

Značaj skrininga na mikroalbuminuriju kod osoba sa hipertenzijom sa i bez dijabetesa

Saška Z. Severović, Gordana J. Bojić, Dragan B. Đorđević

Zavod za zdravstvenu zaštitu radnika Niš, Republika Srbija

The importance of microalbuminuria screening in persons with hypertension and with or without diabetes

Saska Z. Severovic, Gordana J. Bojic, Dragan B. Djordjevic

Institute for Occupational Health, Nis, Republic of Serbia

Sažetak

Uvod. Albumin je protein koji se proizvodi u jetri i ima važnu ulogu u održavanju osmotskog pritiska i transportu molekula. Mikroalbuminurija, prisustvo malih količina albumina u urinu, često ukazuje na oštećenje bubrežne funkcije, kao i na rizik od razvoja kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti.

Cilj. Cilj ove studije je da utvrdi prevalenciju mikroalbuminurije u pacijenata sa hipertenzijom i dijabetesom, te da proceni razlike u prevalenciji između ove grupe i kontrolnih ispitanika.

Metod. Studija je sprovedena na 139 pacijenata, koji su podeljeni u eksponiranu grupu (sa hipertenzijom i dijabetesom) i kontrolnu grupu. Testiranje mikroalbuminurije vršeno je pomoću kvalitativnih test traka koje su omogućile detekciju albumina u urinu. Statističke analize su urađene pomoću Hi-kvadrat (*Chi-square* - χ^2) testa za procenu razlika između grupa.

Rezultati. Prevalencija mikroalbuminurije u eksponiranoj grupi iznosila je 33,09%. Statistički značajna razlika u prevalenciji mikroalbuminurije između eksponirane i kontrolne grupe utvrđena je sa p-vrednostima manjim od 0,05. Nisu zabeležene značajne razlike u distribuciji prema polu i starosnoj strukturi.

Zaključak. Mikroalbuminurija je prisutna u značajnom procentu kod pacijenata sa hipertenzijom i dijabetesom, što ukazuje na potrebu za redovnim skriningom kako bi se na vreme detektovale promene u bubrežnoj funkciji i rizik od kardiovaskularnih bolesti.

Ključne reči: proteinurija, bubrežne bolesti, procena rizika, biomarkeri, rana dijagnoza

Abstract

Introduction. Albumin is a protein produced in the liver, playing a crucial role in maintaining osmotic pressure and transporting molecules. Microalbuminuria, which is the presence of small amounts of albumin in urine, often depicts the damage to kidney function as well as the risk of developing cardiovascular and cerebrovascular diseases.

Objective. We aimed to establish the prevalence of microalbuminuria in patients with hypertension and diabetes, and to estimate the prevalence in the difference between these groups and the control group.

Method. The study encompassed 139 patients, separated into the exposed group (patients with hypertension and diabetes) and the control group. Microalbuminuria testing was performed using qualitative test strips. These strips detect albumin in urine. For statistical analysis, we used *Chi-square* - χ^2 test to evaluate the difference between the groups.

Results. The prevalence of microalbuminuria in the exposed group was 33,09%. Statistically significant difference in the prevalence of microalbuminuria between the exposed and the control group was confirmed with p-values below 0,05. There were no significant differences in distribution according to gender and age.

Conclusion. Microalbuminuria was registered in significant percentages in patients with hypertension and diabetes, which necessitates the need for regular screening in order to timely detect changes in kidney function and calculate the risk of cardiovascular diseases.

Keywords: proteinuria, kidney diseases, risk assessment, biomarkers, early diagnosis

Uvod

Albumini su globularni proteini koji se stvaraju u jetri. U najvećoj meri se nalaze u krvnoj plazmi i čine oko 40–60% njenog sastava. U manjoj količini mogu se naći i u ekstracelularnoj tečnosti. Osnovne uloge albumina su transport materija (hormona, bilirubina, lekova,...) putem krvi i regulacija osmotskog pritiska.

U procesu bubrežne filtracije samo se jedan mali deo albumina filtrira (prolazi kroz bubrežne glomerule), ali se u bubrežnim tubulima reapsorbuje putem pinocitoze. Membrana glomerula je negativno naelektrisana, kao i albumin tako da ga odbija. Zahvaljujući ovoj osobini, u konačnom urinu zdravih osoba nema albumina¹. Albumini se u urinu mogu naći kada dođe do oštećenja na nivou tubula i slabljenja bubrežne funkcije. Glomerulska filtracija je složen proces koji zavisi od dva osnovna faktora: propustljivosti glomerulske kapilarne membrane i hemodinamskih parametara. Propustljivost glomeruskog kapilarnog zida poseduje dve osnovne osobine: selektivnost u veličini pora (sa porastom veličine molekula opada prolaz makromolekula u urinarni prostor) i selektivnost u naelektrisanju (za datu molekulsku veličinu, pri smanjenom prolasku anjona, prolazak katjona ostaje nepromenjen). Time je prolazak molekula kroz membranu definisan i veličinom i naelektrisanjem molekula uz dodatak hemodinamske snage - transglomeruskog gradijenta pritiska, koji čini glavnu silu transporta proteina kroz ovu barijeru. Bazalna membrana glomerula zaustavlja molekule veličine oko 5 nm i molekulске mase iznad 100 000 daltona. Molekul albumina je polianjon molekulске mase 69 kDa. U fiziološkim uslovima, filtracija plazma proteina, kao što je albumin ili elektroneutralan molekul IgG, normalno su zaustavljeni ili usporeni negativnim nabojem bazalne membrane i veličinom filtracionih pora ove barijere. Manja količina albumina i IgG se normalno filtriraju u glomerulu, a 95–97% tih proteina se neselektivno reapsorbuju u proksimalnom tubulu. Ovaj proces reapsorpcije se odvija do submaksimalnog kapaciteta, tako da umerena povećanja u filtraciji proteina reflektuju porast njihove ekskrecije albumina². Osim toga, albumin iz zapaljenjskih promena epitela može da dospe do urina sa bilo kog mesta, od bubrežne čašice do uretre. U odsustvu inflamacije urinarnog trakta, glavno poreklo albumina u urinu je intaktni albumin iz glomerula.

Minimalne količine albumina u urinu ili mikroalbuminurija mogu biti prvi pokazatelj da postoji oštećenje normalne bubrežne funkcije i znak da treba krenuti sa daljom dijagnostikom. Iako se za albumine zna oko 200 godina unazad, vezu između njih i oštećenja bubrega dokazao je Ričard Brajt (*Richard Bright*) 1827. godine³. Mikroalbuminurija označava izlučivanje malih, ali patoloških količina albumina u urinu, u koncentraciji od 30 do 300 mg/24h⁴. Standardne test trake za kvalitativno dijagnostikovanje albumina u urinu mogu da detektuju dnevnu ekskreciju albumina od preko 300 mg, dok su

Introduction

Albumins are globular proteins produced in the liver. They are mostly found in the blood plasma, and they make up to 40–60% of it. A smaller amount can be found in the extracellular fluid. The basic role of albumins is to transport substances (hormones, bilirubin, medications...) through the blood and regulate osmotic pressure.

In the process of kidney filtration, only a small amount of albumin is filtered (passes through the kidney glomeruli), but they are reabsorbed by pinocytosis in the kidney tubules. The glomerular membrane is negatively charged, just like albumin, so it repels it. Thanks to this trait, in the final urine of healthy persons, there are no albumins¹. The albumins can be found in urine when the tubules are damaged and kidney function is weakened. Glomerular filtration is a complex process depending on two basic factors: permeability of the glomerular capillary membrane and hemodynamic parameters. The permeability of the glomerular capillary membrane has two basic features: selectivity based on pore size (as molecular size increases, the passage of macromolecules into the urinary space decreases) and selectivity based on charge (for a given molecular size, reduced passage of anions does not affect the passage of cations). Thereby, the passage of molecules through the membrane is defined by their size and charge, with the addition of the hemodynamic power - transglomerular pressure gradient, which makes the main protein transportation power through this barrier. The glomerular basal membrane stops the molecules that are around 5 nm in size and have a molecular mass above 100.000 daltons. The albumin molecule is a polyanion of the molecular mass of 69 kDa. In physiological conditions, filtration of plasma proteins, such as albumin or the electroneutral molecule IgG, is normally stopped or slowed down by the negative charge of the basal membrane and the size of the filtration pores of the barrier. A smaller amount of albumins and IgG is normally filtrated in glomerul, and 95–97% of these proteins are non-selectively reabsorbed in the proximal tubule. This reabsorption process goes on up to submaximal capacity, so that moderate increases in protein filtration reflect the increase of their albumin excretion². Besides, albumin from the inflammatory epithelial processes can get to the urine from any place, from the renal calyx to the urethra. The main origin of albumins in urine is intact albumin from the glomeruli, in the absence of inflammation in the urinary tract.

Minimal amounts of albumin in the urine or microalbuminuria may be the first sign of kidney function damage, and this should incite further diagnostics. Although we are familiar with albumins for almost 200 years, the connection between them and kidney damage was discovered by *Richard Bright* in 1827³. Microalbuminuria signifies excretion of small, but pathological, amounts of albumins in the urine, ranging from 30 to 300 mg/24h⁴. Standard test strips for qual-

za identifikaciju mikroalbuminurije neophodne senzitivnije metode. Prisustvo trajne mikroalbuminurije predstavlja najraniju fazu bubrežnog oštećenja (kod pacijenata obolelih od dijabetesa i kardiovaskularnih oboljenja) koja prethodi pojavi klinički manifestne nefropatije.

Mnoge studije su pokazale da se mikroalbuminurija može koristiti kao marker pojave komplikacija dijabetesa ili ishemičnih kardiovaskularnih događaja uzrokovanih aterosklerozom^{5, 6, 7, 8}. Pojava mikroalbuminurije je usko povezana sa krvnim pritiskom (čak i visoko normalnim vrednostima) i sa insulinskom rezistencijom. Prema "Steno" hipotezi, albuminurija se može povezati sa generalizovanom vaskularnom disfunkcijom koja dovodi do curenja albumina i drugih makroproteina iz plazme kao što su npr. lipoproteini koji mogu i usloviti pojavu inflamatornog odgovora započinjanjem procesa ateroskleroze u zidovima krvnih sudova⁹. Na osnovu svih podataka dobijenih u nezavisnim istraživanjima može se zaključiti da je pojava albumina u urinu snažan marker ne samo pojave oštećenja bubrežne funkcije već i kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja kod pacijenata sa hipertenzijom i/ili dijabetesom, te je u ovoj grupi pacijenata važno redovno sprovoditi skrining utvrđivanja postojanja mikroalbuminurije^{10, 11}. Američka asocijacija za dijabetes predlaže započinjanje skrininga na mikroalbuminuriju pet godina nakon postavljene dijagnoze dijabetesa tipa 2 i redovno godišnje testiranje nakon toga¹². Evropsko društvo za hipertenziju preporučuje, takođe, godišnje skrininge za pacijente sa povišenim vrednostima krvnog pritiska¹².

Cilj istraživanja

Ciljevi ovog istraživanja su: utvrditi prevalenciju mikroalbuminurije kod pacijenata Zavoda za zdravstvenu zaštitu radnika Niš obolelih od hipertenzije i obolelih od hipertenzije i dijabetesa, napraviti selekciju pacijenata koji će biti upućeni na dalju dijagnostiku, zatim utvrditi da li postoji razlika u prevalenciji kod pacijenata obolelih samo od hipertenzije u odnosu na one koji su oboleli od hipertenzije udružene sa dijabetesom, kao i da li postoji razlika u odnosu na polnu i starosnu distribuciju.

Materijal i metod istraživanja

Ispitivanje je izvršeno na ukupnom broju od 139 ispitanika podeljenih u dve grupe, eksponiranu i kontrolnu.

U eksponiranoj grupi bilo je 79 (52 muškarca i 27 žena) pacijenata Zavoda za zdravstvenu zaštitu radnika, koji su u periodu od početka aprila 2023. do kraja maja iste godine upućivani na laboratorijske kontrole koje su obuhvatale i skrining na prisustvo albumina u urinu. Za učestvovanje u skriningu birani su ispitanici stariji od 40 godina. Ispitanici iz eksponirane grupe podeljeni su na hipertenzivne bez di-

initive detection of albumins in the urine may detect daily excretion of albumins of over 300 mg, while the detection of microalbuminuria requires more sensitive methods. The presence of permanent microalbuminuria signifies the earliest phase of kidney damage (in patients suffering from diabetes and cardiovascular diseases), which precedes the clinical manifestations of nephropathy.

Many studies show that microalbuminuria may be used as a marker of complications caused by diabetes or ischemic cardiovascular diseases caused by atherosclerosis^{5, 6, 7, 8}. The presence of microalbuminuria is closely connected with blood pressure (even with high-normal values) and insulin resistance. According to the "Steno" hypothesis, albuminuria may be connected to generalized vascular dysfunction, which leads to albumin and other macropoteins leaking from the plasma, i.e., lipoproteins, which may cause an inflammatory response by inciting the atherosclerosis process in the walls of blood vessels⁹. Based on the data acquired through independent research, it stems that the appearance of albumins in the urine is a strong marker of not only kidney function damage but also cardiovascular and cerebrovascular events in patients with hypertension and/or diabetes. Therefore, it's very important to regularly screen these patients for microalbuminuria^{10, 11}. The American Association for Diabetes suggests starting screening for microalbuminuria five years after the diagnosis of type 2 diabetes was made, and regular yearly testing from then on out¹². The European Society for Hypertension also recommends yearly screenings for patients with high blood pressure¹².

Objective

The objectives of this research are: determine the prevalence of microalbuminuria in patients of the Institute for Occupational Health, Nis, suffering from hypertension alone and hypertension and diabetes together, make the selection of patients that will be sent to further diagnostics, establish whether there was a difference in the prevalence in patients suffering from hypertension alone, compared to those suffering from hypertension and diabetes together, and also whether there was a difference in distribution according to gender and age.

Material and methods

The research included 139 participants, divided into two groups: the exposed and the control group.

There were 79 (52 men and 27 women) patients in the exposed group. These patients of the Institute for Occupational Health were sent to do laboratory check-ups, which included screening for microalbuminuria, from the beginning of April to the end of May 2023. We chose patients over the

jabetesa i hipertenzivne sa dijabetesom. Bilo je ukupno 39 obolelih samo od hipertenzije i 40 pacijenata sa udruženom hipertenzijom i dijabetesom.

Kriterijumi za svrstavanje ispitanika u kontrolnu grupu su vrednosti pritiska ispod 140/90, bez zabeleženih epizoda hiperglikemije i neuzimanje terapije za lečenje hipertenzije i dijabetesa. U kontrolnoj grupi je bilo 60 pacijenata iste životne dobi, 35 muškaraca i 25 žena kod kojih nije bilo utvrđeno postojanje niti dijabetesa niti hipertenzije.

Ispitivanje je vršeno na uzorku prve jutarnje mokraće trakama za semikvantitativno očitavanje nivoa albumina u urinu. Koncentracija albumina u urinu inače se može meriti primenom različitih kvalitativnih (imunohemijske test trake) i kvantitativnih metoda. U ovom istraživanju primenjeno je kvalitativno očitavanje prisustva albumina u urinu test trakama. Test može biti negativan i pozitivan: 20 mg, 50–100 mg i više od 100 mg albumina u urinu.

Za skladištenje i obradu podataka korišćen je softverski paket *Microsoft Office 365*, a rezultati istraživanja su sistematizovani i prikazani tabelarno i grafički. Za utvrđivanje statističke značajnosti dobijenih rezultata korišćen je χ^2 test, dok je deo rezultata prikazan metodama deskriptivne statistike.

Rezultati

Od ukupnog broja pacijenata iz eksponirane grupe, 49,37% se leči od hipertenzije, dok se 50,63% leči i od hipertenzije i od dijabetesa. Najzastupljeniji su pacijenti šeste i sedme decenije (Grafikon 1).

age of 40 for the screening. The participants from the exposed group were divided into two groups: those with hypertension alone and those with hypertension and diabetes together. There were 39 of those with hypertension alone, and 40 who had both hypertension and diabetes.

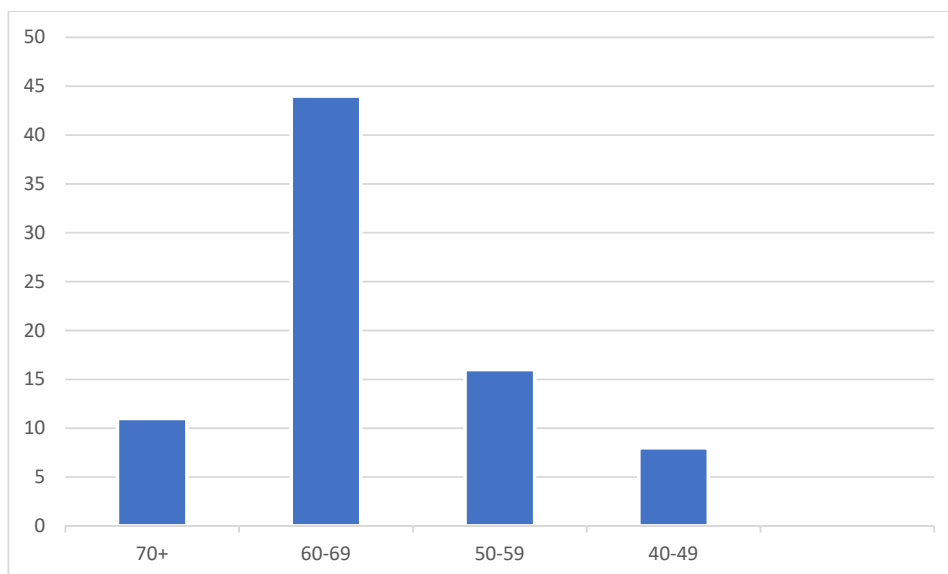
The criteria for choosing patients for the control group were: blood pressure below 140/90, without recorded episodes of hyperglycemia, and not taking any medications for hypertension or diabetes. The control group had 60 patients, of the same age, 35 men and 25 women. They suffered neither from hypertension nor diabetes.

We examined samples of morning urine, using test strips for semiquantitative reading of albumin levels in the urine. Albumin concentration in the urine can be measured by using different qualitative (immunochemical test strips) and quantitative methods. In our research, we used qualitative reading of albumin presence in the urine by using test strips. The test may be negative or positive: 20 mg, 50–100 mg, or more than 100 mg of albumin in the urine.

We used the *Microsoft Office 365* software package for data storage and processing, and research results were chronicled and shown in tables and figures. To establish the statistical significance of the results, we used the χ^2 test, while some results were presented by using methods of descriptive statistics.

Results

Out of the total number of patients from the exposed group, 49,37% had hypertension, while 50,63% had both hypertension and diabetes. The majority of patients were in their sixties and seventies (Figure 1).



Grafikon 1. Prikaz starosne strukture pacijenata obuhvaćenih ispitivanjem
Figure 1. Presentation of the age structure of the participants in the research

Prevalencija pojave mikroalbuminurije u ispitivanom uzorku iznosi 33,09%. Od ukupnog broja ispitanika sa odgovarajućim dijagnozama, 40 (50,63%) je bilo sa negativnim rezultatom skrininga, a 39 (49,38%) sa pozitivnim. Od ukupnog broja pacijenata sa pozitivnim rezultatom skrininga, 23 (58,98%) je bilo sa vrednostima mikroalbuminurije 20 mg, 13 (33,33%) sa vrednostima 50–100 mg i tri (7,65%) sa vrednostima višim od 100 mg. U kontrolnoj grupi od 60 ispitanika, sedam (11,67%) je imalo pozitivan skrining na albumin u urinu, i to vrednost od 20 mg (Tabela 1).

The prevalence of microalbuminuria in the research sample was 33,09%. Out of the total number of the participants, with adequate diagnoses, 40 (50,63%) were with negative screening result, and 39 (49,38%) with a positive result. Out of the total number of patients with a positive screening test, 23 (58,98%) had microalbuminuria of 20 mg, 13 (33,33%) had 50–100 mg, and three had (7,65%) more than 100 mg. In the control group, which had 60 participants, seven had (11,67%) positive screening for the albumin in the urine. Those levels were up to 20 mg (Table 1).

Tabela 1. Rezultati skrininga u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi
Table 1. Screening results in the experimental and control group

Rezultati skrininga/Screening results	Oboleli od hipertenzije i dijabetesa/ Patients with hypertension and diabetes		Zdrava kontrolna grupa/ Healthy control group
	HTA	HTA+DM	
Negativan/Negative	25	15	53
20 mg	10	13	7
50–100 mg	4	9	0
Preko/Over 100 mg	0	3	0

Od ukupnog broja pacijenata sa izolovanom hipertenzijom (39), 25 (64,10%) nije imalo albumin u urinu, dok je kod 14 (35,90%) skrining test bio pozitivan. Od ukupnog broja pacijenata sa udruženom hipertenzijom i dijabetesom (40), 15 (37,5%) je bilo negativno, a 25 (62,5%) pozitivno na skrining testu (Tabela 2).

Primenom χ^2 testa dobijena p-vrednost je veća od 0,01, te se može reći da nema statistički značajne razlike u broju pozitivnih rezultata skrininga pacijenata sa hipertenzijom u odnosu na pacijente i sa hipertenzijom i sa dijabetesom.

Out of the total number of patients with isolated hypertension (39), 25 (64,10%) didn't have albumin in their urine, while in 14 (35,90%) the screening test was positive. Out of the total number of patients with both hypertension and diabetes (40), 15 (37,5%) tested negative, and 25 (62,5%) tested positive (Table 2).

Using the χ^2 test, we got a p-value higher than 0,01, which showed there was no statistically significant difference in the number of positive screening results between patients with only hypertension and those who had both hypertension and diabetes.

Tabela 2. Rezultat skrininga kod pacijenata sa izolovanom hipertenzijom i hipertenzijom udruženom sa diabetes mellitusom
Table 2. Screening results in patients with isolated hypertension and patients with both hypertension and diabetes

Rezultat testa/ Test results	HTA		HTA+DM		p
Negativan/Negative	25	64,10%	15	37,5%	
Pozitivan/Positive	14	35,90%	25	62,5%	p=0,02>0,01

U tabeli 3 prikazan je odnos pacijenata sa pozitivnim, odnosno negativnim rezultatom skrininga u grupi pacijenata obolelih samo od hipertenzije u odnosu na pacijente iz kontrolne grupe. Od ukupnog broja pacijenata sa izolovanom hipertenzijom (39), 25 (64,10%) nije imalo albumin u urinu, dok je kod 14 (35,90%) skrining test bio pozitivan. U kontrolnoj grupi od 60 ispitanika, sedam (11,67%) je imalo pozitivan skrining na albumin u urinu.

Table 3 shows the relation between the patients with isolated hypertension, with positive or negative screening results, and those from the control group. Out of the total number of patients with isolated hypertension (39), 25 (64,10%) didn't test positive for albumin in the urine, while in 14 (35,90%) the test was positive. In the control group, out of 60 participants, seven (11,67%) had positive screening tests for the presence of albumin in the urine.

Primenom χ^2 testa dobijena p-vrednost je manja od 0,01, te se može reći da ima statistički značajne razlike u broju pozitivnih rezultata skrininga pacijenata sa hipertenzijom u odnosu na broj pozitivnih rezultata u kontrolnoj, zdravoj grupi.

Using the χ^2 test, we got a p-value of less than 0,01. Thus, we got the statistically significant difference in the number of positive screening results in patients with hypertension compared to those positive in the control, healthy group.

Tabela 3. Rezultat skrininga kod pacijenata sa izolovanom hipertenzijom u odnosu na pacijente iz kontrolne grupe
Table 3. Screening results in patients with isolated hypertension compared to those from the control group

	Rezultat skrininga/Screening results				p
	Negativan/Negative		Pozitivan/Positive		
HTA	25	64,10%	14	35,90%	p=0,003<0,01
Kontrolna grupa/Control group	53	88,33%	7	11,67%	

U tabeli 4 prikazan je rezultat testiranja hipertenzivnih dijabetičara u odnosu na ispitanike iz kontrolne grupe. Od ukupnog broja pacijenata sa udruženom hipertenzijom i dijabetesom (40), 15 (37,5%) je bilo negativno, a 25 (62,5%) pozitivno na skrining testu. U kontrolnoj grupi od 60 ispitanika, sedam (11,67%) je imalo pozitivan skrining na albumin u urinu.

Primenom χ^2 testa dobijena p-vrednost je manja od 0,01, te se može reći da ima statistički značajne razlike u broju pozitivnih rezultata skrininga hipertenzivnih dijabetičara u odnosu na broj pozitivnih rezultata u kontrolnoj, zdravoj grupi.

Table 4 shows the results of the patients with both hypertension and diabetes compared to those from the control group. Out of the total number of patients with both hypertension and diabetes (40), 15 (37,5%) tested negative, and 25 (62,5%) had positive screening results. The control group of 60 participants had seven (11,67%) positive screening tests.

Using the χ^2 test, we got the p-value of less than 0,01. Thus, we found a statistically significant difference in the number of positive screening results between those with both hypertension and diabetes and the control, healthy group.

Tabela 4. Rezultat skrininga kod hipertenzivnih dijabetičara u odnosu na pacijente iz kontrolne grupe
Table 4. Screening results in patients with hypertension and diabetes compared to those of the control group

	Rezultat skrininga/Screening results				p
	Negativan/Negative		Pozitivan/Positive		
HTA+DM	15	37,5%	25	62,5%	p=0,00000009<0,01
Kontrolna grupa/Control group	53	88,33%	7	11,67%	

Od ukupnog broja pacijenata obolelih od hipertenzije i dijabetesa, kod kojih je izvršeno određivanje albumina u urinu, bilo je ukupno 52 muškarca i 27 žena. Rezultati istraživanja su pokazali da je skrining test bio pozitivan kod 28 (53,85%) muškaraca i 11 (40,74%) žena. U kontrolnoj grupi od ukupnog broja ispitanika (60) bilo je 35 muškaraca i 25 žena. Od sedam ispitanika sa pozitivnim rezultatom skrininga bilo je tri (8,58%) muškarca i četiri (16%) žene. Rezultati su prikazani u tabeli 5.

There were 52 men and 27 women, in total, in the groups of patients with only hypertension and hypertension and diabetes together. They were tested for albumin in the urine and the results showed that screening tests were positive in 28 (53,85%) men and 11 (40,74%) women. The control group, which had 60 participants, consisted of 35 men and 25 women. Out of seven participants with the positive screening results, there were three (8,58%) men and four (16%) women. The results are shown in table 5.

Primenom χ^2 testa dobijena p-vrednost je veća od 0,01, te se može reći da nema statistički značajne razlike u polnoj distribuciji mikroalbuminurije već da se može očekivati približno isti broj pozitivnih rezultata.

Using the χ^2 test, we got the p-value higher than 0,01. Thus, we found there was no statistical significance in the gender distribution of microalbuminuria, so a similar number of positive results can be expected.

Tabela 5. Polna distribucija vrednosti skrining testa

Table 5. Gender distribution of screening tests

Pol/Gender	Rezultati skrininga/Screening results				p
	Pozitivan/Positive		Negativan/Negative		
Muški/Male	28	53,85%	24	46,15%	p=0,269>0,01
Ženski/Female	11	40,74%	16	59,26%	

Primenom χ^2 testa na rezultate u tabeli 6 i poređenjem učestalosti pozitivnih i negativnih rezultata ispitivanih pacijenata i zdrave kontrolne grupe među muškarcima i ženama došlo se do podataka da kod žena ne postoji statistički značajna razlika pojave mikroalbuminurije između ove dve navedne grupe ($p=0,04>0,01$), dok je kod ispitivanih muškaraca utvrđena statistički značajna razlika ($p=0,000015<0,01$).

Using χ^2 test on the results from the table 6, and comparing prevalence of the positive and negative results of the examined patients and healthy control group, among males and females, we found that in females there was no statistically significant difference in microalbuminuria appearance between the two groups ($p=0,04>0,01$), while in males this difference was statistically significant ($p=0,000015<0,01$).

Tabela 6. Polna distribucija rezultata skrininga u odnosu na kontrolnu grupu

Table 6. Gender distribution of the screening results in relation to the control group

Rezultati skrininga/Screening results					
		Pozitivan/Positive		Negativan/Negative	
Ukupan broj ispitanika/ Total number of the participants	Muški pol/Male	28	53,85%	24	46,15%
	Ženski pol/Female	11	40,74%	16	59,26%
Kontrolna grupa/ Control group	Muški pol/Male	3	8,58%	32	91,42%
	Ženski pol/Female	4	16%	21	84%

Ukupno u eksponiranoj i kontrolnoj grupi je bilo 25 ispitanika mlađih od 50 godina i 14 ispitanika starijih od 50 godina. Među ispitanicima starijim od 50 godina, pozitivne rezultate na skriningu je imalo 38 (33,33%), a negativne 76 (66,66%) ispitanika. U grupi mlađih ispitanika od 50 godina, pozitivne rezultate je imalo osam (32%) i negativne rezultate je imalo 76 (66,66%) (Tabela 7).

There were 25 participants in both the exposed and the control group under the age of 50, and 14 older than 50. Among those over the age of 50, positive screening results were found in 38 (33,33%), and negative in 76 (66,66%) participants. In the group of younger participants, under 50, positive results had eight (32%) and negative 76 (66,66%) participants (Table 7).

Tabela 7. Starosna distribucija vrednosti skrining testa

Table 7. Age distribution of the screening results

Starosna dob/Age	Rezultati skrininga u ukupnom broju testiranih/Screening results of the total number of tested participants				p
	Pozitivan/Positive		Negativan/Negative		
Mlađi od 50 godina/Younger than 50	8	32%	17	68%	p=0,89>0,01
Stariji od 50 godina/Older than 50	38	33,33%	76	66,66%	

Hi-kvadrat test u ovom slučaju nije pokazao statistički značajnu razliku u broju mlađih i starijih pacijenata sa pozitivnim rezultatima skrininga.

U tabeli 8 prikazani su rezultati skrininga na mikroalbuminuriju u eksponiranoj grupi. Od ukupno 79 pacijenata obolelih od hipertenzije ili hipertenzije i dijabetesa bilo je ukupno pet mlađih od 50 godina i 74 starijih od 50.

The chi-square test didn't show a statistically significant difference in the number of younger and older participants with positive screening results, in this case.

Table 8 shows the results of microalbuminuria screening in the exposed groups. Out of 79 patients with hypertension or hypertension and diabetes, there were 5 younger than 50 and 74 older than 50.

Tabela 8. Starosna distribucija vrednosti skrining testa u eksponiranoj grupi

Table 8. Age distribution of the screening results in the exposed group

Starosna dob/Age	Rezultati skrininga u eksponiranoj grupi/Screening results in the exposed group				p
	Pozitivan/Positive		Negativan/Negative		
Mlađi od 50 godina/Younger than 50	2	40%	3	60%	p=0,62>0,01
Stariji od 50 godina/Older than 50	38	48,10%	36	51,90%	

Hi-kvadrat test u ovom slučaju nije pokazao statistički značajnu razliku u broju mlađih i starijih pacijenata sa pozitivnim rezultatima skrininga u eksponiranoj grupi.

The chi-quadrat test didn't show a statistically significant difference in the number of younger and older participants with positive screening results in the exposed groups.

Diskusija

Iako mikroalbuminurija predstavlja značajan marker za predviđanje potencijalnih po život opasnih kardiovaskularnih događaja i bubrežnih oštećenja¹¹, različite studije daju različite podatke o učestalosti ove pojave kako kod hipertoničara i dijabetičara tako i u opštoj populaciji. Evropske studije su pokazale prevalenciju mikroalbuminurije od 5% do 7% u opštoj populaciji⁸. Prevalencija mikroalbuminurije u pacijenata obolelih od dijabetesa iznosi 10–42% u zavisnosti od dužine trajanja bolesti, a 12–15% pacijenata već ima mikroalbuminuriju prilikom postavljanja dijagnoze dijabetesa. Mikroalbuminurija je prediktor ranije smrtnosti kod pacijenata sa dijabetesom^{6,7}. Rizik od prerane smrti je četiri puta veći kod dijabetičara kod kojih je utvrđeno postojanje mikroalbuminurije¹³. Mikroalbuminurija je u uskoj vezi sa povećanim

Discussion

Although microalbuminuria is a significant marker for the prediction of potentially life-threatening cardiovascular events and kidney damage¹¹, different studies show different data of its prevalence in patients with hypertension and diabetes, but also in the general population, as well. The European studies showed that the prevalence of microalbuminuria in the general population was from 5% to 7%⁸. The prevalence of microalbuminuria in patients suffering from diabetes was 10–42%, depending on the disease duration, and 12–15% in patients who had already had microalbuminuria at the time of diagnosis of diabetes. Microalbuminuria is a predictor of early death in patients with diabetes^{6,7}. The risk of early death is four times higher in diabetics with diagnosed microalbuminuria¹³. Microalbuminuria is strongly connected to

mortalitetom i kod pacijenata sa povišenim vrednostima krvnog pritiska bez obzira da li kod njih postoje i drugi faktori rizika ili pridružene bolesti. Prevalencija mikroalbuminurije u hipertenzivnoj populaciji u različitim studijama iznosi 4–46%¹⁴. Pretpostavlja se da je uzrok ovako velikog opsega vrednosti individualna razlika u pojedinaca, način merenja, kao i različito definisanje vrednosti mikroalbuminurije. Po drugoj multicentričnoj studiji, koja je obuhvatila ispitivanje mikroalbuminurije u 26 zemalja kod hipertenzivnih pacijenata, dobijene vrednosti se nalaze u opsegu od 53% do 71%¹⁵. U studiji koja je izvedena u Gerontološkom centru u Beogradu prevalencija mikroalbuminurije kod pacijenata koji su hipertenzivni dijabetičari iznosi 37%¹⁶. Godine 2009. je na teritoriji Beograda sproveden skrining na mikrolalbuminuriju kod hipertoničara, dijabetičara i zdravih osoba starijih od 60 godina i rezultati su pokazali da je prevalencija 17% kod hipertenzivnih pacijenata, 41% kod dijabetičara i 24% kod starijih od 60 godina. Dobijeni rezultati su donekle slični našim, ali se svakako mora imati u vidu različitost ispitivanih grupa¹⁷.

Najpribližnija našem istraživanju je RACE studija izvedena u Portugalu koja se bavila takođe skriningom pacijenata sa hipertenzijom i hipertenzijom i dijabetesom u primarnom zdravlju. Ispitivanje je takođe vršeno potapanjem test traka u prvi jutranji urin. Rezultati dobijeni u ovoj studiji pokazuju da je 42,5% hipertenzivnih pacijenata imalo pozitivan test, u grupi hipertenzivnih dijabetičara 57,6%, dok je u kontrolnoj grupi 20,6% ispitanika imalo pozitivan rezultat¹⁸.

U istraživanju koje je sprovedeno u ZZZZR Niš prevalencija pojave mikroalbuminurije u ispitivanom uzorku iznosi 33,09%. Od ukupnog broja ispitanika obolelih od hipertenzije i hipertenzije i dijabetesa, 40 (50,63%) je bilo sa negativnim rezultatom skrininga, a 39 (49,38%) sa pozitivnim. Od ukupnog broja pacijenata sa pozitivnim rezultatom skrininga, 23 (58,98%) je bilo sa vrednostima mikroalbuminurije 20 mg, 13 (33,33%) sa vrednostima 50–100 mg i 3 (7,65%) sa vrednostima višim od 100 mg. U kontrolnoj grupi od 60 ispitanika, sedam (11,67%) je imalo pozitivan skrining na albumin u urinu i to vrednost od 20 mg. Kod osoba koje ne boluju od hipertenzije i dijabetesa albumin se u urinu može naći u slučaju infekcije urotrakta, napornog vežbanja, kontaminacije urina vaginalnim ili menstrualnim sekretom. Prevalencija kod pacijenata sa povišenim vrednostima krvnog pritiska iznosi 35,9%. U našem istraživanju zastupljenost kod hipertenzivnih dijabetičara je 62,5%. U poređenju sa podacima iz literature može se reći da rezultati našeg istraživanja prate svetske i evropske trendove.

Rezultati nisu pokazali da postoji statistička značajnost u broju pozitivnih hipertenzivnih pacijenata bez dijabetesa i onih sa dijabetesom. Ovo se može tumačiti različitom starosnom strukturom ispitanika, različitim trajanjem bolesti, pa samim tim i potencijalnog oštećenja kao postojanje drugih faktora rizika što se u ovom istraživanju nije uzelo u obzir.

Dalji rezultati istraživanja pokazali su da postoji statistički značajna razlika u pojavi mikroalbuminurije kod hi-

increased mortality in patients with high blood pressure, no matter whether there are other risk factors or comorbidities. The prevalence of microalbuminuria in hypertensive patients, in different studies, varies from 4 to 46%¹⁴. It appears that the cause of this wide range of percentages is due to individual differences, variations in measurement, and different definitions of microalbuminuria. According to data from another multicenter study, which included microalbuminuria research in hypertensive patients across 26 countries, the numbers ranged from 53% to 71%¹⁵. In the study conducted in the Senior care center in Belgrade, the prevalence of microalbuminuria in patients with hypertension and diabetes was 37%¹⁶. The microalbuminuria screening was performed in Belgrade in 2009 in patients with hypertension, diabetes, and healthy persons over 60, and the results showed that the prevalence among hypertensive patients was 17%, in diabetics 41%, and 24% in healthy people over 60. These results are similar to ours, but the difference in examined groups must be taken into account¹⁷.

The closest research to ours was the RACE study, performed in Portugal, which also processed the screening of patients with hypertension and hypertension and diabetes in primary healthcare. The measuring was also performed by dipping test strips in the morning urine. The results from this study show that 42,5% of hypertensive patients had a positive test, and among those with hypertension and diabetes 57,6%, while the control group had 20,6% of the participants with positive test results¹⁸.

In the research conducted in the Institute for Occupational Health, Nis, the prevalence of microalbuminuria in the researched sample was 33,09%. Out of the total number of participants with hypertension, and hypertension and diabetes, 40 (50,63%) had negative screening tests, and 39 (49,38%) had positive tests. Out of the total number of patients with positive screening tests, 23 (58,98%) had albuminuria of 20 mg, 13 (33,33%) had 50–100 mg, and 3 (7,65%) had over 100 mg. In the control group, with 60 participants, seven (11,67%) had positive screening for albumins in the urine, and these values were up to 20 mg. In patients with hypertension and diabetes, albumin may appear in the urine in cases of urinary tract infections, heavy workouts, or contamination of urine with vaginal or menstrual secretion. The prevalence in patients with high blood pressure is 35,9%. In our research, the prevalence in patients with hypertension and diabetes is 62,5%. Compared to the literature data, our results align with worldly and European trends.

The results didn't show a statistical significance in the number of positive hypertensive patients, with or without diabetes. This may be understood as a difference in participants' age, different duration of the disease, and therefore potential damage, as well as other risk factors that were not taken into account.

Further research results showed there was a statistically significant difference in diagnosed microalbuminuria in

pertenzivnih pacijenata bez dijabetesa i onih sa dijabetesom u odnosu na kontrolnu grupu. Od ukupnog broja pacijenata sa izolovanom hipertenzijom (39), 25 (64,10%) nije imalo albumin u urinu, dok je kod 14 (35,90%) skrining test bio pozitivan.

Od ukupnog broja pacijenata sa udruženom hipertenzijom i dijabetesom (40), 15 (37,5%) je bilo negativno, a 25 (62,5%) pozitivno na skrining testu. U kontrolnoj grupi od 60 ispitanika, sedam (11,67%) je imalo pozitivan skrining na albumin u urinu. Dobijeni rezultati su očekivani i u skladu sa podacima iz literature¹⁸.

Istraživanje je dalje pokazalo da nema značajne razlike u polnoj distribuciji, ali da je pojava mikroalbuminurije kod pacijenata obolelih od hipertenzije i hipertenzije i dijabetesa u odnosu na one iz zdrave populacije kod muških ispitanika statistički značajna, dok kod žena ta značajnost ne postoji. U literaturi se može naći i podatak da je prevalencija među ženama veća i da se učestalost povećava sa godinama²⁰. Međutim rezultati drugih studija pokazali su veću učestalost u muškoj populaciji²¹. Bez obzira na rezultate vezane za polnu distribuciju, u većini slučajeva u literaturi se nalazi podatak da se učestalost povećava sa godinama. Imajući ove podatke u vidu, rezultati istraživanja u ZZZZR Niš mogu se tumačiti činjenicom da starosna struktura u ovom delu istraživanja nije uzeta u obzir, tj. da su ispitanici stariji od 40 godina i da je veličina uzorka takođe potencijalni razlog rezultata koji nisu u skladu sa onima iz literature.

U istraživanju koje je sprovedeno u ZZZZR Niš rezultati pokazuju da nema statistički značajne razlike između broja ispitanika sa pozitivnim testom u odnosu na starosnu strukturu ni u ukupnom broju testiranih, niti u eksponiranoj grupi. Ovaj rezultat nije u skladu sa rezultatima iz literature^{18, 19, 20, 21}. Za *cut off* vrednost godina ispitanika uzeta je vrednost 50. Kako je najveći broj ljudi koji se javlja izabranom lekaru u ambulantni mahom starije životne dobi, te je takva starosna struktura i samog uzorka, ovo se može smatrati razlogom neočekivanih rezultata testa.

Zaključak

Mikroalbuminurija se smatra pokazateljem generalizovane endotelne lezije najpre na nivou glomerula, a zatim i na celokupnoj vaskularnoj mreži. Oštećenje endotela i posledične reakcije smatraju se faktorima rizika za pojavu bolesti bubrega i mnogih kardiovaskularnih incidenata. Imajući u vidu ove podatke, mikroalbuminurija se može smatrati pokazateljem pojave kardiovaskularnih komplikacija u rizičnim grupama, te se izvođenje skrininga u cilju otkrivanja albumina u urinu može smatrati vrlo značajnom preventivnom metodom. Nacionalni vodiči preporučuju skrining na mikroalbuminuriju kod svih pacijenata sa hipertenzijom jednom godišnje i kod pacijenata obolelih od šećerne bolesti jednom godišnje nakon pet godina od postavljanja dijagnoze u cilju pravovremenog otkrivanja i upućivanja na dalje dijagnostičke metode.

hypertensive patients with or without diabetes compared to the control group. Out of the total number of patients with isolated hypertension (39), 25 (64,10%) didn't have albumin in the urine, while 14 (35,90%) had positive screening tests.

Out of the total number of patients with hypertension and diabetes (40), 15 (37,5%) were negative, and 25 (62,5%) positive during the screening. In the control group, consisting of 60 participants, seven (11,67%) had positive screening results of the presence of albumin in the urine. The results were expected and in line with those from the literature.¹⁸

The research further showed there was no significant difference in gender distribution, but the appearance of microalbuminuria in patients with hypertension, and hypertension and diabetes, compared to the healthy ones, showed there was statistical significance in male but not in female participants. Some data from the literature show that the prevalence among women was higher, and it increased with age²⁰. On the other hand, the results from some other studies showed a higher incidence in the male population²¹. Regardless of the results of gender distribution, the majority of the cases from the literature show that the incidence gets higher with age. In light of this information, the results of the research from the Institute for Occupational Health, Nis, may be explained by the fact that the age structure in this part of the research wasn't taken into account. The participants over the age of 40 and the sample size also influence results, so they are not aligned with those from the literature.

The research conducted at the Institute for Occupational Health in Niš found no statistically significant difference between the number of participants who tested positive and the age distribution—either within the total tested population or the exposed subgroup. This result is not in line with literature findings^{18, 19, 20, 21}. The *cut off* value for the participants' age was 50. Since the majority of people who visit their GPs are older, the structure of our sample is therefore the same. This could be the explanation for the unexpected results.

Conclusion

Microalbuminuria is considered an indicator of the generalized endothelial lesion, primarily in the glomeruli, and then in the entire vascular net. The endothelial damage and subsequent reactions are considered risk factors for kidney disease and many cardiovascular incidents. Considering these data, microalbuminuria may be considered an indicator of cardiovascular complications in the risk groups. Performing screening to discover albumin in the urine may be considered a very important preventive method. National guidelines recommend microalbuminuria screening in all patients with hypertension, once a year, and in patients with diabetes, also once a year, after five years of diabetes onset. This should enable timely diagnosis and referral to further diagnostic methods.

Reference/ Literatura

1. Ohlson M, et al. Charge selectivity of the glomerular filtration barrier in healthy and proteinuric rats. *J Clin Invest.* 2001;108(4):479–486. Guasch A, Deen WM, Myers BD. Charge selectivity of the glomerular filtration barrier in healthy and nephrotic humans. *J Clin Invest* 1993;92(5):2274–82.
2. Gekle M. Renal albumin handling: a look at the dark side of the filter. *Kidney Int* 2007; 71(6):479–81.
3. Glassock RJ. Prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes: millimeters or milligrams. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(12):3276–8.
4. Kaur M, Singh M. Microalbuminuria. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.* Prasad RM, Bali A, Tikaria R. Microalbuminuria. [Updated 2023 May 30]. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-*. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563255/>
5. Damsgaard EM, Frøland A, Jørgensen OD, Mogensen CE. Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *BMJ* 1990;300(6720):297–300.
6. Zhou X, Wang S, Liu B, Zhang Y. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular risk in hypertension and diabetes: A systematic review. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:873456. Nisam uspjela naći. *Molim da se zamijeni ref.*
7. Wu J, Li Y, Wang J, et al. Microalbuminuria and cardiovascular risk: A 5-year cohort study in patients with diabetes and hypertension. *BMC Nephrol.* 2021;22:86. doi:10.1186/s12882-021-02248-6. *Takode I ova.*
8. Cea Soriano L, Rodríguez LAG, Martín-Merino E, Johansson S. Screening for microalbuminuria in diabetic and hypertensive patients in real-world practice: a population-based cohort study. *BMJ Open.* 2021;11(4):e042187. *Takode I ova*
9. Szymańska A, Tomaszewski M, Wierzbicki Z. Albuminuria in patients with diabetes and hypertension – update on current recommendations. *J Clin Med.* 2021;10(11):2394. doi:10.3390/jcm10112394 *I ova*
10. Bakris GL. Clinical importance of microalbuminuria in diabetes and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2004;6(5):352–6.
11. Ärnlov J, Nowak C. Association between albuminuria, incident cardiovascular events, and mortality in persons without hypertension, diabetes, and cardiovascular disease. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29(1):e4–e6.
12. Karalliedde J, Viberti G. Microalbuminuria and cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2004;17(10):986–93.
13. Marshall SM. Blood pressure control, microalbuminuria and cardiovascular risk in Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999;16(5):358–72.
14. Verdecchia P, Reboldi GP. Hypertension and microalbuminuria: the new detrimental duo. *Blood Press* 2004;13(4):198–211.
15. Böhm M, Thoenes M, Danchin N, Reil JC, Volpe M. Overview of the i-SEARCH Global Study : Cardiovascular Risk Factors and Microalbuminuria in Hypertensive Individuals. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2008;15(4):217–24.
16. Vasović O, Zamaklar M, Lalić KS, Milošević DP, Žikić L, Popović L. Učestalost hipertenzije i mikroalbuminurije kod bolesnika sa dijabetes melitusom tip jedan i tip dva. *Srp Arh Celok Lek* 2005;133(5-6):229–32.
17. Djukanović L, Lezaić V, Dimković N, Peruničić Peković G, Bukvić D, Bajčetić S, et al. Early detection of chronic kidney disease: collaboration of Belgrade nephrologists and primary care physicians. *Nefrologia* 2012;32(1):59–66.
18. Marques da Silva P, Carvalho D, Nazaré J, Martins L, Aguiar C, Manso MC, et al. Prevalence of microalbuminuria in hypertensive patients with or without type 2 diabetes in a Portuguese primary care setting: The RACE (micRoAlbumin sCreening survEy) study. *Rev Port Cardiol* 2015;34(4):237–46.
19. Dragović T. Mikroalbuminurija u šećernoj bolesti - definicija, metode identifikacije i značaj ranog otkrivanja. *Vojnosanit Pregl* 2006;63(12):1027–32.
20. Prasad RM, Bali A, Tikaria R. Microalbuminuria. [Updated 2023 May 30]. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-* ista kao I četvrta ref.
21. Cirillo M, Senigalliesi L, Laurenzi M, Alfieri R, Stamler J, Stamler R, et al. Microalbuminuria in nondiabetic adults: relation of blood pressure, body mass index, plasma cholesterol levels, and smoking: The Gubbio Population Study. *Arch Intern Med* 1998;158(17):1933–9.

Primljen - Received - 06.04.2025.

Ispravljen - Corrected - 01.06.2025.

Prihvaćen - Accepted - 22.08.2025.