

ПРЕДИКТИВНА РОЛЯ НА НЕУТРОФИЛ ГЕЛАТИНАЗА-АСОЦИИРАН ЛИПОКАЛИН КАТО РАНЕН МАРКЕР ЗА БЪБРЕЧНО УВРЕЖДАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ

Севим Шефет, Яна Бочева

*Катедра „Клинична лаборатория“, Медицински факултет,
Медицински университет – Варна, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна*

PREDICTIVE ROLE OF NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALINE AS AN EARLY MARKER FOR KIDNEY INJURY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Sevim Shefket, Yana Bocheva

*Department of Clinical Laboratory, Faculty of Medicine, Medical University of Varna
St. Marina University Hospital, Varna*

РЕЗЮМЕ

Диабетното бъбречно заболяване (ДБЗ) е хронично усложнение на захарния диабет (ЗД), водещо до повишена сърдечно-съдова заболяемост и смъртност и риск от развитие на терминална бъбречна недостатъчност (ТБН). Диабетната нефропатия е заболяване, засягащо преимуществено гломерула, но редица проучвания посочват предиктивната роля на тубуло-интерстициалните лезии в развитието и прогресията на диабетната нефропатия. Неутрофил гелатиназа-асоцииран липокалин (NGAL) е един от най-обещаващите тубуларни биомаркери в диагностиката на бъбречните заболявания. Данните в литературата посочват NGAL като маркер с добър диагностичен профил в диагностиката на ДБЗ. Стойностите на NGAL корелират с прогресията на албуминовата екскреция, със спада на скоростта на гломерулна филтрация и с тежестта на бъбречното увреждане. NGAL е определен като ранен маркер на ДБЗ, който индикира развитието на бъбречна дисфункция преди повишената албуминова екскреция. Определените cut-off стойности демонстрират добра до висока ефективност на NGAL в разграничаване на пациентите с ДБЗ с нормална скорост на албуминова екскреция от здрави лица. Редица проучвания посочват NGAL като показател за прогресия на ДБЗ, стратифициращ риска от развитие на ТБН. Пациентите със ЗД с по-високи нива на NGAL имат по-бърз и ранен спад на бъбречната функция. Въпреки това NGAL е модулатор на инсулиновата сигнализация и неговите нива са повишени и при пациенти с диабет и без ДБЗ. Повишените нива на NGAL могат да са резултат и на често срещаните придружаващи заболявания на ЗД – сърдечно-съдови заболявания и инфекции на пикочните пътища. Всичко това налага необходимостта от допълнителни изследвания, за да се изясни клиничната приложимост на NGAL в диагностиката на ДБЗ.

Ключови думи: *неутрофил гелатиназа-асоцииран липокалин (NGAL), диабетното бъбречно заболяване (ДБЗ), диабетна нефропатия (ДН), захарен диабет (ЗД)*

ABSTRACT

Diabetic kidney disease (DKD) is a chronic complication of diabetes mellitus leading to increased cardiovascular morbidity and mortality, and a risk of developing an end-stage renal disease (ESRD). Diabetic nephropathy is a disease affecting mainly the glomerulus, however, a number of studies indicate the predictive role of tubulo-interstitial lesions in the development and the progression of diabetic nephropathy. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is one of the most promising tubular biomarkers in the diagnosis of kidney disease. The data in the literature determine NGAL as a marker with a good diagnostic profile in the diagnosis of DKD. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin values correlate with the progression of the albumin excretion, with the decrease in the glomerular filtration rate and with the severity of renal impairment. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is defined as an early marker of DKD, which establishes the development of renal dysfunction before the increase in albumin excretion. The evaluated cut-off values demonstrate good to high efficacy of NGAL in discriminating DKD patients with normal albumin excretion from healthy individuals. Several studies have indicated NGAL as an indicator of DKD

progression, stratifying the risk of developing ESRD, patients with diabetes with higher NGAL levels have a faster and earlier decline in renal function. However, NGAL is a modulator of insulin signalling and its levels are elevated in patients with diabetes without DKD. Elevated levels of NGAL may be the result of common concomitant diseases of diabetes—cardiovascular disease and urinary tract infections. Additional studies are needed to assess the clinical applicability of NGAL in the diagnosis of DKD.

Keywords: *neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), diabetic kidney disease (DKD), diabetic nephropathy (DN), diabetes mellitus (DM)*

ВЪВЕДЕНИЕ

Захарният диабет (ЗД) е социалнозначимо заболяване с нарастваща честота, която достига епидемични размери. Заболяването засяга 8% от световно население или повече от 450 милиона души, като този брой се очаква да нарасне до над 700 милиона души през 2045 г. (1). Една от основните и сериозни компликации на ЗД е бъбречното увреждане, което се асоциира с повишена сърдечно-съдова заболеваемост и риск от развитие на терминална бъбречна недостатъчност (ТБН). Честотата на хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) сред пациентите със ЗД варира в различните страни от 20 до 40% (2). Метаанализ, оценяващ разпространението на ХБЗ сред европейско население, докладва от 2 до 5 пъти по-висока честота на бъбречното увреждане сред пациенти със ЗД в сравнение с лица без диабет (3).

Диабетното бъбречно заболяване (ДБЗ) е клиничен синдром при пациенти със ЗД, при който са налице критерии за ХБЗ. Терминът диабетна нефропатия (ДН) се предпочита при пациенти със ЗД с хистологично потвърждение на бъбречно увреждане от диабета (4). В препоръките на „KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease“ бъбречното увреждане при ЗД се диагностицира и класифицира спрямо критериите за ХБЗ (1,5). Скоростта на гломерулна филтрация (GFR) и скоростта на албуминова екскреция (AER) или съотношение албумин/креатинин (ACR) са основни критерии за диагноза, класификация и стратификация на риска на ХБЗ, но те показват редица ограничения. Към момента най-често за оценка на GFR се използват креатинин базирани формули като MDRD, CKD-EPI и формулата на „Bedside Schwartz“ при деца. Въпреки тяхната стандартизацията, последни данни показват относно-

телна неточност поради различия в детерминанти, повлияващи стойностите на креатинина и ниска диагностична надеждност при високи стойности на GFR (5,6,7). Повишената AER често е първият клиничен индикатор за наличието на ДБЗ, но невинаги е маркер за бъбречната дисфункция при диабет. ДБЗ е възможно да се развие и при пациенти с нормална AER, при които е налице неалбуминуричен фенотип на бъбречното увреждане (8). Повишени стойности на AER се наблюдават преходно при физиологични състояния, както и при редица патологични причини извън ДБЗ (9). С оглед ограниченията на AER и GFR е необходимо въвеждането и валидирането на нови показатели за ранна диагностика на ДБЗ и стратификация на риска от прогресията му до ТБН (7).

ДН се приема като заболяване, засягащо преимуществено гломерула, водещо до фокална или дифузна гломерулосклероза, въпреки това редица проучвания посочват предиктивната роля на тубуло-интерстициалните лезии в прогресията на ДН (10,11,12). Все повече данни сочат, че тубулното увреждане е първично нарушение, инициращо развитието на бъбречна дисфункция при пациентите със ЗД, което променя традиционната парадигма за патогенезата на ДН – от гломерулоцентрична към тубулоцентрична хипотеза (13). Тубуларни маркери, докладвани като предиктори на ДБЗ, са kidney injury molecule-1, α 1-microglobulin, N-acetyl- β -D-glucosaminidase, liver-type fatty acid binding protein, beta-2 microglobulin, retinol-binding proteins, neutrophil gelatinase-associated lipocalin др. (14).

NGAL

Неутрофил гелатиназа-асоцииран липокалин (NGAL), познат още като липокалин-2 (LCN-2), принадлежи към семейството на липокалините. Той е малък секреторен протеин, харак-

теризиращ се със способността да свързва хидрофобни молекули, наречени сидерофори. NGAL изпълнява различни функции – участва във вродения имунен отговор и медира клетъчната хомеостаза. Основната му биологична роля е да действа като бактериостатичен агент срещу грам отрицателни микроорганизми (принадлежащи към рода *Enterobacteriaceae*) и микобактерии. В съответствие на тези данни LCN-2 се експресира главно в тъкани, които могат да бъдат изложени на микроорганизми, или в жлези, които секретират към такива тъкани. NGAL първоначално е изолиран от неутрофилите в комплекс с матрикс-металопептидаза-9 (MMP-9), по-късни проучвания установяват значима експресия на NGAL от трахея, млечна жлеза, бърбаци, черен дроб, бял дроб, тънки черва, слюнчени жлези, тимус, простата, адипоцити и макрофаги. NGAL съществува в различни форми: мономер от 25 kDa, димер от 46 kDa, хомотример от 70 kDa и като комплекс с MMP-9 (15,16). Бърбачните епителни клетки секретират главно мономерната форма, докато неутрофилите освобождават главно димерната форма. Всички форми на NGAL присъстват в плазма и урина, но повишението и преобладаването на една от тях може да предскаже произхода на LCN-2 (17). Биологичните течности съдържат ниски нива на NGAL. В норма концентрацията на LCN-2 в плазмата е 72 ng/ml и произхожда от неутрофилите и ограничена експресия от черния дроб и бърбачите. Той има кратък полуживот и бързо се изчиства от циркулацията ($t_{1/2}$ = 10-20 min) чрез бърбачна екскреция. LCN-2 свободно се филтрира през гломерула поради ниското си молекулно тегло (23-25 kDa) и положителния заряд ($pI > 7.4$). Гломерулите филтрират около 3.4-4 mg NGAL на ден, но по-голяма част се реабсорбира в проксималния тубул, като загубата с урината е по-малка от 0.2%. Урината съдържа приблизително 20 ng/ml NGAL, произходът на този протеин е от плазмения, който заобикаля реабсорбцията в проксималните тубули, от неутрофилите в урината, от епитела на пикочния мехур и синтез от дисталния тубул. Чрез *in situ* хибридизация е доказана експресия на иРНК от бримката на Хенле и събирателните канали (18,19). Това означава, че повишената екскреция на NGAL се дължи на бърбачна увреда със засягане на реабсорбцията му в про-

ксималния тубул и/или индуциране на синтез *de novo* в дисталния тубул. По отношение на плазмения NGAL самият бърбач не се явява основен източник, той произхожда и от други органи – черен дроб, бял дроб, активирани неутрофили, макрофаги и други клетки на имунната система. Освен това всяко намаление на гломерулната филтрация намалява екскрецията на NGAL с последващо повишение в системното кръвообращение (20).

NGAL като маркер в диагностиката на ДБЗ

NGAL е показател за бърбачно структурно увреждане, очертаващ се като един от най-обещаващите тубуларни биомаркери в диагностика на острите и хронични бърбачни заболявания. Увеличените стойности на NGAL в плазма (pNGAL) и урина (uNGAL) индикират степента на субклинична тубулна увреда и се явяват по-ранни маркери за настъпването на бърбачна дисфункция от класическите гломерулни показатели. Нивата на NGAL са повишени при пациенти с ХБЗ, той е предиктор за тежест на бърбачното увреждане и прогресия на ХБЗ (21,22,23). Проучванията показват добър диагностичен профил на NGAL в диагностиката на ДБЗ и в оценка на риска от развитие на ТБН (26,27,30,33,36,42,46-48).

Първите данни за ролята на NGAL като маркер за ДБЗ са докладвани от Volignano et al. през 2009 г., те описват сигнификантно по-високи концентрации на pNGAL и uNGAL при пациентите със ЗД в сравнение с контроли, статистически значима разлика в стойностите на pNGAL и uNGAL между групите със ЗД без албуминурия и контролната група, позитивна корелация между pNGAL и uNGAL с албуминурията и негативна корелация с GFR (24). Последващите резултати потвърждават клиничната приложимост на NGAL в диагностиката на бърбачното увреждане сред пациенти със ЗД. Стойностите на NGAL корелират с прогресията на албуминовата екскреция, със спада на GFR и с тежестта на ДБЗ (24-41,46-48) (Табл. 1 и Табл. 2). Papadopolou-M. et al. оценяват предиктивната стойност на NGAL в диагностиката на ДБЗ при деца и възрастни със ЗД I. Те установяват, че средните стойности на pNGAL в двете пациентски кохорти – деца и възрастни, се различават сигнификантно както помежду си (67.6 vs 85.2 ng/ml), така и със съответ-

Таблица 1. Характеристика на проучвания, проведени при пациенти със ЗД I, оценяващи ролята на NGAL в диагностиката на ДБЗ

Проучване	ТГ/КГ (брой)	Възраст ТГ/КГ	Показател	Единици	ТГ/КГ - NGAL (p<0.05)	+ACR p<0.05	-GFR p<0.05
Lacquaniti A, 2013 ⁽²⁸⁾	A1/КГ 50/35	37/35	pNGAL uNGAL	ng/ml ng/ml	193.7/46,4 25.5/6.5	Не Да	Не Не
Zachwieja J, 2010 ⁽²⁹⁾	A1/КГ 22/14	13/-	pNGAL uNGAL	ng/ml ng/ml	867.4/196.2 420.0/156.5	Да Да	Не Не
Papadopoulou, 2017 ⁽²⁵⁾	A2-A1/КГ 8-49/49	14/11	pNGAL	ng/ml	67.6/24.6	Не	Да
Papadopoulou, 2017 ⁽²⁵⁾	A2-A1/КГ 7-52/18	28/27	pNGAL	ng/ml	85.2/76.1	Не	Да
Hafez MH, 2010 ⁽³⁰⁾	A2:A1/КГ 12:38/18	14/12	uNGAL	ng/ml	39.1:15.7/5.7	Да	Не
Ucakturk A, 2009 ⁽³¹⁾	A1/КГ 60/60	13/13	UNC	ng/mg	33.0/13.3	Не	Не
Nielsen SE, 2010 ⁽³²⁾	A3:A2:A1/КГ 45:45:58/55	49:54:56/51	UNC	pg/mmol	261 ³ :222 ² :146/74	Да (A3)	-

ните им контролни групи (67.6 vs 24.6 ng/ml и 85.2 vs 76.1 ng/ml). Авторите определят pNGAL като биомаркер за бъбречна дисфункция, показващ отрицателна корелация с GFR (p<0.001) (25). Mahfouz et al. докладват по-високи резултати на pNGAL при пациентите със ЗД II с умерено и силно повишена ACR спрямо контролна група (97.8, 131 vs 46,5 ng/ml). Те демонстрират връзката на pNGAL с прогресията на ДБЗ, като посочват положителна корелация на показателя с ACR (r=0.582, p=0.0001) и отрицателно с GFR (r=-0,415, p=0.0001) (26). Żyłka et al. изследват ролята на гломерулни и тубуларни маркери в диагностиката на ДБЗ при пациенти със ЗД II и обобщават, че NGAL е полезен маркер в диагностиката на ДБЗ. Авторите констатират значима корелация между uNGAL и uNGAL/uCreatinine ratio (UNC) с ACR, както и сигнификантно по-високи концентрации на pNGAL, uNGAL и UNC в групата с ACR >30 mg/g в сравнение с кохортата с ACR < 30 mg/g (27).

Определените cut-off стойности в различните проучвания демонстрират добра до отлична диагностична ефективност на NGAL при идентифициране на пациенти с ДБЗ сред пациентите със ЗД (Табл. 3 и Табл. 4) (26,27,30,33,36,42). Mahfouz et al. посочват, че стойност на pNGAL – 91,5 ng/ml, отдиференцира пациентите с бъбречно увреждане при ЗД II с AUC-ROC-0.881. Żyłka et al. описват следните cut-off стойности на NGAL в детекцията на повишена албуминова екскреция: pNGAL – 61 µg/l с AUC-ROC – 0.69,

uNGAL – 14.3 µg/l с AUC-ROC – 0.74 и UNC – 28.3 µg/g с AUC-ROC – 0.71 (26). Метаанализ, оценяващ ролята на pNGAL в диагностиката на ДБЗ, установява обединена чувствителност и специфичност – 79% и 87%, обединено отношение на положителна (PLR) и отрицателна вероятност – 5.97 и 0.24. Анализът демонстрира, че pNGAL е подходящ маркер за потвърждаване на ДБЗ, но има ограничена роля в отхвърляне на диагнозата (43). Tang et al. обобщават данните за ролята на uNGAL в диагностиката на ДБЗ и посочват AUC-ROC-0,88 и PLR-4.3 в проучванията с напречно и AUC-ROC-0,98 и PLR-14.0 в кохортните проучвания. Авторите констатират, че натрупаните доказателства показват ефикасността на uNGAL като маркер за бъбречно увреждане при ЗД (44).

NGAL като ранен маркер за ДБЗ

Според хипотезата за „тубуларна фаза“ на ДБЗ тубулното увреждане е първично нарушение, инициращо развитието на бъбречна дисфункция при пациентите със ЗД, следователно структурен тубуларен маркер като NGAL може да бъде по-ранен лабораторен признак за ДБЗ от AER (28,45). Литературните данни демонстрират значимо по-висока концентрация на NGAL в плазма и урина при пациенти със ЗД с нормална скорост на албуминова екскреция в сравнение с контролна група (24,28,29,31,32,34,36-41). Zachwieja et al. констатират сигнификантна разлика в средните

Таблица 2. Характеристика на проучвания, проведени при пациенти със ЗД II, оценяващи ролята на NGAL в диагностиката на ДБЗ

Проучване	ТГ/КГ (брой)	Възраст ТГ/КГ	Показател	Единици	ТГ/КГ - NGAL (p<0.05)	+ACR p<0.05	-GFR p<0.05
Volignano D, 2009 ⁽²⁴⁾	A3:A2:A1/KГ 21:19:16/18	48:51:49/52	pNGAL uNGAL	ng/ml ng/ml	890.9:290.4 ² :233.6/52.5 255.6: 105.9:51.1/ 6.5	Не Да	Да Да
Mahfouz MH, 2016 ⁽²⁶⁾	A3:A2:A1/KГ 50:50:50/50	56:53:56/45	pNGAL	ng/ml	131.0: 97.8: 55.6 ¹ / 46.46	Да	Да
Motawi TK, 201 ⁽³³⁾	A2:A1/KГ 25:25/25	51:49/46	pNGAL	ng/ml	97.99:55.79 ¹ / 45.53	Не	Не
Wu C, 2014 ⁽²⁴⁾	A3:A2:A1/KГ 124:158:180/160	52:53:53/52	pNGAL	ng/ml	255.5 ³ :245.2:138.1/59.0	Да	-
Siddiqi Z, 2017 ⁽³⁵⁾	A2:A1 90:90	55:45	pNGAL uNGAL	ng/ml ng/ml	155.1:126.7 10.3:4.8	Да	-
Žytká A, 2018 ⁽²⁷⁾	A2:A1 19:61	67:59	pNGAL uNGAL UNC	µg/l µg/l µg/g	67.2:53.8 24.7:10.3 35.1:9.02	Не Да Да	Не Не Не
Assal HS, 2013 ⁽³⁶⁾	A3:A2:A1/KГ 25:25:20/20	52:53:51/51	uNGAL	ng/ml	17.4:10.1:7.4/ 4.3	Да	-
Sueud T, 2019 ⁽³⁷⁾	A3:A2:A1/KГ 22:38:30/90	53:54:45/51	uNGAL	ng/ml	72.8:64:58.7/40.5	Не	-
Abbasi F, 2020 ⁽³⁸⁾	A3:A2:A1/KГ 44:45:44/9	58:54:53/48	uNGAL	ng/mg	129.1 ³ :122.1:114.1/77.0	-	Да
Fathimah M, 2012 ⁽³⁹⁾	A3:A2:A1/KГ 30:30:30/30	62:68:63/23	uNGAL	ng/ml	28.6:26.9:19.05/4.8	Да	Да
Vijay S. 2018 ⁽⁴⁰⁾	A2:A1/KГ 63:63/30	54:49/51	uNGAL	ng/ml	228.2:146.1/26.6	Да	-
Fu WJ, 2012 ⁽⁴¹⁾	A3:A2:A1/KГ 16:24:61/28	54/50	UNC	µg/g	235.0:123.6:69.2/32.9	Да	Да

¹ липсва сигнификантна разлика средните стойности между A1 и контролна група (p>0.05)² липсва сигнификантна разлика в средните стойности между A2 и A1 (p>0.05)³ липсва сигнификантна разлика в средните стойности между A3 и A2 (p>0.05)

Съкращения: ТГ – таргетна група; КГ – контролна група; A1 – пациенти със ЗД с нормална AER/ACR; A2 – пациенти със ЗД с умерено повишена AER/ACR; A3 – пациенти със ЗД със силно повишена AER/ACR; +ACR – установена сигнификантна положителна корелация с AER/ACR (p<0.05); -GFR – установена сигнификантна отрицателна корелация с GFR (p<0.05).

Таблица 3. Диагностична ефективност на pNGAL в диагностиката на ДБЗ.
pNGAL: пациенти със ЗД с нормална vs умерено повишена AER

Проучване	Cut-off	ИП	ФО	ИО	ФП	Чувствителност	Специфичност
² Mahfouz M, 2016 ⁽²⁶⁾	91.5 ng/ml	87	13	37	13	0.87 (0.79–0.93)	0.74 (0.60–0.85)
² Žytká A, 2018 ⁽²⁷⁾	61.0 ng/ml	15	4	37	24	0.79 (0.54–0.94)	0.61 (0.47–0.73)
² Kaul A, 2018 ⁽⁴²⁾	164.0 ng/ml	54	5	33	3	0.92 (0.81–0.97)	0.92 (0.78–0.98)
² Motawi TK, 2018 ⁽³³⁾	77.7 ng/ml	24	1	20	5	0.96 (0.80–1.00)	0.80 (0.59–0.93)
² Siddiqi Z, 2017 ⁽⁴²⁾	142 ng/ml	58	32	80	10	0.64 (0.54–0.74)	0.89 (0.81–0.95)

Таблица 4. Диагностична ефективност на uNGAL в диагностиката на ДБЗ.
uNGAL: пациенти със ЗД с нормална vs умерено повишена AER

Проучване	Cut-off	ИП	ФО	ИО	ФП	Чувствителност	Специфичност
² Sueud T, 2019 ₍₃₇₎	21.4 ng/ml	71	4	4	11	0.95 (0.87-0.99)	0.27 (0.08-0.55)
² Žytká A, 2018 ₍₂₇₎	14.3 µg/l	15	4	37	24	0.79 (0.54–0.94)	0.61 (0.47–0.73)
² Kaul A, 2018 ₍₄₂₎	49.0 ng/ml	53	6	30	6	0.90 (0.79–0.96)	0.83 (0.67–0.94)
² Assal HS, 2013 ₍₃₆₎	8.8 ng/ml	17	8	18	2	0.68 (0.46–0.85)	0.90 (0.68–0.99)
¹ Hafez MH, 2015 ₍₃₀₎	11.8 ng/ml	-	-	-	-	0.82	0.67

¹проучвания проведени при пациенти със ЗД I;

²проучвания проведени при пациенти със ЗД II.

Съкращения: ИП – истинско положителни; ФО – фалшиво отрицателни; ИО – истинско отрицателни; ФП – фалшиво положителни

стойности на pNGAL и uNGAL при пациенти със ЗД с нормална AER и контроли (867.4 vs 196.2 ng/ml и 420.0/156.5 ng/ml). Авторите отбелязват, че нормалната AER при диабетици не изключва наличието на ДБЗ и посочват pNGAL като по-чувствителен маркер от AER за оценка на бъбречната функция при деца със ЗД (29). Abbasi et al. установяват значимо по-високи концентрации на NGAL в урината при пациенти със ЗД II с ACR<30 в сравнение с контроли (114.1 vs 77.0 ng/mg, p<0.05) и резюмират, че uNGAL е тубуларен маркер, който се увеличава преди констатирането на бъбречно увреждане чрез гломерулните показатели и използването му в комбинация с ACR и eGFR може да повиши ефективността в ранната диагностика на ДБЗ (38). Lacquaniti et al описват сигнификантна разлика в средните стойности на pNGAL и uNGAL между пациенти със ЗД I с нормална AER и контролна група, както следва: pNGAL – 46.4 ng/ml vs 193.7 ng/ml (p<0.001), uNGAL – 6.5 ng/ml vs 25.5 ng/ml (p<0.001). Авторите опреде-

лят NGAL като ранен биомаркер за бъбречно увреждане при ЗД, който има отлична диагностична ефективност в идентифициране на пациенти ДБЗ сред лицата с нормална AER, cut-off на pNGAL – 77.4 ng/ml е с AUR-ROC – 0.970, cut-off на uNGAL – 9.3 ng/ml е с AUC-ROC е 0.956 (28). ROC анализи, извършени в други проучвания, установяват добра до висока ефективност на pNGAL и uNGAL в разграничаване на пациентите с ДБЗ с нормална AER от здрави лица (Табл. 5 и Табл. 6) (24,28,29,38,45). Метаанализ на He et al определя NGAL като маркер за ранна диагностика на ДБЗ и полезен диагностичен показател за отдиференциране на отделните стадии на бъбречното увреждане при ЗД. Авторите констатира, че NGAL се доближава до идеалния тубуларен маркер за ДБЗ, който корелира положително с ACR, демонстрира отрицателна корелация с eGFR и присъства при пациенти с ACR<30 mg/g (43).

NGAL като маркер за прогресия на ДБЗ

Таблица 5. Диагностична ефективност на pNGAL в отдиференцирането на пациенти със ЗД с нормална AER от контроли. pNGAL: контроли vs ЗД с нормоалбуминурия

Проучване	Cut-off	ИП	ФО	ИО	ФП	Чувствителност	Специфичност
² Bolignano D, 2009 ₍₂₄₎	88 ng/ml	15	1	18	0	0.94 (0.70–0.99)	1.00 (0.81–1.00)
² Wu C, 2014 ₍₄₂₎	105 ng/ml	180	0	160	0	1.00 (0.98–1.00)	1.00 (0.98–1.00)
¹ Lacquaniti A, 2013 ₍₂₈₎	77.4 ng/ml	44	6	35	0	0.88 (0.76–0.96)	1.00 (0.90–1.00)
² Abbasi F, 2020 ₍₃₈₎	109 ng/ml	-	-	-	-	0.85	0.63
¹ Papadopoulou, 2017 ₍₄₂₎	37 ng/ml	52	5	41	8	0.91 (0.81–0.97)	0.84 (0.70–0.93)
¹ Papadopoulou, 2017 ₍₄₂₎	91.4 ng/ml	21	18	35	3	0.36 (0.81–0.97)	0.84 (0.70–0.93)
¹ Zachwieja J, 2010 ₍₂₉₎	700 ng/ml	-	-	-	-	0.63	0.79

Таблица 6. Диагностична ефективност на uNGAL в отиференцирането на пациенти със ЗД с нормална АЕР от контроли. uNGAL: контроли vs ЗД с нормоалбуминурия

Проучване	Cut-off	ИП	ФО	ИО	ФП	Чувствителност	Специфичност
² Bolignano D, 2009 ⁽²⁴⁾	22 ng/ml	12	4	18	0	0.75 (0.48–0.93)	1.00 (0.81–1.00)
² Lacquaniti A, 2013 ⁽²⁸⁾	9.0 ng/ml	50	0	28	7	1.00 (0.93–1.00)	0.80 (0.63–0.92)
² Kaul A, 2018 ⁽⁴⁵⁾	21.3 ng/ml	-	-	-	-	0.95	1.00
¹ Thraikill KM, 2010 ⁽⁴²⁾	9.4 ng/ml	120	1	52	3	0.99 (0.95–1.00)	0.95 (0.85–0.99)
¹ Soltysiak J, 2014 ⁽⁴²⁾	12.2 ng/ml	53	10	19	3	0.84 (0.73–0.92)	0.86 (0.65–0.97)

¹проучвания проведени при пациенти със ЗД I;

²проучвания проведени при пациенти със ЗД II.

Съкращения: ИП – истинско положителни; ФО – фалшиво отрицателни; ИО – истинско отрицателни; ФП – фалшиво положителни

Все повече данни демонстрират решаващата роля на тубуло-интерстициалните лезии в прогресията на ДН, което определя значението на тубуларните маркери като детерминанти за ранен спад на бъбречната функция при пациенти със ЗД (11,12). Satirapoj et al установяват, че пациентите със ЗД тип II с по-високи нива на uNGAL имат по-бърз спад в бъбречната функция, UNC >772 ng/g прогнозира спад на GFR >25% годишно, с AUC-ROC – 0,64 (46). Nowak N et al. оценяват изходните нива на гломерулни и тубуларни маркери, свързани с ранен спад на бъбречната функция, и констатира, че UNC е сигнификантно по-висок в групата с бърз спад на бъбречната функция, дефинирана като понижение на GFR >30% за период от 5 години, в сравнение с пациентите с по-нисък спад на GFR (47). Проспективно кохортно проучване установява, че пациентите със ЗД с по-високи нива на възпалителния хемокин CXCL12, NT-proBNP и uNGAL имат два пъти по-висок риск от прогресия на бъбречното увреждане, оценена като рязък спад или намаление с >50% на GFR или започване на бъбречна заместителна терапия. Авторите посочват необходимостта от допълнителни проучвания, за да се изяснят патогенетичните пътища, водещи до развитие на бъбречна дисфункция, както и потенциалната ролята на тези маркери в стратификация на риска от прогресия на ХБЗ (48).

Duan S et al. оценяват ролята на uNGAL в идентифициране на ДН от недиабетното бъбречно заболяване (НДБЗ) при пациенти със ЗД с потвърдена хистологична находка. Резултатите показват значимо по-високи нива на UNC

при пациенти с ДН в сравнение с тези с НДБЗ. Авторите обобщават, че UNC може да служи като полезен маркер в диференциалната диагноза на бъбречното увреждане при пациенти със ЗД и като показател, селектиращ пациентите, нуждаещи се от потвърждаваща биопсия (49).

Ограничения на NGAL като маркер в диагностиката на ДБЗ

В контраст с тези обещаващи данни за ролята на NGAL в диагностиката ДБЗ, Aslanhan et al. обобщават, че NGAL не е полезен маркер в ранната диагностика на бъбречното увреждане при пациенти със ЗД II. Те установяват сравними средни стойности на pNGAL и uNGAL между групите с нормална и умерено повишена скорост на албуминова екскреция, липсата на значима корелация между NGAL с ACR, eGFR и показатели, оценяващи контрола на ЗД (50). Demir et al. откриват сходни нива на pNGAL при пациенти с диабет и здрави контроли и обобщават, че концентрацията на pNGAL невинаги се повишава при пациенти със ЗД (51). Sisman et al. не установява корелация между uNGAL с екскрецията на албумин в урината и посочват, че uNGAL не трябва да се използва като алтернатива на АЕР в диагностиката на ДБЗ (52). Aslanhan et al. обясняват наблюдаваните резултати с констатацията, че ЗД е хипергликемично и провъзпалително състояние, което води до повишено производство на NGAL от екстраренални тъкани. Редица причини извън ДБЗ могат да индуцират експресията на NGAL – в частност ЗД, сърдечно-съдови

те заболявания, инфекциите на пикочните пътища и др. (50,54,56,60).

Предпочитаната абrevиатура от авторите на публикации, коментиращи ролята на NGAL за оценка на сърдечно-съдов риск, е липокалин-2 (LCN-2). Последните проучвания показват, че LCN-2 е модулатор на инсулиновата сигнализация и неговите нива са повишени при лица със затлъстяване, инсулинова резистентност и при пациенти със ЗД. LCN-2 е определен като адипокин с проинфламаторни функции, тясно свързан с метаболитния синдром. Повишените нива на pNGAL/ LCN-2 показват положителна корелация с BMI, обиколка на талията, хипертриглицеридемията, хипергликемията и инсулиновата резистентност и са в обратна корелация с HDL (53). Mosialou et al. извършват 5-годишно проспективно проучване, за да оценят ролята на NGAL/ LCN-2 в метаболитната регулация при затлъстяване и диабет. Техните резултати показват, че докато увеличените нива на циркулиращ LCN-2 са показателни за метаболитна дисрегулация в началото на инсулиновата резистентност в преддиабетно състояние, те стават показателни за по-добър метаболитен контрол при ЗД II. Повишението на LCN-2 с появата на инсулинова резистентност най-вероятно отразява компенсаторен защитен отговор, с цел подобряване на β -клетъчна функция и намаляване на хипергликемията (54).

Пациенти със ЗД имат 2–4 пъти по-висок сърдечно-съдов риск в сравнение с лица без диабет, диабетът е свързан със 75% увеличение на смъртността при възрастни (55). LCN-2 е цитокин, участващ в метаболитни и възпалителни нарушения, включително в развитието и в дестабилизацията на атеросклеротичната плака (18). Žylka et al. посочват, че циркулиращите нива на LCN-2 корелират положително с дебелината на интима медията на каротидната и феморалната артерия при пациенти със ЗД II и констатира, че пациентите със субклинична атеросклероза показват значително по-високи плазмени концентрации на LCN-2 в сравнение с тези без това усложнение (112,9 $\mu\text{g/L}$ спрямо 77,2 $\mu\text{g/L}$). Авторите демонстрират ролята на LCN-2 в патогенезата на съдовите усложнения при диабет и възможната перспектива за използването му като биомаркер за оценка на риска от кардио-васкуларни заболя-

вания при пациенти със ЗД II (56). Chong et al. посочват, че повишени нива на pNGAL се асоциират с по-висок дългосрочен риск от хоспитализация и смърт от коронарна болест на сърцето, независимо от конвенционалните рискови фактори и сърдечни биомаркери (57).

Инфекциите на пикочните пътища (ИПП) са често срещано усложнение при пациенти със захарен диабет. NGAL е острофазов протеин, който се повишава в хода на ИПП, увеличената му екскреция се дължи на освобождаване от активирани неутрофили и повишена експресия от увредените тубуларни клетки. Той има директен бактериостатичен ефект като блокира сидерофорите на грам-отрицателните бактерии (58). Нивата на NGAL се повишават до 12 часа след настъпване на инфекцията и достигат своя пик в рамките на 3 дни (59). Проспективно проучване, оценяващо диагностичната ефективност на uNGAL в диагностиката на ИПП при деца, установява сигнификантно по-високи нива на uNGAL сред пациентите с ИПП в сравнение с контроли, uNGAL показва по-висока диагностична чувствителност в диагностиката на ИПП от позитивирането на теста за левкоцитна естераза и нитрити и от оцветяването по Грам със сходна диагностична специфичност (60).

Посочените средни и cut-off стойности в отделните проучвания се различават значимо помежду си, което се може да се обясни с хетерогенните условия за анализ. С оглед липсата на стандартизация, резултатите за pNGAL и uNGAL са в зависимост от използвания метод, платформа, биологичния материал за анализ, подбора и разпределението на изследваната група, начин на представяне на резултатите, използваните мерни единици (15,61). Сравнителен анализ на аналитичните характеристики на няколко налични в търговската мрежа анализи за NGAL, докладва липсата на възпроизводимост в стойностите на NGAL, получени с част от оценяваните имуноанализи. Те посочват за неприложимо сравнението на резултатите от различни проучвания, при които се използват различни методи и аналитични платформи и подчертават необходимостта от хармонизиране и стандартизиране на анализа преди този биомаркер да влезе в рутинна употреба (62).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДБЗ е водеща причина за заболяемост и смъртност сред пациентите със ЗД. С оглед ограниченията на AER и eGFR е необходимо въвеждането и валидирането на нови маркери за ранна диагностика на ДБЗ. Такъв потенциален маркер може да бъде неутрофил гелатиназа-асоцииран липокалин. Данните в литературата посочват NGAL като маркер с добър диагностичен профил в диагностиката на ДБЗ. Стойностите на NGAL корелират с прогресията на албуминовата екскреция, със спада на GFR и с тежестта на бъбречното увреждане. NGAL е определян като ранен маркер на ДБЗ, който индикира развитието на бъбречна дисфункция преди повишението на албуминова екскреция. Определените cut-off стойности в различните студии демонстрират добра до висока ефективност на NGAL в разграничаване на пациентите с ДБЗ с нормална AER от здрави лица (26,27,30,33,36,42). Редица проучвания посочват NGAL като показател за прогресия на ДБЗ, стратифициращ риска от развитие на ТБН (46-48,56). Въпреки това NGAL е модулатор на инсулиновата сигнализация и неговите нива са повишени и при пациенти с диабет и без ДБЗ, повишените нива на pNGAL и uNGAL могат да са резултат и на често срещаните придружаващи заболявания на ЗД – ССЗ и ИПП (50,54,56,60). Всичко това налага необходимостта от допълнителни изследвания за изясняване ролята на NGAL в диагностиката на ДБЗ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2020 Oct;98(4S):S1-S115.
2. Rabkin R. Diabetic nephropathy. *Clin Cornerstone.* 2003;5(2):1-11.
3. Brück K, Stel VS, Gambaro G, et al. CKD Prevalence Varies across the European General Population. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(7):2135-2147.
4. Espinel E, Agraz I, Ibernón M, et al. Renal Biopsy in Type 2 Diabetic Patients. *J Clin Med.* 2015;4(5):998-1009.
5. Eknoyan G, Lameire N, et al. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements.* 2013;3(1):5-6.
6. van Donge T, Staub E, Atkinson A, et al. Age appropriate reference intervals for eight kidney function and injury markers in infants, children and adolescents. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Aug 6;59(2):373-382.
7. Lin CH, Chang YC, Chuang LM. Early detection of diabetic kidney disease: Present limitations and future perspectives. *World J Diabetes.* 2016;7(14):290-301.
8. Laranjinha I, Matias P, Mateus S, et al. Diabetic kidney disease: Is there a non-albuminuric phenotype in type 2 diabetic patients? *Nefrologia.* 2016 Sep-Oct;36(5):503-509.
9. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care.* 2014 Oct;37(10):2864-83.
10. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, et al; Renal Pathology Society. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2010 Apr;21(4):556-63.
11. Hoshino J, Furuichi K, Yamanouchi M, et al. A new pathological scoring system by the Japanese classification to predict renal outcome in diabetic nephropathy. *PLoS One.* 2018;13(2):e0190923.
12. Okada T, Nagao T, Matsumoto H, et al. Histological predictors for renal prognosis in diabetic nephropathy in diabetes mellitus type 2 patients with overt proteinuria. *Nephrology (Carlton).* 2012 Jan;17(1):68-75.
13. Duan S, Lu F, Song D, et al. Current Challenges and Future Perspectives of Renal Tubular Dysfunction in Diabetic Kidney Disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:661185.
14. Fiseha T, Tamir Z. Urinary Markers of Tubular Injury in Early Diabetic Nephropathy. *Int J Nephrol.* 2016;2016:4647685.
15. Hur M. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin: from Laboratory to Clinical Utility. New York: Nova Science Publishers; 2014, 19-20p, 24p, 56p, 75p.
16. Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics.* 1997 Oct 1;45(1):17-23.
17. Cai L, Rubin J, Han W, et al. The origin of multiple molecular forms in urine of HNL/NGAL. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Dec;5(12):2229-35.
18. Chakraborty S, Kaur S, Guha S, et al. The multifaceted roles of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in inflammation and cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2012 Aug;1826(1):129-69.
19. Desanti De Oliveira B, Xu K, et al. Molecular nephrology: types of acute tubular injury. *Nat Rev Nephrol.* 2019 Oct;15(10):599-612.
20. Христова Ж. и Цачев К. Нови структурни биомаркери за оценка на реналната функция и ранно диагностициране на остро бъбречно увреждане. *Медицински преглед.* 2013;49:5-13.
21. Bolignano D, Donato V, Coppolino G et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage. *Am J Kidney Dis.* 2008 Sep;52(3):595-605.
22. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a

- multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(17):1752-1761.
23. Lim WH, Lewis JR, Wong G et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney function decline and kidney disease-related clinical events in older women. *Am J Nephrol.* 2015;41(2):156-64.
 24. Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker of nephropathy in diabetic patients. *Kidney Blood Press Res.* 2009;32(2):91-8.
 25. Papadopoulou-Marketou N, Margeli A, Papassotiriou I, et al. NGAL as an Early Predictive Marker of Diabetic Nephropathy in Children and Young Adults with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res.* 2017;2017:7526919.
 26. Mahfouz MH, Assiri AM, Mukhtar MH. Assessment of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and Retinol-Binding Protein 4 (RBP4) in Type 2 Diabetic Patients with Nephropathy. *Biomark Insights.* 2016 Feb 16;11:31-40.
 27. Żyłka A, Dumnicka P, Kuśnierz-Cabala B, et al. Markers of Glomerular and Tubular Damage in the Early Stage of Kidney Disease in Type 2 Diabetic Patients. *Mediators Inflamm.* 2018 Aug 9;2018:7659243.
 28. Lacquaniti A, Donato V, Pintaudi B, et al. "Normoalbuminuric" diabetic nephropathy: tubular damage and NGAL. *Acta Diabetologica.* 2013 Dec;50(6):935-942.
 29. Zachwieja J, Soltysiak J, Fichna P, et al. Normal-range albuminuria does not exclude nephropathy in diabetic children. *Pediatr Nephrol.* 2010 Aug;25(8):1445-51.
 30. Hafez MH, El-Mougy FA, Makar SH, et al. Detection of an earlier tubulopathy in diabetic nephropathy among children with normoalbuminuria. *Iranian Journal of Kidney Diseases.* 2015 Mar;9(2):126-131.
 31. Ucakturk A, Avci B, Genc G, et al. Kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase associated lipocalin in normoalbuminuric diabetic children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;29:145-51.
 32. Nielsen SE, Schjoedt KJ, Astrup AS, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and Kidney Injury Molecule 1 (KIM1) in patients with diabetic nephropathy: a cross-sectional study and the effects of lisinopril. *Diabet Med.* 2010 Oct;27(10):1144-50.
 33. Motawi TK, Shehata NI, El Nokeety MM, et al. Potential serum biomarkers for early detection of diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;136:150-8.
 34. Wu C, Wang Q, Lv C, et al. The changes of serum sKlotho and NGAL levels and their correlation in type 2 diabetes mellitus patients with different stages of urinary albumin. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Nov;106(2):343-50.
 35. Siddiqi Z, Karoli R, Kaul A, et al. Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C as early markers of diabetic nephropathy. *Ann Afr Med.* 2017;16(3):101-106.
 36. Assal HS, Tawfeek S, Rasheed EA, et al. Serum cystatin C and tubular urinary enzymes as biomarkers of renal dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2013;6:7-13.
 37. Sueud T, Hadi NR, Abdulameer R, et al. Assessing urinary levels of IL-18, NGAL and albumin creatinine ratio in patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Metab Syndr.* 2019 Jan-Feb;13(1):564-568.
 38. Abbasi F, Moosaie F, Khaloo P, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Retinol-Binding Protein-4 as Biomarkers for Diabetic Kidney Disease. *Kidney Blood Press Res.* 2020;45:222-232.
 39. Fathimah M, Alicezah MK, Thevarajah M. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL): an early marker for diabetic nephropathy. *Int J Diabetes Dev Ctries.* 2012; 32:19-24.
 40. Vijay S, Hamide A, Senthilkumar GP, et al. Utility of urinary biomarkers as a diagnostic tool for early diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr.* 2018 Sep;12(5):649-652.
 41. Fu WJ, Xiong SL, Fang YG, et al. Urinary tubular biomarkers in short-term type 2 diabetes mellitus patients: a cross-sectional study. *Endocrine.* 2012 Feb;41(1):82-8.
 42. Kapoula GV, Kontou PI, Bagos PG. Diagnostic Accuracy of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Predicting Early Diabetic Nephropathy in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Appl Lab Med.* 2019 Jul;4(1):78-94.
 43. He P, Bai M, Hu J, et al. Significance of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Biomarker for the Diagnosis of Diabetic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res.* 2020;45:497-509.
 44. Tang XY, Zhou JB, Luo FQ, et al. Urine NGAL as an early biomarker for diabetic kidney disease: accumulated evidence from observational studies. *Ren Fail.* 2019;41(1):446-454.
 45. Kaul A, Behera MR, Rai MK, 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.
 46. Satirapoj B, Aramsawapak K, Tangwonglert T, et al. Novel Tubular Biomarkers Predict Renal Progression in Type 2 Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study. *J Diabetes Res.* 2016;2016:3102962.
 47. Nowak N, Skupien J, Smiles AM, et al. Markers of early progressive renal decline in type 2 diabetes suggest different implications for etiological studies and prognostic tests development. *Kidney Int.* 2018 May;93(5):1198-1206.
 48. Anderson AH, Xie D, Wang X, et al; CRIC Study Investigators. Novel Risk Factors for Progression of Diabetic and Nondiabetic CKD: Findings From the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2021 Jan;77(1):56-73.
 49. Duan S, Chen J, Wu L, et al. Assessment of urinary NGAL for differential diagnosis and progression of diabetic kidney disease. *J Diabetes Complications.* 2020 Oct;34(10):107665.
 50. Aslanhan E, Ojalvo D, Özsenel EB, et al. Association of neutrophil-gelatinase-associated lipocalin with microvascular complications in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Cardiovasc Endocrinol Metab.* 2019;8(3):82-87.

51. Demir K, Abaci A, Küme T, et al. Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in normoalbuminuric normotensive type 1 diabetic adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25(5-6):517-23.
52. Sisman P, Gul OO, Dirican M, et al. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) as a Marker of Diabetic Nephropathy in Type 1 Diabetic Patients. *Clin Lab.* 2020 Jan 1;66(1).
53. Abella V, Scotece M, Conde J, et al. The potential of lipocalin-2/NGAL as biomarker for inflammatory and metabolic diseases. *Biomarkers.* 2015;20(8):565-71.
54. Mosialou I, Shikhel S, Luo N, et al. Lipocalin-2 counteracts metabolic dysregulation in obesity and diabetes. *J Exp Med.* 2020 Oct 5;217(10):e20191261.
55. Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. *Eur J Prev Cardiol.* 2019 Dec;26(2):25-32.
56. Żylka A, Xiao Y, Xu A, et al. Circulating lipocalin-2 and retinol-binding protein 4 are associated with intima-media thickness and subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *PLoS One.* 2013;8(6):e66607.
57. Chong JJH, Prince RL, Thompson PL, et al. Association Between Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Cardiac Disease Hospitalizations and Deaths in Older Women. *J Am Heart Assoc.* 2019 Jan 8;8(1):e011028.
58. Decavele AS, Dhondt L, De Buyzere ML, et al. Increased urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin in urinary tract infections and leukocyturia. *Clin Chem Lab Med.* 2011 Jun;49(6):999-1003.
59. Horváth J, Wullt B, Naber KG, et al. Biomarkers in urinary tract infections - which ones are suitable for diagnostics and follow-up? *GMS Infect Dis.* 2020;8:Doc24.
60. Lubell TR, Barasch JM, Xu K, et al. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for the Diagnosis of Urinary Tract Infections. *Pediatrics.* 2017;140(6):e20171090.
61. Clerico A, Galli C, Fortunato A et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker of acute kidney injury: a review of the laboratory characteristics and clinical evidences. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 2012 Feb;50(9):1505-1517.
62. Kift RL, Messenger MP, Wind TC et al. A comparison of the analytical performance of five commercially available assays for neutrophil gelatinase-associated lipocalin using urine. *Ann Clin Biochem.* 2013 May;50(Pt 3):236-44.

Адрес за кореспонденция:
Ас. д-р Севим Ахмед Шефкет
Катедра „Клинична лаборатория“
УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна
Бул. „Хр. Смирненски“ 1
Варна, 9010
e-mail: Sevim.Shefket@mu-varna.bg