

SNIŽENI HDL2 KOLESTEROL JE POVEZAN S MIKRO-ALBUMINURIJOM U BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM BOLEŠĆU TIP 1

TOMISLAV BULUM, LEA DUVNJAK i INGRID PRKAČIN¹

Sveučilišna Klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Vuk Vrhovac i

¹Zavod za nefrologiju, Klinička bolnica Merkur, Zagreb, Hrvatska

Razvoj kronične bubrežne bolesti u šećernoj bolesti tipa 1 karakteriziran je nastankom albuminurije, u početku mikroalbuminurije, a zatim makroalbuminurije uz progresivno smanjenje glomerularne filtracije. U većini studija dokazano je da su povišene vrijednosti LDL kolesterola rizični čimbenik razvoja mikroalbuminurije i nefropatije u šećernoj bolesti tipa 1. Također je pokazano da povišene vrijednosti HDL kolesterola djeluju preventivno na razvoj kardiovaskularne bolesti te nefropatije. Budući da podskupine HDL kolesterola imaju različiti utjecaj na razvoj kardiovaskularne bolesti, bilo je zanimljivo istražiti razinu HDL kolesterola, a posebice podskupina HDL2 i HDL3 kolesterola, u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 u ovisnosti o razini albuminurije. Analizirali smo 259 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 od kojih su 215 imali normoalbuminuriju (<30 mg/24h), a 44 mikroalbuminuriju (30-300 mg/24h). Bolesnici s mikroalbuminurijom imali su više vrijednosti ukupnog, LDL, VLDL kolesterola i triglicerida te niže vrijednosti HDL i HDL3 kolesterola (razlike nisu dostigle statističku značajnost). Razina HDL2 kolesterola bila je statistički značajno niža u bolesnika s mikroalbuminurijom (0,50 prema 0,57 mmol/L, $p=0,01$). Mikroalbuminurija je najraniji klinički indikator dijabetičke nefropatije i endotelne disfunkcije. U našem smo istraživanju pokazali da je sniženi HDL2 kolesterol povezan s mikroalbuminurijom u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1.

Ključne riječi: šećerna bolest tip 1, mikroalbuminurija, HDL kolesterol

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Tomislav Bulum, dr. med.

Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Vuk Vrhovac

Klinička bolnica Merkur

Dugi dol 4a

10000 Zagreb, Hrvatska

E-pošta: tbulum@idb.hr

UVOD

Šećerna bolest je, uz povišeni krvni tlak, najčešći uzrok kroničnog bubrežnog zatajenja u svijetu. Razvoj kronične bubrežne bolesti u šećernoj bolesti tipa 1 karakteriziran je nastankom albuminurije, u početku mikroalbuminurije (30-300 mg/24h), a zatim makroalbuminurije (>300 mg/24h) uz progresivno smanjenje glomerularne filtracije. U šećernoj bolesti, mikroalbuminurija je prediktor kasnijeg razvoja proteinurije, progresivnog smanjenja bubrežne funkcije, uznapredovale retinopatije, ubrzane ateroskleroze te kraće životne dobi uzrokovane najčešće kardiovaskularnom bolešću (1). Kardiovaskularna bolest najčešći je uzrok smrti bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1, a osobito onih bolesnika s već razvijenom mikroalbuminurijom (2,3). Iako još nije poznat pravi patogenetski mehanizam nastanka dijabetičke nefropatije, poznati su čimbenici koji pogoduju nastanku kako nefropatije tako i mikro-

te makrovaskularnih komplikacija u šećernoj bolesti tipa 1. Čimbenici koji utječu na razvoj dijabetičke nefropatije uključuju dužinu trajanja šećerne bolesti te povišeni krvni tlak, a najvažniji rizični faktor nastanka dijabetičke nefropatije je hiperglikemija (4).

Budući da oko 30% bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 razvije manifestnu nefropatiju, a većina ih ima mikroalbuminuriju, pokušalo se dokučiti koji rizični faktori, osim tradicionalnih, mogu utjecati na razvoj mikroalbuminurije u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1. Studije su pokazale da je i dislipidemija povezana s razvojem i progresijom nefropatije i ostalih vaskularnih komplikacija u šećernoj bolesti tipa 1 (5-8), a hipolipemici mogu usporiti progresiju bubrežne bolesti (9). Dislipidemija je usko povezana s proteinurijom u bolesnika sa šećernom bolešću i bez nje, čak i u onih bez ostalih znakova bubrežnog zatajenja, a karakterizirana je povišenim vrijednostima ukupnog, VLDL, LDL

kolesterola kao i povišenim trigliceridima (10,11). U većini je studija dokazano da su povišene vrijednosti LDL kolesterola (osobito malih gustih LDL čestica) rizični čimbenik razvoja nefropatije u šećernoj bolesti tipa 1 (12-15). Iako povišene vrijednosti HDL kolesterola u serumu djeluju protektivno na razvoj kardiovaskularne bolesti (16), istraživanja su pokazala da podskupine HDL kolesterola imaju različiti utjecaj na razvoj kardiovaskularne bolesti. Velike čestice (HDL2 kolesterol) imaju zaštitnu ulogu, dok male čestice (HDL3 kolesterol) povećavaju rizik kardiovaskularne bolesti (17). Iako bolesnici s tipom 1 šećerne bolesti imaju 10% veći rizik kardiovaskularne smrtnosti u odnosu na bolesnike bez šećerne bolesti, u bolesnika s dobro reguliranom šećernom bolešću tipa 1 razine ukupnog, LDL kolesterola i triglicerida su slične, ili čak i niže nego u općoj populaciji, dok su razine HDL kolesterola normalne ili povišene (18,19). Međutim, u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 i mikroalbuminurijom prisutna je dislipidemija koja je udružena s povećanim rizikom od kardiovaskularne bolesti i progresijom bubrežne bolesti (20,21). Stoga, razina serumskih lipida može ubrzati ili usporiti nastanak nefropatije a posljedično i kardiovaskularne bolesti u šećernoj bolesti tipa 1.

Cilj našeg istraživanja bio je ispitati odnos između serumskih lipida i razine albumina u urinu u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 i urednim vrijednostima serumskog kreatinina i klirensa kreatinina.

BOLESNICI I METODE

U istraživanje je uključeno 259 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 i urednim hormonskim statusom štitnjače (eutireozom) zbog mogućeg utjecaja poremećaja funkcije štitnjače na serumske lipide. Šećerna bolest tipa 1 dijagnosticirana je na temelju kriterija Svjetske zdravstvene organizacije: <40 godina prilikom otkrivanja bolesti, epizoda ketoacidoze ili dokazane ketonurije u anamnezi, nužnost inzulinske terapije, uvedene unutar godine dana nakon otkrivanja bolesti. Pod urednim hormonskim statusom štitnjače podrazumijevano je: vrijednosti slobodnih perifernih hormona štitnjače (fT3, fT4) i TSH unutar granica normale uz negativan nalaz antitijela štitnjače: anti-TPO (antitijela na peroksidazu) i anti-TG (antitijela na tireoglobulin). U istraživanje su uključeni bolesnici sljedećih karakteristika: životna dob od 18 do 65 godina, minimalno trajanje šećerne bolesti tipa 1 od 1 godine, bez anamnestičkih podataka o poremećaju funkcije

štitnjače i nadbubrežne žlijezde, bez anamnestičkih podataka o bubrežnim i kardiovaskularnim bolestima. Iz istraživanja su isključeni bolesnici koji su uzimali sljedeću terapiju: terapija hipolipemicima, terapija hormonima štitnjače i tireostaticima, terapija oralnim hipoglikemicima, terapija ostalim lijekovima koji mogu utjecati na lipidni status te bubrežnu funkciju.

U bolesnika su se ujutro natašte (natašte znači najmanje 8 sati bez jela) uzimali uzorci venske krvi na pretragu TSH (mIU/L, referentni interval 0,4-4,0), fT4 (pmol, referentni interval 8,4-22,0), fT3 (pmol/L, referentni interval 2,8-8,2), ukupni kolesterol (mmol/L), HDL kolesterol (mmol/L), HDL2 kolesterol (mmol/L), HDL3 kolesterol (mmol/L), LDL kolesterol (mmol/L), VLDL kolesterol (mmol/L), trigliceridi (mmol/L) i kreatinin (μ mol/L). Uzimalo se ukupno 2 uzorka 24-satnog urina na pretragu albuminurije (mg/24h) i zbog određivanja klirensa kreatinina (mL/s). Normoalbuminurija je definirana kao vrijednost albumina u urinu <30 mg/24h, mikroalbuminurija kao vrijednost albumina u urinu 30-300 mg/24h, a one bolesnike s makroalbuminurijom (>300 mg/24h) smo isključili iz studije. Klirens kreatinina izračunat je na temelju serumskog i urinarnog kreatinina te volumena 24-satnog urina.

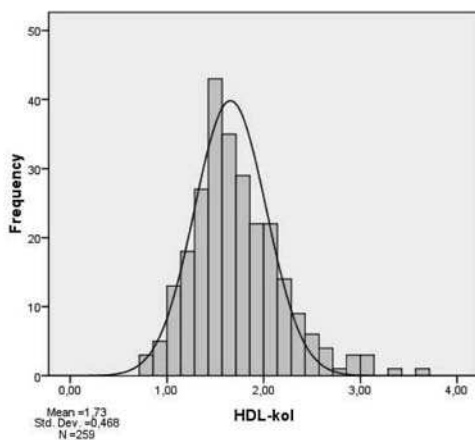
Mikroalbumin je izmjeren imunoturbidimetrijskim postupcima na automatskom spektrofotometru (Olympus AU600; Beckman-Coulter, SAD). Kolesterol i trigliceridi u serumu izmjereni su enzimskokolorimetrijski, HDL kolesterol direktno, a HDL2 i HDL3 indirektno, nakon precipitacije PEG-om na automatskom spektrofotometru (Olympus AU600; Beckman-Coulter, SAD). Kompletna krvna slika određena je na automatskom hematološkom brojaču (Advia120, Siemens Diagnostic Solutions, SAD). Vrijednosti TSH, fT3 i fT4 određivane su fluoroimunološkom metodom (FIA) (Oy, Turku, Finland).

Ispitanici su na osnovi vrijednosti albumina u urinu iznad i ispod 30 mg/24h, kao granice između normo- i mikroalbuminurije, podijeljeni u dvije skupine. U svakoj se skupini uspoređivalo ovisnost albuminurije s ukupnim, LDL, HDL, HDL2, HDL3, VLDL kolesterolom i trigliceridima. Sve statističke analize provedene su korištenjem statističkog paketa SAS (verzija 9.1.3). Za sva obilježja provedena je deskriptivna analiza podataka. Distribucije kvantitativnih varijabli testirane su na normalnost raspodjele Kolmogorov-Smirnovljevim testom i Shapiro-Wilksovim testom, a homogenost varijance Lidmanovim testom. Razlike među skupinama istražile su se neparametrijskim testovima (Mann-Whitney). Statistički značajnom smatrala se vrijednost empirijske razine značajnosti p od 0,05

($p < 0,05$). Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Sveučilišne klinike Vuk Vrhovac.

REZULTATI

Kliničke i metaboličke karakteristike svih bolesnika navedene su u tablici 1. Od ukupnog broja bolesnika, 122 (47,1%) bile su žene, a 137 (52,9%) muškarci, prosječna dob bolesnika bila je $37,9 \pm 11,3$ godine, a trajanje šećerne bolesti $15,3 \pm 9,7$ godina. Prosječne vrijednosti opsega struka [81 cm (61-111)], omjera opsega struka i opsega bokova ($0,82 \pm 0,07$ cm), indeksa tjelesne težine [24 kg/m^2 (15-37)] bile su u granicama normale za bolesnike sa šećernom bolešću. Većina bolesnika imala je i vrijednosti lipidnih parametara u granicama normale za bolesnike sa šećernom bolešću tipa 1. To se posebno odnosi na vrijednost zaštitnog HDL kolesterola. Vrijednost HDL kolesterola iznad 1,0 mmol/L (referentna vrijednost za muškarce) imalo je 133 (97%) muških ispitanika, a vrijednost iznad 1,3 mmol/L (referentna vrijednost za žene) 114 (93,4%) ispitanica (sl. 1). Svi bolesnici imali su striktno normalne vrijednosti hormonskog statusa štitnjače (TSH $0,4-4,0$ mIU/L, fT3 $2,8-8,2$ pmol/L, fT4 $8,4-22,0$ pmol/L) zbog eventualnog utjecaja hipo i hipertireoze, odnosno supkliničke hipo i hipertireoze, na lipidni status. Prosječne vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka također su bile u granicama normale za bolesnike sa šećernom bolešću tipa 1 ($< 130/80$ mm Hg). Prosječne vrijednosti parametara bubrežne funkcije, albumina u 24-satnom urinu [$14,8 \text{ mg/24h}$ (0,9-241,4)], serumskog kreatinina ($92,3 \pm 15,5$ $\mu\text{mol/L}$) te klirensa kreatinina ($1,87 \pm 0,48$ mL/s) također su bile u granicama

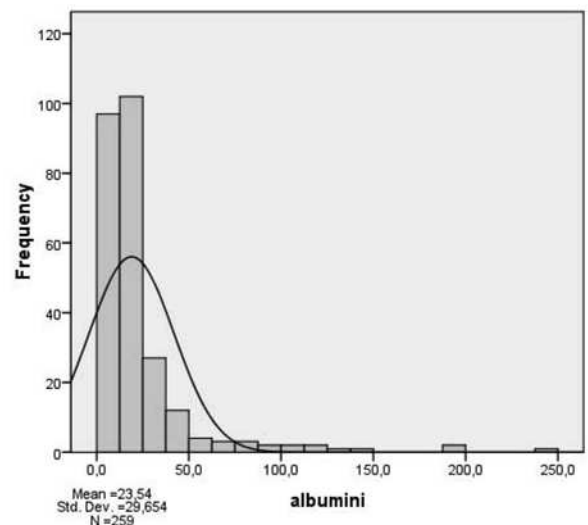


Sl. 1. Raspodjela podataka za vrijednost HDL kolesterola

Tablica 1

Kliničke i metaboličke karakteristike svih bolesnika

Parametar	Vrijednost
Spol (m/ž)	137/122
Dob (godine)	$37,9 \pm 11,3$
Trajanje šećerne bolesti (godine)	$15,3 \pm 9,7$
Indeks tjelesne težine (kg/m ²)	24 (15-37)
Opseg struka/opseg bokova	$0,82 \pm 0,07$
Opseg struka (cm)	81 (61-111)
HbA1c (%)	$7,2 \pm 1,6$
Ukupni kolesterol (mmol/L)	$5,0 \pm 0,8$
LDL kolesterol (mmol/L)	$2,8 \pm 0,7$
HDL kolesterol (mmol/L)	1,66 (0,7-3,6)
HDL2 kolesterol (mmol/L)	0,52 (0,17-1,5)
HDL3 kolesterol (mmol/L)	$1,17 \pm 0,3$
VLDL kolesterol (mmol/L)	0,42 (0,16-1,9)
Trigliceridi (mmol/L)	0,93 (0,35-5,0)
Kreatinin ($\mu\text{mol/L}$)	$92,3 \pm 15,5$
Klirens kreatinina (ml/s)	$1,87 \pm 0,48$
Albumini u urinu (mg/24h)	14,8 (0,9-241,4)
TSH (mIU/L)	$1,9 \pm 0,9$
fT3 (pmol/L)	$5,4 \pm 1,0$
fT4 (pmol/L)	$13,5 \pm 2,4$
Sistolički krvni tlak (mmHg)	126 ± 15
Dijastolički krvni tlak (mmHg)	79 ± 8



Sl. 2. Raspodjela podataka za vrijednost albumina u urinu

normale za bolesnike sa šećernom bolešću. Od 259 ispitivanih bolesnika 215 (83%) imalo je normoalbuminuriju ($< 30 \text{ mg/24h}$), a samo 44 (17%) ispitanika mikroalbuminuriju ($30-300 \text{ mg/24h}$) (sl. 2).

Bolesnici s mikroalbuminurijom imali su višu vrijednost ukupnog kolesterola (Mann-Whitney=6874, $p=0,66$), LDL kolesterola (Mann-Whitney=6984, $p=0,77$), VLDL kolesterola (Mann-Whitney=6268, $p=0,15$), triglicerida (Mann-Whitney=6283, $p=0,15$) te niže vrijednosti HDL kolesterola (Mann-Whitney=6501, $p=0,29$) i HDL3 kolesterola (Mann-Whitney=6991, $p=0,81$) koje nisu bile statistički značajne. Razina HDL2 kolesterola bila je statistički značajno niža u bolesnika s mikroalbuminurijom u odnosu na bolesnike s normoalbuminurijom (Mann-Whitney=5600, $p=0,01$) (tablica 2).

kazalo da oni pojedinci bez nefropatije imaju više razine HDL kolesterola za razliku od onih s razvijenom nefropatijom (7,8,17,26-30). U studiji koja je obuhvatila 107 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 minimalnog trajanja 20 godina (do tada većina bolesnika koji imaju predispoziciju razviju nefropatiju), dokazano je da bolesnici s normoalbuminurijom imaju statistički značajno više vrijednosti HDL kolesterola u odnosu na one s vrijednošću albumina u urinu ≥ 30 mg/24h (31). Međutim, u studiji koja je obuhvatila 400 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 trajanja preko 50 godina i visokom srednjom vrijednošću HDL kolesterola od čak 1,84 mmol/L, nije

Tablica 2.

Razlike u vrijednostima serumskih lipida u ovisnosti o razini albuminurije

	Normoalbuminurija (< 30 mg/24h)	Mikroalbuminurija (30-300 mg/24h)	P
Ukupni kolesterol (mmol/L)	5,02±0,8 (2,5-8,0)	5,07±0,9 (2,8-7,1)	0,66
LDL kolesterol (mmol/L)	2,80±0,7 (0,6-5,8)	2,81±0,7 (1,2-4,2)	0,77
HDL kolesterol (mmol/L)	1,73±0,4 (0,7-3,6)	1,68±0,5 (0,8-3,6)	0,29
HDL2 kolesterol (mmol/L)	0,57±0,2 (0,2-1,5)	0,50±0,2 (0,1-1,5)	0,01
HDL3 kolesterol (mmol/L)	1,16±0,3 (0,4-2,1)	1,15±0,3 (0,6-2,0)	0,81
VLDL kolesterol (mmol/L)	0,48±0,2 (0,1-1,9)	0,57±0,3 (0,1-1,4)	0,15
Trigliceridi (mmol/L)	1,08±0,6 (0,3-5,0)	1,27±0,7 (0,3-3,2)	0,15

RASPRAVA

Mikroalbuminurija je najraniji klinički indikator razvoja dijabetičke nefropatije te 25-80% bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 i mikroalbuminurijom tijekom vremena razviju makroalbuminuriju praćenu progresivnim pogoršanjem bubrežne funkcije (22). Mikroalbuminurija je i biljeg endotelne disfunkcije, a endotelna disfunkcija, koja nastaje 2-3 godine prije klinički manifestne mikroalbuminurije, poveznica je popratnog razvoja kardiovaskularnih i bubrežnih komplikacija u šećernoj bolesti tipa 1 (23,24). Iako je najvažniji rizični faktor nastanka dijabetičke nefropatije hiperglikemija (4), mnoge epidemiološke studije su pokazale da tek oko 30-40% bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 i nezadovoljavajućom regulacijom glikemije razviju dijabetičku nefropatiju (25). Vjerojatno je da i neki drugi genetički ili ostali faktori utječu ili na razvoj dijabetičke nefropatije, ili djeluju protektivno na razvoj nefropatije.

Iako je većina studija koja je istraživala utjecaj serumskih lipida na razvoj nefropatije stavljala naglasak na razinu LDL kolesterola, nekoliko je do-

potvrđen zaštitni utjecaj HDL kolesterola na razvoj albuminurije (32). U prospektivnoj studiji koja je ispitivala incidenciju mikroalbuminurije u 1134 bolesnika u 31 centru Europe pokazano je da je najveći rizični faktor nastanka mikroalbuminurije regulacija glikemije mjerena HbA1c, a od serumskih lipida samo je razina triglicerida bila statistički značajno povezana s rizikom nastanka mikroalbuminurije (33). S druge strane, 10-godišnja prospektivna studija koja je uključila bolesnike s tipom 1 šećerne bolesti pokazala je da je niski HDL kolesterol rizični faktor za razvoj nefropatije (34).

U našem smo istraživanju pokazali da je niža razina HDL2 kolesterola povezana s mikroalbuminurijom u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1. HDL kolesterol ima zaštitnu ulogu u razvoju kardiovaskularne bolesti potičući prijenos kolesterola od perifernih stanica u jetru. Međutim, HDL kolesterol se može podijeliti na najmanje 2 podskupine za koje je pokazano da imaju različiti utjecaj na razvoj ateroskleroze (17). Za HDL2 kolesterol (velike čestice) je dokazano da ima zaštitnu ulogu u razvoju kardiovaskularne bolesti (35,36), dok je HDL3 koleste-

rol (male čestice) povezan s povećanim rizikom od kardiovaskularne bolesti (37). U bolesnika s tipom 1 šećerne bolesti velike HDL kolesterol čestice povezane su s nižom incidencijom, a srednje i male HDL kolesterol čestice s većom incidencijom razvoja kardiovaskularne bolesti te mikro- i makroalbuminurije (38,39). Naši bolesnici s mikroalbuminurijom imali su više vrijednosti ukupnog, LDL, VLDL kolesterola i triglicerida, te niže vrijednosti HDL, HDL2 i HDL3 kolesterola. Međutim, samo za vrijednost HDL2 kolesterola smo dokazali statističku značajnost. Vrijednosti malih HDL kolesterol čestica (HDL3) u naših bolesnika bile su gotovo istovjetne u skupini bolesnika s normo- i mikroalbuminurijom što je u skladu s istraživanjima da razina HDL3 kolesterola nema zaštitnu ulogu u razvoju ateroskleroze i mikroalbuminurije. Izostanak statistički značajne povezanosti s ostalim lipidnim parametrima možda je posljedica malog broja bolesnika s mikroalbuminurijom, a izostanak značajne povezanosti s ukupnim HDL kolesterolom vjerojatno je posljedica suprotnog djelovanja njegovih podskupina, HDL2 i HDL3 kolesterola, na razvoj ateroskleroze i nefropatije. Iako je većina studija pokazala da viša vrijednost LDL kolesterola pogoduje razvoju mikroalbuminurije i nefropatije, u naših bolesnika s mikroalbuminurijom razina LDL kolesterola bila je tek neznatno povišena. U studiji na 2927 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1, koja je istraživala odnos serumskih lipida i albuminurije, pokazano je da se razina ukupnog HDL, HDL2 i HDL3 kolesterola značajno razlikuje između bolesnika s mikro- i makroalbuminurijom, ali ne i između normo- i mikroalbuminuriničnih bolesnika (30). Također je u prospektivnoj studiji na 2304 bolesnika s tipom 1 šećerne bolesti pokazano da je niski ukupni HDL i HDL2 kolesterol rizični čimbenik progresije makroalbuminurije u završni stupanj kroničnog bubrežnog zatajenja, ali ne i rizični čimbenik razvoja mikroalbuminurije (29). Vrijednosti HDL2 kolesterola u navedenim studijama bile su gotovo istovjetne onima u naših ispitanika.

Dobro je poznata povezanost koronarne bolesti srca te nefropatije u bolesnika s tipom 1 i 2 šećerne bolesti (21,40,41). U bolesnika s albuminurijom pojačan je gubitak apolipoproteina kao i ostalih faktora koji moduliraju metabolizam lipoproteina, posebice HDL kolesterola urinom, što negativno utječe na metaboličke procese i na funkciju enzima uključenih u metabolizam lipida (20). Na antioksidativno djelovanje HDL kolesterola utječe nekoliko enzima uključujući lipoproteinsku lipazu, jetrenu lipazu, li-

solecitin kolesterol aciltransferazu, paraoksidazu te kolesterol esterski prijenosni protein koji posreduje prijenos estera kolesterola između HDL i VLDL kolesterola (8). Već je od prije poznata zaštitna uloga HDL kolesterola na razvoj koronarne bolesti srca (16), ali njegova uloga u zaštiti od drugih komplikacija nedovoljno je poznata i istraživana. Pretpostavlja se da HDL kolesterol, osim što je uključen u reverzni prijenos kolesterola, ima mnoge druge učinke sa zaštitnim djelovanjem na endotel krvnih žila (16). Vjerojatno je da ti zaštitni mehanizmi djeluju i na razini glomerula odgađajući ili sprječavajući nastanak mikro- odnosno makroalbuminurije. Povezanost između lipidnog statusa i mikroalbuminurije ima i kliničke implikacije, jer liječenje dislipidemije dijetom ili lijekovima usporava progresiju nefropatije u bolesnika sa šećernom bolešću, a dokazano je i da se povećava razina HDL2 kolesterola (42-44).

Iako bolesnici s tipom 1 šećerne bolesti imaju 10% veći rizik kardiovaskularne smrtnosti u odnosu na bolesnike bez šećerne bolesti, u bolesnika s dobro reguliranom šećernom bolešću tipa 1 razine ukupnog kolesterola, LDL kolesterola i triglicerida su slične, ili čak i niže nego u općoj populaciji, dok su razine HDL kolesterola normalne ili povišene (18,19). To je u skladu i s karakteristikama naših bolesnika jer su u većine srednje vrijednosti lipidnih parametara bile u granicama normale za bolesnike sa šećernom bolešću. To se posebno odnosi na vrijednosti HDL kolesterola koji je iznad 1,0 mmol/L (referentna vrijednost za muškarce) imalo 133 (97%) muških ispitanika, a vrijednost iznad 1,3 mmol/L (referentna vrijednost za žene) 114 (93,4%) ispitanica (sl. 1). Bolesnici s mikroalbuminurijom imali su više vrijednosti ukupnog, LDL, VLDL kolesterola i triglicerida, odnosno manju vrijednost zaštitnog HDL kolesterola. Stoga, povišenjem urinarne sekrecije albumina paralelno s pogoršanjem bubrežne funkcije prisutna je dislipidemija koja povećava incidenciju kardiovaskularne bolesti. S druge strane, i same patološke vrijednosti serumskih lipida mogu predvidjeti incidenciju mikroalbuminurije u bolesnika sa tipom 1 šećerne bolesti (15, 32, 45).

U ovom smo istraživanju pokazali da je niža razina HDL2 kolesterola povezana s mikroalbuminurijom u bolesnika s tipom 1 šećerne bolesti. Prospektivnim studijama će trebati istražiti odgađa li viša razina HDL2 kolesterola nastanak mikroalbuminurije ili razina HDL2 kolesterola služi samo kao biljeg nekih drugih zaštitnih mehanizama.

L I T E R A T U R A

1. Borch-Johnsen K, Kreiner S. Proteinuria: Value as a predictor of cardiovascular mortality in insulin dependent diabetes mellitus. *BMJ* 1987; 294: 1651-4.
2. Messent J, Elliott T, Hill R, Jarrett R, Keen, H, Viberti G. Prognostic significance of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes mellitus: a twenty-three year study. *Kidney Int* 1992; 41: 836-9.
3. Rossing P, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Hans-Henrik P. Predictors of mortality in insulin dependent diabetes: 10 year observational follow up study. *BMJ* 1996; 313: 779-84.
4. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005; 28: 164-76.
5. Breyer JA, Bain RP, Evans JK i sur. Predictors of the progression of renal insufficiency in patients with insulin-dependent diabetes and overt diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50: 1651-8.
6. Campos-Pastor MM, Escobar-Jimenez F, Mezquita P i sur. Factors associated with microalbuminuria in type 1 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Diab Res Clin Pract* 2000; 48: 43-9.
7. Chaturvedi N, Fuller JH, Taskinen MR, the EURODIAB PCS Group. Differing associations of lipid and lipoprotein disturbances with the macrovascular and microvascular complications of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 2071-7.
8. Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D i sur. Lipoproteins in the DCCT/EDIC cohort: associations with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003; 64: 817-28.
9. Attman PO, Samuelsson O, Alaupovic P. Progression of renal failure: Role of apolipoprotein B-containing lipoproteins. *Kidney Int* 1997; 63: 98-101.
10. Watts G, Naumova R, Slavin B i sur. Serum lipids and lipoproteins in insulin-dependent diabetic patients with persistent microalbuminuria. *Diabet Med* 1989; 6: 25-30.
11. Vannini P, Ciavarella A, Flammini M i sur. Lipid abnormalities in insulin-dependent diabetic patients with albuminuria. *Diabetes Care* 1984; 7: 151-4.
12. Lahdenpera S, Groop PH, Tilly-Kiesi M i sur. LDL subclasses in IDDM patients: Relation to diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1994; 37: 681-8.
13. Sibley SD, Hokanson JE, Steffes MW i sur. Increased small dense LDL and intermediate-density lipoprotein with albuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1165-70.
14. Samuelsson O, Attman PO, Knight-Gibson C i sur. Complex apolipoprotein B containing lipoprotein particles are associated with a higher rate of progression of human chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1482-8.
15. Coonrod BA, Ellis D, Becker DJ i sur. Predictors of microalbuminuria in individuals with IDDM. *Diabetes Care* 1993; 16: 1376-83.
16. Genest J Jr. Genetics and prevention: a new look at high-density lipoprotein cholesterol. *Cardiol Rev* 2002; 10: 61-71.
17. Fievet C, Fruchart JC. HDL heterogeneity and coronary heart disease. *Diabetes Metab Rev* 1991; 7: 155-62.
18. Winocour PH, Durrington PN, Ishola M, Anderson DC. Lipoprotein abnormalities in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1986; 1: 1176-8.
19. The DCCT Research Group. Lipid and lipoprotein levels in patients with IDDM diabetes control and complication. Trial experience. The DCCT Research Group. *Diabetes Care* 1992; 15: 886-94.
20. Haaber AB, Deckert M, Stender S, Jensen T. Increased urinary loss of high density lipoproteins in albuminuric insulin-dependent diabetic patients. *Scand J Clin Lab Invest* 1993; 53: 191-6.
21. Jensen T, Borch JK, Kofoed EA, Deckert T. Coronary heart disease in young type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with and without diabetic nephropathy: incidence and risk factors. *Diabetologia* 1987; 30: 144-8.
22. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk. *Diabetes* 2000; 49: 1399-1408.
23. Stehouwer CDA, Fischer A, Van Kuijk AWR, Ploak BCP, Donker AJM. Endothelial dysfunction precedes development of microalbuminuria in IDDM. *Diabetes* 1995; 44: 561-4.
24. Shestakova MV, Jarek-Martynowa IR, Ivanishina NS i sur. Role of endothelial dysfunction in the development of cardiorenal syndrome in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract* 2005; 68(Suppl 1): S65-S72.
25. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC)/Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Study Group: Sustained effects of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on the development and progression of diabetic nephropathy. *JAMA* 2003; 290: 2159-67.
26. Jensen T, Stender S, Deckert T. Abnormalities in plasma concentrations of lipoproteins and fibrinogen in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with increased urinary albumin excretion. *Diabetologia* 1988; 31: 142-5.
27. Lahdenperä S, Groop P-H, Tilly-Kisi M i sur. LDL subclasses in IDDM patients: relation to diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1994; 37: 681-8.
28. Mogensen CE. Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and type 2 diabetes. *J Intern Med* 2003; 254: 45-66.
29. Tolonen N, Forsblom C, Thorn L i sur. Lipid abnormalities predict progression of renal disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 2522-2530.

30. Tolonen N, Forsblom C, Thorn L i sur. Relationship between lipid profiles and kidney function in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51: 12-20.
31. Molitch ME, Rupp D, Carnethon M. Higher levels of HDL cholesterol are associated with a decreased likelihood of albuminuria in patients with long-standing type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 78-82.
32. Bain SC, Gill GV, Dyer PH i sur. Characteristics of type 1 diabetes of over 50 years duration (the Golden Years Cohort). *Diabet Med* 2003; 20: 808-11.
33. Chaturvedi N, Bandinelli S, Mangili R, Penno G, Rottiers RE, Fuller J. Microalbuminuria in type 1 diabetes: rates, risk factors and glycemic threshold. *Kidney Int* 2001; 60: 219-27.
34. Klein R, Klein BE, Moss SE i sur. The 10-year incidence of renal insufficiency in people with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 743-51.
35. Katzel LI, Coon PJ, Busby MJ i sur. Reduced HDL2 cholesterol subspecies and elevated postheparin hepatic lipase activity in older men with abdominal obesity and asymptomatic myocardial ischemia. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 814-23.
36. Decossin C, Castro G, Derudas B i sur. Subclasses of LpA-I in coronary artery disease: distribution and cholesterol efflux ability. *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 299-307.
37. Cheung MC, Brown BG, Wolf AC, Albers JJ. Altered particle size distribution of apolipoprotein A-I-containing lipoproteins in subjects with coronary artery disease. *J Lipid Res* 1991; 32: 383-94.
38. Soedamah-Muthu SS, Chang YF, Otvos J, Evans RW, Orchard TJ. Lipoprotein subclass measurements by nuclear magnetic resonance spectroscopy improve the prediction of coronary artery disease in type 1 diabetes. A prospective report from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetologia* 2003; 46: 674-82.
39. Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D. Lipoproteins in the DCCT/EDIC cohort: Associations with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003; 64: 817-28.
40. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1413-8.
41. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage: the Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989; 32: 219-26.
42. Tonolo G, Ciccarese M, Brizzi P i sur. Reduction of albumin excretion rate in normotensive microalbuminuric type 2 diabetic patients during long-term simvastatin treatment. *Diabetes Care* 1997; 20: 1891-5.
43. Zhang A, Vertommen J, Van-Gaal L i sur. Effects of pravastatin on lipid levels, in vitro oxidizability of non-HDL lipoproteins and microalbuminuria in IDDM patients. *Diab Res Clin Prac* 1995; 29: 189-94.
44. Bonnet F, Cooper ME. Potential influence of lipids in diabetic nephropathy: Insights from experimental data and clinical studies. *Diabetes Metab* 2000; 26: 254-64.
45. Chaturvedi N, Sjoeli A-K, Porta M i sur. Markers of insulin resistance are strong risk factors for retinopathy incidence in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 285-9.

S U M M A R Y

LOWER LEVELS OF HDL2 CHOLESTEROL ARE ASSOCIATED WITH MICROALBUMINURIA IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES

T. BULUM, L. DUVNJAK and I. PRKAČIN¹

Vuk Vrhovac Department for Diabetes, Endocrinology and Metabolic Diseases, and ¹Department of Nephrology, Merkur University Hospital, Zagreb, Croatia

Objective: Lipoproteins may contribute to diabetic nephropathy. Although elevated total HDL cholesterol levels have been shown to protect from coronary artery disease and nephropathy in many studies, HDL can be subdivided into at least two major subclasses, which are thought to differ in the ability to protect against atherosclerosis. The objective of this study was to determine the relationship between serum lipids and HDL subclasses with albuminuria in patients with type 1 diabetes.

Methods: We analyzed lipid profiles of 259 patients with type 1 diabetes and normal thyroid function. Patients were classified as normoalbuminuric (albumin excretion rate <30 mg/24 h, n=215) and microalbuminuric (albumin excretion rate 30-300 mg/24 h, n=44) in at least two urine collections. None showed signs of adrenal, thyroid, renal or cardiovascular disease, or received drugs, apart from insulin, that could attenuate glucose metabolism, serum lipids or renal function. Total, LDL, HDL, HDL2, HDL3, VLDL cholesterol and triglycerides were measured by an enzymatic colorimetric method and urinary albumin concentration was determined by an immunoturbidimetric assay.

Results: Patients with microalbuminuria had higher levels of total cholesterol (5.07 vs. 5.02 mmol/L, Mann Whitney=6874, $P=0.666$), LDL cholesterol (2.81 vs. 2.80 mmol/L, Mann Whitney=6964, $P=0.778$), VLDL cholesterol (0.57 vs. 0.48 mmol/L, Mann Whitney=6268, $P=0.151$) and triglycerides (1.27 vs. 1.08 mmol/L, Mann Whitney=6283, $P=0.158$), and lower levels of HDL cholesterol (1.68 vs. 1.73 mmol/L, Mann Whitney=6501, $P=0.293$) and HDL3 cholesterol (1.15 vs. 1.16 mmol/L, Mann Whitney=6991, $P=0.812$); however, these differences were not statistically significant. In contrast, HDL2 cholesterol levels were significantly lower in those who had microalbuminuria compared with those who had normoalbuminuria (0.50 vs. 0.57 mmol/L, Mann Whitney=5600, $P=0.01$).

Conclusions: Microalbuminuria is the earliest clinical indicator of diabetic nephropathy. Clustering of coronary artery disease with nephropathy has been shown previously in patients with type 1 diabetes. Specific effects of HDL subclasses on cardiovascular disease have also been observed, i.e. a protective effect of large HDL subfractions (HDL2) and an increased risk for small HDL particles (HDL3). Results of the present study showed that lower levels of HDL2 cholesterol were associated with microalbuminuria in patients with type 1 diabetes. Whether higher HDL2 cholesterol levels may be protective against the development of microalbuminuria in patients with type 1 diabetes can only be determined in long-term studies.

Key words: type 1 diabetes, microalbuminuria, HDL cholesterol