

Beta-2-mikroglobulinemija — mjera glomerularne filtracije

Katarina Kruhonja, Danka Gall, Jasna Grdić, Zrinka Dokonal, Željko Klir i Aleksandar Rusić

Izvorni znanstveni rad
UDK 612.1
Prispjelo: 2. veljače 1988.

Odjel za nuklearnu medicinu Opće bolnice Osijek

U skupini od 94 ispitanika ispitani smo korelaciju serumskog beta-2-mikroglobulina i serumskog kreatinina sa glomerularnom filtracijom (GF) procijenjenom klirensom ^{51}Cr -EDTA. Odnos nivoa beta-2-mikroglobulina, a i kreatinina, u serumu s klirensom ^{51}Cr -EDTA najbolje je opisan inverznom potencijalnom funkcijom. Koeficijent korelacije za beta-2-mikroglobulin iznosi $-0,9427$, a za kreatinin $-0,9114$. Razlika između dobivenih koeficijenata korelacije je statistički značajna na razini značajno-

sti od 1% ($t=2,68$). Od veće praktične važnosti je značajna razlika utvrđenih koeficijenata regresije. U logaritamskoj skali koeficijent regresije za pravac koji opisuje odnos nivoa serumskog beta-2-mikroglobulina i GF iznosi $-0,95122$, a za odnos kreatinina i GF iznosi $-0,79796$. To potvrđuje da je beta-2-mikroglobulin po svojim karakteristikama bliži idealnoj endogenoj supstanci za procjenu GF i pokazuje bolju osjetljivost za detekciju umjereno reducirane GF.

Ključne riječi: beta-2-mikroglobulinemija, glomerularne filtracije

Precizna lokalizacija i kvantifikacija funkcionalnog oštećenja bubrega je od velikog znanstvenog i trajno praktičnog značenja. Kliničari stalno teže za što jednostavnijim testom dostatne točnosti, senzibilnosti i reproducibilnosti za detekciju blago i umjereno reducirane glomerularne filtracije (GF). Tako se od klasičnog klirensa inulina (ravnotežnog stanja) do dvosatnog klirensa kreatinina razvilo niz pojednostavljenih klirens-pokusa. Na toj paleti pretraga važno mjesto zauzima klirens ^{51}Cr -EDTA — metoda jednokratne injekcije⁵. Ovaj jednostavno izvediv klirens-pokus ima izvrsnu korelaciju s klasičnim klirensom inulina i može ga u kliničkoj praksi zamijeniti.^{5,4}

Dakako, daleko interesantnija je mogućnost procjene GF mjerenjem koncentracije neke endogene supstance u serumu. Koncentracija serumskog kreatinina je test koji se najčešće koristi za grubu procjenu GF. Nekonstantna i višestruko uvjetovana produkcija kreatinina, kao i mogućnost alternativnog puta eliminacije (tubularna sekrecija), nepovoljne su karakteristike ove supstance. Razina serumskog kreatinina nije, naime, dovoljno osjetljiv test za procjenu GF, patološke se vrijednosti otkrivaju tek kod redukcije GF za oko 50% od normalnih vrijednosti.

Berggard je 1968. godine izolirao i identificirao beta-2-mikroglobulin, protein niske molekularne težine (11000 Daltona) i radiusa od 16A. Dio je histokompatibilnog antigena staničnih membrana. Dnevna produkcija beta-2-mikroglobulina je konstantna i ne ovisi o spolu, mišićnoj masi, vrsti prehrane, fizičkoj i metaboličkoj aktivnosti. Dnevne varijacije su blage. Povećana produkcija utvrđena je kod nekih malignih oboljenja (leukemija) i nekih autoimunih bolesti. Izlučivanje beta-2-mikroglobulina je isključivo GF bez reapsorpcije u cirkulaciju (99% reapsorbiranog beta-2-mikroglobulina se katabolizira u stanicama proksimalnih tubula). Ove biološke osobine su teoretska osnova za pretpostavku da bi

beta-2-mikroglobulin mogao biti dobar indikator GF. U prilog ovoj pretpostavci govori više priloga iz literature.^{1, 2, 3, 6, 9, 9,}

Cilj je ovog ispitivanja da se utvrdi stupanj korelacije beta-2-mikroglobulinemije i GF procijenjene klirensom ^{51}Cr -EDTA, te ustanovi da li je beta-2-mikroglobulinemija bolji indikator GF nego li je to nivo serumskog kreatinina.

Za provođenje ovog ispitivanja odlučujemo se za logičan slijed:

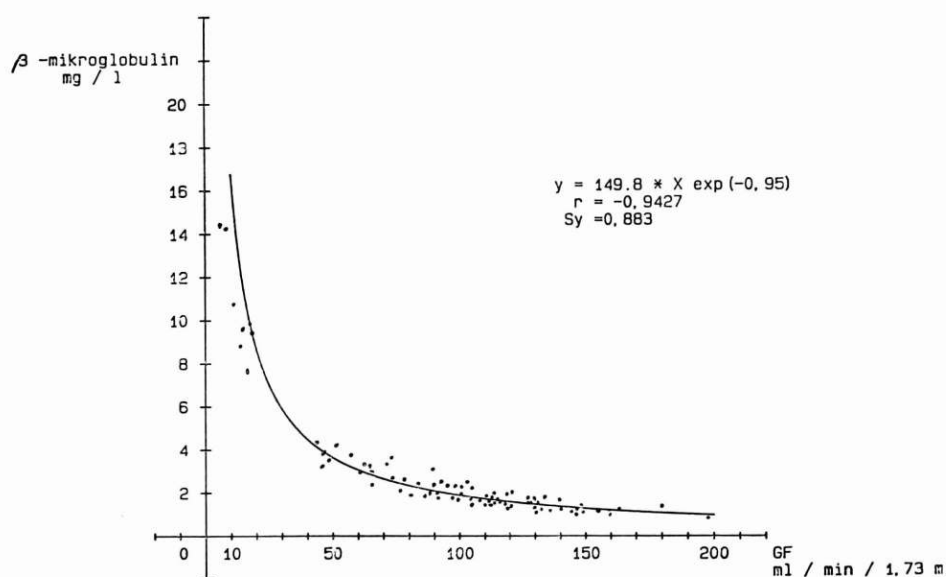
1. Glomerularnu filtraciju procjenjujemo na Odjelu za nuklearnu medicinu Opće bolnice Osijek metodom jednokratne injekcije ^{51}Cr -EDTA već gotovo dva desetljeća na temelju naših određenih referentnih vrijednosti.⁸

2. Poznata je izvrsna korelacija glomerularne filtracije, određene pomoću klirensa ^{51}Cr -EDTA i klasičnog klirensa inulina.⁵ Stoga nam ova metoda može poslužiti kao referentna prilikom ispitivanja vrijednosti beta-2-mikroglobulinemije kao mjere GF.

3. Ukoliko ispitivanjem utvrdimo dobru korelaciju GF i beta-2-mikroglobulinemije, uvest ćemo određivanje serumskog beta-2-mikroglobulina kao rutinski test za monitoriranje bubrežnih funkcija u naših bolesnika. Time bismo smanjili radijacijsko opterećenje bolesnika te našeg laboratorijskog osoblja i prostora.

ISPITANICI

U ispitivanje su uključena 94 ispitanika, 54 žene i 40 muškaraca, koji su na Odjel za nuklearnu medicinu upućeni radi određivanja GF klirensom ^{51}Cr -EDTA. Neposredno prije početka in vivo pokusa ispitanicima je uzet uzorak venske krvi za određivanje serumskog kreatinina i beta-2-mikroglobulina. Nije vršen nikakav poseban odabir ispitanika s obzirom na spol, dob, ni bubrežno oboljenje. Dob ispitanika kretala se u rasponu od 19 do 63 godine.



SLIKA 1.
Korelacioni dijagram između GF (klirens Cr⁵¹-EDTA) i serumskog beta-2-mikroglobulina

METODE RADA

U eksperimentalnom radu primjenjivali smo slijedeće metode:

1. Određivanje GF klirensom ⁵¹Cr-EDTA metodom jednokratne injekcije.⁸ Svim ispitanicima aplicirana je doza od 555 kBq. Ocjena doze vršena je pomoću standarda (aliquot) koji je jednak dozi koju prima ispitanik. Dobivene vrijednosti klirensa izračunavaju se na normalnu površinu tijela i izražavaju u ml/min/1,73 m². Referentne vrijednosti za naš laboratorij iznose 125 ml/min/1,73 m²±20 za muškarce i 117 ml/min/1,73 m²±18 za žene.

2. Beta-2-mikroglobulin smo određivali radioimunološkom metodom, koja za separaciju koristi dvostruka antitijela. Test se izvodi gotovim setom firme Pharmacia. Mjerenje radioaktivnosti kompleksa antigen-antitijelo vršili smo na automatskom gama brojaču (CAP-RAI-16 CAPINTEC).

Karakteristike testa ispitane su pomoću poluvanih seruma, priređenih u našem laboratoriju na deset uzoraka. Koeficijent varijacije unutar testa iznosio je 5,8% za pulovani serum s niskim koncentracijama, a 5,5% za pulovani serum s visokim koncentracijama beta-2-mikroglobulina. Varijabilnost između serija iznosila je 11,26%. Točnost testa ispitana je testom iskorištenja-recovery. Srednji recovery iznosio je 99,7%.

Referentne vrijednosti iznose do 2,4 mg/l (do 60 godina starosti) i do 3,0 mg/l (preko 60 godina starosti).

3. Određivanje serumskog kreatinina u biokemijskom laboratoriju metodom po Jaffeu na automatskom analizatoru Greiner-GSA. Referentne vrijednosti za naš biokemijski laboratorij iznose 115 umol/l.

4. Regresiona analiza provedena je metodom najmanjih kvadrata. Značajnost razlike utvrđenih koeficijenata korelacije testirana je slijedećim postupkom:

$$t = (r_{xz} - r_{yz}) \cdot \sqrt{\frac{(N-3)(1+r_{xy})}{2(1-r_{xy}^2 - r_{xz}^2 - r_{yz}^2 + 2r_{xy}r_{xz}r_{yz})}}$$

REZULTATI

Analiza je pokazala da se ovisnost serumskog kreatinina i serumskog beta-2-mikroglobulina prema GF, procijenjenoj klirensom Cr⁵¹-EDTA, najbolje opisuje inverznom potencijalnom funkcijom:

$$\text{beta-2-mikroglobulin} = 149,3 \times \text{GF}^{-0,9512}$$

$$r = -0,9427$$

$$S_y = 0,883 \text{ mg/l}$$

(Slika 1)

$$\text{kreatinin} = 3610 \times \text{GF}^{-0,7979}$$

$$r = -0,9114$$

$$S_y = 69,6 \text{ umol/l}$$

(Slika 2)

Ove jednadžbe izražene u logaritamskom mjerilu glase:

$$\log \text{beta-2-mikroglobulin} = 2,174 - 0,951 \log \text{GF}$$

$$\log \text{kreatinin} = 3,55 - 0,7979 \log \text{GF}$$

Odnos serumskog kreatinina i serumskog beta-2-mikroglobulina najbolje opisuje eksponencijalna funkcija:

$$\text{kreatinin} = 66,3 \times 1,1736^{\text{beta-2-mikroglobulin}}$$

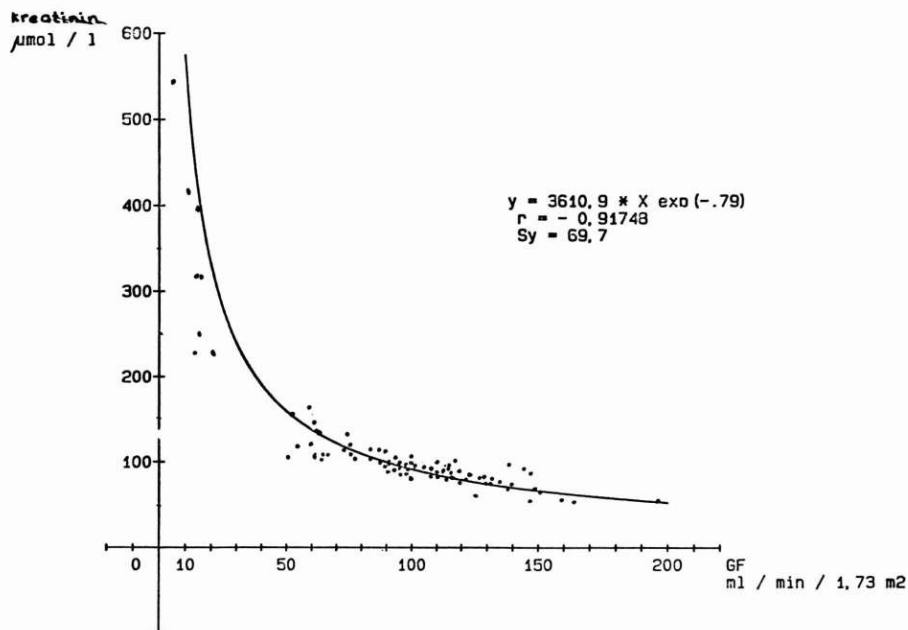
(Slika 3)

Koeficijenti korelacije (−0,9427 za beta-2-mikroglobulin i GF i −0,9114 za kreatinin i GF) statistički se značajno razlikuju. Utvrđeni t za 91 stupanj slobode iznosi 2,68, što potvrđuje statističku značajnost razlike koeficijenata korelacije na razini značajnosti od 1%.

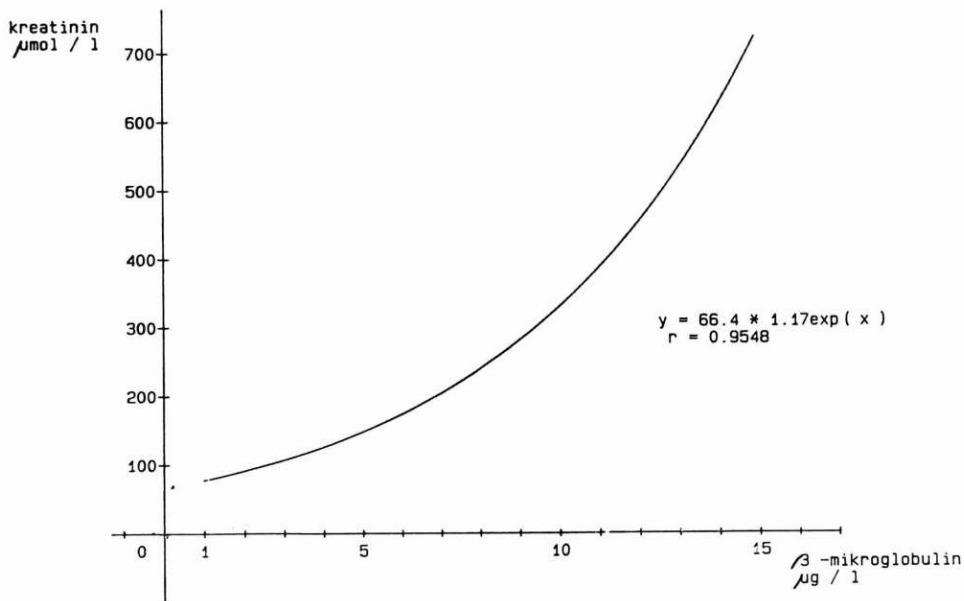
Na slikama su prikazani korelacioni dijagrami.

RASPRAVA

Idealna endogena supstanca za procjenjivanje GF mora imati konstantnu produkciju, treba biti niske molekularne težine da slobodno prolazi kroz glomerularnu membranu, ne smije se reapsorbirati u cirkulaciju i ne bi smjela imati alternativni put izlučivanja, ni katabolizma. Koncentracija ovakve idealne supstance u serumu pokazivala bi inverzan logaritamski odnos s veličinom GF. Regresiona linija koja opisuje ovakovu ovisnost trebala bi u lo-



SLIKA 2.
Korelacioni dijagram između GF (klirens Cr⁵¹-EDTA) i serumskog kreatinina



SLIKA 3.
Korelacioni dijagram između serumskog beta-2-mikroglobulina i serumskog kreatinina

garitamskoj skali imati idealni koeficijent -1 . To drugim riječima znači da bi pad GF za 50% uzrokovao udvostručenje te endogene supstance u serumu.¹⁴

Naše ispitivanje je pokazalo da koncentracije obih ispitivanih supstanci (i beta-2-mikroglobulina i

kreatinina) pokazuju inverznu logaritamsku ovisnost s GF procijenjenom klirensom Cr⁵¹-EDTA.

Koeficijent korelacije ($-0,9427$) i koeficijent regresije ($-0,95122$), kojim se opisuje ovisnost serumskog beta-2-mikroglobulina i GF, statistički su značajno bolji od koeficijenta korelacije ($-0,9114$) i ko-

eficijenta regresije ($-0,7979$) kojim se opisuje odnos serumskog kreatinina i GF.

Što se serumskog kreatinina tiče, naši se rezultati podudaraju s podacima iz literature,^{10,11} a njihovo tumačenje je slijedeće.

Korelacija serumskog kreatinina i GF je vrlo dobro opisana inverznom potencijalnom (logaritamskom) funkcijom. Koeficijent regresije za pravac koji opisuje ovu funkciju u logaritamskom mjerilu se bitno razlikuje od idealnog i iznosi $-0,7979$. Praktično to potvrđuje, kliničarima već poznatu činjenicu, da patološki visoke vrijednosti serumskog kreatinina nastaju tek kod redukcije GF za oko 50%, a za umjerenu redukciju GF je ovaj test slabo osjetljiv. U našem ispitivanju vršili smo normalizaciju klirensa Cr⁵¹-EDTA na idealnu površinu tijela. Kako serumski kreatinin i površina tijela ovise o tjelesnoj težini ispitanika, umanjjen je utjecaj ove varijable na rezultate ispitivanja. Stoga su koeficijent korelacije i koeficijent regresije, kojim se opisuje ovisnost serumskog kreatinina i GF u našem ispitivanju, nešto bolji od rezultata objavljenih u literaturi.

Koeficijent korelacije koji opisuje ovisnost serumskog beta-2-mikroglobulina i GF je vrlo visok za potencijalnu funkciju ($-0,9427$) i statistički značajno bolji od koeficijenta korelacije utvrđenog za serumski kreatinin i GF. Koeficijent regresije ($-0,9512$) bitno je bliži idealnom. Utvrđeni koeficijent regresije, kao i grafički prikaz, pokazuju da će nivo serumskog beta-2-mikroglobulina rasti iznad normalnih vrijednosti kod pada GF za oko 25%. Tako je 17 od 24 ispitanika, s klirensom od 55—85 ml/min/1,73 m², imalo povišenu vrijednost serumskog beta-2-mikroglobulina, a samo 8 ispitanika iz iste skupine imalo je povišenu vrijednost serumskog kreatinina. Ovi se rezultati podudaraju s većinom rezultata objavljenih u literaturi.^{10,11,14} Trollfors je u svom ispitivanju utvrdio niži koeficijent korelacije za beta-2-mikroglobulin i GF ($-0,79$), ali je u njegovu pretraživanje bilo uključeno i 8 bolesnika koji su bolovali od leukemije. Visoke vrijednosti serumskog beta-2-mikroglobulina uz normalnu GF kod ovih bolesnika uzrokovane su patološkom produkcijom beta-2-mikroglobulina. Uključivanje ovih bolesnika u ispitivanje ovisnosti beta-2-mikroglobulinemije i GF nužno je moralo negativno utjecati na rezultat.

Vrlo visoki koeficijent korelacije i vrlo dobar koeficijent regresije, kojim se opisuje ovisnost beta-2-mikroglobulinemije i GF, potvrđuju da je serumski beta-2-mikroglobulin znatno osjetljiviji parametar za procjenu blago i umjereno reducirane GF. Izraz je povoljnih bioloških osobina beta-2-mikroglobulina i svih prednosti koje osigurava RIA-metoda određivanja tvari u serumu.

ZAKLJUČCI

Naše ispitivanje je potvrdilo slijedeće:

1. Beta-2-mikroglobulinemija je dobar indikator glomerularne filtracije. Koeficijent korelacije između

GF, procijenjen je klirensom ⁵¹Cr-EDTA, i serumskog beta-2-mikroglobulina je statistički značajno bolji od koeficijenta korelacije između GF i serumskog kreatinina.

2. Koeficijent regresije kojim se u log mjerilu opisuje ovisnost beta-2-mikroglobulinemije i GF, bliži je idealnom i potvrđuje bolju osjetljivost testa za detekciju umjereno reducirane GF nego li je to određivanje serumskog kreatinina.

3. Za bolesnike je određivanje beta-2-mikroglobulina iz seruma prihvatljiv test jer ne zahtijeva pripremu, ambulantno se izvodi jednostavnom venepunkcijom (za razliku od in vivo klirens pokusa), te se može vršiti u češćim vremenskim intervalima. Stoga ćemo određivanje serumskog beta-2-mikroglobulina uvesti u redovan rad za praćenje tijeka bolesti i efekta terapije u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom i za monitoriranje bubrenih funkcija u bolesnika izloženih nefrotoksičnoj terapiji.

4. U daljem ispitivanju želimo smanjiti utjecaj ekstremnih vrijednosti na analizu funkcije koja opisuje odnos GF i beta-2-mikroglobulinemije. Ponovnu korelacionu analizu i analizu ugla potencijalne funkcije provest ćemo na većoj skupini ispitanika, koja bi trebala uključivati više bolesnika s umjereno reduciranom GF (od 30 do 80 ml/min/1,73 m²). Tako bi procjena GF preko serumskog beta-2-mikroglobulina u najinteresantnijem području umjereno reducirane GF sigurno realnije ocrtavala stvarnu glomerularnu funkciju.

LITERATURA

1. Bernier GM, Conrad ME. Catabolism of human beta-2-mikroglobulin by the rat kidney. *Amer J Physiol* 1969;217:1359.
2. Bernier GM, Cohen RJ, Conrad ME. Mikroglobulinemia in renal failure. *Nature* 1968;218:598.
3. Berggard B, Bjork L, Cige R, Logdberg L. Beta-2-mikroglobulin. *Scand J Clin Lab Invest* 40 1980;(Suppl 154):13—25.
4. Blaufox DM. Measurement of renal function with radioactive material. *Progress in Nuclear Medicine* 1972.
5. Chantler C, Garnett ES, Parson V, Veall N. Glomerular filtration rate measurement in men by the single injection method using Cr⁵¹ EDTA. *Clin Science* 1969;37:196—180.
6. Eyrin PE, Peterson PA, Wide L, Berggard I. Radioimmunoassay of beta-2-mikroglobulin in human biological fluids. *Scand J Clin Lab Invest* 1971;28:439—48.
7. Eyrin PE, Kibell L. The serum levels and urinary excretion of beta-2-mikroglobulin apparently healthy subjects. *Scand J Clin Lab Invest* 1972;29:69—74.
8. Gall D. Tehnike klirensa s radioizotopnim supstancama. Zbornik radova stručnog sastanka Internista Slavonije, Osijek 1969.
9. Kawai T, Kin K. Diurnal variation of serum beta-2-mikroglobulin in normal subjects. *N Engl J Med* 1975;293:879—80.
10. Kult J, Lämmlein Ch, Röchen A, Heidland A. Beta-2-mikroglobulin im Serum — ein Parameter des Glomerulofiltrates. *Dtsch Med Wochenschr* 1974;99:1686—8.
11. Shea PH, Maher FH, Horak E. Prediction of Glomerular Filtration Rate by Serum Creatinine and beta-2-mikroglobulin. *Nephron* 1971;29:30—5.
12. Trollfors B, Norrby R. Estimation of Glomerular Filtration Rate by Serum Creatinine and Serum beta-2-mikroglobulin. *Nephron* 1981;28:196—9.
13. Vilreti GC, Keen H, Mackintosh D. Beta-2-mikroglobulinemia: a sensitive index of diminishing renal function in diabetics. *Brit Med J* 1981;10:282.
14. Wibell L, Eyrin PE, Berggard. Serum beta-2-Mikroglobulin in Renal Disease. *Nephron* 1973;10:320—31.

Abstract

BETA-2-MICROGLOBULINEMIA — GLOMERULAR FILTRATION RATE

Katarina Kruhonja, Danka Gall, Jasna Grdić, Zrinka Dokonal, Željko Klir and Aleksandar Rusić
Department of Nuclear Medicine, General Hospital Osijek

The correlation of serum beta-2-microglobulin was examined and serum creatinine with glomerular filtration rate (GF). GF was evaluated by clearance Cr⁵¹-EDTA. The best description of correlation between serum beta-2-microglobulin (also and serum creatinin) and GF was by inversely potential function.

The coefficient of correlation for the beta-2-microglobulin was -0.9427 and for the creatinin test

-0.9114 . The difference between obtained coefficients of correlations was statistically significant ($p = 0.001$ $t = 2.68$). More important is the significant difference between the obtained coefficients of regression. In the logarithmic scale the coefficient of regression of the straight line which described the relation of serum level of beta-2-microglobulin and GF was -0.9512 and -0.7979 for the relation of the serum level of creatinine and GF. It indicates that beta-2-microglobulin is more similar to the ideal endogenic substance for evaluation of GF and shows better sensitivity for the detection of moderately reduced GF.

Key words: Beta-2-mikroglobulinemija, glomerular filtration

Received: February 2, 1988