

# Klinična biokemija pri obravnavi ledvičnih zapletov sladkorne bolezni

## Medical biochemistry assessment of renal diseases in diabetes mellitus

Darko Černe

**POVZETEK:** V članku je predstavljen pomen klinične biokemije pri obravnavi ledvičnih zapletov sladkorne bolezni, kot so diabetična nefropatija, ateroskleroza renalnih arterij, pielonefritis in papilarna nekroza. Mikroalbuminurija (zgodnji porast koncentracije albumina v urinu) je danes najmočnejši in najpogosteje uporabljen napovednik razvoja napredovane diabetične nefropatije oziroma zgodnji označevalec že prisotne bolezni, zato se mora koncentracija albumina v urinu sladkornih bolnikov meriti redno po uveljavljenih priporočilih. Aktivnost von Willebrandovega faktorja v plazmi in renalna funkcijska rezerva, ki se danes uporabljata predvsem v raziskovalne namene, bi v prihodnosti lahko postali sestavni del zahtevnejše laboratorijske obravnave diabetične nefropatije. Pri odkrivanju ateroskleroze renalnih arterij laboratorijska diagnostika nima pomembnejše vloge, z izjemo analize priznanih dejavnikov tveganja za razvoj ateroskleroze (lipidi, lipoproteini, C-reaktivni protein, homocistein). Pri laboratorijski obravnavi pielonefritisa in papilarne nekroze imajo osnovne preiskave urina pomembno vlogo, zato se morajo pri ogroženih bolnikih izvajati redno. Namen prispevka je pomagati pri izbiri in pravilni uporabi primernih laboratorijskih preiskav za odkrivanje in sledenje ledvičnih zapletov sladkorne bolezni.

**Ključne besede:** ledvična bolezen, sladkorna bolezen, klinična biokemija

**ABSTRACT:** Here we describe the importance of medical biochemistry in diagnosis and monitoring of renal complications of diabetes mellitus, such as diabetic nephropathy, renal artery atherosclerosis, pielonephritis and papillary necrosis. Microalbuminuria (early increase of albumin concentration in urine) is nowadays the strongest and the most frequently used prognostic marker of advanced diabetic nephropathy and diagnostic indicator of an early disease, therefore, measurement of albumin concentration in urine of diabetic patients should be regularly measured according to the recommended guidelines. Von Willebrand factor activity in plasma and renal functional reserve, nowadays used in research only, may become in future a part of a routine laboratory diagnostics of diabetic nephropathy. In renal artery atherosclerosis laboratory diagnostics has only minor importance and is limited to analysis of "conventional" parameters for atherosclerotic risk stratification (lipids, lipoproteins, C-reactive protein, homocysteine). In diagnosis and treatment of pielonephritis and papillary necrosis basic urinalysis has important role and should be regularly performed. Our overview may be of help when choosing appropriate laboratory assays for diagnosis and monitoring of renal complications of diabetes mellitus.

**Key words:** renal disease, diabetes mellitus, medical biochemistry

### 1 Uvod

V razvitem svetu je sladkorna bolezen sedmi najpogostejši vzrok smrti (1). Bolniki s pojavom sladkorne bolezni tipa 1 v mladosti imajo v četrtem desetletju življenja dvajsetkrat večjo umrljivost in petnajst let krajšo življenjsko dobo kot njihovi zdravi vrstniki. Zapleti sladkorne bolezni so akutni (hipoglikemija, ketoacidoza) in kronični (retinopatija, nevropatija, angiopatija, nefropatija) (2). Med omenjenimi kroničnimi zapleti so nefropatije, pridružene srčno-žilnim boleznim, za bolnika zagotovo najusodnejše. Ledvični zapleti sladkorne bolezni so diabetična nefropatija, ateroskleroza renalnih arterij, pielonefritis in papilarna nekroza.

### 2 Diabetična nefropatija

Diabetična nefropatija (DN) je kronični ledvični zaplet, specifičen za sladkorno bolezen. Za napredovano bolezen je značilna močno zmanjšana glomerulna filtracija, edemi, hipertenzija, huda proteinurija (> 3,5 g/dan) in močno patološki biokemični kazalci ledvične odpovedi. Končna ledvična odpoved v zadnjem stadiju bolezni zahteva nadomestno zdravljenje. DN razvije 30–40 % bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1 in 10–20 % bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 (3). 25–30 % dializnih bolnikov je sladkornih bolnikov (4). Gledano histološko, je DN skupek specifičnih morfoloških sprememb, ki se pojavijo predvsem v bazalni membrani glomerulov

## Klinična biokemija pri obravnavi ledvičnih zapletov sladkorne bolezni

(membrana se značilno odebeli) in mezangijumu. Dodatne morfološke spremembe v žilni steni aferentnih in eferentnih arteriol lahko povzročijo hudo ishemijo, tubulno atrofijo ter v zadnjem stadiju boleznih propad celotnega nefrona in razrast vezivnega tkiva (5). Omenjene morfološke spremembe so posledica neencimske glikolizacije prostih aaminskih skupin in motenj v sintezi ter razgradnji različnih beljakovin. V etiologiji bolezni ima pomembno vlogo tudi spremenjena znotrajledvična hemodinamika (6). S hiperglikemijo in hipervolemijo povzročen zvečan pretok krvi skozi ledvici povzroči vazodilatacijo aferentne in vazokonstrikcijo eferentne arteriole, porast intraglomerularnega tlaka, hiperfiltracijo, hiperplazijo glomerulnih kapilar ter hipertrofijo ledvične mase. Toda dolgotrajno zvišan intraglomerularni tlak poškoduje glomerule in povzroči napredovanje bolezni ter pešanje ledvične funkcije, ki jo lahko spremljamo kot upadanje hitrosti glomerulne filtracije (GFR) z različnimi standardnimi in rutinskimi biokemičnimi testi (merjenje očistka inulina, izotopov ali kreatinina, izračunani očistek kreatinina, merjenje serumske koncentracije cistatina). Novejše raziskave opozarjajo tudi na pomembno patofiziološko vlogo zvišane reabsorpcije natrija v proksimalnih tubulih (7) in na povezavo razvoja DN s subkliničnimi vnetnimi procesi (8).

Glede na funkcionalne in morfološke spremembe delimo DN na pet stadijev (2). Ker sta prva dva stadija bolezni reverzibilna, je zgodnje odkrivanje bolezni izjemno pomembno. DN lahko odkrijemo ali potrdimo z ledvično biopsijo. Zaradi invazivnosti posega in ker so začetne morfološke spremembe difuzne in nespecifične (5), se uveljavljajo novejša preiskave, kot so mikroalbuminurija, merjenje koncentracije označevalcev poškodovanega endotelija v plazmi (von Willebrandov faktor, endotelin-1) in renalna funkcijska rezerva. Omenjene alternativne preiskave pomenijo za klinično biokemijo velik znanstveni izziv in so že pomembna sestavina vsakdanje laboratorijske dejavnosti.

### 2.1 Mikroalbuminurija

Nekoč splošno veljavno prepričanje, da v primeru prisotne klinično zaznavne proteinurije lahko le še upočasnimo, ne moremo pa preprečiti napredovanja DN v končno ledvično odpoved, je privedlo strokovnjake v osemdesetih letih do prepričanja, da zgodnji porast albumina v urinu napoveduje napredovanje bolezni. Ker so bile zvišane koncentracije albumina v urinu pod mejo občutljivosti tedaj običajnih analiznih postopkov, so preiskavo imenovali mikroalbuminurija (MA). Sicer neustrezno ime preiskave se zaradi opisanih zgodovinskih okoliščin še danes ohranja. Današnje definicije MA podaja preglednica 1 (9, 10). MA je potrjena, če je izpolnjen eden od pogojev, predstavljenih v preglednici, v dveh od treh vzorcev urina, odvzetih v obdobju 3 do 6 mesecev (11). Ker je v začetnih raziskavah kar 80 % mikroalbuminuričnih bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1 razvilo klinično pomembno proteinurijo v nadaljnjih 6 do 14 letih, se je za MA uveljavilo ime začetna DN. Novejše raziskave kažejo na precej nižjo napovedno vrednost MA za razvoj napredovane DN (12). Le 30 do 45 % mikroalbuminuričnih bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1 razvije klinično izraženo proteinurijo v nadaljnjih 10 letih, 25–40 % bolnikov ostane mikroalbuminuričnih, pri ostalih, približno 30 %, pa se stanje izboljša (bolniki postanejo normoalbuminurični). Podobno sliko opažamo pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Danes tudi

vemo, da sta MA in histološka ocena prizadetosti glomerulov šibko povezani (13). Kljub temu MA ostaja najmočnejši in najširše uporabljen napovednik razvoja napredovane DN oziroma zgodnji označevalec že prisotne bolezni, zato se mora koncentracija albumina v urinu sladkornih bolnikov meriti redno po uveljavljenih priporočilih.

Ameriško združenje za diabetes (ADA) priporoča ugotavljanje prisotnosti MA enkrat letno, in sicer pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 prvič po petih letih trajanja bolezni in po končani puberteti ter pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 ob odkritju bolezni (preglednica 2) (11). V presejalne namene ugotavljanja prisotnosti MA zadošča kvalitativna ali polkvantitativna meritev koncentracije albumina v urinu. V primeru prisotne klinične albuminurije (preglednica 1) mora biti za ugotovitev diagnoze in spremljanje zdravljenja bolezni meritev kvantitativna (preglednica 2).

Ameriško združenje za klinično kemijo (AACC) ugotavlja, da večina kvalitativnih in polkvantitativnih postopkov zahtevanih analitičnih ciljev za zanesljivost rezultatov analize danes še ne izpolnjuje, tudi če jih izvaja izkušeno laboratorijsko osebje (preglednica 2). Diagnostična občutljivost je pogosto pod zahtevanimi 95 %. Tudi negativna napovedna vrednost testov je slaba in negativen rezultat testa bolezni pogosto ne izključuje. Nasprotno, večina kvantitativnih analiznih postopkov izpolnjuje zahtevan analitični cilj za ponovljivost dela, ki je določen na podlagi podatkov o biološki variabilnosti znotraj oseba ter izražen kot koeficient variacije < 15 % (1). Biološka variabilnost koncentracije albumina v urinu znotraj oseba je najnižja 31 % pri razmerju albumin/kreatinin v prvem jutranjem vzorcu urina zdravih ljudi, pri koncentraciji albumina v 24-urnem vzorcu urina sladkornih bolnikov pa lahko preseže tudi 80 % (14). Da bi zmanjšali njen pomemben vpliv na celotno variabilnost laboratorijskega rezultata, AACC za odkrivanje bolezni priporoča določanje razmerja albumin/kreatinin v prvem jutranjem vzorcu urina. Za spremljanje bolezni kvocient albumin/kreatinin še ni dovolj preizkušen, zato se v teh primerih še naprej priporoča merjenje hitrosti izločanja albumina v urinu. Meritev koncentracije albumina v 24-urnem vzorcu urina je smiselna le v primeru istočasne potrebe po določitvi kreatininskega očistka. Priložnostni vzorci urina so primerni le v presejalne namene (1). Izguba urina pri zbiranju, na primer pri opravljanju velike potrebe, prav tako daje prednost določanju razmerja albumin/kreatinin v prvem jutranjem vzorcu urina. Urin brez konzervansov ali stabilizatorjev je stabilen teden dni pri 4 °C (15) oziroma najmanj 160 dni pri –80 °C (16). Pri –20 °C pada koncentracija albumina za 0,27 % dnevno (16).

### 2.2 Von Willebrandov faktor

Sladkorna bolezen prizadene tudi aferentne in eferentne arteriole in ostalo renalno žilje, zato je logična alternativna pot zgodnjega odkrivanja DN določanje biokemičnih označevalcev poškodovanega endotelija, na primer merjenje aktivnosti von Willebrandovega faktorja (vWf) v plazmi. Endotelijske celice, ki so glavni vir vWf, ga izločajo bazalno, s konstantno hitrostjo, in regulatorno iz Weibel-Paladovih teles kot posledica farmakološkega učinka nenadno zvišanega trombina, fibrina ali vazopresina. Fiziološka vloga vWf je vezava faktorja VIII, kar omogoča adhezijo trombocitov in širjenje trombocitnega strdka na površini poškodovanega endotelija. Aktivnost vWf v plazmi je

## Pregledni članki - Review Articles

zvišana pri sladkornih bolnikih z MA ali klinično izraženo DN (17, 18) in je premosorazmerna hitrosti izločanja albumina v urinu, še posebej pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 s pridruženo diabetično retinopatijo (19). Zvišana aktivnost v plazmi napoveduje pojav MA pri normoalbuminuričnih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 (20) in pri klinično zdravih preiskovancih (21). Aktivnost vWf v plazmi je merljiva enostavno. Njena pomanjkljivost je slaba specifičnost, saj je zvišanje v plazmi lahko le posledica trenutnega vpliva različnih farmakoloških učinkov na endotelij ali poškodbe endotelija v ostalih neledvičnih organih.

### 2.3 Renalna funkcijska rezerva

Renalna funkcijska rezerva (RFR) je sposobnost ledvic zvečati intraglomerulni tlak in hitrost GFR s spreminjanjem žilne upornosti aferentnih in eferentnih arteriol. Ledvici s tem vzdržujeta stabilno notranje okolje organizma. RFR lahko določimo *in vivo* s funkcijskim testom, v katerem izmerimo relativni porast GFR kot odgovor na obremenitev bolnika s proteinskim obrokom ali infuzijo aminokislin. Bolniki s sladkorno boleznijo tipa 1 imajo znižano (okrnjeno, prizadeto) RFR (22, 23). Znižano RFR v začetnem obdobju diabetične mikroangiopatije pogosto spremlja glomerulna hiperfiltracija, ki povzroči nadaljnjo vazodilatacijo in poškodbo ledvičnih kapilar (24). Tudi naše izkušnje kažejo na povezanost znižane RFR z zvišano aktivnostjo vWf v plazmi bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1 (25). RFR je torej občutljiv in organsko specifičen označevalec zgodnjih morfoloških sprememb ledvičnih arteriol, značilnih za pojav DN, ki tudi napoveduje napredovanje bolezni. Slaba stran preiskave je zahtevna in za bolnika obremenjujoča izvedba funkcijskega testa, nujna pa je tudi čimprejšnja standardizacija njegove izvedbe.

### 3 Ateroskleroza renalnih arterij

Ateroskleroza je generaliziran, vnetodegenerativen kroničen bolezenski proces, ki prizadene arterijsko žilno steno koronarnih, karotidnih, perifernih in renalnih arterij. Sladkorni bolniki imajo pogostejše dejavnike tveganja za razvoj ateroskleroze. Tveganje za akutne aterosklerotične zaplete je dva- do štirikrat večje kot pri njihovih zdravih vrstnikih (2). Akutni miokardni infarkt doživi dobra tretjina sladkornih bolnikov, starejših od 55 let. Ateroskleroza renalnih arterij lahko povzroči renovaskularno hipertenzijo, ishemično renalno bolezen s progresivno renalno insuficienco in je vzrok za končno ledvično odpoved pri 14 do 25 % dializnih bolnikov (26). Vloga klinične biokemije pri odkrivanju ateroskleroze renalnih arterij je majhna. Njegovo verjetnost ugotavljamo s kliničnim pregledom in različnimi funkcijskimi testi ter potrdimo z ultrazvočno preiskavo ledvic ali ledvično angiografijo. Novejše raziskave opozarjajo, da ateroskleroza poleg večjih renalnih arterij prizadene tudi drobno intrarenalno žilje in parenhimsko tkivo (27). Tudi v naši raziskavi smo našli povezavo med zmerno zvišano serumsko koncentracijo kreatinina in obsegom koronarne ateroskleroze ter zaključili, da je rahlo zvišana serumska koncentracija kreatinina pri koronarnih bolnikih pravzaprav biokemični označevalec aterosklerotične nefrovaskulopatije, ki je s koronarno aterosklerozo povezana preko skupnih dejavnikov tveganja za razvoj ateroskleroze (28).

### 4 Pielonefritis

Pielonefritis je bakterijska okužba ledvice ali ledvičnega meha. Pri sladkornih bolnikih je dva- do štirikrat pogostejši kot pri bolnikih brez sladkorne bolezni. Možni vzroki večje pogostnosti so glukozurija kot ugoden medij za rast bakterij, motnje v urodinamiki zaradi diskretne nevropatije avtonomnega živčevja in s hiperozmolarno ledvično središčo povzročena okrnjena fagocitoza. Pielonefritis ima dve tretjini hospitaliziranih bolnikov s sladkorno boleznijo (2, 29). Za akutni potek bolezni, ki lahko močno poslabša sladkorno bolezen, je značilna zvišana temperatura, ledvena bolečina ali bolečina v križu, slabost, bruhanje, levkocitoza, bakteriurija, niturija, levkocitni cilindri, pozitivna urikultura in hematurija v najbolj akutnem stanju bolezni. Kroničen pielonefritis pogosto poteka brezsimptomno in tudi urikultura ter sediment urina sta lahko brez posebnosti. Laboratorijska diagnostika ima pri odkrivanju bolezni pomembno vlogo. Osnovno analizo urina z reagentnimi trakovi, sediment urina in urikulturo izvajamo redno ter zaradi možnega brezsimptomnega poteka bolezni pri vseh bolnikih z velikim tveganjem.

### 5 Papilarna nekroza

Papilarna nekroza je nekroza papile, povzročena s ponavljajočimi okužbami sečil in pridruženo napredovano DN (2, 29). Nekrotično tkivo lahko povzroči akutno zaporo sečnih poti. Klinični znaki bolezni so ledvena bolečina ali bolečina v trebuhu, mrzlica, zvišana telesna temperatura, akutna ledvična odpoved z oligurijo ali anurijo, šok in diseminirana intravaskularna koagulacija. Laboratorijska diagnostika je v tem primeru manj pomembna, pomembnejša je na primer ultrazvočna preiskava ledvic. Kljub temu je smiselna določitev osnovne analize urina, sedimenta urina (z razliko od pielonefritisa je tu vedno prisotna hematurija, njen obseg pa je premosorazmeren velikosti nekrotičnega dela papile) ter meritev koncentracije fibrinskih razgradnih produktov v plazmi.

### 6 Sklep

Klinična biokemija ima pomembno vlogo pri obravnavi ledvičnih zapletov sladkorne bolezni na vseh nivojih zdravstvene dejavnosti. Koncentracijo albumina v urinu sladkornih bolnikov merimo enkrat letno. Najprimernejši biološki vzorec je prvi jutranji urin. Priporočljiva je uporaba kvantitativnih analiznih postopkov in standardizacija koncentracije albumina na koncentracijo kreatinina v urinu. Nujno je intenzivno proučevanje in pogumnejše uvajanje novejših biokemičnih diagnostičnih in prognozičnih kazalcev DN v vsakdanjo laboratorijsko prakso, kot sta na primer vWf in RFR. Osnovno analizo urina z reagentnimi trakovi, sediment urina in urikulturo izvajamo redno ter zaradi možnega brezsimptomnega poteka ledvičnih zapletov sladkorne bolezni pri vseh bolnikih z velikim tveganjem. V primeru suma na papilarno nekrozo je smiselna meritev koncentracije fibrinskih razgradnih produktov v plazmi. Po ustaljenih priporočilih določamo tudi številne druge preiskave, kot na primer merjenje koncentracije lipidov in lipoproteinov v serumu (enkrat letno) ter ostalih označevalcev tveganja za razvoj ateroskleroze (C-reaktivni protein, homocistein), kazalce za oceno GFR (kreatinin, cistatin), če omenimo samo nekatere.

## Klinična biokemija pri obravnavi ledvičnih zapletov sladkorne bolezni

Preglednica 1. Različne definicije mikroalbuminurije glede na izločanje albumina v urinu.

Table 1. Criteria for interpreting urinary albumin excretion.

	Hitrost izločanja <sup>1,2</sup> (µg/min)	Dnevna količina <sup>1,2</sup> (mg/24 ur)	Koncentracija <sup>1</sup> (g/mol kreatinina)	Koncentracija <sup>2</sup> (g/mol kreatinina)	Koncentracija <sup>2</sup> (mg/L urina)
Normoalbuminurija	<20	<30	<3,4	<2,7	<20
Mikroalbuminurija	20 – 200	30 – 300	3,4 – 34,0	2,7 – 22,6	20 – 200
Albuminurija	>200	>300	>34,0	>22,6	>200
	8-, 12- ali 24-urni vzorec urina	24-urni vzorec urina	Prvi jutranji vzorec urina	Drugi jutranji vzorec urina	Drugi jutranji vzorec urina

<sup>1</sup> povzeto po literaturi 9; <sup>2</sup> povzeto po literaturi 10;

Preglednica 2. Priporočila in ugotovitve Ameriškega združenja za diabetes (ADA) in Ameriškega združenja za klinično kemijo (AACC).

Table 2. Recommendations and conclusions of American Diabetes Association (ADA) and American Association for Clinical Chemistry (AACC).

ADA	<p>Pogostnost ugotavljanja prisotnosti mikroalbuminurije pri bolnikih s sladkorno boleznijo: enkrat letno, in sicer</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pri sladkorni bolezni tipa 1 prvič po petih letih trajanja bolezni in po puberteti;</li> <li>• pri sladkorni bolezni tipa 2 od odkritja bolezni dalje.</li> </ul> <p>V presejalne namene ugotavljanja prisotnosti mikroalbuminurije zadoščajo kvalitativni ali polkvantitativni analizni postopki merjenja koncentracije albumina v urinu.</p> <p>V primeru prisotne klinične albuminurije je zahtevana kvantitativna meritev koncentracije albumina v urinu.</p>
AACC	<p>Večina kvalitativnih in polkvantitativnih analiznih postopkov ni dovolj zanesljivih.</p> <p>Večina kvantitativnih analiznih postopkov je dovolj zanesljivih.</p> <p>Priporočila glede najprimernejšega biološkega vzorca in načina podajanja rezultatov so:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• za odkrivanje bolezni razmerje albumin/kreatinin v prvem jutranjem vzorcu urina;</li> <li>• za spremljanje zdravljenja bolezni hitrost izločanja albumina v urin;</li> <li>• koncentracijo albumina v 24-urnem vzorcu urina merimo le v primeru istočasne potrebe po določitvi kreatininskega očistka;</li> <li>• priložnostne vzorce urina uporabljamo čim manj. Stabilnost bioloških vzorcev je teden dni pri 4°C (pomembni so vplivi matriksa).</li> </ul>

## 7 Literatura

- Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Clin Chem 2002; 48 (3): 436–472.
- Mrevlje F. Bolezni presnove. In: Kocjančič A, Mrevlje F. Interna medicina. 1. izdaja. Ljubljana: EWO, DZS, 1993: 499–542.
- Rahman M, Smith MC. Chronic renal insufficiency: a diagnostic and therapeutic approach. Arch Intern Med 1998; 158 (16): 1743–1752.
- Dods RF. Diabetes mellitus. In: Kaplan LA, Pesce AJ. Clinical Chemistry. Theory, analysis, and correlation. 3<sup>rd</sup> ed. St. Louis, Baltimore, Boston, Carlsbad, Chicago, Naples, New York, Philadelphia, Portland, London, Madrid, Mexico City, Singapore, Sydney, Tokyo, Toronto, Wiesbaden: Mosby, 1996: 613–641.
- Olsen S. The renal structural damage in patients with type 2 diabetes. In: Mogensen CE. Diabetic Nephropathy in type 2 diabetes. London: Science Press Ltd, 2002: 31–40.
- Rudberg S, Persson B, Dahlquist G. Increased glomerular filtration rate as a predictor of diabetic nephropathy—an 8-year prospective study. Kidney Int 1992; 41 (4): 822–828.
- Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU et al. The importance of diabetic nephropathy in current nephrological practice. Nephrol Dial Transplant 2003; 18 (9): 1716–1725.
- Lee SH, Lee TW, Ihm CG et al. Genetics of diabetic nephropathy in type 2 DM: candidate gene analysis for the pathogenic role of inflammation. Nephrology (Carlton) 2005; 10 (Suppl 2): S32–S36.
- American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. Diabetes Care 2000; 23 (Suppl 1): S32–S42.
- Boege F. Urinary proteins. In: Thomas L. Clinical Laboratory Diagnostics. Use and assessment of clinical laboratory results. 1<sup>st</sup> ed. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft, 1998: 382–400.
- American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. Diabetes Care 1999; 22 (Suppl 1): S66–S69.

## Pregledni članki - Review Articles

12. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? *Diabetes*. 2000; 49 (9): 1399–1408.
13. Fioretto P, Steffes MW, Mauer M. Glomerular structure in nonproteinuric IDDM patients with various levels of albuminuria. *Diabetes*. 1994; 43 (11): 1358–1364.
14. Howey JE, Browning MC, Fraser CG. Biologic variation of urinary albumin: consequences for analysis, specimen collection, interpretation of results, and screening programs. *Am J Kidney Dis* 1989; 13 (1): 35–37.
15. Collins AC, Sethi M, MacDonald FA et al. Storage temperature and differing methods of sample preparation in the measurement of urinary albumin. *Diabetologia* 1993; 36 (10): 993–997.
16. MacNeil ML, Mueller PW, Caudill SP et al. Considerations when measuring urinary albumin: precision, substances that may interfere, and conditions for sample storage. *Clin Chem* 1991; 37 (12): 2120–2123.
17. Zimmermann J, Schramm L, Wanner C et al. Hemorheology, plasma protein composition and von Willebrand factor in type I diabetic nephropathy. *Clin Nephrol* 1996; 46 (4): 230–236.
18. Vischer UM, Emeis JJ, Bilo HJ et al. von Willebrand factor (vWf) as a plasma marker of endothelial activation in diabetes: improved reliability with parallel determination of the vWf propeptide(vWf:AgII). *Thromb Haemost* 1998; 80 (6): 1002–1007.
19. Greaves M, Malia RG, Goodfellow K et al. Fibrinogen and von Willebrand factor in IDDM: relationships to lipid vascular risk factors, blood pressure, glycaemic control and urinary albumin excretion rate: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1997; 40 (6): 698–705.
20. Stehouwer CD, Fischer HR, van Kuijk AW et al. Endothelial dysfunction precedes development of microalbuminuria in IDDM. *Diabetes* 1995; 44 (5): 561–564.
21. Clausen P, Feldt-Rasmussen B, Jensen G et al. Endothelial haemostatic factors are associated with progression of urinary albumin excretion in clinically healthy subjects: a 4-year prospective study. *Clin Sci (Lond)* 1999; 97 (1): 37–43.
22. Sackmann H, Tran-Van T, Tack I et al. Contrasting renal functional reserve in very long-term Type I diabetic patients with and without nephropathy. *Diabetologia* 2000; 43 (2): 227–230.
23. Sackmann H, Tran-Van T, Tack I et al. Renal functional reserve in IDDM patients. *Diabetologia* 1998; 41 (1): 86–93.
24. Zatz R, Brenner BM. Pathogenesis of diabetic microangiopathy. The hemodynamic view. *Am J Med*. 1986; 80 (3): 443–453.
25. Zaletel J, Cerne D, Lenart K, Zitta S, Jurgens G, Estelberger W, Kocijancic A. Renal functional reserve in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Wien Klin Wochenschr*. 2004 Apr 30;116 (7-8): 246–251.
26. Scoble JE. Atherosclerotic nephropathy. *Kidney Int Suppl* 1999; 71: S106–109.
27. Tracy RE. Histologic characteristics of coronary artery in relation to the renovasculopathies of hypertension. *Ann Diagn Pathol* 1998; 2 (3): 159–166.
28. Cerne D, Kaplan-Pavlovic S, Kranjec I et al. Mildly elevated serum creatinine concentration correlates with the extent of coronary atherosclerosis. *Ren Fail* 2000; 22 (6): 799–808.
29. Kveder R. Bolezni Ledvic. In: Kocjančič A, Mrevlje F. *Interna medicina*. 1. izdaja. Ljubljana: EWO, DZS, 1993: 499–542.