

KHẢO SÁT NỒNG ĐỘ KIDNEY INJURY MOLECUL-1 TRONG NƯỚC TIỂU Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2 CÓ BIẾN CHỨNG THẬN TẠI BỆNH VIỆN 19-8 BỘ CÔNG AN

*Phạm Nguyệt Minh, Trần Thị Hà Thu, Trần Thị Chính
Bệnh viện 19-8, Bộ Công an*

DOI: 10.47122/vjde.2020.45.5

TÓM TẮT

Đái tháo đường (ĐTĐ) một trong những bệnh không lây nhiễm phổ biến trên toàn cầu, dự đoán vào năm 2040, con số này sẽ tăng tới khoảng 642 triệu người; trong đó rất nhiều bệnh nhân ĐTĐ típ 2 bị bệnh trong thời gian dài mà không biết nên đã dẫn đến những biến chứng nghiêm trọng, trong đó biến chứng thận được coi là nguy hiểm và tốn kém nhất. Việc đánh giá bệnh thận ở bệnh nhân đái tháo đường hiện nay được xác định dựa trên sự thay đổi nồng độ Microalbumin niệu (MAU). Microalbumin niệu hiện được coi là dấu hiệu có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán tổn thương thận ở giai đoạn này. Việc tìm ra một dấu ấn sinh học có thể đánh giá những tổn thương ở thận trước khi có những sự biến đổi về Microalbumin niệu và mức lọc cầu thận là điều mà nhiều nghiên cứu tập trung hướng đến. Gần đây có nhiều nghiên cứu đã tìm ra nhiều chất chỉ điểm sinh học có giá trị trong chẩn đoán giai đoạn sớm tổn thương thận do đái tháo đường trong đó có Kidney Injury Molecule - 1 (KIM-1). **Mục tiêu:** tìm hiểu mối liên quan giữa nồng độ KIM-1 nước tiểu với một số chỉ số lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 61 bệnh nhân ĐTĐ típ 2 đến khám và điều trị tại Khoa Nội tiết, Khoa Khám bệnh của Bệnh viện 19-8 Bộ công an và nhóm chứng gồm 30 người khỏe mạnh. **Kết quả:** Nồng độ KIM-1 tăng dần từ nhóm chứng khỏe mạnh (57.29 ± 25.91 pg/ml) đến nhóm ĐTĐ có uACR < 30 mg/g (167.06 ± 44.01 pg/ml) đến nhóm ĐTĐ có uACR > 30 mg/g (203.72 ± 59.49 pg/ml), khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0.05$); không có tương quan với tuổi, thời gian phát hiện bệnh, glucose máu, HbA1c, urê máu, cholesterol, HDL-C, LDL-C,

triglycerid ($r < 0.03$; $p > 0.05$).

Từ khóa: Bệnh thận mạn tính, đái tháo đường.

ABSTRACT

Survey on the concentration of kidney injury molecule-1 (kim-1) in urine in patients with type 2 diabetes at 19-8 Hospital, Ministry of Public Security

Pham Nguyet Minh, Tran Thi Ha Thu, Tran Thi Chinh
19-8 Hospital, Ministry of Public Security

Diabetes mellitus is one of the most common non-communicable diseases globally. It is predicted that by 2040, this number will increase to about 642 million people; of which, many type 2 diabetic patients have been ill for a long time and do not know, leading to serious complications, of which kidney complications are considered the most dangerous and expensive. The current assessment of kidney disease in diabetic patients is determined by the change in the concentration of microalbuminuria (MAU). Microalbuminuria is currently considered a marker of high sensitivity and specificity in diagnosing kidney damage at this stage, but MAU may also appear in cardiovascular diseases. Finding a biomarker that can assess kidney damage before microalbuminuria changes and glomerular filtration rate is what many studies have focused on. Recently, many studies have found many valuable biological markers in the early diagnosis of diabetic kidney damage, including Kidney Injury Molecule - 1 (KIM-1). **Objective:** Find out the relationship between the concentration of KIM-1 in urine with some clinical and subclinical indicators in patients with type 2 diabetes. **Subjects and**

methods: Cross-sectional descriptive study on 61 patients with type 2 diabetes to be examined and treated at the Endocrine Department, 19-8 Hospital Department of Public Security and a control group of 30 healthy people. Conclusion: KIM-1 concentration increased gradually from healthy controls (57.29 ± 25.91 pg / ml) to diabetes group with uACR <30 mg / g (167.06 ± 44.01 pg / ml) to diabetes group with uACR > 30 mg / g (203.72 ± 59.49 pg / ml), the difference was statistically significant ($p < 0.05$); There was no correlation with age, time to detect disease, blood glucose, HbA1c, blood urea, cholesterol, HDL-C, LDL-C, triglycerides ($r < 0.03$; $p > 0.05$).

Keywords: *Chronic kidney disease, diabetes.*

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Tuấn Dương

Ngày nhận bài: 5/1/2021

Ngày phản biện khoa học: 11/1/2021

Ngày duyệt bài: 4/3/2021

Email: duongbs198@gmail.com

Điện thoại: 0982017105

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường (ĐTĐ) típ 2 là bệnh lý rối loạn chuyển hóa có tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong cao. Ước tính có khoảng 425 triệu người mắc ĐTĐ trên toàn thế giới, và có thể tăng thêm 48% vào năm 2045. Bệnh thận do ĐTĐ được coi là một trong những biến chứng nghiêm trọng nhất, ảnh hưởng đến 20 – 40% bệnh nhân bị ĐTĐ, phần lớn là ĐTĐ típ 2. Bệnh thận do ĐTĐ được đặc trưng bởi rối loạn chức năng thận kéo dài trong khoảng thời gian lớn hơn hoặc bằng 3 tháng, được đặc trưng bởi albumin nước tiểu > 30 mg/24h hoặc tỷ số albumin/creatinine niệu ≥ 30 mg/g hoặc mức lọc cầu thận (GFR) < 60 ml/phút/1,73 m² sau một giai đoạn tăng mức lọc cầu thận (MLCT), bên cạnh đó là các bất thường về cấu trúc của thận ở những bệnh nhân đã được chẩn đoán ĐTĐ từ trước. Chẩn đoán và điều trị sớm đóng một vai trò quan trọng trong ĐTĐ. Hiện nay, microalbumin nước tiểu là một công cụ chủ yếu để chẩn đoán bệnh thận do ĐTĐ với giá trị cut-off là 30 mg/24h. Hiện nay, ngày càng nhiều nghiên cứu nhận thấy tổn thương ống thận đóng

một vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của bệnh thận do ĐTĐ [1], [2] và một số các nhà nghiên cứu đã cho rằng tổn thương ống thận cũng đóng góp một phần vào khởi phát của microalbumin niệu bệnh nhân ĐTĐ [3]. Có một vài protein và các enzyme ống thận liên quan tới tổn thương ống thận như N-acetyl- β -D-glucosamidase, gamma- glutamyltransferase, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) và kidney injury molecule-1 (KIM-1) [2]. KIM-1 là một loại protein màng típ 1 ở màng đỉnh của tế bào ống lượn gần. Phần ngoài của nó được tách ra và giải phóng vào ống thận và xuất hiện trong nước tiểu [4] [5]. Các nghiên cứu trên thế giới đã đưa ra các bằng chứng đáng kể cho thấy nồng độ KIM-1 thay đổi trong bệnh ĐTĐ [6],[7]. KIM-1 thay đổi rất sớm trước khi có tổn thương thận được xác định bằng chỉ số Albumin/Creatinine trong nước tiểu (Albumin to Creatinine Ratio - uACR), do đó có thể sử dụng KIM-1 như là một marker để xác định tổn thương thận sớm ở bệnh nhân đái tháo đường. Ở bệnh viện 19-8 Bộ công an chưa có nghiên cứu nào về liên quan nồng độ KIM-1 nước tiểu ở bệnh nhân đái tháo đường có tổn thương thận, vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu: *Tìm hiểu mối liên quan giữa nồng độ KIM-1 nước tiểu với một số chỉ số lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân đái đường típ 2 có biến chứng thận.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nhóm bệnh: 61 bệnh nhân đái tháo đường típ 2 chia thành 2 nhóm có mức uACR trên và dưới 30 mg/g.

Nhóm chứng gồm 30 người tình nguyện, khỏe mạnh.

Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường típ 2 theo ADA:

+ Nồng độ glucose huyết tương lúc đói ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l). Đói được định nghĩa là không có ăn/uống calorie từ ít nhất 8 giờ.

+ Hoặc nồng độ glucose huyết tương sau 2 giờ ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) khi làm nghiệm pháp dung nạp glucose. Nghiệm pháp phải được thực hiện theo qui trình của WHO,

dùng lượng glucose tải tương đương với 75 g glucose khan hòa tan trong nước.

+ Hoặc HbA1C \geq 6,5% (48 mmol/mol).

+ Hoặc bệnh nhân có những triệu chứng kinh điển của tăng đường huyết hoặc con tăng đường huyết, một kết quả glucose huyết tương lấy ngẫu nhiên \geq 200 mg/dl (11,1 mmol/l).

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân đái tháo đường:

+ Bệnh nhân được chẩn đoán đái tháo đường

+ Bao gồm cả nam và nữ

2.2. Địa điểm nghiên cứu

Khoa Nội tiết, Khoa Khám bệnh, Khoa Hóa sinh của Bệnh viện 19-8.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

Mô tả cắt ngang, so sánh đối chứng.

Phương pháp xác định các chỉ số hoá sinh máu, nước tiểu

+ Các xét nghiệm được thực hiện trên hệ thống máy xét nghiệm tự động AU 680 của hãng Beckman Coulter, máy miễn dịch CI8000 của hãng Abbott.

+ Định lượng nồng độ KIM-1 nước tiểu bằng phương pháp ELISA.

2.4. Xử lý số liệu

Theo chương trình Excel 2010 và phần mềm Stata.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Thời gian phát hiện bệnh ĐTĐ

TGPH bệnh	Nhóm ĐTĐ ACR \geq 30 mg/g		Nhóm ĐTĐ ACR < 30 mg/g	
	< 5 năm	12	38.71	11
5 – < 10 năm	17	54,84	13	43.33
\geq 10 năm	2	6.45	6	20.00
Tổng	31	100	30	100%
X \pm SD	5.42 \pm 2.99		6.03 \pm 3.57	
	5.72 \pm 3.28			

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian mắc bệnh trung bình giữa nhóm ĐTĐ đã có biến chứng thận và nhóm ĐTĐ chưa có biến chứng thận theo uACR ($p > 0.05$)

Bảng 2. Đặc điểm kiểm soát glucose máu lúc đói của đối tượng nghiên cứu

Kiểm soát Glucose (mmo/l)	Cả hai nhóm		Nhóm ĐTĐ uACR < 30 mg/g		Nhóm ĐTĐ uACR \geq 30 mg/g		p
	n	%	n	%	n	%	
Tốt (4,4 – 6,1)	9	14,75	3	10,00	6	19,35	> 0,05
Chấp nhận (6,1 – 7,0)	11	18,03	6	20,00	5	16,13	> 0,05
Kém (> 7,0)	41	67,21	21	70,00	20	64,52	> 0,05
Tổng	61	100%	30	100%	31	100%	
X \pm SD	8,94 \pm 4,17		9,71 \pm 5,24		8,19 \pm 2,66		

Bệnh nhân kiểm soát đường máu lúc đói kém chiếm tỷ lệ cao (67.21%). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa đường máu lúc đói trung bình và tỷ lệ kiểm soát đường máu lúc đói giữa hai nhóm.

Bảng 3. Đặc điểm kiểm soát HbA1c ở bệnh nhân ĐTĐ

Kiểm soát HbA1c (%)	Cả hai nhóm		Nhóm ĐTĐ uACR < 30 mg/g		Nhóm ĐTĐ uACR \geq 30 mg/g		p
	n	%	n	%	n	%	
Tốt	23	37,71	10	33,33	13	41,94	> 0,05

(< 6,5%)							
Chấp nhận (6,5 – 7,5%)	14	22,95	7	23,33	7	22,58	> 0,05
Kém (> 7,5%)	24	39,34	13	43,34	11	35,48	> 0,05
Tổng	61	100%	30	100%	31	100%	
X ± SD	7,36 ± 1,46		7,38 ± 1,44		7,34 ± 1,51		> 0,05

Có 60.66% bệnh nhân kiểm soát được mức HbA1c ≤ 7.5%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm về tỷ lệ kiểm soát HbA1c.

3.2. Nồng độ KIM-1 và mối liên quan với một số chỉ số

Bảng 4. Nồng độ KIM-1 ở đối tượng nghiên cứu

Chỉ số	Nhóm ĐTĐ uACR < 30 mg/g (n=30) (1)	Nhóm ĐTĐ uACR ≥ 30 mg/g (n=31) (2)	Nhóm chứng (3)	p
KIM-1 (pg/ml)	167,06 ± 44,01	203,72 ± 59,49	57,29 ± 25,91	p ₁₂ < 0,05 p ₁₃ < 0,05 p ₂₃ < 0,05

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ KIM-1 niệu trung bình giữa nhóm ĐTĐ có tổn thương thận và ĐTĐ chưa có tổn thương thận theo uACR

Bảng 5. Liên quan giữa KIM-1 với thời gian phát hiện bệnh

Thời gian phát hiện	KIM-1
< 5 năm	169,55 ± 55,25
5 - < 10 năm	198,63 ± 53,63
≥ 10 năm	183,56 ± 55,069
P	> 0,05

Không có sự liên quan giữa nồng độ KIM-1 với thời gian phát hiện bệnh.

Bảng 6. Tương quan nồng độ KIM-1 với một số chỉ số hóa sinh ở nhóm bệnh nhân đái tháo đường nghiên cứu

Chỉ số	KIM-1	
	P	R
Tuổi	> 0,05	0,05
TGPHB	> 0,05	0,12
BMI	> 0,05	- 0,16
Glucose	> 0,05	- 0,05
Ure	> 0,05	- 0,09
Creatinin	> 0,05	- 0,15
HbA1c	> 0,05	- 0,07
Cholesterol	> 0,05	- 0,04
HDL-C	> 0,05	0,07
LDL-C	> 0,05	0,05
Triglycerid	> 0,05	0,16
uACR	< 0,05	0,48

Nồng độ KIM-1 tương quan vừa với chỉ số uACR. Với các chỉ số khác nồng độ KIM-1 tương quan rất lỏng lẻo.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

ĐTĐ típ 2 là một bệnh lý mạn tính, đa số các bệnh nhân mắc ĐTĐ típ 2 đều diễn biến thâm lạng trong nhiều năm, 46 % số bệnh nhân bị bỏ sót chẩn đoán. Thời gian mắc bệnh ĐTĐ trong nghiên cứu chúng tôi là $5,72 \pm 3,28$ năm, trong đó số bệnh nhân mắc bệnh từ 5 năm đến 10 năm chiếm tỷ lệ cao nhất 49.18%, tiếp theo là số bệnh nhân mắc bệnh dưới 5 năm chiếm tỷ lệ 37,70 %. Tỷ lệ bệnh nhân có thời gian mắc bệnh trên 10 năm chiếm tỷ lệ thấp (13,11%). Từ đó gợi ý cho chúng ta thấy rằng, không phải thời gian càng dài thì tỷ lệ xuất hiện biến chứng càng cao, nó phụ thuộc vào rất nhiều yếu tố khác chế độ vận động, chế độ ăn, chế độ dùng thuốc, mức độ kiểm soát đường huyết. Chúng tôi thấy rằng với trình độ hiểu biết, sự quan tâm về ĐTĐ ngày một tăng của ngành y tế nói chung và bệnh nhân nói riêng, sự tiến bộ trong các biện pháp dự phòng và điều trị ĐTĐ đã và sẽ góp phần đáng kể làm chậm xuất hiện và tiến triển các biến chứng của ĐTĐ, kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng, phần lớn bệnh nhân ĐTĐ típ 2 có nồng độ glucose cao hơn bình thường, nồng độ glucose máu trung bình của cả hai nhóm, và của nhóm ĐTĐ có biến chứng thận và ĐTĐ chưa có biến chứng thận theo uACR lần lượt là ($8,94 \pm 4,17$; $9,71 \pm 5,24$, và $8,19 \pm 2,66$). Có tới 67,21% bệnh nhân ĐTĐ kiểm soát đường máu lúc đói kém, chỉ có 14.75% bệnh nhân ĐTĐ trong nghiên cứu của chúng tôi là kiểm soát tốt đường máu. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ kiểm soát đường máu giữa hai nhóm. Về kiểm soát HbA1c của ĐTNC chỉ có 39,34% số bệnh nhân là kiểm soát HbA1c kém, còn lại có tới 60.66% bệnh nhân kiểm soát HbA1c ở mức chấp nhận được và tốt, HbA1c trung bình $7,36 \pm 1,46$, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về HbA1c trung bình cũng như tỷ lệ kiểm soát HbA1c giữa hai nhóm ĐTĐ đã có biến chứng thận và

chưa có biến chứng thận. Tỷ lệ bệnh nhân không đạt mục tiêu kiểm soát đường máu vẫn còn cao, có thể là do bệnh nhân kém hiểu biết nên việc tuân thủ chế độ điều trị không tốt, điều kiện kinh tế khó khăn. Kiểm soát glucose huyết kém đồng nghĩa với việc gia tăng nhiều biến chứng mạn tính ở nhóm bệnh nhân ĐTĐ.

4.2. Mối liên quan giữa KIM-1 với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Nghiên cứu của Nauta và cộng sự đánh giá nồng độ của KIM-1 niệu ở nhóm đối tượng không bị đái tháo đường với đối tượng bị đái tháo đường được chia làm 3 nhóm: albumin niệu bình thường, uACR < 30 mg/g và uACR > 30 mg/g [9]. Tác giả thấy rằng KIM-1 niệu cao hơn ở ở nhóm bệnh nhân đái tháo đường có albumin niệu bình thường so với nhóm chứng nhưng không có sự khác biệt giữa các nhóm phân loại theo albumin niệu ở bệnh nhân ĐTĐ. Nielsen và cộng sự cũng đã khảo sát độ tin cậy của KIM-1 niệu như một marker của sự tiến triển của bệnh thận do ĐTĐ [8].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng nồng độ KIM-1 tăng dần từ nhóm chứng (người khỏe mạnh) đến nhóm ĐTĐ chưa có tổn thương thận (uACR < 30 mg/g) và nhóm ĐTĐ đã có tổn thương thận (uACR > 30 mg/g). Ngoài ra một vài nghiên cứu cũng đã cho kết quả tương tự là nồng độ KIM-1 trong nước tiểu ở nhóm bị đái tháo đường có microalbumin niệu cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm ĐTĐ chưa có microalbumin niệu và nhóm chứng khỏe mạnh như nghiên cứu của Jose Antonio M. de Carvahó và cộng sự (2015) nghiên cứu trên 117 bệnh nhân ĐTĐ típ 2 được chia làm ba nhóm theo chỉ số uACR, tác giả cũng thấy rằng có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ KIM-1 trung bình giữa nhóm ĐTĐ típ 2 với uACR < 10 mg/g, uACR 10 – 30 mg/g và uACR > 30 mg/g [7]. Một số nghiên cứu cũng cho kết quả tương tự như nghiên cứu Zylka và cộng sự [10].

Trong nghiên cứu này chúng tôi tiến hành đánh giá mối liên quan giữa KIM-1 với tuổi, giới, các chỉ số sinh hóa ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2. Kết quả của chúng tôi thấy rằng KIM-1 có mối tương quan thuận mức độ vừa với chỉ số uACR ($r = 0,48$, $p < 0,05$). KIM-1 không có

tương quan với các chỉ số sinh hóa khác như glucose, ure, creatinine, cholesterol, HDL-C, LDL-C, triglyceride, HbA1c. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu Agnieszka Zylka A và cộng sự. Các tác giả thấy rằng không có mối tương quan giữa KIM-1 với các chỉ số khác cũng như thời gian bị bệnh ĐTĐ nhưng có sự tương quan mức độ vừa giữa KIM-1 với chỉ số uACR ($r = 0,39$, $p < 0,001$). Nghiên cứu của Jose Antonio M. de Carvahó và cộng sự (2015) cũng thấy rằng có sự tương quan thuận giữa KIM-1 niệu với chỉ số uACR ($r = 0,64$, $p < 0,001$).

5. KẾT LUẬN

Nồng độ KIM-1 tăng dần từ nhóm chứng khỏe mạnh (57.29 ± 25.91 pg/ml) đến nhóm ĐTĐ có uACR < 30 mg/g (167.06 ± 44.01 pg/ml) đến nhóm ĐTĐ có uACR > 30 mg/g (203.72 ± 59.49 pg/ml), khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0.05$); không có tương quan với tuổi, thời gian phát hiện bệnh, glucose máu, HbA1c, urê máu, cholesterol, HDL-C, LDL-C, triglycerid ($r < 0.03$; $p > 0.05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trần Nam Quân** (2015), “Nghiên cứu Microalbumin niệu và mức lọc cầu thận ở người tiền đái tháo đường và đái tháo đường típ 2 phát hiện lần đầu”. Hội nghị Khoa học Công nghệ Bệnh viện Trung Vương năm 2015, tr. 137-142.
2. **Won.K Han** (2002), “Kidney Injury Molecule-1 (KIM1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury”, Volume 62, Issue 1, pp. 237–244.
3. **Nguyễn Thy Khuê** (2014), Tổng quan về biến chứng của bệnh đái tháo đường.
4. **Aline Lima Nogare** (2015), “Kidney injury molecule1 expression in human kidney transplants with interstitial fibrosis and tubular atrophy” licensee BioMed Central.
5. **Joseph V.Bonventre** (2009), “Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biomarker and much more”Nephrol Dial Transplant 24 (11), pp. 3265-3268.
6. **John Fontanila and al** (2011), “KIM-1 as an early detection tool for acute kidney injury and other renal diseases” Volume 5, Issue 2, pp. 161- 173.
7. **José Antonio M. de Carvalho, EtianeTatsch et al** (2016), “Urinary kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as indicators of tubular damage in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes”, Clinical Biochemistry, pp. 232-236.
8. **Nielsen S.E., Schjoedt K.J., Astrup A. S.** et al (2010), “Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin and Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1) in patients with diabetic nephropathy: a crosssectional study and the effects of lisinopril” Diabet Med 27(10)
9. **Nauta, F.L., et al.**, Glomerular and tubular damage markers are elevated in patients with diabetes. Diabetes Care, 2011. 34(4), pp. 975-81.
10. **Zylka, A., et al.** (2018), Markers of Glomerular and Tubular Damage in the Early Stage of Kidney Disease in Type 2 Diabetic Patients. Mediators Inflamm, 2018, pp. 7659243.