

Фактори ризика за настанак дијабетичке нефропатије

Миодраг Антић¹, Александра Јотић², Милан Радовић³, Јелена П. Сеферовић²,
Небојша М. Лалић², Дијана Јовановић³, Вишња Лежайић³

¹Здравствени центар, Врање, Србија;

²Институт за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

³Клиника за нефрологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Резултати епидемиолошких анализа су показали да се код једне трећине болесника са дијабетес мелитусом (ДМ) развије дијабетичка нефропатија (ДН). Досадашње стратегије којима се успорава напредовање ДН почињале су да се примењују када су већ постојали сви знаци овог обољења.

Циљ рада Циљ рада је био да се процене учесталост и одлике ДН и одреде фактори ризика значајни за настанак ДН.

Методе рада Болесници са дијабетес мелитусом (32 с типом 1, просечне старости од 32 године, и 20 с типом 2, просечне старости од 59 година), који су лечени у Институту за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма Клиничког центра Србије у Београду, упућени су нефрологу ради испитивања функције бубрега. Поред стандардних лабораторијских анализа, израчуната је јачина гломеруларне филтрације (коришћењем формуле *MDRD*), одређена је величина бубрега ултразвучним прегледом, док је запремина бубрега израчуната помоћу тзв. елипсоидне формуле.

Резултати Код 30% испитаника утврђена је потпуно нормална или задовољавајућа функција бубрега са физиолошком протеинуријом. Микроалбуминурија, односно патолошка протеинурија су забележене код десет, односно девет болесника са ДМ тип 1 и четири, односно осам болесника са ДМ тип 2, док је смањена функција бубрега уочена код једног болесника са ДМ тип 1, односно четири болесника са ДМ тип 2 без протеинурије. Функција бубрега је била значајно слабија код болесника са ДМ тип 2 него код испитаника са ДМ тип 1, а већа протеинурија је откривена код болесника са слабијом функцијом бубрега. Дужина бубрега је била већа, а индекс резистенције над артеријом у паренхиму бубрега мањи код болесника са ДМ тип 1. Појава ДН је зависила од старости болесника, трајања ДМ, вредности *HbA1c*, систолног крвног притиска и запремине бубрега.

Закључак ДН је откривена код 70% испитаника са ДМ. Фактор који је био повезан са настанком ДН, а на који се може терапијски деловати, јесте строга контрола артеријског притиска и гликемије.

Кључне речи: дијабетичка нефропатија; јачина гломеруларне филтрације; протеинурија; величина бубрега

УВОД

Интересовање за дијабетес мелитус (ДМ) и компликације ове тешке болести повећава се из године у годину. Резултати епидемиолошких анализа сврставају ДМ на пето место узрока смрти болесника, а код једне трећине особа које пате од ДМ развије се дијабетичка нефропатија (ДН). У развијеним земљама света ДН је најчешћи узрок терминалне инсуфицијенције бубрега [1]. Према најновијим подацима, 53% болесника с терминалном инсуфицијенцијом бубрега који почињу лечење дијализама, односно 45% „превалентних” болесника с терминалном инсуфицијенцијом бубрега болује од ДМ. Досадашње стратегије лечења којима се успорава напредовање ДН, као што су строга контрола артеријског притиска и гликемије [2-6] и коришћење лекова који блокирају активност ангиотензина II [7, 8], почињале су да се примењују када су већ постојали сви знаци ДН, укључујући повећану екскрецију албумина урином (микроалбуминурија) и смањење јачине гломеруларне филтрације (ЈФ). Иако се лечењем успорава развој хроничне слабости бубрега, обично се не спречава настанак терминалне инсуфицијенције бубрега [9]. Зато се поставља питање да ли се могу препознати болесници са дијабетесом код којих ће се развити ДН [10].

Према годишњем извештају о лечењу дијализама и трансплантацијом бубрега у Србији и Црној Гори у 2002. години, учесталост ДМ као узрока терминалне инсуфицијенције бубрега још није попримила значај као у земљама Запада [11]. И поред тога, интересовање за испитивање чинилаца који утичу на развој ДН није ништа мање.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се процене учесталост и клиничко-лабораторијске одлике ДН и одреде фактори ризика значајни за развој овог обољења.

МЕТОДЕ РАДА

Педесет два болесника са ДМ која су лечена у Дневној болници Института за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма Клиничког центра Србије у Београду од новембра 2003. до децембра 2004. године упућена су у Клинику за нефрологију Клиничког центра Србије ради испитивања функције и ултразвучног прегледа бубрега. ДН је откривена код болесника који су имали један од следећих знакова: микроалбуминурију, патолошку протеинурију или ЈФ испод $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ [12].

Испитивање је изведено уз претходну потписану сагласност болесника и уз поштовање Хелсиншке декларације о медицинским истраживањима.

Свим испитаницима су стандардним лабораторијским техникама обављена мерења концентрације креатинина у серуму, укупних протеина и албумина у серуму и урину, нивоа триглицерида и холестерола, а хроматографском методом мерења нивоа гликозилираног хемоглобина (*HbA1c*).

ЈГФ, као показатељ функције бубрега, израчуната је помоћу формуле *MDRD* (енгл. *Modification of Diet in Renal Disease*) [13]:

$$\text{ЈГФ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 186,3 \times sCr^{-1,154} \times \text{године болесника}^{-0,203} \times 0,742 \text{ (за жене),}$$

где је *sCr* (*mg %*) концентрација креатинина у серуму.

Протеинурија нижа од 0,03 *g/24 h* означавала је физиолошку протеинурију, у распону 0,03-0,29 *g/24 h* микроалбуминурију, а већа од 0,3 *g/24 h* патолошку протеинурију.

Одређене су телесна тежина (ТТ) испитаника, изражена у килограмима, и телесна висина (ТВ), изражена у сантиметрима. Површина тела (ПТ) је одређена помоћу номограма коришћењем ТТ и ТВ. Индекс телесне масе (енгл. *Body Mass Index – BMI*) је представљен као количник ТТ и квадрата ТВ (*kg/m*²).

Величина бубрега је одређена ултразвучно (апарат *Toshiba Sonolayer V-SSA-100A*) с конвексном сондом од 3,75 *MHz*. Одређена је дужина (*cm*) и два попречна пречника бубрега у целини. Истовремено је измерена дебљина паренхима коришћењем скале сиве боје, а његов изглед упоређен с паренхимом јетре. Измерени параметри су коришћени за израчунавање апсолутне запремине бубрега, уз примену тзв. елипсоидне формуле: дужина × дебљина × ширина × 0,523 [14].

Релативна запремина бубрега одређена је односом апсолутне запремине бубрега (*cm*³) и површине тела (*m*²). Средње вредности дужине бубрега, запремине и дебљине паренхима бубрега су представљале половиноу збира вредности за леви и десни бубрег.

Сва мерења обавио је један испитивач са искуством у ултразвучном прегледу бубрега. Узимајући у обзир чињеницу да је сонографија индивидуална метода, на овај начин су избегнуте разлике у прегледу између испитивача (интериндивидуална разлика). Могућност грешке испитивача (интраиндивидуална разлика) је одређена тако што је испитивач поновио мерења бубрега истог болесника три пута током три дана. Варијације су биле 10%.

Испитивани параметри су приказани као средња вредност са стандардном девијацијом. Разлике су проверене Студентовим *t*-тестом, а за непараметријске одлике χ^2 -тестом. Пирсонов (*Pearson*) тест корелације је урађен између различитих клиничких, лабораторијских и ултразвучних параметара. Логистичком униваријантном и мултиваријантном регресионом анализом одређени су фактори који су могли утицати на функцију бубрега и протеинурију. Вредност *p* мања од 0,05 сматрала се статистички значајном.

РЕЗУЛТАТИ

Основни подаци о болесницима који су укључени у истраживање приказани су у табели 1. Болесници са типом 1 ДМ (ДМ тип 1) су били млађи и међу њима је било више мушкараца него у групи испитаника са типом 2 ДМ (ДМ тип 2). Код болесника са ДМ тип 2 артеријска хипертензија је дијагностикована код већег броја

Табела 1. Основни подаци о испитаницима

Table 1. Data on studied patients

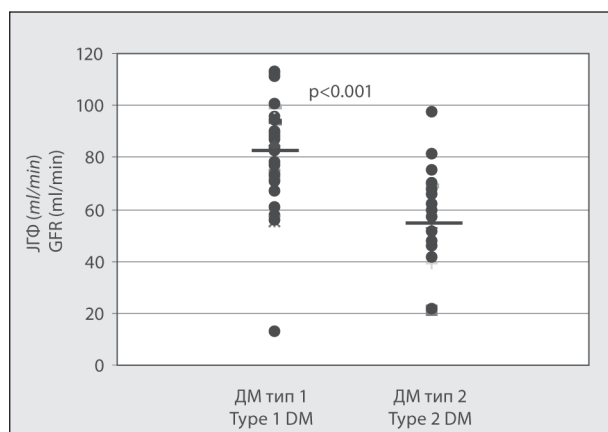
Параметар Parameter		ДМ тип 1 Type 1 DM	ДМ тип 2 Type 2 DM	Значајност Significance	
Број испитаника (мушкарци/жене) Patient number (male/female)		32 (19/13)	20 (8/12)	<i>p</i> =0.03	
Старост (године) Age (years)	Просечна Mean	32.17±11.6	58.79±11.4	<i>p</i> <0.001	
	Распон* Range*	≤19	1		0
		20-39	24		3
		40-59	7		8
	≥60	0	9		
Трајање ДМ (месеци) Duration of DM (months)		126.39±108.9	103.23±66.4	<i>NS</i>	
Индекс телесне масе (<i>kg/m</i> ²) Body Mass Index (<i>kg/m</i> ²)		22.52±3.16	26.56±3.9	<i>p</i> <0.001	
Хипертензија* Hypertension*		2	13	<i>p</i> =0.014	
Крвни притисак (<i>mm Hg</i>) Blood pressure (<i>mm Hg</i>)	Систолни Systolic	123.23±14.8	148.05±19.4	<i>p</i> <0.001	
	Дијастолни Diastolic	78.38±9.3	91.38±12.3		
Примена оралних хипогликемика/инсулина* Oral hypoglycaemic agent/insulin*		0/32	11/9	-	
Примена АСЕ-инхибитора* ACE-inhibitors*		25	14	<i>NS</i>	

* број болесника; ДМ – дијабетес мелитус; *NS* – није статистички значајно

* number of patients; DM – diabetes mellitus; *NS* – not statistically significant

испитаника, а средње вредности систолног и дијастолног притиска биле су значајно веће него код болесника са ДМ тип 1. Већина болесника са ДМ тип 1 је примала АСЕ-инхибиторе. Код 20 болесника је дијагностикована дијабетичка ретинопатија, док је један испитаник доживео цереброваскуларни инсулт током трајања ДМ.

Иако је просечна концентрација креатинина у суруму била подједнака и код болесника са ДМ тип 1 ($102,91 \pm 57,3 \mu\text{mol/l}$) и болесника са ДМ тип 2 ($109,26 \pm 34,6 \mu\text{mol/l}$), што није било статистички значајно, функција бубрега израчуната помоћу формуле *MDRD* је била значајно слабија код болесника са ДМ тип 2 ($p < 0,001$; Графикон 1). Параметри величине бубрега измерене ултразвуком (Табела 2) су показали да је просечна дужина и дебљина паренхима оба бубрега била значајно већа код болесника који пате од ДМ тип 1. Запремина



Графикон 1. Јачина гломеруларне филтрације (ЈГФ) код болесника са дијабетес мелитусом (ДМ) тип 1 и тип 2

Graph 1. Glomerular filtration rate (GFR) in patients with diabetes mellitus (DM) type 1 and 2

Табела 2. Величина бубрега испитаника
Table 2. Renal size in studied patients

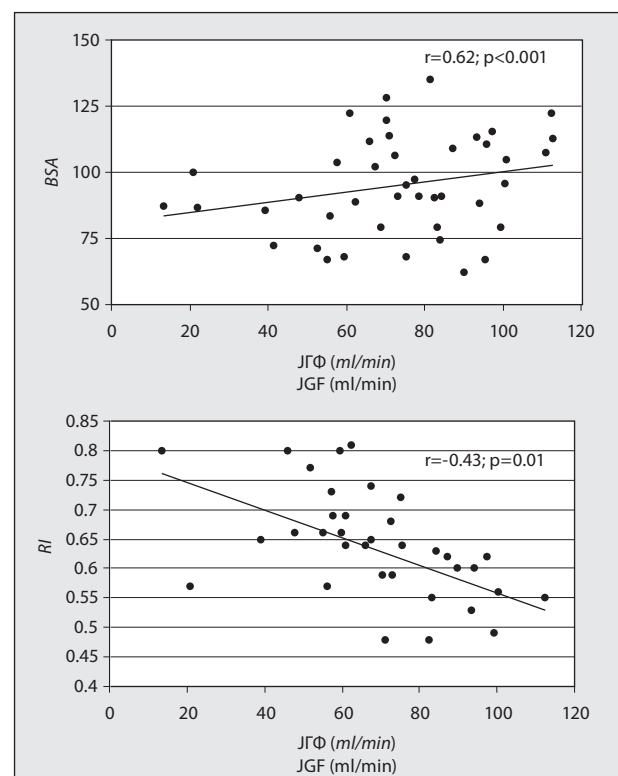
Параметар Parameter	ДМ тип 1 Type 1 DM	ДМ тип 2 Type 2 DM	Значајност Significance
Дужина (cm) Length (cm)	11.7±0.9	11.1±0.8	$p=0.005$
Дебљина (cm) Depth (cm)	5.2±0.5	5.1±0.6	NS
Ширина (cm) Width (cm)	5.6±0.5	5.7±0.8	NS
Просечна запремина бубрега (cm ³) Mean renal volume (cm ³)	172.3±47.8	150.6±65.6	NS
V/BSA (cm ³ /m ²)	91.8±24.7	95.1±21.8	NS
Дебљина паренхима (cm) Parenchymal thickness (cm)	2.1±0.4	1.8±0.3	$p=0.02$
Индекс облика бубрега Index of renal shape	1.1±0.1	1.0±0.1	NS
RI	0.6±0.06	0.7±0.08	$p=0.002$
PSV (m/s)	0.2±0.05	0.3±0.09	NS

V/BSA – запремина бубрега израчуната за површину тела (тзв. апсолутна запремина); RI – индекс резистенције бубрежне артерије; PSV – највиша вредност брзине протока у систоли V/BSA – renal volume expressed on body surface area; RI – resistive index of intrarenal artery; PSV – peak of pulsatile systolic velocity

бубрега је такође била већа код болесника са ДМ тип 1, мада ова разлика није достигла статистичку значајност. Средње вредности показатеља циркулације кроз паренхим бубрега показале су већи индекс резистенције код болесника са ДМ тип 2. На графиконима 2А и 2Б приказана је корелација функције бубрега и запремине бубрега и индекса резистенције за све испитане болеснике: већа запремина бубрега праћена је бољом функцијом ових органа (Графикон 2А), а већи индекс резистенције слабијом функцијом бубрега (Графикон 2Б).

Узимајући у обзир разлику у старости болесника две посматране групе, лабораторијски показатељи функције и величине бубрега су приказани одвојено за групе.

У зависности од степена протеинурије, анализирани су разлике у лабораторијским и клиничким параметрима, а резултати приказани у табели 3. У групи болесника са ДМ тип 1 код 18 је забележена физиолошка протеинурија, док је патолошка протеинурија откривена код три болесника; 12 болесника имало је нормалну функцију бубрега (37,5%), а 17 благо смањену функцију. Нормалну и задовољавајућу функцију имало је 13 болесника (40%) с физиолошком протеинуријом. Код болесника с физиолошком протеинуријом ДМ је краће трајао, а већина болесника је имала нормалну функцију бубрега. Гликорегулација процењена помоћу *HbA1c* није била задовољавајућа код болесника са ДМ тип 1, али је значајно боља гликорегулација уочена код болесника с физиолошком протеинуријом. Највеће димензије бубрега, дебљина парен-



Графикон 2. Корелација јачине гломеруларне филтрације (ЈГФ) и релативне запремине бубрега (BSA), изражене на површину тела болесника (А), и индекса резистенције (RI) (Б) за све испитане болеснике са дијабетесом

Graph 2. Correlation between glomerular filtration rate (GFR) and relative renal volume (BSA), corrected with body surface area (A), and resistive index (RI) (B) for all studied patients with diabetes mellitus

Табела 3. Анализа клиничких и лабораторијских параметара и величине бубрега болесника са ДМ тип 1 и физиолошком (нормалном) протеинуријом, микроалбуминуријом и патолошком протеинуријом**Table 3.** Analysis of clinical, biochemical results and renal size in patients with type 1 DM with normal proteinuria, microalbuminuria and proteinuria

Параметар Parameter		Нормална протеинурија Normal proteinuria	Микроалбуминурија Microalbuminuria	Патолошка протеинурија Pathological proteinuria	<i>p</i>	
Број испитаника Patient number		18	11	3	-	
Старост (године) Age (year)		30.5±7.9	30.54±10.8	38.66±24	NS	
Трајање ДМ (месеци) DM duration (months)		72.47±60.0	103.5±72.3	252.0±33.9	1:3= 0.001; 2:3= 0.02	
HbA1c (%)		9.15±1.6	12.4±0.5	12.7±0.9	1:2= 0.01; 1:3= 0.01	
Крвни притисак (mm Hg) Blood pressure (mm Hg)	Систолни Systolic	122.05±13.1	120.91±15.7	133.3±20.8	NS	
	Дијастолни Diastolic	79.11±9.1	79.54±11.9	80.0±10.0	NS	
Ниво креатинина у серуму (μmol/l) Serum creatinine level (μmol/l)		90.9±11.4	86.45±14.2	208.0±180.6	1:3= 0.005; 2:3= 0.028	
ЈГФ (ml/min) GFR (ml/min)	Просечна вредност Mean value	84.61±16.3	87.25±15.2	45.24±28.3	2:3=0.004	
	Распон* Range*	≥90	8	0		3
		60-89	4	9		4
		30-59	0	1		2
		<30	1	0		0
Дужина бубрега (cm) Renal length (cm)		11.57±0.8	12.1±1.01	11.33±0.97	1:2=0.05	
Дебљина бубрега (cm) Renal depth (cm)		5.6±0.5	5.8±0.4	4.9±0.4	2:3=0.01	
V/BSA (cm ³ /m ²)		88.4±29.3	99.88±13.4	77.28±14.2	2:3=0.05	
Дебљина паренхима (cm) Parenchymal thickness (cm)		1.92±0.3	2.43±0.3	1.83±0.3	1:2=0.001; 2:3=0.023	
RI		0.58±0.06	0.58±0.07	0.46±0.01	NS	

* број болесника; ЈГФ – јачина гломеруларне филтрације

* number of patients; GFR – glomerular filtration rate

Табела 4. Корелација протеинурије и јачине гломеруларне филтрације (формула MDRD) код болесника са ДМ тип 1 и различитих параметара посматраних у истраживању**Table 4.** Correlation between proteinuria and glomerular filtration rate (MDRD formula) in patients with type 1 DM and other various parameters

Параметар Parameter	Протеинурија Proteinuria		ЈГФ GFR		
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	
Старост (године) Age (year)	0.092	NS	-0.644	<0.001	
Трајање ДМ (месеци) DM duration (months)	0.597	0.001	-0.477	0.009	
Крвни притисак (mm Hg) Blood pressure (mm Hg)	Систолни Systolic	0.045	NS	0.134	NS
	Дијастолни Diastolic	0.121	NS	0.007	NS
Протеинурија (g/24 h) Proteinuria (g/24 h)	-	-	-0.480	NS	
Ниво креатинина у серуму (μmol/l) Serum creatinine level (μmol/l)	0.425	0.015	-0.716	<0.001	
ЈГФ (ml/min) GFR (ml/min)	-0.480	NS	-	-	
Просечна дужина бубрега (cm) Renal length (cm)	-0.211	NS	0.139	NS	
Просечна дебљина паренхима (cm) Parenchymal thickness (cm)	-0.068	NS	0.141	NS	
Индекс облика бубрега Index of renal shape	0.233	NS	0.015	NS	
Просечна запремина бубрега (cm ³ /m ²) Mean renal volume (cm ³ /m ²)	-0.174	NS	0.095	NS	
RI	0.414	0.06	-0.707	<0.001	

Табела 5. Анализа клиничких и лабораторијских параметара и величине бубрега болесника са ДМ тип 2 и физиолошком (нормалном) протеинуријом, микроалбуминуријом и патолошком протеинуријом
Table 5. Analysis of clinical, biochemical results and renal size in patients with type 2 DM with normal proteinuria, microalbuminuria and proteinuria

Параметар Parameter	Нормална протеинурија Normal proteinuria	Микроалбуминурија Microalbuminuria	Патолошка протеинурија Pathological proteinuria	<i>p</i>		
Број испитаника Patient number	8	3	9	-		
Старост (године) Age (year)	50.2±11.5	62.7±7.4	64.2±9.9	NS		
Трајање ДМ (месеци) DM duration (months)	109.1±67.7	159.0±105.2	156.0±62.3	NS		
HbA1c (%)	11.9±2.4	12.1±2.3	12.2±1.9	NS		
Крвни притисак (mm Hg) Blood pressure (mm Hg)	Систолни Systolic	143.6±22.3	158.0±21.6	170.0±17.32	NS	
	Дијастолни Diastolic	91.4±13.4	96.0±5.4	98.3±14.4	NS	
Ниво креатинина у серуму (μmol/l) Serum creatinine level (μmol/l)	114.0±46.0	97.25±17.6	141.5±54.5	NS		
ЈГФ (ml/min) GFR (ml/min)	Просечна вредност Mean value	59.6±19.7	62.3±9.1	47.6±24.7	NS	
	Распон* Range*	≥90	0	0		1
		60-89	4	2		2
		30-59	2	2		4
		<30	2	0		1
Дужина бубрега (cm) Renal lenght (cm)	11.3±0.6	10.5±0.5	10.7±1.4	1:2=0.03		
Дебљина бубрега (cm) Renal depth (cm)	5.6±0.7	5.4±0.6	6.0±1.5	NS		
V/BSA (cm ³ /m ²)	98.9±18.9	79.3±19.7	98.1±33.0	NS		
Дебљина паренхима (cm) Parenchymal thickness (cm)	1.9±0.3	1.6±0.2	1.9±0.4	NS		
RI	0.65±0.07	0.75±0.03	0.86±0.01	1:2=0.005		

* број болесника / * number of patients

хима и запремина бубрега су измерене код испитаника са микроалбуминуријом. Средње вредности систолног и дијастолног артеријског притиска су биле подједнаке у три подгрупе болесника са ДМ тип 1. Корелација између протеинурије и ЈГФ израчунате помоћу формуле MDRD за болеснике са ДМ тип 1 приказана је у табели 4. Уочена је значајна негативна корелација ЈГФ са старошћу болесника, трајањем ДМ, концентрацијом креатинина у серуму и индексом резистенције. Другим речима, ЈГФ је била нижа код старих особа, када је ДМ дуже трајао и када је отпор протоку крви кроз паренхим бубрега био већи. Позитивна корелација је установљена између протеинурије код болесника са ДМ тип 1 и трајања ДМ, концентрације креатинина у серуму и индекса резистенције.

У зависности од степена протеинурије, анализирани су разлике лабораторијских и клиничких параметара (Табела 5) код болесника са ДМ тип 2: четири болесника нису имала ДН (20%), код осам болесника је забележена физиолошка протеинурија, патолошка протеинурија је откривена код девет болесника, један болесник имао је нормалну функцију бубрега (5%), док је код девет болесника дијагностикована благо снижена функција. Код болесника с физиолошком протеинуријом ДМ је најкраће трајао, а функција бубрега је била различита. HbA1c је био подједнако повишен код све три подгрупе болесника са ДМ тип 2. Код болесника с патолошком протеинуријом забележени су виши

систолни и дијастолни артеријски притисак у односу на остале две подгрупе болесника, али ова разлика није достигла статистичку значајност. Код болесника са ДМ тип 2 уочава се значајна позитивна корелација између протеинурије и концентрације креатинина у серуму, односно негативна са ЈГФ израчунате помоћу формуле MDRD (Табела 6).

Фактори који су могли да имају утицај на функцију бубрега и висину протеинурије испитани су униваријантном анализом, а параметри који су означени као значајни су укључени у мултиваријантну регресиону анализу (Табела 7). На функцију бубрега код болесника са ДМ тип 1 највећи утицај имале су старост болесника и запремина бубрега. Функција бубрега је била нижа што су болесници били старији, а што је запремина бубрега била већа, функција бубрега је била боља. Висина протеинурије је зависила од старости болесника. Ниједан од испитаних параметара није имао значајан утицај на функцију и протеинурију код болесника са ДМ тип 2.

ДИСКУСИЈА

У раду су анализирани учесталост и одлике ДН код болесника са ДМ тип 1 и ДМ тип 2. Резултати испитивања ЈГФ и протеинурије, параметара који указују на функцију и оштећење бубрега, показали су да у време прегледа 15% болесника са ДМ није имало знаке оште-

Табела 6. Корелација протеинурије и јачине гломеруларне филтрације (формула *MDRD*) код болесника са ДМ тип 2 и различитих параметара посматраних у истраживању**Table 6.** Correlation between proteinuria and glomerular filtration rate (*MDRD* formula) in patients with type 2 DM and other various parameters

Параметар Parameter	Протеинурија Proteinuria		ЈГФ GFR	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Старост (године) Age (year)	0.415	NS	0.031	NS
Трајање ДМ (месеци) DM duration (months)	0.238	NS	-0.097	NS
Крвни притисак (<i>mm Hg</i>) Blood pressure (<i>mm Hg</i>)	Систолни Systolic	0.174	NS	0.218
	Дијастолни Diastolic	-0.003	NS	0.271
Протеинурија (<i>g/24 h</i>) Proteinuria (<i>g/24 h</i>)	-	-	-0.406	0.07
Ниво креатинина у серуму ($\mu\text{mol/l}$) Serum creatinine level ($\mu\text{mol/l}$)	0.458	0.042	0.835	<0.001
ЈГФ (<i>ml/min</i>) GFR (<i>ml/min</i>)	-0.406	0.07	-	-
Просечна дужина бубрега (<i>cm</i>) Renal length (<i>cm</i>)	-0.094	NS	0.164	NS
Просечна дебљина паренхима (<i>cm</i>) Parenchymal thickness (<i>cm</i>)	-0.077	NS	0.423	NS
Индекс облика бубрега Index of renal shape	0.077	NS	0.111	NS
Просечна запремина бубрега (cm^3/m^2) Mean renal volume (cm^3/m^2)	-0.061	NS	0.413	NS
<i>RI</i>	0.413	NS	0.052	NS

Табела 7. Параметри који су утицали на функцију бубрега и протеинурију код свих испитаника са ДМ и оних са ДМ тип 1 издвојених мултифакторском анализом варијансе**Table 7.** Factors influencing renal function and proteinuria in all patients with DM and patients with type 1 DM calculated with multivariate logistic regression analysis

Параметар Parameter			<i>B</i>	β	<i>p</i>
Сви испитаници All patients	ЈГФ GFR	Старост Age	-1.536	-0.983	<0.001
		Систолни крвни притисак Systolic blood pressure	0.66	0.501	0.04
		Константа Constant	44.912	-	0.158
	Протеинурија Proteinuria	Трајање ДМ DM duration	0.027	0.499	0.015
		Константа Constant	-0.155	-	0.276
Испитаници са ДМ тип 1 Patients with type 1 DM	ЈГФ GFR	Старост Age	-1.531	-0.824	<0.001
		Запремина бубрега Renal volume	0.201	0.290	0.036
		Константа Constant	94.35	-	<0.001
	Протеинурија Proteinuria	Старост Age	0.025	0.687	<0.001
		Константа Constant	-0.655	-	0.002

ћења бубрега, укључујући свих осам болесника са ДМ тип 1. Поред ових, још осам болесника (по четири болесника из обе групе) је било у другој фази хроничне болести бубрега, тј. код њих је ЈГФ била у распону 60-89 *ml/min* [15]. Код скоро 70% испитаника са ДМ испољавали су се знаци ДН. Код 14 испитаника је утврђена микроалбуминурија, а код 12 патолошка протеинурија. Појава микроалбуминурије има посебан значај за особе са ДМ, јер је удружена са структурним оштећењем гломерула, великих и малих крвних судова у организму и доводи до дијабетичке ретинопатије и не-

фропатије код особа са ДМ тип 1 и ДМ тип 2 [16, 17]. Тако је већина испитаних болесника имала дијабетичку ретинопатију. Показано је да се код једне трећине особа код којих се развије микроалбуминурија она може изгубити пролазно или током неколико година применом терапијских поступака [10, 12]. Такође, смањење микроалбуминурије делује заштитно на бубреге [17]. Имајући у виду речено, испитанике код којих су установљене микроалбуминурија или нормална протеинурија неопходно је интензивно лечити и надгледати од стране ендокринолога и нефролога. Такав

приступ је регулисан препорукама Удружења за дијабетес Сједињених Америчких Држава у којима је уведена обавезна контрола микроалбуминурије код особа код којих је ДМ тип 1 трајао најмање пет година, те код свих болесника са ДМ тип 2 [12].

Код већине болесника појава микроалбуминурије и протеинурије била је у вези с оштећењем опште функције бубрега: већу протеинурију су имали болесници са већим вредностима креатинина у серуму, тј. слабијом функцијом бубрега. Сличне резултате су саопштили и други аутори [16]. Међутим, Де Зеув (*de Zeeuw*) и сарадници [17] су запазили значајне промене функције бубрега болесника са микроалбуминуријом и без ње. Као почетна промена функције бубрега наводи се хиперфилтрација, која доводи до развоја микроалбуминурије и која се јавља код особа с оба типа ДМ [17]. У испитаној групи болесника није било особа с хиперфилтрацијом без обзира на то што гликорегулација није била задовољавајућа код већине болесника. С друге стране, смањена функција бубрега откривена је код пет болесника (четири са ДМ тип 2) без микроалбуминурије или патолошке протеинурије у време прегледа. Иако је ово ретка појава, Мекајзак (*MacIsaac*) и сарадници [18] наводе да 23% болесника са ДМ тип 2 (која нису лечена применом АСЕ-инхибитора) имају смањену функцију бубрега уз физиолошку протеинурију, која се чешће јавља код жена, старих и особа које имају нижи систолни крвни притисак [19]. У овој студији већина испитаника с нормалном протеинуријом и смањеном функцијом бубрега су биле жене (четири петине), али у поређењу с осталим болесницима са ДН са микроалбуминуријом и протеинуријом, није уочена различитост (старост, трајање ДМ, ниво *HbA1c*, навика пушења, вредности крвног притиска).

Даља анализа је показала да се учесталост протеинурије и микроалбуминурије код болесника са ДМ тип 1 и ДМ тип 2 повећава с њиховом старашћу, трајањем ДМ, лошијом гликорегулацијом, већим вредностима систолног притиска и смањењем функције бубрега. Показатељи гликорегулације нису издвојени статистичким анализама као значајни за функцију бубрега и развој протеинурије код испитаних болесника. Ипак, најнижа вредност *HbA1c* забележена је код испитаника са ДМ тип 1 и нормалном функцијом бубрега и физиолошком протеинуријом.

Трајање ДМ тип 1 је значајно утицало на развој протеинурије: ДМ који је трајао дуже од 15 година био је праћен протеинуријом код 50% болесника. Неколико аутора је описало да се ризик од развоја микропротеинурије и праве протеинурије код болесника са ДМ повећава са трајањем ДМ [16, 20, 21]. Процењује се да микроалбуминурија прелази у протеинурију током шест до девет година код 20-30% болесника са ДМ тип 2 [21], односно током 10 година код 10% болесника са ДМ тип 1.

Старост болесника је значајан предиктор функције бубрега за целу групу испитаних болесника са ДМ, а код болесника са ДМ тип 1 фактор ризика од развоја и протеинурије и смањене функције бубрега: што је болесник старији, већи је ризик од развоја проте-

инурије и слабљења функције бубрега. Анализирајући утицај различитих фактора на промену функције бубрега особа са ДМ тип 2, Таниваки (*Taniwaki*) и сарадници [22] су потврдили да су старост болесника и знаци атеросклерозе на каротидним артеријама делом одговорни за смањење функције бубрега испитаних болесника, али не и за развој микропротеинурије, односно протеинурије. Такође, описано је да је микроалбуминурија рани знак оштећења бубрега који се јавља код старих, особа с хипертензијом или метаболичким синдромом [23].

Испитивање величине бубрега ултразвуком је једноставна метода за посматрање изгледа и функције бубрега. Захваљујући нагомилавању ванћелијског матрикса и хиперфилтрацији, настаје симетрично увећање бубрега [24]. Подаци из садашње студије показују индивидуалне промене величине бубрега. Испитаници са ДМ тип 1 су имали дужи бубрег и дебљи паренхим него болесници са ДМ тип 1. Мултифакторском анализом запремина бубрега је изолована као фактор ризика за функцију бубрега код болесника са ДМ тип 1: већа запремина бубрега је била праћена бољом функцијом бубрега. Мало је познато колико промена у величини бубрега означава фазу напредовања хроничне слабости бубрега. Овом темом су се бавили Нишимура (*Nishimura*) и сарадници [25], који су закључили да промена величине бубрега особа са ДМ тип 2 зависи од промене функције бубрега, што би имало предиктивну вредност. Од значаја за функцију бубрега је био индекс резистенције измерен над сегментном граном у паренхиму бубрега приликом ултразвучног прегледа бубрега: већи индекс резистенције праћен је слабијом функцијом бубрега код особа са ДМ тип 1. Индекс резистенције је добро проучаван у праћењу функције пресађеног бубрега [26] и у дијагностиковању хипертензије изазване стенозом бубрежне артерије [27]. Претпоставља се да се његов утицај на функцију бубрега одвија преко артеријског систолног притиска: виши систолни притисак био је удружен са слабијом функцијом бубрега код испитаника нашег истраживања. Артеријски крвни притисак у ДМ је важан за развој и напредовање ДН, а одржавањем артеријског притиска на ниским вредностима смањује се ризик од развоја ДН [12, 28, 29]. За регулацију крвног притиска и заштиту бубрега засад се с највише успеха примењују АСЕ-инхибитори, које је примала већина испитаника нашег истраживања [30, 31].

ЗАКЉУЧАК

Приликом прегледа код нефролога ДН је откривена код 70% болесника са ДМ. Појава ДН је зависила од старости болесника, трајања ДМ, гликорегулације, систолног крвног притиска и запремине бубрега. Фактори који су били повезани са настанком ДН, а на које се може терапијски деловати, јесу строга контрола артеријског притиска и гликемије. На основу добијених резултата саветује се откривање знакова оштећења бубрега код свих особа са ДМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. US Renal Data System. USRDS 2005 Annual Data Report. Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. New York: US Renal Data System, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2005.
2. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Hommel E, Mathiesen ER, Svendsen PA. Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;294:1443-7.
3. UKPDS Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J*. 1998;317:703-13.
4. UKPDS Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*. 1998;352:837-53.
5. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993;329:977-86.
6. Diabetes Control and Complications Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med*. 2000;342:381-9.
7. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD for the Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting enzyme therapy on diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 1993;329:1456-62.
8. Hostetter TH. Prevention of end-stage renal disease due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345:910-2.
9. Susztak K, Bottinger EP. Diabetic nephropathy: A frontier for personalized medicine. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:361-7.
10. Sedor JR. Frontiers in diabetic nephropathy: Can we predict who will get sick? *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:336-8.
11. Radović M, Nešić V. Godišnji izveštaj o lečenju dijalizama i transplantacijom bubrega u Srbiji i Crnoj Gori; 2002.
12. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2002;25(1):213-29.
13. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of diet in renal disease study group. *Ann Intern Med*. 1999;130:461-70.
14. Jones TB, Riddick LR, Harpen MD, Dubuisson RL, Samuels D. Ultrasonographic determination of renal mass and renal volume. *J Ultrasound Med*. 1983;2:151-4.
15. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:S1-S266.
16. Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med*. 1984;311:89-93.
17. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int*. 2004;65:2309-20.
18. Macisaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJ, Mcneil KJ, Jerums G. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(1):195-200.
19. John L, Rao PS, Kanagasabapathy AS. Rate of progression of albuminuria in type II diabetes. Five-year prospective study from south India. *Diabetes Care*. 1994;17:888-90.
20. Parving HH, Oxenboll B, Svendsen PA, Christiansen JS, Andersen AR. Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. A longitudinal study of urinary albumin excretion. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1982;100:550-5.
21. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*. 1982;1:1430-2.
22. Taniwaki H, Nishizawa Y, Kawagishi T, Ishimura E, Emoto M, Okamura T, et al. Decrease in glomerular filtration rate in Japanese patients with type 2 diabetes is linked to atherosclerosis. *Diabetes Care*. 1998;21:1848-55.
23. Segura J, Campo C, Roldan C, Christiansen H, Vigil L, Garcia-Robles R, et al. Hypertensive renal damage in metabolic syndrome is associated with glucose metabolism disturbances. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:S37-S42.
24. Bohle A, Wehrmann M, Bogenschutz O, Batz C, Muller CA, Muller GA. The pathogenesis of chronic renal failure in diabetic nephropathy. Investigation in 488 cases of diabetic glomerulosclerosis. *Pathol Res Pract*. 1991;187:251-9.
25. Nishimura M, Terawaki H, Hoshiyama Y, Joh K, Hamaguchi K, Yamada K. Renal ultrasonography is useful for evaluating diabetic renal failure. *Clin Nephrol*. 2003;59:174-9.
26. Radermacher J, Mengel M, Ellis S, Stuht S, Hiss M, Schwartz A, et al. The renal resistance index and renal allograft survival. *N Engl J Med*. 2003;349:115-24.
27. Buturovic J, Visnar-Perovic A. Ultrasonography in chronic renal failure. *Eur J Radiol*. 2003;46(2):115-22.
28. Borch-Johnsen K, Nissen H, Nerup J. Blood pressure after forty years of insulin-dependent diabetes. *Diabet Nephrop*. 1985;4:11-5.
29. Shahinfar S, Dickson T, Zhang Z, Keane WF, Brenner B. Baseline predictors of end-stage renal disease risk in patients with type 2 diabetes and nephropathy: new lesson from RENAAL study. *Kidney Int*. 2005;67(Suppl 93):S48-S51.
30. Remuzzi G, Macia M, Ruggenenti P. Prevention and treatment of diabetic renal disease in type 2 diabetes: The BENEDICT study. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:S90-S97.
31. Jovanović D. Niži ciljni krvni pritisak kod bolesnika sa dijabetesom. In: Stefanović V. Dijabetesna nefropatija. Osmo škola dijalize. Niš: Klinički centar Niš; 2002. p. 173-6.

Risk Factors for the Development of Diabetic Nephropathy

Miodrag Antić¹, Aleksandra Jotić², Milan Radović³, Jelena P. Seferović²,
Nebojša M. Lalić², Dijana Jovanović³, Višnja Ležaić³

¹Health Centre, Vranje, Serbia;

²Institute of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Disorders, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

³Nephrology Clinic, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Results of epidemiological analysis show that one third of patients with diabetes mellitus develop diabetic nephropathy (DN). Strategies used until now to slow down the progression of DN were initiated when the symptoms of DN were already present.

Objective Our objective was to analyze the prevalence and characteristics of DN and to determine the factors leading to DN.

Methods Fifty-two patients with diabetes mellitus (DM) – 32 with type 1 aged 32 years and 20 with type 2 aged 59 years – were referred from the Institute of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases to the Department of Nephrology for kidney function evaluation. Apart from routine laboratory analyses, glomerular filtration rate was calculated using the MDRD formula (modification of diet in renal disease), the size of the kidney was measured by ultrasound, and kidney volume was calculated using the ellipsoid formula.

Results Thirty percent of the patients revealed normal (eight patients with DM type 1) or satisfactory kidney function (eight

patients with DM type 1) with physiological proteinuria. Microalbuminuria (MAU) or pathological proteinuria (PRT) were found in 10 and 9 patients, respectively, with DM type 1, while decreased kidney function was found in one patient without proteinuria. MAU or PRT were found in four and eight patients, respectively, with DM type 2 and decreased kidney function in four patients without proteinuria. Kidney function was significantly lower in patients with DM type 2 in comparison to DM type 1, while the patients with decreased kidney function had a higher PRT. Compared to DM type 2, in DM type 1 patients, the kidney was longer, and parenchymal artery resistance index was lower in DM type 1 patients compared to DM type 2. Factors associated with DN were patient's age, duration of diabetes, systolic blood pressure, HbA1c and kidney volume.

Conclusion The prevalence of DN among the studied patients was 70%. Treatable factors associated with the development of DN are strict control of blood pressure and glycaemia control.

Keywords: diabetic nephropathy; glomerular filtration rate; proteinuria; kidney size