

*Originalni rad/  
Original article*

PROGNOSTIČKI ZNAČAJ PROTEINURIJE  
KOD OBOLELIH SA TIPOM 1 I TIPOM 2  
ŠEĆERNE BOLESTI

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF  
PROTEINURIA IN PATIENTS WITH TYPE 1  
AND TYPE 2 OF DIABETES MELLITUS

Mirjana Tomić<sup>1</sup>, Dragan Tešić<sup>1,3</sup>, Milena Mitrović<sup>1,3</sup>,  
Radoslav Pejčin<sup>1,3</sup>, Dragica Andrić<sup>2</sup>, Stefan Andrić<sup>2</sup>

*Correspondence to:*

**Mirjana Tomić**

Klinički centar Vojvodine  
Hajduk Veljkova 1, 21000 Novi Sad,  
Srbija,  
Tel: +38163566344  
e-mail: tesicmima@gmail.com

<sup>1</sup> Klinički centar Vojvodine, Hajduk Veljkova 1, 21000 Novi Sad,  
Srbija

<sup>2</sup> Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, Put doktora Goldmana  
4, 21204 Sremska Kamenica, Vojvodina, Srbija

<sup>3</sup> Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Hajduk Veljkova 1,  
21000 Novi Sad, Srbija

*Key words*

hypertension, triglyceridemia, obesity,  
diabetes, proteinuria

*Ključne reči*

hipertenzija, trigliceridemija, gojaznost,  
šećerna bolest, proteinurija.

*Abstract*

Diabetic nephropathy, in its natural course, is initially manifested by the appearance of proteinuria. The aim of this study was to establish the presence of classical risk factors in patients with diabetes (DM), divided into groups according to severity of proteinuria. Patients with proteinuria (PrU) 50-149.9 mg/24h included  $n_1 = 180$ , those with PrU 150-499.9 mg/dU  $n_2 = 165$  and  $n_3 = 99$  with PrU  $< 50$  mg/dU. The last one was the a control group. All values are expressed in a median value (middle of the sequence numbers). Patients with initial proteinuria had a later beginning of DM (39 vs. 33 yrs;  $p < 0.05$ ) and elevated levels of triglycerides (1.38 vs. 1.23 mmol/l) than the control group, with statistical significance. The tendency of significance showed at age (49 vs. 46 yrs;  $p = 0.08$ ) and BMI (26.3 vs. 25.4 kg/m<sup>2</sup>;  $p = 0.06$ ). A group of subjects who had a clear proteinuria comparing to the control group of patients with normoproteinuria was significantly older (54 vs. 46 yrs;  $p < 0.01$ ) and lower (165 vs. 168 cm;  $p = 0.01$ ), BMI (26.9 vs. 25.4 kg/m<sup>2</sup>;  $p < 0.01$ ), with fewer injections of insulin (1 vs. 2), with later onset diabetes (41 vs. 33 yrs;  $p < 0.01$ ), with higher systolic (140 vs. 130 mmHg) and diastolic pressure (85 vs. 80 mmHg), triglycerides (1.64 vs. 1.23 mmHg;  $p = 0.01$ ), type 2 diabetes vs. type 1 (60 vs. 44.5%). Based on the obtained results it can be concluded that the initial pathological proteinuria values are characteristic of type 2 diabetes and are associated with hypertriglyceridemia and hypertension, and less intensive insulin treatment in patients translated into insulin therapy.

*UVOD*

Dijabetesna nefropatija u svom prirodnom toku inicijalno se manifestuje pojavom proteinurije (*PrU*), kao i kod nedijabetesnih bolesnika pojavom kardiovaskularnih faktora rizika <sup>(1)</sup>. Osim toga odvajanje nedijabetesne nefropatije kod dijabetesnih bolesnika doprinosi i odsustvo dijabetesne retinopatije, trajanje šećerne bolesti ne duže od 5 godina, posebno u tipu 1 dijabetesa, kao i akutni početak bolesti i pojava hematurije. Ipak treba istaći da je u tipu 2 dijabetesa još puno toga nedorečeno i da dijabetesna nefropatija može ići i bez dijabetesne retinopatije, čak i bez albuminurije <sup>(2)</sup>.

Proteinurija je snažni predskazatelj progresivne bubrežne insuficijencije, posebno kada je u rang

makroalbuminurije (proteinurija  $> 500$  mg/dan) <sup>(3,4,5)</sup>. Štaviše, proteinurija je nezavisni prediktor kako u odnosu na hiperglikemiju tako i hipertenziju. Otuda su se ranija istraživanja upravo bazirala na pokušajima razdvajanja efekata snižavanja krvnog pritiska unutar bubrega, sa inhibitorima renin angiotenzinskog sistema, od efekata sistemskog snižavanja krvnog pritiska sa renoprotektivnim efektima.

Nadalje, danas je uvreženo mišljenje da je reverzibilna faza dijabetesne nefropatije ona u rang mikroalbuminurije to jest vrednosti do 300 mg na diurezu. Međutim, ranije preporuke vodiča za određivanje proteinurije na višem nivou to jest dozvoljenom se smatrala proteinurija od 150 mg/dan, što bi bilo oko 90 mg/dan albumina u mokraći.

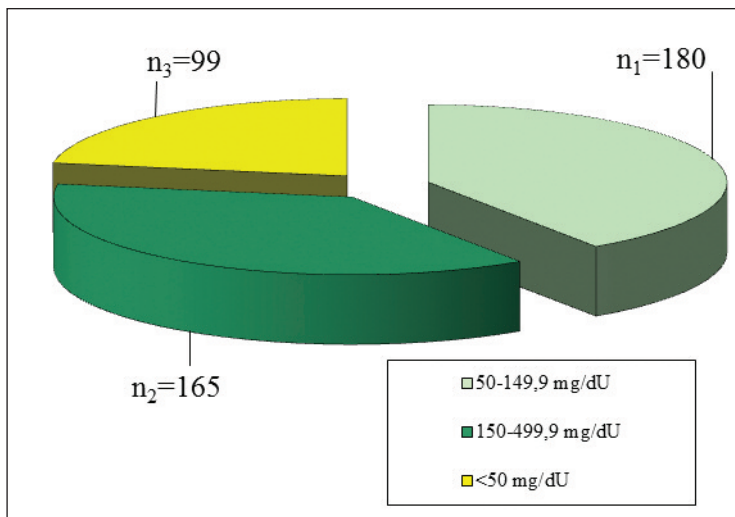
### HIPOTEZA I CILJEVI RADA

Cilj istraživanja bio je da se kod dijabetičkih bolesnika (DM) sa početnim i vrlo početnim vrednostima proteinurija utvrde pridruženi faktori rizika koji doprinose progresiji dijabetičke nefropartije odnosno simptoma neuropatije koji se pojavljuju već u predijabetičkoj fazi bolesti.

Drugi cilj nam je bio da na osnovu jednostavnije i pristupačnije metode kao što je proteinurija, u odnosu na mikroalbuminuriju, odredimo gde joj je pravo mesto u eventualnoj progresiji inicijalne proteinurije ka klinički manifestnoj.

### MATERIJAL I METODE RADA

Prvu grupu dijabetičkih bolesnika (Grupa 1) činilo je 180 ispitanika čija je proteinurija iznosila (PrU) 50-149.9mg/24h (ekvivalent albuminurije od 30 do 90 mg/dan) (Grafikon 1). Grupa 2 od 165 ispitanika imala je proteinuriju 150-499,9 mg/dan (ekvivalent mikroalbuminurije od 90 do 300) i grupu 3 činilo je 99 bolesnika čija je proteinurija iznosila manje od 50 mg/dan odnosno ekvivalent proteinuriji manje od 30 mg/dan što je u rangu mikroalbuminurije.



**Grafikon 1.** Distribucija bolesnika u tri grupe na osnovu vrednosti proteinurija.

U odnosu na faktore rizika parametri su mereni i izračunavani. Indeks telesne mase (BMI)= telesna masa(kg) / telesna visina<sup>2</sup>(m). Skor nervnih simptoma izračunavan je na osnovu klasičnih simptoma dijabetičke neuropatije bodovanih sa 4 za tipičnu distalnu lokalizaciju, sa još 4 boda vezano za bolnost u odnosu na fizičku neaktivnost i aktivnost. Maksimalnih 9 bodova dodeljivano je bolesnicima koji su imali tegobe koje bi ih budile iz sna. Za postavljanje dijagnoze dijabetičke neuropatije pored nespecifičnih znakova neuropatije npr. odsustvo Ahilovih refleksa, zahtevani su i simptomi neuropatije.

Lipidi i HDL holesterol i Hb A1c mereni su enzimatski na Olympus-AV 400 automatskom analajzeru uz korišćenje originalnih reagensija istog proizvođača. Za HbA1c je korišćen koeficijent korekcije za dobijanje nalaza komparabilnih s DCCT. Referentne vrednosti za HbA1c su 5.1-6.4%. Ova vrednost pokazatelj je regulisanosti glikemija u poslednjih 6-8 nedelja. Holesterol u HDL frakciji meren je nakon precipitacije sa natrijum fosfo volfratom u prisustvu

magnezijumovih jona. Glikemija je određivana iz kapilarne krvi, enzimatski glikoza oksidazom na Beckman-ovom glikoza analajzeru, tip 1. Kod svih bolesnika nalaz urina bio je u granicama dozvoljenih broja leukocita i eritrocita tj. isključeno je postojanje infekcije uključivši odsustvo bakteriurije. U diurezi je određivana proteinurija biuretskom probom, a referentne vrednosti proizvođača su preporučene od 40 do 150 mg/dan.

**Statistička obrada podataka.** Statistička obrada podataka vršena je statističkim paketom STATGRAPHICS. Sve vrednosti su izražavane numerički ili za kontinuirane podatke medijanom. Statistička značajnost između parametarskih podataka sa više grupa vršena je analizom varijanse. Međugrupne razlike su ispitivane sa t-testom aritmetičkih sredina. Razlika kvalitativno izraženih podataka vršena je hi-kvadrat testom.

### REZULTATI

Bolesnici sa inicijalnom proteinurijom od kontrolne grupe značajno su se razlikovali po nivou triglicerida (1.38 vs. 1.23 mmol/l) i po kasnijem početku odnosno otkriću šećere bolesti (39 vs. 33 god.;  $p < 0.05$ ) (Tabela 1). Tendenciju ka značajnoj razlici pokazivala je starija životna dob (49 vs. 46 god.;  $p = 0.08$ ) kao i indeks telesne mase (BMI) (26.3 vs. 25.4 kg/m<sup>2</sup>;  $p = 0.06$ ).

Što se tiče bolesnika koji su pokazivali proteinuriju ranga mikroalbuminurije bili su značajno stariji od kontrolnih ispitanika (54 vs. 46 god.;  $p < 0.01$ ). Imali su višu sistolnu arterijsku tenziju, TA-S (140 vs. 130 mmHg) kao i dijastolnu TA-D (85 vs. 80 mmHg). Značajno su im viši trigliceridi (1,64 vs. 1,23 mmol/l;  $p = 0,01$ ). Imali su manju telesnu visinu (165 vs. 168 cm;  $p = 0,01$ ) kao i viši indeks telesne mase (BMI 26.9 vs. 25.4 kg/m<sup>2</sup>;  $p < 0.01$ ), a šećerna bolest im je kasnije počela ili je kasnije otkrivena (41 vs. 33 god.;  $p < 0.01$ ) i dobijali smanji broj injekcija insulina (1 vs. 2). Dominantni tip dijabetesa bio je tip 2, tip 2 dijabetesa vs. tip 1 dijabetesa (60 vs. 44.5%).

### DISKUSIJA

Kao što smo u uvodu rada izneli naš cilj bio je analiza metode za detekciju oštećenja bubrežne funkcije u šećernoj bolesti koja se koristila više ranije a misli se na proteinuriju. Nju je nasledila mikroalbuminurija koja je novija ali i materijalno nepristupačnija.

Kod bolesnika sa vrlo ranom detekcijom proteinurije koja je ranga inicijalne mikroalbuminurije zapažamo dve grupe patoloških nalaza. Uočava se starija životna dob bolesnika kao i kasniji početak šećerne bolesti. Dobro je poznata činjenica da 50% obolelih sa tipom 2 šećerne bolesti živi sa neotkrivenim dijabetesom. Ovaj nalaz ukazuje na potrebu za ranom detekcijom svih hroničnih komplikacija dijabetesa, onih sa tipom 2 dijabetesa bez obzira na dužinu njihovog poznatog trajanja (6).

Drugi značajan podatak jeste uočena jasna statistički viša vrednost trigliceridemije kod bolesnika sa inicijalnom proteinurijom poređeno sa kontrolnom grupom bolesnika. Mnogobrojni su spekulativni mehanizmi njenog porekla (7). Manje je verovatno da je sekundarna pojava u sklopu proteinurije i to je nalaz koji bi se očekivao u fazi uznapredovale

**Tabela 1.** Distribucija klasičnih faktora rizika i simptoma i znakova dijabetesne neuropatije zavisno od izraženosti proteinurije.

	PrU ranga početne mikro-albuminurije	PrU ranga mikro-albuminurije	PrU ranga normo-albuminurije
PrU mg/24h	50-149,9	150-499	<50
Broj- n	180	165	99
Muškarci (%)	67 (37%)	47 (28.5%)	50 (50.5%)
Starost (god)	49(0.08)*	54 (<0.01)*	46
TA-S (mmHg)	130	140 (<0.01)*	130
TA-D (mmHg)	80	80 (0.03)*	80
Trigliceridi (mmol/l)	1.38 (0.01)*	1.64(0.01)*	1.23
HDL hol. (mmol/l)	1.27	1.2	1.3
Holesterol (mmol/l)	5.5	5.74	5.52
TV (cm)	169	165 (0.01)*	168
BMI	26.3 (0.06)*	26.95 (<0.01)*	25.4
Tip 1 DM n(%)	93 (52.7%)	66 (40%)	55 (55.5%)
Početak DM (god)	39 (0.03)*	41 (<0.01)*	33
Trajanje DM (god)	10	12	11
ŠUK (mmol/l)	11.05	11.05	10.6
HbA <sub>1c</sub> (%)	10.15	10.3	9.9
Broj injekcija (n)	2	1 (<0.01)*	2
Kreatinin (□mol/l)	100	97	100
Nervni simptomi (n)	0	2 (0.077)*	0
VPT	8	8	8
Refleksi	2	2	2
Nepušači	110 (61%)	97 (58.8%)	55 (55.5%)

\*vrednosti koje označavaju statističku značajnost u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika.

nefropatije. Više je moguće da je posledica insulinske rezistencije pa samim tim i nagomilavanja triglicerida u cirkulaciji ovih bolesnika. Dobro je poznata činjenica da je rana primena fenofibrata, leka koji utiče na nivou genoma na poboljšanje klirensa triglicerida dovela do smanjenja broja malih amputacija. Ovo je podatak samo na prvi pogled udaljen od teme o kojoj pišemo, ali je efekat leka na nivou mikrocirkulacije, koja je generalno specifikum šećerne bolesti (takovana mikrovaskularna trijada) (8).

Indeks telesne mase takođe je bio viši u bolesnika sa početnom proteinurijom (9, 10). Dobro je poznata činjenica da je prekomerna telesna masa udružena sa mnogim komorbiditetima. Jedan od mogućih mehanizama kako se dovodi u vezu prekomerna masna telesna masa i mikrovaskularne komplikacije jesu oslobođeni citokini koji inflamacijom remete u početku negativno naelektrisanje na nivou glomerularnog klubeta, a potom i pojavu pojačane propustljivosti za pojedine molekule organizma da se pojačano filtruju, odnosno da joj smanjuju selektivnost propustljivosti. Tako se u urinu pojavljuje tzv. albuminurija čiji

se kontinuum u patogenezi dijabetesne nefropatije prati od vrednosti  $\geq 30$ mg/g urinarnog albumin- kreatinin odnosa.

Ako pogledamo grupu bolesnika kod kojih je još i više izražena proteinurija onda zapažamo da su svi napred pobrojani faktori još i više izraženi. Misli se na starost, hipetrigliceridemiju i prekomernu telesnu masu.

Međutim, ono što su novi faktori rizika, koji se pojavljuju se višom izraženošću proteinurije je na prvom mestu artrejska hipertenzija, kako sistolna tako i dijastolna. Ona je inače lako pristupačan dijagnostički postupak i posebno je značajna kod bolesnika sa tipom 1 dijabetesa kod kojih nije karakteristična hipertenzija, sem ako se ne počne javljati u sklopu dijabetesne nefropatije (11).

Interesantan je podatak da su bolesnici sa makroproteinurijom imali statistički signifikantno manju telesnu visinu. Ovo bi se teorijski moglo dovesti u vezu sa diskusijom vezano za razvojne poremećaje koji su pokazali da npr. deca sa nižom porođajnom telesnom masom imaju veću sklonost ka razvoju dijabetesa tipa 2 kao i većom insulinskom rezistencijom (12).

Konačno bolesnici koji su imali izraženiju proteinuriju češće su bilo samo na jednoj dozi insulina od onih kontrolnih koji su bili na dve doze insulina. Dugoročno posmatrano ovo bi se moglo dovesti u vezu sa boljom ne samom glikoregulacijom već i insulinizacijom kod bolesnika na više doza insulina nezavisno od glikoregulacije. Naši bolesnici nisu pokazivali trenutne razlike u glikoregulaciji (13).

Napokon bolesnici koji su imali jasnu proteinuriju pokazivali su tendenciju višeg skora nervnih simptoma u odnosu na bolesnike sa inicijalnom proteinurijom ili oni kod kojih je bila normalna. Trajanje i nivoi hiperglikemije su važna determinanta mikrovaskularnih komplikacija dijabetesa, pa tako i neuropatije (14). Svi naši ispitanici su bili izraženo neregulisani sa vrednostima HbA<sub>1c</sub> oko 10%.

Sveukupno posmatrano nameće se zaključak potrebe uočavanja veoma ranih poremećaja na nivou proteinurije. Bez svake je sumnje da je mikroalbuminurija referentna, ali vidimo da i rana proteinurija s vrednostima višim od 50mg proteina u urinu na dan ukazuje na mogući početak dijabetesne nefropatije(15). Na osnovu sprovedenog ispitivanja postavlja se pitanje da li je referentna vrednost trigliceridemije od 1,7 mmol/l dovoljno niska barem kada je reč o populaciji dijabetesnih bolesnika pod povećanim rizikom za razvoj dijabetesne nefropatije.

### ZAKLJUČCI

Pratni klasični faktori rizika se klasteruju sa redosledom da su inicijalno povišen nivo triglicerida i prekomerna telesna masa najraniji pokazatelj moguće proteinurije.

Arterijska hipertenzija je jasan pokazatelj početka moguće dijabetesne nefropatije i znak da se bolesnik uputi u nefrologu.

### Sažetak

Dijabetesna (DM) nefropatija, u svom prirodnom toku, inicijalno se manifestuje pojavom proteinurije. Cilj rada bio je da se kod dijabetesnih bolesnika (DM), razvrstanih na grupe po izraženosti proteinurije, ustanovi prisustvo klasičnih faktora rizika. Bolesnika sa proteinurijom (PrU) 50-149.9mg/24h uključeno je  $n_1=180$ , onih sa PrU 150-499.9 mg/dU  $n_2=165$  i  $n_3=99$  sa PrU <50mg/dU. Ovi poslednji su ujedno bili i kontrolna grupa. Sve vrednosti su izražene sa medijanom (srednjim članom ispitivanog niza brojeva). Bolesnici sa inicijalnom proteinurijom od kontrolne grupe značajno su se razlikovali po kasnijem početku DM (39 vs. 33 god.;  $p<0.05$ ) i povišenim vrednostima triglicerida (1.38 vs. 1.23 mmol/l). Tendenciju značajnosti je pokazivala starost (49 vs. 46 god.;  $p=0.08$ ) i BMI (26.3 vs. 25.4 kg/m<sup>2</sup>;  $p=0.06$ ). Grupa ispitanika koji su imali jasnu proteinuriju je u odnosu na kontrolnu grupu, normoproteinuričnih bolesnika, bila značajno starija (54 vs. 46 god.;  $p<0.01$ ), niža (165 vs. 168cm;  $p=0.01$ ), BMI (26.9 vs. 25.4kg/m<sup>2</sup>;  $p<0.01$ ), sa manjim brojem injekcija insulina (1 vs. 2), sa kasnijim početkom dijabetesa (41 vs. 33 god.;  $p<0.01$ ), sa višom sistolnom (140 vs. 130 mmHg) i dijastolnom tenzijom (85 vs. 80mmHg), trigliceridima (1.64 vs. 1.23mmol/L;  $p=0.01$ ), tip 2 dijabetesa vs. tip 1 (60 vs. 44.5%). Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da su početne patološke vrednosti proteinurija karakteristika tipa 2 dijabetesa sa pridruženom i povišenim vrednostima triglicerida i hipertenzijom, te manje intenzivnim insulinskim tretmanom u bolesnika prevedenih na insulinsku terapiju.

### REFERENCES

1. Eknoyan G1, Hostetter T, Bakris GL, Hebert L, Levey AS, Parving HH, et al. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the National Kidney Foundation (NKF) and the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). *Am J Kidney Dis* 2003;42:617–22.
2. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu C-Y. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2003;289:3273–7.
3. Parving HH: Diabetic nephropathy: Prevention and treatment. *Kidney Int* 2001; 60:2041–55.
4. Remuzzi G, Ruggenti P, Perico N: Chronic renal diseases: renal protective benefits of renin-angiotensin system inhibition. *Ann Intern Med* 2002;136:604–15.
5. Keane WF1, Brenner BM, de Zeeuw D, Grunfeld JP, McGill J, Mitch WE, et al: The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: The RENAAL Study. *Kidney Int* 2003; 63:1499–507.
6. Krolewski AS1, Niewczas MA, Skupien J, Gohda T, Smiles A, Eckfeldt JH, et al. Early progressive renal decline precedes the onset of microalbuminuria and its progression to macroalbuminuria. *Diabetes Care*. 2014;37:226–34.
7. Tuttle KR, Bakris GL2, Bilous RW3, Chiang JL4, de Boer IH5, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA consensus conference. *Diabetes Care*. 2014;37:2864–83.
8. The FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 1849–61.
9. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011;34:1431–7.
10. Skupien J, Warram JH, Smiles A, Galecki A, Stanton RC, Krolewski AS. Improved glycemic control and risk of ESRD in patients with type 1 diabetes and proteinuria. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Dec;25(12):2916-25.
11. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355:253–9.
12. Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, Karmally W, Mayer-Davis EJ, Wylie-Rosett J, et al. Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010. *Diabetes Care* 2012;35:434–45.
13. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010;376:419–30.
14. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med* 1995;122:561-8.
15. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. Modification of diet in renal disease study group. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130:461–70.