

Originalni naučni rad

Dijabetesna nefropatija u tipu 2 dijabetesa: učestalost i faktori rizika

Marijana Kovačević^{1,2},
Snežana Mališ^{1,2},
Maksim Kovačević^{1,2},
Verica Prodanović^{1,2},
Olivera Čančar^{1,2},
Siniša Ristić¹,
Nenad Petković³,
Ljubica Đukanović⁴

¹Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Medicinski fakultet Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

²Univerzitetska bolnica Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

³Zdravstvena ustanova "Fresenius Medical Care", Centar za dijalizu, Šamac, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

⁴Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

Primljen – Received: 28/03/2019
Prihvaćen – Accepted: 10/06/2019

Adresa autora:
Doc. dr Marijana Kovačević
Ul. Hasana Kikića 13, 73300 Foča.
kovacevicmarijana@gmail.com

Copyright: ©2019 Marijana Kovačević, et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license.

Kratak sadržaj

Uvod. Ciljevi rada su bili da se utvrdi učestalost i faktori rizika za dijabetesnu nefropatiju (DN) kod bolesnika sa tipom 2 dijabetesa i faktori povezani sa pogoršanjem funkcije bubrega tokom trogodišnjeg perioda.

Metode. Studija je obuhvatila 81 bolesnika sa tipom 2 dijabetesa koji su na početku studije svrstani u dvije grupe: prva, 41 bolesnik sa DN (27 muškaraca, $62,03 \pm 7,73$ godina) i druga, 40 bolesnika bez DN (17 muškog pola, $61,73 \pm 11,55$ godina). Svim bolesnicima je uzeta anamneza, urađen objektivni pregled i laboratorijska ispitivanja. Na osnovu rezultata ispitivanja, poslije tri godine bolesnici obje grupe su podijeljeni u podgrupe sa nepromjenjenom funkcijom bubrega i podgrupe sa pogoršanjem funkcije definisanim kao povećanje proteinurija i/ili smanjenje jačine glomerulske filtracije (JGF) za više od 25%.

Rezultati. Na početku ispitivanja zabilježena je visoka učestalost poznatih faktora rizika za dijabetes i DN kod obje grupe. Multivarijantna logistička analiza izdvojila je ženski pol i trajanje dijabetesa kao značajne prediktore DN. Nakon tri godine funkcija bubrega se pogoršala kod oko 50% bolesnika sa i bez DN, a u podgrupama sa pogoršanjem funkcije bubrega glikemija našte i HbA1c su bili statistički značajno veći nego u podgrupama sa stabilnom funkcijom bubrega. Linearna regresiona analiza je pokazala da je promjena JGF u trogodišnjem periodu značajno povezana sa starošću bolesnika, trajanjem dijabetesa, sistolnim krvnim pritiskom, razlikom u dijastolnom krvnom pritisku i proteinuriji. Promjena u proteinuriji značajno je povezana sa sistolnim krvnim pritiskom, razlikom u dijastolnom krvnom pritisku, kao i HbA1c i JGF na kraju studije.

Zaključak. Kod bolesnika sa tipom 2 dijabetesa ženski pol i duže trajanje dijabetesa izdvojeni su kao značajni faktori rizika za DN, a starost bolesnika, trajanje dijabetesa, povišen krvni pritisak, loša glikoregulacija kao faktori rizika za pogoršanje funkcije bubrega.

Ključne riječi: dijabetesna nefropatija, proteinurija, jačina glomerulske filtracija, faktori rizika

Uvod

Dijabetesna nefropatija je (DN) mikrovaskularna komplikacija dijabetes melitusa, koju odlikuje prisustvo perzistentne proteinurije (> 300 mg/dan) uz istovremenu retinopatiju ali bez kliničkih ili laboratorijskih dokaza za druga oboljenja bubrega ili mokraćnih puteva [1]. Prevalencija DN se neprekidno povećava, a međunarodne organizacije, poput International Diabetes Federation, predviđaju tokom sljedećih decenija dalji porast prevalencije DN koja je udružena sa visokom kardiovaskularnom smrtnošću i čestim razvojem terminalne insuficijencije bubrega. To će proizvesti velike društvene i ekonomske posljedice, posebno u zemljama u razvoju [2]. Visoka učestalost DN posljedica je kontinuiranog povećanja prevalencije dijabetes melitusa, posebno tipa 2, produženja životnog vijeka bolesnika koji boluju od dijabetesa i uspješnog liječenja terminalne insuficijencije bubrega [3-5].

DN je prisutna kod trećine bolesnika pri dijagnostikovanju tipa 2 DM i povezana je sa visokim rizikom za kardiovaskularne bolesti [1, 6, 7]. Ona je vodeći uzrok terminalne bubrežne insuficijencije u SAD i zapadnoevropskim zemljama s procijenjenom stopom incidencije 158/1000.000 stanovnika [8-10]. Krajem prve decenije ovog vijeka u razvijenim zemljama Evrope i SAD dolazi do usporavanja, pa čak i stabilizacije incidencije terminalne insuficijencije bubrega uzrokovane dijabetesom [11, 12]. Ovome je, pored ostalih mogućih faktora, doprinijelo neprekidno sprovođenje preventivnih mjera u ovim zemljama [13, 14]. S druge strane, incidencija DN u zemljama centralne i istočne Evrope počela je da raste tek krajem prve decenije ovog vijeka. Broj bolesnika liječenih dijalizama u Bosni i Hercegovini kojima je primarna bolest DN je takođe u porastu. U 2014. godini među bolesnicima liječenim metodama zamjene bubrežne funkcije bilo je 18,6% onih sa DN, dok je među bolesnicima koji su započeli liječenje ovim metodama bilo 29,3% sa DN. Do 2014. godine tip 1 DM bio je zastupljeniji da bi se taj odnos u 2014. godini promijenio [15].

Ciljevi ovog rada bili su: (1) otkriti faktore rizika koji su povezani sa DN i njihovu učestalost kod bolesnika sa tipom 2 dijabetesa, (2) utvrditi učestalost pogoršanja funkcije bubrega tokom

trogodišnjeg perioda kod bolesnika sa tipom 2 dijabetesa sa/odnosno bez DN; (3) otkriti faktore koji su povezani sa pogoršanjem funkcije bubrega kod bolesnika sa tipom 2 dijabetesa.

Metode rada

U studiju je uključen 81 bolesnik sa tipom 2 dijabetesa prosječne starosti 61,9 godina, među kojima su bila 44 muškarca. Bolesnici su otkriveni skriningom stanovnika u Foči u periodu 2011-2012. godine, a potom detaljno ispitani da bi se potvrdila dijagnoza dijabetesa i provjerilo da li postoji oboljenje bubrega. U studiju su uključeni svi bolesnici stariji od 18 godina sa tipom 2 dijabetesa bez obzira da li su u momentu skrininga i ovog početnog ispitivanja imali ili ne znake oštećenja bubrega. Nisu uključeni bolesnici sa drugim bolestima bubrega, malignim bolestima, kongestivnom srčanom insuficijencijom, teškom insuficijencijom jetre.

Svi bolesnici uključeni u studiju su redovno kontrolisani kod svojih nadležnih porodičnih ljekara, a povremeno kod endokrinologa i nefrologa Univerzitetske bolnice u Foči. Poslije tri godine od sprovedenog skrininga bolesnici su pozvani na kontrolne preglede kod nefrologa. Tada je analizirana njihova medicinska dokumentacija, uzeti anamnestički podaci, urađen objektivni pregled uključujući mjerenje krvnog pritiska i izračunavanje indeksa tjelesne mase (engl. body mass index – BMI), EKG, ultrazvuk bubrega i analiza seruma i urina.

Bolesnici su na osnovu rezultata pregleda urađenog 2012. godine svrstani u dvije grupe: (1) grupa bolesnika sa DN koja se sastojala od 41 bolesnika (27 muškaraca, prosječne starosti od 61,7 godina) i (2) grupa bolesnika bez DN koja se sastojala se od 40 bolesnika (17 muškog pola, prosječne starosti od 62 godine). DN je definisana kao prisustvo perzistentne albuminurije (količnik koncentracije albumina i kreatinina u urinu > 3,4 mg/mmol) ili proteinurije (količnik koncentracije proteina i kreatinina u urinu > 20 mg/mmol) u uslovima odsustva urinarne infekcije, prethodnog intenzivnog fizičkog napora ili drugih činilaca koji mogu privremeno povećati urinarnu ekskreciju proteina, a sa ili bez smanjene jačine glomerulske filtracije (JGF < 60 ml/

min/1,73m²).

Obje grupe su na osnovu rezultata kontrolnog pregleda urađenog tri godine poslije skrininga podijeljene u po dvije podgrupe: (1) podgrupa bolesnika sa nepromjenjenom funkcijom bubrega kod kojih se proteinurija povećala i/ili JGF smanjila za 25% ili manje i (2) podgrupa bolesnika sa pogoršanjem funkcije bubrega kod kojih se proteinurija povećala i/ili JGF smanjila za više od 25%.

Svi ispitanici su prethodno bili informisani o istraživanju i dali su svoj pristanak. Studiju je odobrio Etički komitet Medicinskog fakulteta u Foči Univerziteta u Istočnom Sarajevu.

Laboratorijske analize se urađene u Službi za biohemiju i hematologiju Univerzitetske bolnice Foča i obuhvatile su krvnu sliku, mjerenje koncentracije kreatinina modificiranom Jaffe metodom (Beckman kreatinin Analyzer II; Brea, CA, USA), kao i koncentracije glukoze u serumu i koncentracije kreatinina i proteina u urinu standardnim biohemijskim metodama preporučenim od strane International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine na biohemijskom analizatoru firme Abbott (Alcyon). Glikozilirani hemoglobin (HbA1c) izražen je u procentima, a određen pomoću automatizovanih HPLC (High Performance Liquid Chromatography) sistema.

Jačina glomerulske filtracija (JGF) izračunata je korišćenjem Modification of Diet in Renal Disease – MDRD formule [16]

$$\text{JGF (mL/min/1,73m}^2\text{)} = 186 \times (\text{Cr})^{-1,154} \times (\text{starost})^{-0,203} \times (0,742 \text{ za žene})$$

gdje je Cr – koncentracija kreatinina u serumu (mg/dL)

Proteini u urinu su izraženi odnosom koncentracije proteina (mg/L) i kreatinina (mmol/L) i kao tačka presjeka smatrala se vrijednost od 20 mg/mmol. Albumini u urinu mjereni su kolor-fotometrijskom metodom sa bromkrezol zelenim na aparatu Olympus AU 400 analyzer (Olympus Co. Ltd., Tokyo, Japan), a ekskrecija albumina je izražavana količnikom koncentracije albumina i kreatinina u urinu (tačka presjeka 3,4 mg/mmol).

Statistička analiza. Kontinuirana obilježja prikazana su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom ili kao medijana i interkvartilni raspon u zavisnosti od vrste obilježja, a kategorič-

ka obilježja frekvencijama. Primjenom Kolmogorov-Smirnovljevog testa ispitan je tip raspodjele svih obilježja. Podaci su obrađeni primjenom deskriptivne statistike. Za poređenje srednjih vrijednosti različitih grupa korišćeni su: ANOVA uz Bonferroni-jev test, Kruskal-Wallis-ov test, Student-ov t-test, Wilcoxon-ov test u zavisnosti od tipa raspodjele obilježja. Poređenje frekvencije između grupa vršeno je pomoću χ^2 -testa. Multivarijantna logistička regresija je korišćena da bi se izdvojile varijable povezane sa pripadnošću grupi bez, odnosno sa DN. Linearna regresiona analiza korišćena je da bi se ispitala povezanost između demografskih, kliničkih i laboratorijskih obilježja sa promjenom jačine glomerulske filtracije i proteinurijom. Vrijednost $p < 0,05$ smatrala se statistički značajnom.

Za statističke analize korišćeni su statistički paket programa SPSS Version 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) i MedCalc for Windows, version 12.5 (MedCalc Software, Ostend, Belgium).

Rezultati

Osnovni podaci o bolesnicima prikazani su u tabeli 1. Većina bolesnika bila je starijeg životnog doba i nije bilo statistički značajne razlike u starosnom dobu između bolesnika sa, odnosno bez DN. Iako su bolesnici sa DN imali veći BMI i obim struka razlika nije bila statistički značajna. Povišen krvni pritisak imao je značajan broj bolesnika u obje grupe. Procenat HbA1c bio je podjednak u obje grupe. Jedina statistički značajna razlika bila je u učestalosti bolesnika sa BMI preko 25 kg/m²: u grupi bez DN 21 (52,5%), a u grupi sa DN 31 (75,60%) bolesnik. Kada je upoređena učestalost pojedinih faktora rizika kod bolesnika muškog i ženskog pola pokazalo se da veći procenat žena ima BMI iznad 25 kg/m² (67% vs. 56%), hipertenziju (51% vs. 45%) i HbA1c iznad 7% (74% vs 68%) ali nijedna od tih razlika nije bila statistički značajna.

Sa ciljem da otkrijemo činioce povezane sa nastankom DN urađena je multivarijantna logistička regresiona analiza u kojoj je zavisna varijabla bila pripadnost grupi sa, odnosno bez DN, a nezavisne sve navedene demografske, kliničke

Tabela 1. Osnovni podaci o bolesnicima i faktorima rizika za nastanak dijabetesne nefropatije

	Bolesnici		P
	sa DN	bez DN	
Broj	41 (50,62%)	40 (49,38%)	
Pol, muški	27	17	0,059
Starost, godine	61,73 ± 11,55	62,03 ± 7,73	0,894
Trajanje dijabetesa, godine	10,66 ± 7,48	8,60 ± 7,05	0,174
Redovno kontrolisno, broj (%)	23 (56,09%)	24 (60%)	0,722
Pozitivna porodična anamneza o DM, broj (%)	18 (43,90%)	18 (45%)	0,921
BMI, kg/m ²	28,62 ± 4,28	26,99 ± 4,02	0,081
Obim struka, cm	101,32 ± 14,41	95,75 ± 11,60	0,342
Hipertenzija u ličnoj anamnezi, broj	33 (80,48%)	30 (75%)	0,553
HbA1c %	7,98 ± 1,37	7,84 ± 1,83	0,702
Sistolni pritisak, mmHg	153,79 ± 16,82	149,33 ± 16,80	0,298
Dijastolni pritisak, mmHg	90,15 ± 7,85	90,67 ± 8,38	0,802
BMI > 25 kg/m ²	31 (75,60%)	21 (52,5%)	0,030
Pušenje, broj (%)	7 (17,07%)	5 (12,5%)	0,544
Pijenje alkohola, broj (%)	9 (21,95%)	7 (17,5%)	0,615

Rezultati su prikazani kao aritmetička sredina ± standardna devijacija ili kao broj (%) u zavisnosti od vrste obilježja. DN - dijabetesna nefropatija; DM - dijabetes melitus; BMI - indeks tjelesne mase
Statistička značajnost razlika izračunata Student-ovim t testom ili χ^2 -testom

i laboratorijske varijable. Rezultati multivarijantne logističke analize su pokazale da su ženski pol [B: 1,37; odds ratio (OR): 3,94; p: 0.023], trajanje dijabetesa (B: 0,09; OR: 1,10; p: 0,033), značajni nezavisni prediktori DN, dok je povezanost sistolnog krvnog pritiska (B: 0,046; OR: 1,05;

p: 0,061) i indeksa tjelesne mase (B: 1,18; OR: 0,31; p: 0,064) sa DN blizu statističke značajnosti.

Svim bolesnicima su na početku studije 2012. godine i nakon tri godine određeni: glikemija, HbA1c, BMI, jačina glomerulske filtracije, 24-časovna proteinurija, odnos protein/kreatinin u uri-

Tabela 2. Razlika između bolesnika sa, odnosno bez dijabetesne nefropatije na pregledu 2012. i 2015. godine

Parametar	Godina	Bolesnici sa DN	Bolesnici bez DN	P
Sistolni KP, mmHg	2012.	146,59 ± 25,70	140,12 ± 18,41	0,198
	2015.	137,24 ± 12,77	134,25 ± 14,12	0,313
Dijastolni KP, mmHg	2012.	85,61 ± 10,20	85,25 ± 10,56	0,876
	2015.	82,11 ± 6,64	81,38 ± 8,24	0,669
BMI, kg/m ²	2012.	28,62 ± 4,28	26,99 ± 4,02	0,630
	2015.	28,90 ± 4,51	27,10 ± 3,91	0,550
s-glukoza, mmol/L	2012.	8,72 ± 2,33	8,07 ± 2,33	0,214
	2015.	7,83 ± 2,23	7,61 ± 1,65	0,621
HbA1c, %	2012.	7,98 ± 1,37	7,84 ± 1,83	0,702
	2015.	7,61 ± 1,27	7,57 ± 1,15	0,912
JGF, ml/min	2012.	63,10 ± 22,76	79,11 ± 22,46	0,010
	2015.	60,15 ± 31,56	78,97 ± 24,24	0,010
P/Cr, mg/mmol	2012.	165,43 ± 213,67	14,50 ± 19,61	< 0,001
	2015.	245,88 ± 293,17	73,86 ± 91,44	< 0,001

KP -krvni pritisak, BMI - indeks tjelesne mase, JGF-jačina glomerulske filtracije

Tabela 3. Proteinurija i jačina glomerulske filtracije na početku studije 2012. godine i na kontrolnom pregledu 2015. godine kod bolesnika sa i bez dijabetesne nefropatije u zavisnosti od funkcije bubrega 2015. godine

2012. godina		Bolesnici sa DN			Bolesnici bez DN		
Funkcija bubrega 2015.		Nepromijenjena (n = 19)	Pogoršanje (n = 21)	P	Nepromijenjena (n = 23)	Pogoršanje (n = 18)	P
U-protein, g/dan	2012.	0,38 (0,17-0,65)	0,45 (0,18-1,01)	0,945	0,04 (0,02-0,11)	0,07 (0,04-0,11)	0,701
	2015.	0,24 (0,18-0,45)	1,10 (0,80-2,00)	0,006	0,08 (0,03-0,18)	0,48 (0,42-0,90)	0,0001
	p	0,082	0,037		0,522	0,0001	
P/Cr, mg/mmol	2012.	86,00 (32,30-152,00)	103,60 (23,20-200,0)	0,726	6,90 (4,20-12,60)	10,10 (6,20-14,20)	0,113
	2015.	55,60 (41,00-75,60)	352,90 (200,0-552,3)	0,041	10,70 (2,10-25,50)	114,50 (74,70-200,0)	0,0001
	p	0,056	0,045		0,813	0,0001	
JGF, ml/min/1,73m ²	2012.	68,00 (57,00-75,00)	55,00 (47,00-80,00)	0,255	81,00 (62,00-93,00)	75,80 (65,00-86,00)	0,482
	2015.	73,00 (57,00-90,00)	40,00 (25,00-63,00)	0,005	88,50 (79,00-108,00)	63,00 (56,00-76,00)	0,0003
	p	0,231	0,051		0,152	0,057	

p izračunat pomoću Kruskal Wallis-ovog testa

nu, sistolni i dijastolni krvni pritisak (Tabela 2).

Nije postojala statistički značajna razlika u vrijednostima glikemije, HbA1c, sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska i BMI između bolesnika sa DN i onih bez DN ni na početku ispitivanja ni nakon tri godine. Vrijednosti navedenih parametara kod obje grupe bolesnika bile su niže na kontrolnom pregledu 2015. godine, ali razlike nisu bile statistički značajne. Statistički značajna razlika postojala je u JGF i odnosu protein/kreatinin u urinu između bolesnika sa DN u odnosu na bolesnike bez DN i na početku ispitivanja i nakon tri godine praćenja.

Tokom tri godine došlo je do pogoršanja

funkcije bubrega kod oko polovine bolesnika i sa i bez DN. Tabela 3 prikazuje kako se promijenila proteinurija i jačina glomerulske filtracije u četiri podgrupe bolesnika. Vrijednosti 24 časovne proteinurije kao i P/Cr bile su statistički značajno veće u grupi bolesnika sa DN u odnosu na grupu bez DN i 2012. i 2015. godine. Dok se proteinurija nije promijenila u podgrupama sa stabilnom funkcijom bubrega, ona se značajno povećala kod bolesnika sa pogoršanjem bolesti. Vrijednosti JGF bile su niže i 2012. i 2015. godine kod bolesnika sa DN u odnosu na bolesnike bez DN. Takođe, vrijednosti JGF su se smanjile kod bolesnika kod kojih je došlo do progresije

Tabela 4. Faktori povezani sa razlikom u jačini glomerulske filtracije na kraju i na početku studije (2015-2012. godina)

Parametri	B	p	95% CI
Starost, godine	1,68	0,013	0,36 – 3,00
Trajanje dijabetesa	-1,95	0,050	-3,90 – 0,00
Trajanje hipertenzije	-1,44	0,069	-3,00 – 0,12
Sist. krvni pritisak 2015. god, mmHg	-1,02	0,030	-1,93 – -0,10
Δ Dijast. krvni pritisak (2015-2012), mmHg	1,21	0,043	0,04 – 2,39
Δ Proteinurija (2015-2012), mg/mmol kreatinina	-0,009	0,013	-0,16 – -0,02

Tabela 5. Faktori povezani sa razlikom u ekskreciji proteina urinom na kraju i na početku studije (2015-2012. godina)

Obilježje	B	p	95% CI
Δ BMI (2015-2012), kg/m ²	0,004	0,086	-0,52 - 0,78
Sist. krvni pritisak 2012, mmHg	0,002	0,036	0,002 - 0,05
Sist. krvni pritisak 2015, mmHg	0,004	0,004	0,02 - 0,08
Δ Dijast. krvni pritisak (2015-2012), mmHg	-0,006	0,004	-0,11 - -0,02
HbA1c%, 2015. godine	0,90	<0,001	0,58 - 1,23
JGF 2015, ml/min/1,73m ²	-0,02	0,001	-0,03 - -0,01

BMI - indeks tjelesne mase, JGF - jačina glomerulske filtracije

bolesti u obje grupe, ali je to smanjenje bilo na granici statističke značajnost. Međutim, razlika u JGF kod bolesnika sa pogoršanjem u odnosu na one bez pogošanja bila je 2015. godine visoko značajna ($p < 0,005$) (Tabela 3).

Primjenom linearne regresione analize pokazano je da je promjena u JGF (razlika u JGF određene 2015. i one 2012. godine) u trogodišnjem periodu značajno povezana sa starošću bolesnika, trajanjem dijabetesa, sistolnim krvnim pritiskom, razlikom u dijastolnom krvnom pritisku i razlikom u proteinuriji (Tabela 4).

Promjena u proteinuriji izražena je razlikom u količniku proteina i kreatinina u urinu (P/Cr) određenom 2015. i 2012. godine. Značajni prediktori promjene u proteinuriji su sistolni krvni pritisak, razlika u dijastolnom krvnom pritisku, HbA1c izmjeren 2015. godine i JGF određene 2015. godine (Tabela 5).

Diskusija

Osnovni cilj ovog istraživanja bio je da se utvrde faktori rizika za nastanak DN i promjenu funkcije bubrega u trogodišnjem periodu. Studija je obuhvatila 81 bolesnika sa tipom 2 dijabetesa otkrivenih tokom skrininga hronične bolesti bubrega kod stanovnika Foče koji je sproveden 2012. godine [17]. Bolesnici su podijeljeni u dvije grupe: prvu je činio 41 bolesnik sa DN, a drugu 40 bolesnika bez DN. Grupe su bile podudarne po polu i starosti i među njima nije bilo značajne razlike u trajanju dijabetesa, učestalosti hipertenzije, navikama (pušenje, pijenje alkohola), kao ni u prosječnoj koncentraciji glukoze našte i HbA1c. Jedina značajna razlika bila je u učestalosti prekomjerne uhranjenosti (BMI > 25 kg/

m²) koja je bila značajno češća kod bolesnika sa DN. Međutim, obje ove grupe odlikovala je visoka učestalost poznatih faktora rizika za dijabetes i DN: dijabetes u porodici je imala gotovo polovina bolesnika, HbA1c preko 8% imalo je 46%, hipertenziju preko 75%, BMI > 25 kg/m² 64% bolesnika, a na redovne kontrole je odlazilo samo nešto više od polovine bolesnika. Kada su poslije tri godine bolesnici pozvani na kontrolu, pokazalo se da su glikemija i krvni pritisak bili bolje regulisani. Nakon tri godine proteinurija se povećala, a JGF smanjila i kod bolesnika sa DN i onih bez DN. Kada je pogoršanje funkcije bubrega definisano kao povećanje proteinurije i/ili smanjenje JGF za preko 25%, pokazalo se da je procenat bolesnika sa pogoršanjem funkcije bubrega u grupi bolesnika sa i bez DN sličan i iznosi oko 50%. Linearna regresiona analiza pokazala je da je promjena JGF u trogodišnjem periodu značajno povezana sa starošću bolesnika, trajanjem dijabetesa, sistolnim krvnim pritiskom, razlikom u dijastolnom krvnom pritisku i razlikom u proteinuriji (2015-2012. godina). Promjena u proteinuriji značajno je povezana sa sistolnim krvnim pritiskom, razlikom u dijastolnom krvnom pritisku (2015-2012. godina), kao i HbA1c i JGF određenim 2015. godine.

Otkrivanje faktora povezanih sa nastankom i progresijom DN preduzima se sa ciljem da bi se prema tim faktorima usmjerile mjere primarne i sekundarne prevencije DN. Kao i mnoge druge studije i naša je utvrdila da su trajanje dijabetesa, povišen krvni pritisak i loša glikoregulacija glavni faktori rizika i za nastanak i za progresiju DN. Iako se moglo očekivati da je dijabetes trajao duže kod bolesnika sa DN nego kod onih bez DN, razlika u trajanju dijabetesa između na-

še dvije grupe nija bila značajna. To potvrđuje da se bolesnici sa tipom 2 dijabetesa otkrivaju u studijumu kad već postoje mikrovaskularne komplikacije. Ipak, iako razlika u trajanju dijabetesa između bolesnika sa i bez DN nije bila značajna, ono je prosječno bilo za dvije godine duže kod bolesnika sa DN i upravo je trajanje dijabetesa izdvojeno kao faktor rizika za DN i za pogoršanje funkcije bubrega. I druge studije su pokazale da je duže trajanje dijabetesa značajan faktor rizika za nastanak DN i istakle značaj ranog otkrivanja dijabetesa [18, 19]. Međutim, za rano otkrivanje dijabetesa neophodne su redovne kontrole bolesnika. U svom revijalnom radu Gilbert [20] ističe značaj ljekara primarne zdravstvene zaštite za redovne kontrole i prevenciju mikro i makrovaskularnih komplikacija kod bolesnika sa dijabetesom. U našoj studiji od ukupno 81 bolesnika na redovne kontrole javljalo se njih 47 (58,2%) i nije bilo razlike u broju bolesnika sa i bez DN koji su se javljali redovno na kontrole kod svog porodičnog ljekara (23 vs. 24, $p = 0,722$).

Naša istraživanja su, kao i brojna druga, pokazala da među faktorima rizika za DN postoje promjenljivi i nepromjenljivi faktori rizika. Starost je jedan od značajnih nepromjenljivih faktora rizika, dok je trajanje DN, iako nepromjenljiv faktor u momentu otkrivanja, ipak faktor na koji se moglo uticati redovnim kontrolama bolesnika sa dijabetesom. Dva glavna promjenljiva faktora rizika za nastanak i progresiju DN su hiperglikemija i hipertenzija. Hiperglikemija je glavni patogenetski mehanizam za nastanak DN i brojne studije su potvrdile da se intenzivnom terapijom dijabetesa i postizanjem ciljne vrijednosti glikemije može spriječiti ili odložiti pojava albuminurije, ali i progresija DN [21-24]. Prosječne vrijednosti i glikemije i HbA1c bolesnika ispitanih u ovom radu su bile iznad ciljnih vrijednosti koje predlažu savremeni vodiči [25, 26]. Preporučenu vrijednost HbA1c ispod 7% imalo je 30,9% bolesnika, a čak 46,9% bolesnika je imalo HbA1c preko 8%. Pri tome su i bolesnici sa DN i oni bez DN imali veoma slične prosječne vrijednosti glikemije našte i HbA1c. Upravo ta podjednaka glikoregulacija kod bolesnika sa i bez DN može da objasni rezultate logističke regresione analize koja nije izdvojila nijedan biomarker glikoregulacije kao prediktor DN u analizi u

kojoj je zavisna varijabla bila pripadnost grupi na početku studije. Međutim, kada su upoređene podgrupe kod kojih je tokom tri godine došlo do pogoršanja funkcije bubrega sa onim podgrupama čija je funkcija bubrega ostala stabilna, pokazalo se da su prosječne vrijednosti i glikemije našte i HbA1c na kontrolnom pregledu bile statistički visoko značajno veće u podgrupama sa pogoršanjem funkcije bubrega. HbA1c se pojavio i kao značajan prediktor povećanja proteinurije u trogodišnjem periodu. Ovi su rezultati saglasni sa rezultatima brojnih studija sprovedenih širom svijeta koje su pokazale da pojava i pogoršanje DN zavise od glikoregulacije. Lošija glikoregulacija pokazala se kao značajan faktor rizika DN [21-23, 27-29].

Hipertenzija je drugi značajan faktor rizika na koji su ukazale brojne studije, a regulacija krvnog pritiska i postizanje ciljnog krvnog pritiska se pokazalo kao značajna mjera primarne i sekundarne prevenciji DN [13]. Liječenje hipertenzije kod bolesnika sa dijabetesom predstavlja izuzetno značajnu mjeru prevencije ne samo DN nego kardiovaskularne bolesti, najčešćeg uzroka smrti u dijabetesu [30, 31]. U našoj studiji je linearna regresiona analiza izdvojila sistolni krvni pritisak i na početku i na kraju studije kao značajne faktore povezane sa pogoršanjem proteinurije koja je najvažniji biomarker DN. Ovi su naši rezultati potvrdili rezultate mnogih drugih studija koje su pokazale značaj liječenja hipertenzije i postizanje ciljnog krvnog pritiska. Pri tome se posebno ističe renoprotektivno dejstvo lijekova koji blokiraju angiotenzin [32-34].

Različiti faktori rizika za nastanak i progresiju DN djeluju istovremeno. Zbog toga je pokušano da se intenzivno djeluje na više faktora rizika - hiperglikemiju, hipertenziju, hiperlipidemiju, pušenje i da se tako smanji rizik za vaskularne komplikacije dijabetesa. Među prvim studijama koje su pokazale značaj multifaktorijalnog pristupa prevenciji proteinurije kod bolesnika sa tipom 2 dijabetesa bila je Steno2 studija [35] u kojoj je pokazano da multifaktorijalni pristup, koji je obuhvatao odgovarajući dijetetski režim i fizičku aktivnost, prestanak pušenja, intenzivnu terapiju hiperglikemije, hiperlipidemije i hipertenzije uz primenu ACEI, primjenu antioksidantnih sredstava i aspirina, značajno redukuje

pojavu mikrovaskularnih komplikacija. Rezultati ispitivanja bolesnika uključenih u ovu studiju su pokazali da naši ljekari vode računa o mnogim faktorima rizika za nastanak mikrovaskularnih komplikacija. Procenat pušača u ispitivanim grupama je daleko manji nego u opštoj populaciji, a tokom tri godine studije poboljšali su se i glikoregulacija i krvni pritisak. Pokazalo se da se kod onih bolesnika kod kojih su postignuti ovi efekti značajno uticalo i na progresiju bolesti.

Zaključak

U ispitivanoj grupi bolesnika sa tipom 2 dijabetesa 41 (50,62 %) bolesnik je u momentu uključivanja u studiju imao DN, a multivarijantna logistička regresiona analiza izdvojila je ženski pol i duže trajanje dijabetesa kao značajne nezavisne faktore rizika za DN, dok je povezanost prekomjerne uhranjenosti i DN bila na granici

statističke značajnosti.

Na kontrolnom pregledu bolesnika, tri godine poslije uključivanja u studiju, utvrđeno je da su i hiperglikemija i dijabetes bolje regulisani, ali je tokom tri godine kod oko 50% bolesnika i sa i bez DN zabilježeno pogoršanje proteinurije i JGF. Grupa sa pogošanjem imala je više vrijednosti HbA1c, glikemije naše i krvnog pritiska u poređenju sa grupom kod koje se funkcija bubrega nije promijenila tokom tri godine. Linear-na regresiona analiza izdvojila je kao značajne prediktore promjene u proteinuriji sistolni krvni pritisak, razliku u dijastolnom krvnom pritisku, kao i HbA1c i JGF na kraju studije, dok je razlika u JGF na kraju i početku studije značajno povećana sa starošću bolesnika, trajanjem dijabetesa, sistolnim krvnim pritiskom, razlikom u dijastolnom krvnom pritisku i razlikom u proteinuriji.

Izvor finansiranja. Autori nisu dobili sredstva namijenjena ovom istraživanju.

Etičko odobrenje. Etički odbor Medicinskog fakulteta u Foči odobrio je studiju, a svi ispitanici su dali svoju saglasnost za učešće u studiji. Istraživanje je sprovedeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom.

Sukob interesa. Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.

Funding source. The authors received no specific funding for this work..

Ethical approval. The Ethic Committee of the Faculty of Medicine in Foča approved the study and informed consent was obtained from all individual respondents. The research was conducted according to the Declaration of Helsinki.

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest

Literatura:

- Rossing P, Fioretto P, Feldt-Rasmussen B, Parv H-H. Diabetic Nephropathy. In: Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Taal MW, Yu ASL, editors. *Brenner and Rector's The Kidney*, 10th Edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2012. p. 1283-321.
- Reutens AT, Atkins RC. Epidemiology of diabetic nephropathy. *Contrib Nephrol* 2011;170:1-7.
- Earle KK, Porter KA, Ostberg J, Yudkin JS. Variation in the progression of diabetic nephropathy according to racial origin. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:286-90.
- De Zeeuw D, Ramjit D, Zhang Z, Ribeiro AB, Kurokawa K, Lash JP, et al. Renal risk and renoprotection among ethnic groups with type 2 diabetic nephropathy: A post hoc analysis of RENAAL. *Kidney Int* 2006;69:1675-82.
- UK Prospective Diabetes Study Group UK Prospective Diabetes Study. XII: Differences between Asian, Afro-Caribbean and White Caucasian Type 2 diabetic patients at diagnosis of diabetes. *UK Prospective Diabetes Study Group. Diabet Med* 1994;11:670-7.
- The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Summary and Future Directions. *Diabetes Care* 2014;37:44-9.
- Hahr AJ, Molitch ME. Diabetes, cardiovascular risk and nephropathy. *Cardiol Clin* 2010;28(3):467-75.
- Experts From the United States Renal Data System-2009 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End Stage Renal Disease in the United States. Incidence and Prevalence. *Am J Kidney Dis* 2010;55:231-40.
- Ritz E, Rychlík I, Locatelli F, Halimi S. End-stage renal failure in type 2 diabetes: A medical catastrophe of worldwide dimensions. *Am J Kidney Dis* 1999;34(5):795-808.
- Van Dijk PC, Jager KJ, Stengel B, Grönhagen-Riska C, Feest TG, Briggs JD. Renal replacement therapy for diabetic end-stage renal disease: data from 10 registries in Europe (1991-2000). *Kidney Int* 2005;67(4):1489-99.

11. Jager KJ, van Dijk PC. Has the rise in the incidence of renal replacement therapy in developed countries come to an end? *Nephrol Dial Transplant* 2007;22: 678–80.
12. US Renal Data System. *USRDS 2008 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States*, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2008.
13. Djukanović Lj. Prevencija dijabetesne nefropatije. *Biomedicinska istraživanja*. 2012;3(2):67–76.
14. U.S. Renal Data System. *USRDS 2009 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; Bethesda, MD, 2009.
15. Resić H, Mešić E. Nadomještanje bubrežne funkcije u Bosni i Hercegovini 2001-2014; Sarajevo: Institut za naučnoistraživački rad i razvoj UKCS; 2015. str. 42–50.
16. KDOQI clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Supp* 2013;3:5–14.
17. Kovačević M, Ristić S, Lukić Lj, Maksimović Z, Marić S, Gajić M, i sar. Poređenje rezultata skrininga hronične bolesti bubrega u neendemskom i endemskom naselju. *Biomedicinska istraživanja* 2013;4(1):26–32.
18. Liang S, Cai GY, Chen XM. Clinical and pathological factors associated with progression of diabetic nephropathy. *Nephrology (Carlton)* 2017;22 (4):14–19.
19. Tziomalos K, Athyros VG. Diabetic Nephropathy: New Risk Factors and Improvements in Diagnosis. *Rev Diabet Stud* 2015;12(1-2):110–8.
20. Gilbert MP. Screening and treatment by the primary care provider of common diabetes complications. *Med Clin North Am* 2015;99(1):201–19.
21. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetes patients. *Diabetes Care* 2000;23(2):21–9.
22. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes(UKPDS33). *Lancet* 1998;352:837–53.
23. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–72.
24. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545–59.
25. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje diabetes mellitusa. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2013.
26. American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes-2018*. *Diabetes Care* 2018;41(1):1–159.
27. Viswanathan V, Tilak P, Kumpatla S. Risk factors associated with the development of overt nephropathy in type 2 diabetes patients: A 12 years observational study. *Indian J Med Res* 2012;136:46–53.
28. Noubiap JJN, Naidoo J, Kengne AP. Diabetic nephropathy in Africa: A systematic review. *World J Diabetes* 2015;6(5):759.
29. Abejew AA, Belay AZ, Kerie MW. Diabetic Complications among Adult Diabetic Patients of a Tertiary Hospital in Northeast Ethiopia. *Hindawi Publ Corp* 2015;2015(290920).
30. Van Buren PN, Toto R. Hypertension in diabetic nephropathy: epidemiology, mechanisms, and management. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011;18(1):28–41.
31. Sarafidis PA, Ruilope LM. Aggressive blood pressure reduction and renin-angiotensin system blockade in chronic kidney disease: time for re-evaluation? *Kidney Int* 2014;85(3):536–46.
32. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al; Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351(19):1941–51.
33. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy: the GISEN Group. *Lancet* 1997;349:1857–63.
34. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345(12):861–9.
35. Steiner G. How can we improve the management of vascular risk in type 2 diabetes: insights from FIELD. *Cardiovasc Drugs Ther* 2009;23(5):403–8.

Diabetic nephropathy in type 2 diabetes: the frequency and risk factors

Marijana Kovačević^{1,2}, Snežana Mališ^{1,2}, Maksim Kovačević^{1,2}, Verica Prodanović^{1,2}, Olivera Čančar^{1,2}, Siniša Ristić¹, Nenad Petković³, Ljubica Djukanović⁴

¹ University of East Sarajevo, Faculty of Medicine, Foča, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

² University Hospital Foča, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

³ PHI "Fresenius Medical Care", Center for Dialysis Care, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

⁴ University of Belgrade, Faculty of Medicine, Belgrade, Serbia

Introduction. The aim of the study was to determine the frequency and risk factors for diabetic nephropathy (DN) in patients with type 2 diabetes as well as the factors related to kidney function decrease over a three-year period.

Methods. The study involved 81 patients with type 2 diabetes, initially classified into two groups: the first group was comprised of 41 patients with DN (27 males; 62.03 ± 7.73 years) while the second one included 40 patients without DN (17 males, 61.73 ± 11.55 years). All of them were subjected to history taking, objective examination as well as laboratory examination. Based on the results of the study lasting for three years, the patients of both groups were divided into subgroups with stable kidney function and subgroups with impaired kidney function, defined as an increase in proteinuria level and/or decrease in estimated glomerular filtration rate (eGFR) by more than 25%.

Results. In both groups, high incidence rates of known risk factors for diabetes and DN were recorded at the beginning of the study. The multivariate logistic analysis identified the female sex and the duration of diabetes as significant predictors of DN. After three-year period, kidney function declined in approximately 50% of patients with and without DN. Furthermore, the values of fasting glycemia and HbA1c were statistically higher in the groups with impaired kidney function compared to the ones with stable eGFR. The linear regression analysis revealed that, during three-year period, the change in eGFR was significantly associated with patient age, the duration of diabetes, systolic blood pressure, the difference in diastolic readings and proteinuria. The change in proteinuria was strongly associated with systolic blood pressure, the difference in diastolic readings, as well as with HbA1 and eGFR at the end of the study.

Conclusion. In patients with type 2 diabetes, female sex and longer duration of diabetes were identified as significant risk factors for DN, while patient age, the duration of diabetes, elevated blood pressure and poor glu-coregulation were identified as risk factors for kidney function decrease.

Keywords: diabetic nephropathy, proteinuria, glomerular filtration rate, risk factors