

DẤU ẤN SINH HỌC MỚI TRONG PHÁT HIỆN SỚM BIẾN CHỨNG THẬN DO ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Hồ Thị Bảo Châu[✉]

Trường Đại học Công nghệ TP. Hồ Chí Minh

Gánh nặng toàn cầu về bệnh thận đái tháo đường ngày càng gia tăng và đây vẫn là nguyên nhân chính gây ra bệnh thận giai đoạn cuối. Mặc dù, có những tiến bộ lớn trong điều trị bệnh thận và đái tháo đường, các công cụ chẩn đoán lâm sàng cổ điển trong bệnh thận đái tháo đường vẫn chưa đầy đủ và toàn diện. Microalbumin niệu là dấu hiệu sớm của bệnh thận đái tháo đường và được sử dụng như một xét nghiệm thường quy trong sàng lọc, nhưng tổn thương thận vẫn có thể xảy ra ngay cả khi không có sự xuất hiện của microalbumin niệu. Các hạn chế về giá trị chẩn đoán và tiên lượng của microalbumin niệu chứng tỏ sự cần thiết của các dấu ấn sinh học mới có thể thay thế và có ý nghĩa lâm sàng, cho phép điều trị bệnh đái tháo đường có mục tiêu và hiệu quả hơn, nhằm giảm gánh nặng của bệnh thận do đái tháo đường. Do đó, tổng quan này tập trung vào các dấu ấn sinh học giúp phát hiện sớm, đặc biệt với hy vọng mở rộng cửa sổ chẩn đoán để xác định bệnh nhân ở các giai đoạn tiến triển bệnh thận do đái tháo đường khác nhau.

Từ khóa: Bệnh thận do đái tháo đường, đái tháo đường, dấu ấn sinh học mới.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường (ĐTĐ) là một bệnh rối loạn chuyển hóa nghiêm trọng và phức tạp, là một thách thức lớn với kinh tế và xã hội, với tần suất mắc bệnh và tử vong cao khi tỷ lệ mắc bệnh đái tháo đường toàn cầu được dự đoán sẽ tăng lên 439 triệu người trưởng thành vào năm 2030.¹ Các biến chứng vi mạch của bệnh đái tháo đường gây ra tổn thương thận được gọi là bệnh thận đái tháo đường. Với tỷ lệ mắc bệnh đái tháo đường ngày càng tăng, tỷ lệ mắc bệnh thận đái tháo đường cũng được dự đoán sẽ tăng lên nếu không có sự cải thiện ngay lập tức trong chiến lược lâm sàng để phòng ngừa biến chứng.

Bệnh thận đái tháo đường thường đặc trưng bởi albumin niệu xuất hiện dai dẳng và độ lọc cầu thận (GFR - Glomerular filtration rate) giảm

dần. Tuy nhiên, vào thời điểm albumin niệu xuất hiện thì khoảng 30% bệnh nhân có bệnh lý cầu thận đã ở giai đoạn tiến triển đáng kể.^{2,3} Mặt khác, một số bệnh nhân có albumin niệu thoái lui về bình thường trong khi độ lọc cầu thận (GFR) vẫn tiếp tục giảm.⁴ Bên cạnh đó, có đến khoảng 20 - 40% bệnh nhân mắc bệnh thận đái tháo đường không theo mô hình cổ điển, họ không có albumin niệu và không biến chứng võng mạc, cho thấy protein niệu không phải lúc nào cũng xuất hiện trước khi mất chức năng thận ở bệnh nhân tiểu đường. Phác đồ điều trị hầu như chỉ bắt đầu khi có albumin niệu, nên việc không có albumin niệu có thể gây khó khăn cho việc xác định thời điểm thích hợp để bắt đầu các can thiệp điều trị chuyên sâu. Vì vậy, đã đến lúc chúng ta cần xác định những dấu ấn sinh học ngoài albumin niệu dựa trên cơ chế bệnh sinh của bệnh thận đái tháo đường. Những năm gần đây, một số dấu ấn sinh học mới đầy hứa hẹn có liên quan đến sinh bệnh học đã được phát hiện từ các nghiên cứu lâm sàng. Trong đó, có những dấu ấn sinh học có

Tác giả liên hệ: Hồ Thị Bảo Châu

Trường Đại học Công nghệ TP. Hồ Chí Minh

Email: htb.chau@hutech.edu.vn

Ngày nhận: 24/04/2024

Ngày được chấp nhận: 07/05/2024

khả năng chẩn đoán sớm bệnh thận đái tháo đường và một số ít có ý nghĩa trong việc dự đoán sự suy giảm chức năng thận. Đánh giá này sẽ trình bày quan điểm về giá trị lâm sàng của nhiều dấu ấn sinh học tiềm năng liên quan đến sự tiến triển bệnh thận đái tháo đường.

II. NỘI DUNG TỔNG QUAN

1. Phương pháp

Thực hiện nghiên cứu đánh giá tài liệu y văn

bằng cơ sở dữ liệu trên Google Scholar để tìm kiếm các báo cáo về con người được công bố từ 2015 - 2023 với các từ khóa: phát hiện sớm, bệnh thận đái tháo đường, dấu ấn sinh học, chẩn đoán sớm... các từ khóa được tìm kiếm riêng lẻ hoặc kết hợp với nhau. Các báo cáo không truy cập được toàn văn đầy đủ đã được loại trừ. Chúng tôi đã xác định được tổng cộng 12 nghiên cứu phù hợp cho đến nay.

Bảng 1. Nghiên cứu về dấu ấn sinh học trong bệnh thận do đái tháo đường

Tác giả, năm xuất bản	Thiết kế nghiên cứu	Đối tượng	Cỡ mẫu	Dấu ấn sinh học
Shoukry và cs, 2015 ⁵	Nghiên cứu cắt ngang	25 bệnh nhân ĐTĐ type 2 không có microalbumin niệu	100	MCP-1 (nước tiểu) VDBP (nước tiểu)
		25 bệnh nhân ĐTĐ type 2 có microalbumin niệu		
		25 bệnh nhân ĐTĐ type 2 có albumin niệu đại thể		
		25 người khỏe mạnh		
Sheira và cs, 2015 ⁶	Nghiên cứu cắt ngang	50 bệnh nhân ĐTĐ type 2 10 người khỏe mạnh	60	NAG (nước tiểu)
Takir và cs, 2016 ⁷	Nghiên cứu cắt ngang	Bệnh nhân ĐTĐ type 2 không có bệnh thận	78	Cystatin C (huyết thanh)
Li và cs, 2017 ⁸	Nghiên cứu cắt ngang	130 người khỏe mạnh	482	Cystatin C (huyết thanh) Gas6 (huyết tương)
		130 bệnh nhân ĐTĐ type 2 không có albumin niệu		
		122 bệnh nhân đái tháo đường type 2 có microalbumin niệu		
		100 bệnh nhân đái tháo đường type 2 có albumin niệu đại thể		
DyabAllawi và cs, 2017 ⁹	Nghiên cứu cắt ngang	30 người khỏe mạnh 30 bệnh nhân đái tháo đường type 2 không có albumin niệu 30 bệnh nhân đái tháo đường type 2 có microalbumin niệu	90	NGAL (huyết thanh)

Tác giả, năm xuất bản	Thiết kế nghiên cứu	Đối tượng	Cỡ mẫu	Dấu ấn sinh học
Motawi và cs, 2018 ¹⁰	Nghiên cứu cắt ngang	25 bệnh nhân đái tháo đường type 2 không có albumin niệu	75	NGAL (huyết thanh)
		25 bệnh nhân đái tháo đường type 2 có microalbumin niệu		bTP (huyết thanh)
		25 người khỏe mạnh		miR-130b (huyết thanh)
El-Dawla và cs, 2019 ¹¹	Nghiên cứu cắt ngang	71 bệnh nhân bệnh thận đái tháo đường	90	E-cadherin (huyết thanh)
		19 người khỏe mạnh		Periostin (huyết thanh)
Al Shawaf và cs, 2019 ¹²	Nghiên cứu cắt ngang	36 người khỏe mạnh	122	ANGPTL4 và IGFBP (huyết tương)
		37 bệnh nhân ĐTĐ type 2 có chức năng thận bình thường		
		49 bệnh nhân ĐTĐ type 2 bị biến chứng thận		
Veiga và cs, 2020 ¹³	Nghiên cứu cắt ngang	51 bệnh nhân ĐTĐ type 2	90	SMAD1 (huyết thanh)
		39 người khỏe mạnh		NGAL (huyết thanh), COLIV1A (huyết thanh)
Ye và cs, 2021 ¹⁴	Nghiên cứu cắt ngang	55 bệnh nhân ĐTĐ type 2 bệnh nhân bị biến chứng thận	106	Homocystein (huyết thanh)
		51 bệnh nhân mắc ĐTĐ type 2 không có biến chứng thận		
Feng và cs, 2022 ¹⁵	Nghiên cứu cắt ngang	91 bệnh nhân mắc bệnh thận ĐTĐ	212	CCL5, CXCL1, CXCL6 và CXCL12 mRNA (nước tiểu)
		60 bệnh nhân ĐTĐ type 2 không tổn thương thận		
		61 người khỏe mạnh		
Dejenie và cs, 2023 ¹⁶	Nghiên cứu cắt ngang	83 bệnh nhân ĐTĐ type 2 không mắc bệnh thận	140	Bộ lipid máu
		57 bệnh nhân ĐTĐ type 2 có bệnh thận		Cystatin C (huyết thanh)

Tác giả, năm xuất bản	Thiết kế nghiên cứu	Đối tượng	Cỡ mẫu	Dấu ấn sinh học
		35 bệnh nhân bệnh thận ĐTĐ		
Park và cs, 2023 ¹⁷	Nghiên cứu cắt ngang	35 người khỏe mạnh	70	KIM-1 (nước tiểu) NGAL (nước tiểu) PKM2 (nước tiểu)

Chú thích: MCP-1: Monocyte chemoattractant protein-1; VDBP: Vitamin D-binding protein; NAG: N-acetyl-β-D-glucosaminidase; NGAL (huyết thanh): Neutrophil gelatinase-associated lipocalin; bTP: b-trace protein; miR-130b: MicroRNA-130b; ANGPTL4: Angiotensin-like protein 4; IGFBP: Insulin-like growth factor-binding proteins family; SMAD1: Suppressor of mothers against decapentaplegic type 1; CCL5: Chemokine (C-C motif) ligand 5; CXCL1: C-X-C motif chemokine ligand 1; CXCL6: C-X-C motif chemokine ligand 6; CXCL12: C-X-C motif chemokine ligand 12; KIM-1: Kidney Injury Molecule-1; PKM2: Pyruvate Kinase M2

2. Dấu ấn sinh học hiện tại và hạn chế của chúng

Hiện nay, việc sàng lọc bệnh thận đái tháo đường được thực hiện cho tất cả bệnh nhân ĐTĐ type 2 khi được chẩn đoán và hàng năm sau đó bằng cách đánh giá chức năng thận và microalbumin niệu. Trong khi ĐTĐ type 1 được sàng lọc sau 05 năm được chẩn đoán mắc ĐTĐ. Nếu xét nghiệm không có microalbumin niệu thì việc sàng lọc nên được lặp lại hàng năm đối với ĐTĐ type 1 và 2. Ngược lại, bệnh nhân có xuất hiện albumin niệu vi thể hay đại thể đều nên được đánh giá sự hiện diện các bệnh lý đi kèm như bệnh lý võng mạc.

Chẩn đoán bệnh thận ĐTĐ cổ điển thường dựa vào bốn tiêu chí chính: (1) suy giảm chức năng thận; (2) bệnh võng mạc ĐTĐ; (3) protein niệu và (4) giảm GFR. Tuy nhiên, đặc trưng hơn hẳn vẫn là albumin niệu dai dẳng kèm theo bệnh võng mạc và giảm GFR. Albumin niệu và eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate) là những xét nghiệm thường được sử dụng để đánh giá sự suy giảm chức năng thận trong thực hành lâm sàng thông thường mặc dù chúng thiếu độ đặc hiệu và độ nhạy trong

việc dự đoán tiến triển bệnh thận ở bệnh nhân ĐTĐ. Bởi vì, protein niệu không phải lúc nào cũng xuất hiện trước sự suy giảm chức năng thận. Mặt khác, ước tính eGFR cũng có một số nhược điểm khi dùng làm dấu ấn sinh học trong chẩn đoán và phân loại tiến triển bệnh thận ĐTĐ, vì việc tính toán sử dụng creatinine huyết thanh sẽ bị ảnh hưởng bởi khối lượng cơ và chế độ ăn thịt của bệnh nhân. Sự suy giảm eGFR là hậu quả của việc mất chức năng thận và sự phá hủy đáng kể các cầu thận. Albumin niệu thường là công cụ mạnh mẽ nhất để dự đoán tiên lượng và đánh giá hiệu quả điều trị. Có mối tương quan rõ ràng giữa mức độ tổn thương cấu trúc và chức năng thận, đặc biệt ở mức độ giảm eGFR vừa phải trong bệnh thận ĐTĐ. Tuy nhiên, mối liên quan này ít rõ ràng hơn trong giai đoạn đầu của bệnh khi lượng albumin niệu thấp hoặc mức eGFR giảm ở mức tối thiểu.¹⁸ Hiểu những hạn chế này và nỗ lực tìm ra các dấu ấn sinh học tiềm năng là cần thiết cho cả ứng dụng lâm sàng trong tương lai để cải thiện các xét nghiệm sàng lọc, chẩn đoán và tiên lượng.

3. Dấu ấn sinh học mới: lựa chọn và quan điểm trong tương lai

Chẩn đoán sớm là rất quan trọng để quản lý rủi ro nhằm cải thiện tiên lượng và làm chậm sự tiến triển của bệnh thận ĐTĐ. Các xét nghiệm chẩn đoán thông thường có những hạn chế

nhất định, thường dẫn đến chẩn đoán muộn. Việc liên tục tìm kiếm các dấu ấn sinh học mới trong nước tiểu và huyết thanh, dựa trên protein và chất chuyển hóa, đã trở nên phù hợp trong những năm gần đây. Điều này là do cải thiện sự hiểu biết về sinh lý bệnh và cơ chế liên quan đến sự phát triển của bệnh thận ĐTĐ.

Bảng 2. Phân loại dấu ấn sinh học

Dấu ấn phát hiện tổn thương cầu thận	Dấu ấn phát hiện tổn thương ống thận	Dấu ấn sinh học của stress oxy hóa	Dấu ấn sinh học của tình trạng viêm
Fibronectin	NGAL	miR-130b	MCP-1
Cystatin C	KIM-1	Pentosidine	TGF- β 1
Gas6	NAG	-	PKM2
(β TTP)	CCL5 mRNA	-	-
Homocystein	-	-	-

4. Dấu ấn sinh học phát hiện tổn thương cầu thận

Fibronectin (FN)

Là một protein tồn tại ở bề mặt tế bào và hòa tan trong huyết tương liên quan đến chất nền ngoài bào cầu thận. Nồng độ Fibronectin huyết tương được tìm thấy tăng dần từ bệnh nhân có albumin niệu âm tính đến bệnh nhân có microalbumin niệu ở cả ĐTĐ type 1 và 2. Fibronectin cũng được phát hiện trong nước tiểu và huyết tương có liên quan đến các biến chứng mạch máu nhỏ và lớn như bệnh võng mạc, bệnh lý thần kinh và tỷ lệ mắc bệnh tim mạch ở bệnh nhân tiểu đường¹⁹. Mặc dù rất nhiều nhà nghiên cứu nhận thấy FN nước tiểu tăng lên trong bệnh thận ĐTĐ, nhưng nguồn gốc chính xác của FN vẫn chưa rõ ràng vì nó được tổng hợp từ nhiều nguồn khác ngoài tế bào thận. Cần nghiên cứu lâm sàng sâu hơn để so sánh nó với albumin niệu cũng như xác định tầm quan trọng của nó.

Cystatin C (CysC)

Cystatin C (CysC) là một protein có trọng

lượng phân tử thấp bao gồm 122 axit amin, được tổng hợp và giải phóng vào huyết tương bởi tất cả các tế bào có nhân trong cơ thể. Bởi kích thước nhỏ nên nó được lọc tự do qua cầu thận và sau đó được tái hấp thu hoàn toàn.²⁰ CysC huyết thanh có thể được sử dụng làm dấu ấn sinh học để chẩn đoán sớm tổn thương thận cấp và có thể phản ánh những thay đổi sớm trong chức năng thận và giảm eGFR, được xác định là một chỉ số thay thế tiềm năng để ước tính GFR, bởi vì, không giống như creatinine huyết thanh, nó không ảnh hưởng đến các yếu tố ngoài thận. Theo Qamar và cộng sự, CysC huyết thanh cho thấy hiệu quả dự đoán tốt trước khi rối loạn chức năng thận xuất hiện.²¹ Một nghiên cứu khác của Jeon và cộng sự cũng chứng minh rằng nồng độ CysC tăng theo các giai đoạn của bệnh thận mạn từ I đến III và từ albumin niệu âm tính đến microalbumin niệu.²² Các nghiên cứu trên cho thấy rằng CysC huyết thanh có thể là một dấu ấn sinh học hứa hẹn đầy tiềm năng để chẩn đoán sớm và dự đoán sự tiến triển của bệnh thận ĐTĐ, vì đây là một

yếu tố dự báo có sự liên quan chặt chẽ với các biến chứng mạch máu của bệnh tiểu đường.

Growth arrest-specific gene 6 (Gas6)

Gen đặc hiệu ngăn chặn tăng trưởng là một loại protein phụ thuộc vitamin K. Một nghiên cứu báo cáo rằng nồng độ Gas6 trong huyết tương thấp hơn đáng kể ở bệnh nhân ĐTD có albumin niệu vi thể hoặc albumin niệu đại thể, so với bệnh nhân ĐTD có albumin niệu âm tính.²³ Gas6 có mối tương quan nghịch với nguy cơ tiến triển bệnh thận ĐTD, Gas6 trong huyết tương cao hơn có liên quan đáng kể đến việc giảm nguy cơ bệnh thận ĐTD, trong khi Cystatin C huyết thanh cao hơn có liên quan đáng kể đến nguy cơ gia tăng.⁸

β -trace protein (β TP)

Nó cũng là một glycoprotein trọng lượng phân tử thấp thuộc nhóm lipocalin. Nhiều nghiên cứu báo cáo rằng β TP tăng đáng kể ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 có microalbumin niệu so với bệnh nhân đái tháo đường type 2 không có microalbumin niệu và đối tượng khỏe mạnh. Ngoài ra, nồng độ β TP dùng trong ước tính GFR được cho là tốt hơn so với Creatinin và Cystatin C.²⁴ Do đó, β TP huyết thanh có thể là dấu ấn sinh học độc lập và đáng tin cậy để phát hiện sớm bệnh thận ĐTD.¹⁰

Homocystein

Là sản phẩm trung gian của cysteine và methionine. Một nghiên cứu cho thấy nồng độ Homocystein huyết thanh ở bệnh nhân mắc bệnh thận ĐTD cao hơn bệnh nhân ĐTD không có biến chứng thận và tương quan thuận với mức độ tổn thương thận của bệnh nhân.¹⁴

5. Dấu ấn sinh học phát hiện tổn thương ống thận

Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL)

Được sản xuất bởi cả bạch cầu trung tính và tế bào biểu mô bị tổn thương của nephron, dẫn đến được giải phóng vào máu và nước tiểu để

đáp ứng với tổn thương thận trong vòng vài giờ sau khi bị tổn thương. Sự xuất hiện NGAL huyết thanh và nước tiểu được coi là dấu ấn sinh học dự đoán sớm tổn thương thận cấp tính.²⁵ Một nghiên cứu cắt ngang trên 94 bệnh nhân ĐTD và 45 đối tượng không mắc ĐTD, kết quả cho thấy nồng độ NGAL ở bệnh nhân ĐTD cao hơn 1,5 lần so với người khỏe mạnh.²⁶ Tổn thương ống thận có thể xảy ra trước chẩn thương cầu thận ở người mắc bệnh tiểu đường và NGAL có thể là một dấu ấn sinh học hữu ích để phát hiện sớm bệnh thận tiểu đường (DN). NGAL có thể phát hiện những thay đổi bệnh thận mới chớm sớm hơn protein niệu và NGAL cũng đã được đề xuất như một dấu ấn sinh học tiềm năng để xác định và phát hiện bệnh thận ĐTD giai đoạn đầu.²⁵ Tóm lại, những nghiên cứu lâm sàng này cho thấy NGAL có thể là dấu hiệu có giá trị để chẩn đoán sự khởi phát của bệnh thận ĐTD và phân loại các giai đoạn khác nhau. Tuy nhiên, các nghiên cứu quy mô lớn là cần thiết trước khi đề xuất triển khai NGAL như một dấu ấn sinh học vào sử dụng thực tế lâm sàng.

Kidney injury molecule-1 (KIM-1)

Là một glycoprotein xuyên màng được biểu hiện ở màng của tế bào ống lượn gần, nồng độ trong huyết tương của nó có xu hướng tăng ở những bệnh nhân bị tổn thương ống thận.²⁷ Trong một nghiên cứu đoàn hệ bao gồm 462 bệnh nhân, trong đó 259 bệnh nhân có albumin niệu âm tính và 203 bệnh nhân có microalbumin niệu, nồng độ KIM-1 trong huyết tương dự đoán sớm sự giảm eGFR và sự tiến triển của bệnh thận độc lập với các biến số khác.²⁸ Một số nghiên cứu đã ghi nhận nồng độ ước tính KIM-1 trong nước tiểu (uKIM-1) như một chỉ số dự đoán tổn thương thận cấp vì nó xuất hiện rõ ràng trước khi creatinine huyết thanh tăng. Mặt khác, các nghiên cứu cũng đã nhấn mạnh rằng giá trị uKIM-1 tăng dần ở những bệnh nhân mắc bệnh ĐTD type 1 và 2 có albumin niệu

bình thường.²⁹ Như vậy, có thể thấy rằng uKIM-1 dường như là một xét nghiệm hữu ích để chẩn đoán khởi phát sớm và dự đoán các giai đoạn tiến triển khác nhau ở bệnh nhân ĐTĐ.

N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG)

Là một enzyme tham gia vào quá trình chuyển hóa carbohydrate, không thể được lọc khỏi máu qua màng cầu thận nguyên vẹn do trọng lượng phân tử cao. Do đó, nếu nó được phát hiện trong nước tiểu có thể dấu hiệu phản ánh sớm của tổn thương thận. Một nghiên cứu cho thấy nồng độ NAG trong nước tiểu ở nhóm mắc bệnh ĐTĐ cao hơn so với nhóm chứng, điều này cho thấy nồng độ NAG trong nước tiểu tăng cao là dấu hiệu sớm của tổn thương thận.⁶

Chemokine (C-C motif) ligand 5 (CCL5) mRNA

Một số nghiên cứu cho thấy rằng CCL5 trong nước tiểu đã tăng lên ở bệnh nhân bệnh thận ĐTĐ, điều này có thể liên quan đến sự suy giảm chức năng thận và xơ hóa mô kẽ thận. Nồng độ CCL5 trong huyết tương hoặc nước tiểu tăng đã được báo cáo trong một số nghiên cứu, bệnh nhân đái tháo đường type 2 và có liên quan đến sự phát triển của microalbumin niệu.^{15,30}

6. Dấu ấn sinh học của stress oxy hóa

MicroRNA-130b (miR-130b)

Một nghiên cứu cho thấy miR-130b huyết thanh ở nhóm đái tháo đường type 2 có microalbumin niệu thấp hơn đáng kể so với bệnh đái tháo đường type 2 với nhóm albumin niệu bình thường và nhóm đối chứng. Vì vậy, nồng độ miR-130b trong huyết thanh giảm có thể được đánh giá là một yếu tố dự báo tốt cho bệnh thận ĐTĐ ngay cả trước khi xuất hiện albumin niệu thông qua tình trạng viêm, phì đại, stress oxy hóa, kháng insulin và tổn thương tế bào...³¹

Pentosidine

Pentosidine là một sản phẩm được hình

thành bởi liên kết cộng hóa trị của các nhóm amino với phân tử glucose. Một số nghiên cứu đã chứng minh rằng, nồng độ pentosidine trong huyết thanh và nước tiểu cao hơn ở những bệnh nhân có microalbumin niệu và suy giảm GFR sớm. Ngoài ra, bệnh nhân nếu có nồng độ pentosidine cao cũng được coi là yếu tố dự báo độc lập về bệnh võng mạc tiểu đường, bệnh tim mạch do mọi nguyên nhân.³² Như vậy, việc đo nồng độ pentosidine trong nước tiểu và huyết thanh có thể cung cấp cơ sở để xác định bệnh nhân có nguy cơ suy giảm GFR sớm và có thể là một dấu ấn sinh học đầy tiềm năng cho các biến chứng mạch máu nhỏ và mạch máu lớn của bệnh tiểu đường.

7. Dấu ấn sinh học của tình trạng viêm

Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)

MCP-1 là một cytokine gây viêm được sản xuất bởi bạch cầu đơn nhân, tế bào biểu mô ống và tế bào nang có liên quan đến viêm thận, tổn thương cầu thận, teo ống thận và xơ hóa. Khi so sánh bệnh nhân DKD với người đối chứng khỏe mạnh, Banba đã phát hiện ra sự bài tiết MCP-1 qua nước tiểu tăng cao ở bệnh nhân bệnh thận ĐTĐ.³³

Transforming growth factor-beta1 (TGF-β1)

Chang và cộng sự đã cho thấy tăng TGF-β1 xuất hiện trong nước tiểu và huyết tương khi khởi phát lâm sàng bệnh ĐTĐ và nồng độ TGF-β1 trong nước tiểu ở bệnh nhân ĐTĐ tăng gấp 4 lần so với bệnh nhân không mắc bệnh ĐTĐ.³⁴

Pyruvate Kinase M2 (PKM2)

Nồng độ PKM2 trong nước tiểu được ghi nhận là tăng rõ rệt ở bệnh nhân ĐTĐ so với nhóm chứng, PKM2 được phát hiện sớm trong tổn thương ống thận và mô kẽ trong quá trình tiến triển của bệnh thận mạn. Tuy nhiên, mặc dù nghiên cứu hiện tại cho thấy rằng việc tăng cường bài tiết PKM2 qua nước tiểu có thể liên

quan đến sự tiến triển của bệnh thận ĐTĐ, nhưng sự liên quan của PKM2 trong bệnh thận ĐTĐ vẫn chưa chắc chắn. Do đó, cần có các nghiên cứu sâu hơn để làm rõ vai trò chính xác của PKM2 là mục tiêu phát hiện bệnh thận ĐTĐ và xác định nồng độ PKM2 trong nước tiểu ở bệnh nhân ĐTĐ để tạo điều kiện can thiệp sớm vào tiến triển bệnh thận ĐTĐ.³⁵

8. Hạn chế trong việc sử dụng dấu ấn sinh học mới

Sự phát triển của y học đã đưa chúng ta đến thời điểm mà các chiến lược can thiệp ở mức độ cá nhân hóa với mục đích tối ưu hóa các can thiệp điều trị. Tuy nhiên, trong trường hợp dấu ấn sinh học cho bệnh thận ĐTĐ, phần lớn thông tin có sẵn đều dựa trên các nghiên cứu trên động vật, tế bào và in vitro, và kết quả của các nghiên cứu trên quần thể lớn vẫn còn hạn chế và gây tranh cãi.³⁶ Một yếu tố quan trọng khác cần xem xét là hiệu quả chi phí của việc sử dụng các dấu ấn sinh học này và sự sẵn có của chúng. Điều quan trọng cần lưu ý là hiệu suất chẩn đoán của các dấu ấn sinh học này có thể bị ảnh hưởng bởi các yếu tố khác mà không nhất thiết chỉ ra sự hiện diện của chấn thương thận cấp tính.³⁷ Do đó, cần xem xét tác động của các bệnh đi kèm đối với các dấu ấn sinh học này và các ngưỡng giới hạn được đề xuất để chẩn đoán, theo dõi và tiên lượng có thể cần phải được đánh giá lại. Trong bài đánh giá này, một số dấu ấn sinh học dường như trội hơn về mặt tiềm năng trong đánh giá sớm tổn thương cầu thận như CysC, Gas6, β TG, trong phát hiện sớm tổn thương ống thận NGAL, KIM-1, CCL5, phản ánh tình trạng stress oxy hóa có miR-130b. Đến hiện tại, các dấu ấn này đã có nhiều nghiên cứu chứng minh được nguồn gốc cũng như chuyển hóa và bài tiết của chúng, cho thấy kết quả tích cực đầy hứa hẹn bằng những thiết kế nghiên cứu đoàn hệ và cỡ mẫu lớn có độ tin cậy cao, trong đó CCL5 và miR-130b là các

dấu ấn mới nổi theo xu hướng tối ưu can thiệp và điều trị mức độ cá nhân hóa. Còn lại, một số dấu ấn đánh giá về tình trạng viêm như MCP-1, PKM2 mặc dù cho kết quả khá ấn tượng nhưng vẫn chưa có nhiều kết quả thật sự thuyết phục khi chỉ mới xuất phát điểm từ nghiên cứu thực nghiệm trên động vật.

Tóm lại, việc áp dụng các dấu ấn sinh học này còn tồn tại những hạn chế bởi nhiều yếu tố khác nhau như sự sẵn có các xét nghiệm, chi phí, sự khác biệt trong kỹ thuật và kết quả từ thử nghiệm đến thực tế lâm sàng cũng như thiếu sự chấp thuận và khuyến cáo của các cơ quan quản lý quốc gia và quốc tế.

III. KẾT LUẬN

Microalbumin niệu đến hiện tại vẫn là dấu hiệu sớm của bệnh thận ĐTĐ. Tuy nhiên, với sự cải thiện hiểu biết về sinh bệnh học, tổn thương thận có thể xảy ra ngay cả khi không có microalbumin niệu. Vì vậy, việc đánh giá sự tiến triển của bệnh thận ĐTĐ không thể chỉ dựa vào albumin niệu và creatinine. Nỗ lực xác định các dấu ấn sinh học mới khác nhau có vẻ thật sự cần thiết. Trong bài đánh giá này, chúng tôi đã tóm tắt một số dấu ấn sinh học mới tiềm năng. Tuy nhiên, mỗi dấu ấn sinh học có vai trò trong việc xác định sớm bệnh thận ĐTĐ hoặc dự đoán sự tiến triển của nó, một số ít trong số chúng dường như hữu ích nhưng một số cũng rất cần phải cân nhắc. Vì thế, những dấu ấn sinh học mới này cần đảm bảo được xác nhận thêm về mặt giá trị bởi các nghiên cứu với quy mô lớn liên quan đến quần thể bệnh ĐTĐ trước khi chuyển thành thực hành lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZJDr. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.*2010;87(1):4-14.

2. Rico-Fontalvo J, Aroca-Martínez G, Daza-Arnedo R, et al. Novel biomarkers of diabetic kidney disease. *Biomolecules*. 2023;13(4):633.
3. Kim SS, Kim JH, Kim IJJE. Current challenges in diabetic nephropathy: early diagnosis and ways to improve outcomes. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2016;31(2):245.
4. Samsu NJBri. Diabetic nephropathy: challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Biomed Res Int*. 2021;2021
5. Shoukry A, Bdeer SE-A, El-Sokkary RHJM. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 and vitamin D-binding protein as biomarkers for early detection of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Biochem*. 2015;408:25-35.
6. Sheira G, Noreldin N, Tamer A, et al. Urinary biomarker N-acetyl- β -D-glucosaminidase can predict severity of renal damage in diabetic nephropathy. *J Diabetes Metab Disord*. 2015;14:1-5.
7. Takir M, Unal AD, Kostek O, et al. Cystatin-C and TGF- β levels in patients with diabetic nephropathy. *Nefrologia*. 2016;36(6):653-659.
8. Li W, Wang J, Ge L, et al. Growth arrest-specific protein 6 (Gas6) as a noninvasive biomarker for early detection of diabetic nephropathy. *Clin Exp Hypertens*. 2017;39(4):382-387.
9. Ahmed A. kahdem, Ali A DyabAllawi, Shaymaa Z. Nada, et al. Neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in early detection of nephropathy in type 2 diabetic Iraqi patients. *Journal of the Faculty of Medicine Baghdad*. 2017;59(1):74-78.
10. Motawi TK, Shehata NI, EINokeety MM, et al. Potential serum biomarkers for early detection of diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;136:150-158.
11. El-Dawla NMQ, Sallam A-AM, El-Hefnawy MH, et al. E-cadherin and periostin in early detection and progression of diabetic nephropathy: Epithelial-to-mesenchymal transition. *Clin Exp Nephrol*. 2019;23:1050-1057.
12. Al Shawaf E, Abu-Farha M, Devarajan S, et al. ANGPTL4: A predictive marker for diabetic nephropathy. *J Diabetes Res*. 2019;2019
13. Veiga G, Alves B, Perez M, et al. NGAL and SMAD1 gene expression in the early detection of diabetic nephropathy by liquid biopsy. *J Clin Pathol*. 2020;73(11):713-721.
14. Ye B, Zhu X, Zeng Z, et al. Clinical significance of serum homocysteine as a biomarker for early diagnosis of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus patients. *Pteridines*. 2021;32(1):11-16.
15. Feng S-T, Yang Y, Yang J-F, et al. Urinary sediment CCL5 messenger RNA as a potential prognostic biomarker of diabetic nephropathy. *Clin Kidney J*. 2022;15(3):534-544.
16. Dejenie TA, Abebe EC, Mengstie MA, et al. Dyslipidemia and serum cystatin C levels as biomarker of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1124367.
17. Park YS, Han JH, Park JH, et al. Pyruvate Kinase M2: A New Biomarker for the Early Detection of Diabetes-Induced Nephropathy. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2683.
18. Looker HC, Mauer M, Nelson RGJAickd. Role of kidney biopsies for biomarker discovery in diabetic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018;25(2):192-201.
19. Kanters SD, Banga J-D, Algra A, et al. Plasma levels of cellular fibronectin in diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(2):323-327.
20. Xu Y, Ding Y, Li X, et al. Cystatin C is a disease-associated protein subject to multiple regulation. *Immunol Cell Biol*. 2015;93(5):442-451.
21. Papadopoulou-Marketou N, Skevaki C, Kosteria I, et al. NGAL and cystatin C: two

possible early markers of diabetic nephropathy in young patients with type 1 diabetes mellitus: one year follow up. *Hormones (Athens)*. 2015;14:232-240.

22. Jeon Y, Kim MH, Lee W-I, et al. Cystatin C as an early marker of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Clin Lab*. 2013;59(11-12):1221-1229.

23. Nagai K, Arai H, Yanagita M, et al. Growth arrest-specific gene 6 is involved in glomerular hypertrophy in the early stage of diabetic nephropathy. *J Biol Chem*. 2003;278(20):18229-18234.

24. Kamal A, Taher AY, Jo Si M. A Comparison between Beta Trace Protein, Cystatin C and Creatinine for the Estimation of eGFR in Diabetic Nephropathy. *Journal of Science in Medicine and Life*. 2024;2(3):126-137.

25. Kaul A, Behera M, Rai M, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: as a predictor of early diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Indian J Nephrol*. 2018;28(1):53-60.

26. Nauta FL, Boertien WE, Bakker SJ, et al. Glomerular and tubular damage markers are elevated in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(4):975-981.

27. Sabbiseti VS, Waikar SS, Antoine DJ, et al. Blood kidney injury molecule-1 is a biomarker of acute and chronic kidney injury and predicts progression to ESRD in type I diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(10):2177-2186.

28. Nowak N, Skupien J, Niewczas MA, et al. Increased plasma kidney injury molecule-1 suggests early progressive renal decline in non-proteinuric patients with type 1 diabetes. *Kidney Int*. 2016;89(2):459-467.

29. Hammoud MS, Baban RS, Ali SHJB, et

al. Evaluation of urinary kidney injury molecule-1 (kim-1) as prognostic biomarker in children with type-1 diabetic nephropathy. *Biochem Cell Arch*. 2021;21(1)

30. Cherney D, Scholey J, Daneman D, et al. Urinary markers of renal inflammation in adolescents with type 1 diabetes mellitus and normoalbuminuria. *Diabet Med*. 2012;29(10):1297-1302.

31. Cao Q, Chen XM, Huang C, et al. MicroRNA as novel biomarkers and therapeutic targets in diabetic kidney disease: an update. *FASEB Bioadv*. 2019;1(6):375.

32. Perkins BA, Rabbani N, Weston A, et al. High fractional excretion of glycation adducts is associated with subsequent early decline in renal function in type 1 diabetes. *Sci Rep*. 2020;10(1):12709.

33. Banba N, Nakamura T, Matsumura M, et al. Possible relationship of monocyte chemoattractant protein-1 with diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2000;58(2):684-690.

34. Chang AS, Hathaway CK, Smithies O, et al. Transforming growth factor- β 1 and diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;310(8):F689-F696.

35. Li L, Tang L, Yang X, et al. Gene regulatory effect of pyruvate kinase M2 is involved in renal inflammation in type 2 diabetic nephropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2020;128(09):599-606.

36. Colhoun HM, Marcovecchio MLJD. Biomarkers of diabetic kidney disease. *Diabetologia*. 2018;61(5):996-1011.

37. Schrezenmeier E, Barasch J, Budde K, et al. Biomarkers in acute kidney injury-pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017;219(3):556-574.

Summary

NOVEL BIOMARKERS FOR THE EARLY DETECTION OF DIABETES-INDUCED NEPHROPATHY

The global burden of diabetic kidney disease (DKD) is increasing, remaining a leading cause of end-stage renal disease. Despite significant advances in kidney and DKD treatment, traditional clinical diagnostic tools for DKD are still inadequate and incomplete. While urinary microalbumin is an early sign of DKD and is used as a routine test in screening, kidney damage can still occur even in the absence of urinary microalbumin. Limitations in the diagnostic value and prognosis of urinary microalbumin indicate the need for new biomarkers that can replace and have clinical significance, allowing targeted and effective DKD treatment to reduce the burden of kidney disease. This overview focuses on biomarkers for early detection, especially with the hope of expanding the diagnostic window to identify patients at different stages of DKD progression.

Keywords: Diabetic kidney disease, diabetes, new biomarkers.