastalarda da β2M düzeyi yüksek bulunmuş ve serum β2M ölçümünün diyabetik nefropati tanısı için hassas bir yöntem olduğu kanaatine varılmıştır. Yapılan pek çok çalışmada serum β2M düzeyi renal patolojiyi göstermede ve değerlendirmede duyarlı, ucuz ve kullanışlı bir yöntem olarak gösterilmiştir.^[1,5,11-16]

Bizim çalışmamızda da kreatinin klirensi ve proteinüri ile serum β2M düzeyi arasında pozitif korelas-

Tablo I. Diabetes mellitus ve kontrol grubu olgularında kreatinin klirensi, β2M ve BMI düzeylerinin dağılımı

	DM grubu (n=53)	Kontrol grubu (n=20)	t	p
Kreatinin klirensi	97.47±43.85	117.1±23.74	4.84	<0.0001
β2M	2.31±1.33	1.50±0.27	2.71	<0.01
BMI	57.49±11.61	38.45±5.17	7.05	<0.0001

DM: Diabetes mellitus; β2M: Beta 2-mikroglobülin; BMI: Vücut kitle indeksi.



Şekil I. Diabetes mellitus grubu ile kontrol grubunun kreatinin klirensi, proteinüri ve β2M düzeylerinin karşılaştırılması.

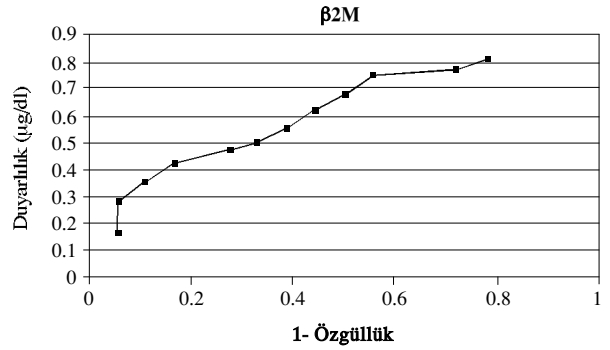
yon saptandı. Kreatinin klirensi ve proteinüri ile nefropati düşünülen hastalarda serum β2M düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu. Diyabetik nefropatinin erken tanısında serum β2M düzeyi bakılması 24 saatlik idrar tetkikine göre daha kolay, ucuz ve kullanışlı bir yöntemdir.

Serum β2M düzeyine bakarak hastanın nefropatisinin olup olmadığı söylenebilir ancak GFR'nin hangi düzeyde olduğunu söyleyebilmek için daha geniş serili çalışmalara gereksinim vardır. Çalışmamızın sonucuna göre biz, serum β2M düzeyi bakılmasının nefropati tanısı koydurmada kolay ve kullanılabilir bir yöntem olduğunu söyleyebiliriz. Belki ilerleyen yıllarda β2M düzeyi bir tarama testi olarak da rutin uygulamaya geçecektir.

Tornoczky ve ark.nın^[9] değişik nefropati evrelerinde 178'i tip 1, 78'i tip 2 DM'li 256 hasta ile yaptıkları çalışmada yeni saptanan DM'lilerde GFR'nin artmış olduğu evrelerde β2M düzeyleri düşük bulunurken ilerleyen dönemlerde Serum β2M artışı erken glomerüler lezyonu göstermede kullanışlı bir yöntem olarak gösterilmiştir.

Yaptığımız literatür taramasında; β2M düzeyinin diyabetik nefropatinin erken dönem belirteci olarak kullanılabilirliğini göstermek için yapılan çalışmaların neredeyse tamamında benzer sonuçlar bulunmuş, β2M düzeyinin böbrek fonksiyonlarını göstermede hassas bir belirteç olduğu ve böbrek fonksiyonlarındaki bozulmayı 1.4 µg/dl seviyesinden itibaren gösterdiği, 2.4 µg/dl'den daha yüksek seviyelerin ise nefropatiyi belirlemede kesin bir belirteç olduğu kanaatine varılmıştır.

Her zaman kreatinin bakmanın yanında β2M bakmanın da gerekli olduğu kanaatindeyiz. Elbette



Şekil II. Diyabetli hastalarda β2M'nin özgüllük ve duyarlılığı.

β2M'yi yükselten özel durumlar (lenfomalar, multipl miyelom, vs.) ekarte edilmelidir. β2M'nin diyalizabl olmaması nedeniyle kronik böbrek yetmezliğinde sürveyi belirlemede ve karpal tünel sendromu oluşmasında da önemli rolü vardır. Bu nedenle β2M tayini bazen kreatinin tetkikinden daha değerli olabilir.

KAYNAKLAR

1. Bianchi C, Donadio C, Tramonti G, Consani C, Lorusso P, Rossi G. Reappraisal of serum beta 2-microglobulin as marker of GFR. *Ren Fail* 2001;23(3-4):419-29.
2. Wiela-Hojenska A, Hurkacz M. The significance of beta 2-microglobulin in diagnosis and therapy. [Article in Polish] *Postepy Hig Med Dosw* 1998;52(5):507-14. [Abstract]
3. Nishinarita S, Shimada H, Suzuki R, Kishigami Y, Sawada U, Horie T. A study of the significance of serum beta 2-microglobulin levels in patients with multiple myeloma-analyzes as a marker of renal dysfunction and as a marker of tumor cell mass. [Article in Japanese] *Rinsho Ketsueki* 1996;37(3):201-7. [Abstract]
4. Hansen PB, Olsen NV. Beta 2-microglobulin in medical disease. [Article in Danish] *Ugeskr Laeger* 1989;151(45):2960-2. [Abstract]
5. Brenning G, Simonsson B, Kallander C, Ahre A. Pretreatment serum beta 2-microglobulin in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1986;62(1):85-93.
6. Goebel FD, Schmeidl T, Fuessl HS, Vogel S. Early detection of diabetic nephropathy: serum beta 2-microglobulin. [Article in German] *Klin Wochenschr* 1983;61(23):1209-15. [Abstract]
7. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM. Monitoring progression of diabetic nephropathy. *Ups J Med Sci* 1985;90(1):15-23.
8. Trusov VV, Chernyshova TE, Filimonov MA. Beta 2-microglobulin in the diagnosis of kidney lesions in diabetes mellitus patients. [Article in Russian] *Probl Endokrinol (Mosk)* 1986;32(1):5-9. [Abstract]
9. Tornoczky J, Hoffmann E, Sziladi E, Paszதாக E,

- Vastag O, Kottmayer K. Possibility of early diagnosis of diabetic nephropathies. [Article in Hungarian] *Orv Hetil* 1989;130(9):439-44. [Abstract]
10. Bethea M, Forman DT. Beta 2-mikroglobulin: its significance and clinical usefulness. *Ann Clin Lab Sci* 1990;20(3):163-8.
 11. Vree TB, Guelen PJ, Jongman-Nix B, Walenkamp GH. The relationship between the renal clearance of creatinine and the apparent renal clearance of beta-2-mikroglobulin in patients with normal and impaired kidney function. *Clin Chim Acta* 1981;114(1):93-9.
 12. Russ GR, Horgan BA, Mathew TH, Brown H, Mills L, Kirkland JA. Beta 2-mikroglobulin excretion and urinary cytology in analgesic nephropathy. *Clin Nephrol* 1982;18(3):148-53.
 13. Hong CY, Chia KS. Markers of diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications* 1998;12(1):43-60.
 14. Demir H, Utaş C, Kirnap M, Özügül Y, Ersoy AÖ, Özcan N ve ark. Kronik hemodializ hastalarında gelişen romatizmal sendromlar ve serum beta 2-mikroglobülin düzeyleri. *Romatoloji & Tıbbi Rehabilitasyon Dergisi* 1996;7(2):94-8.
 15. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalin S, Süleymanlar G. Temel iç hastalıkları. 2. cilt (eki). Ankara: 1997. s. 1-33.
 16. Yenigün M, Altuntaş Y. Her yönüyle Diabetes Mellitus. 2. baskı. İstanbul: 2001.