

## آیا نسبت پروتئین به کراتینین ادرار صبحگاهی می‌تواند پیشگویی کننده‌ی شدت بیماری عروق کرونر باشد؟ یک مطالعه‌ی آنژیوگرافیک

دکتر شیرین هنربخش\*، دکتر معصومه صادقی\*\*، دکتر حمید صانعی\*\*\*، دکتر کتایون

ربیعی\*\*\*\*

\* دستیار بیماری‌های قلب و عروق، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.  
 \*\* دانشیار بیماری‌های قلب و عروق، مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.  
 \*\*\* دانشیار بیماری‌های قلب و عروق، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.  
 \*\*\*\* دستیار پژوهشی، مرکز تحقیقات قلب و عروق، گروه پژوهشی کاوشگران کرانه سپهر (COX)، مؤسسه پورسینای حکیم اصفهان، اصفهان، ایران

تاریخ دریافت: ۸۷/۳/۴

تاریخ پذیرش: ۸۷/۵/۹

### چکیده

**مقدمه:** به نظر می‌رسد که آلبومینوری با شدت ضایعه‌ی عروق کرونر ارتباط دارد، لکن مطالعات اندکی در مورد میزان اثر این اختلال بر شدت ضایعه‌ی عروق کرونر انجام شده است. لذا مطالعه‌ی حاضر به بررسی ارتباط آلبومینوری با شدت درگیری عروق کرونر می‌پردازد.

**روش‌ها:** در مطالعه‌ی مقطعی، بیماران دچار دیابت غیر وابسته به انسولین که جهت انجام آنژیوگرافی تشخیصی یا درمانی به علت آنژین صدری بستری شده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. با استفاده از نمونه‌ی اولین ادرار صبحگاهی این بیماران، نسبت پروتئین به کراتینین Pr/Cr محاسبه شد. فیلم آنژیوگرافی استاندارد با روش seldinger بررسی گردید و بر اساس روش Extent نمره‌ی درگیری صفر تا ۲۱ ثبت شد.

**یافته‌ها:** در ۱۶۴ بیمار مورد بررسی ۸۰ نفر مرد و ۸۴ نفر زن بودند. میانگین سطح پروتئین و سطح کراتینین ادرار صبحگاهی به ترتیب  $30/99 \pm 22/17$  و  $0/04 \pm 0/07$  به دست آمد. نسبت پروتئین به کراتینین ادرار صبحگاهی برابر با  $56/401 \pm 94/760$  و نمره‌ی شدت بیماری عروق کرونر  $13/34 \pm 6/24$  محاسبه شد. نسبت پروتئین به کراتینین همبستگی معنی‌داری با شدت درگیری عروق کرونر نشان نداد ( $r = 0/022, P = 0/778$ ). در آزمون چند متغیره با در نظر گرفتن متغیرهای سن، جنس، قند خون ناشتا، مصرف کاپتوپریل، سابقه‌ی فشار خون و سابقه‌ی چربی خون، این نسبت با افزایش شدت بیماری عروق کرونر ارتباط داشت ( $P = 0/021$ ).

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد میزان آلبومینوری اندازه‌گیری شده بر اساس نسبت Pr/Cr نمونه‌ی ادرار صبحگاهی می‌تواند به عنوان یک عامل خطر مستقل به صورت فزاینده‌ای با شدت درگیری عروق کرونر همراهی داشته باشد و آن را پیشگویی کند.

**واژگان کلیدی:** شدت بیماری عروق کرونر، آلبومینوری، آنژیوگرافی.

تعداد صفحات: ۱۰

تعداد جدول‌ها: ۲

تعداد نمودارها: -

تعداد منابع: ۲۷

دکتر شیرین هنربخش، دستیار بیماری‌های قلب و عروق، دانشکده‌ی پزشکی گروه قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

آدرس نویسنده‌ مسئول:

E-mail: honarbakhshs@yahoo.com

## مقدمه

بیماری دیابت یکی از عوامل خطر مهم مرگ زودرس، ناتوانی و ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی است (۱). در عین حال بیماری‌های قلبی عروقی نیز علت اصلی مرگ و میر در بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۲ می‌باشند (۲-۳)، لذا کاهش احتمال ابتلاء به بیماری‌های قلبی عروقی در افراد دیابتی از اولویت‌های اصلی درمان این بیماران است.

میکروآلبومینوری از نشانه‌های زودرس بیماری عمومی میکروواسکولر است و با شدت بیماری کلیوی در بیماران دیابتی ارتباطی قوی دارد (۴). این اختلال با مقدار ترشح روزانه  $30-300 \text{ mg/dl}$  آلبومین در ادرار یا نسبت پروتئین به کراتینین (Pr/Cr) بین  $30-300 \text{ mg/g}$  در نمونه‌ی ادرار (spot urine sample) مشخص شده، ایجاد پروتئینوری و سیر پیش‌رونده‌ی نارسایی کلیه را پیشگویی می‌کند (۵-۷). میکروآلبومینوری به عنوان یک عامل پیشگویی کننده‌ی ابتلاء به بیماری‌های قلبی عروقی و نیز مرگ (all cause mortality) در بیماران مبتلا و یا غیر مبتلا به دیابت شناخته شده است (۳، ۷-۱۰). علاوه بر این ارتباط معنی‌داری بین میکروآلبومینوری و اغلب عوامل خطر رایج (traditional) و غیر رایج (nontraditional) ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی نشان داده شده است. محققین نشان داده‌اند که در بیماری دیابت نوع ۲ افزایش ترشح آلبومین، اختلال عملکرد اندوتلیال و التهاب مزمن در اندوتلیال به طور هم‌زمان و مستقل بر افزایش میزان خطر مرگ و میر اثر می‌گذارند (۱۱). مکانیسم اصلی ارتباط بین میکروآلبومینوری و بیماری‌های قلبی عروقی هنوز به خوبی شناخته نشده است. اما به نظر می‌رسد همین اختلال عملکرد

گسترده در اندوتلیال و آسیب‌های میکروواسکولر و نیز التهاب ناشی از آنها سبب ایجاد بیماری‌های قلبی عروقی به دنبال میکروآلبومینوری می‌شوند (۱۲-۱۳).

با توجه به شیوع بالای دیابت و فشار خون در جهان، شیوع میکروآلبومینوری نیز بالا می‌باشد. در مطالعه‌ای که در آسیا برای بررسی میزان شیوع آلبومینوری در بیماران مبتلا به دیابت و فشارخون انجام گرفت، حدود ۴۰ درصد افراد مورد مطالعه، مبتلا به میکروآلبومینوری و ۱۹ درصد مبتلا به ماکروآلبومینوری بودند (۱۴). در مطالعه‌ی دیگری که در ۳۳ کشور جهان انجام شد، شیوع میکروآلبومینوری ۳۹ درصد و ماکروآلبومینوری ۱۰ بود که شیوع به نسبت بالایی است (۱۵).

اکثر مطالعاتی که تا امروز در مورد آلبومینوری و بیماری قلبی عروقی انجام شده، در ارتباط با میزان بروز بیماری است و مطالعات کمی به ارتباط آلبومینوری با شدت درگیری عروق و ایجاد ضایعه در آنها پرداخته‌اند. با توجه به شیوع ۷/۷ درصدی دیابت در سن ۲۵-۶۵ سال (۲ میلیون نفر) در کشور ما (۱۶)، علاوه بر استفاده از نسبت Pr/Cr برای پیشگیری، بیماریابی و درمان آلبومینوری در ارتباط با نارسایی کلیه می‌توان از این نسبت برای پیشگویی شدت گرفتگی عروق کرونر نیز استفاده نمود. مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین شدت ضایعه در عروق کرونر و ارتباط آن با میزان آلبومینوری در بیماران دیابتی طراحی گردید.

## روش‌ها

در یک مطالعه‌ی مقطعی کلیه، بیماران مبتلا به دیابت غیر وابسته به انسولین که جهت انجام آنژیوگرافی

روش دستی جهت تعیین سطح پروتئین و روش JAFFE جهت تعیین کراتینین مورد آزمایش قرار گرفتند. در روش chem enzyme از معرف pyrogallol red استفاده شد، این معرف در شرایط اسیدی با پروتئین‌ها ایجاد کمپلکس رنگی می‌کند که در طول موج ۶۰۰ نانومتر قابل اندازه‌گیری است. در روش JAFFE کراتینین با بی‌کربنات قلیایی تشکیل یک کمپلکس رنگی می‌دهد که شدت رنگ ایجاد شده متناسب با مقدار کراتینین در نمونه می‌باشد. نمونه‌های خون با دستگاه RA-1000 بررسی شدند. اتوانالایزر RA-1000 دارای ۲ قسمت بود، یک قسمت رایانه‌ای برای ثبت، انتقال و دریافت اطلاعات که از این طریق اطلاعات داده و نتایج دریافت می‌گردید و یک قسمت، سیستمی برای ریختن سرم‌های بیمار و معرف‌ها همراه با بازوهای متحرکی برای انتقال نمونه و معرف‌ها به قسمت‌های مخصوص جهت انجام واکنش و تشکیل کمپلکس رنگی. پس از تشکیل این کمپلکس، قسمت رنگ‌سنج دستگاه، میزان جذب نوری را اندازه گرفته، به قسمت رایانه‌ای انتقال می‌داد و در نهایت جواب‌های آماده، تحویل گرفته می‌شد.

تمام بیماران در بیمارستان چمران با روش seldinger تحت آنژیوگرافی استاندارد قرار گرفتند (۱۸) و فیلم آنژیوگرافی توسط سه نفر از متخصصین قلب بررسی گردید و بر اساس روش Extent نمره‌ی درگیری صفر تا ۲۱ ثبت شد. نمره‌دهی در این روش به صورت زیر بود:

- ۱- تعداد عروق کرونر اصلی که در درگیری آترواسکلروز دارند (نمره‌ی ۰-۳).
- ۲- تعیین سگمانی از کرونر اصلی که در آن تنگی وجود دارد بر اساس سه سگمان Mid part, Proximal

تشخیصی یا درمانی به علت آنژین صدری، از مهر تا بهمن ماه سال ۱۳۸۶ در بیمارستان چمران اصفهان بستری شده بودند و دارای معیارهای ورود به مطالعه بودند مورد بررسی قرار گرفتند. معیارهای ورود به مطالعه شامل سن بین ۷۰-۴۰ سال، عدم وجود بیماری کلیوی مزمن همزمان و هرگونه بیماری کلیوی دارویی یا غیر دارویی دیگر ( $Cr > 1/5$ )، فقدان بیماری تبادار همزمان، فقدان فشار خون کنترل نشده، فقدان هرگونه سابقه‌ی عمل جراحی دریاچه‌ای، PTCA (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty)، CABG (Coronary Artery Bypass Graft) و عدم مصرف همزمان کورتیکواستروئیدها، NSAIDs (NonSteroeidal Anti Inflammatory Drugs)، ریفامپین، آمپی‌سیلین، پنی‌سیلین، سولفونامید، آموکسی‌سیلین، وارفارین، لیتیوم، پروبنسید، کربی‌مازول، پنی‌سیلامین، طلا، پارامتادیون، آلپورینول، هیدرالازین، سیپروفلوکساسین، ایتترفرون  $\alpha$  نوترکیب، آمفتامین IV، تریمتادیون، دیلتیازم، وراپامیل، آملودیپین، انالاپریل، لوزارتان و لیزینوپریل بود.

جهت به دست آوردن حداقل همبستگی برابر با ۰/۲۵ با احتمال خطای نوع اول ۰/۵ ( $\alpha$ ) و قدرت ۱۰٪ ( $\beta$ ) حداقل حجم نمونه‌ی مورد نیاز ۱۶۴ محاسبه گردید.

پس از اخذ اطلاعات دموگرافیک، سوابق بیماری و نوع درمان دیابت از بیماران دارای شرایط ورود به مطالعه ۱/۵ سی‌سی از اولین ادرار صبحگاهی نمونه‌گیری شد. به‌طور همزمان یک نمونه‌ی خون نیز جهت سنجش کراتینین و قند خون صبحگاهی (FBS) از بیماران گرفته شد. نمونه‌های ادرار حداکثر تا ۲ ساعت پس از خونگیری با کیت chem enzyme به

و Distal که در هر کرونر از صفر تا سه نمره داده می‌شد (نمره‌ی ۰-۹).

۳- تعیین میزان تنگی آترواسکلروتیک در سه گروه کمتر از ۵۰٪، ۵۰-۷۵٪ و بیش از ۷۵٪ که در هر کرونر از صفر تا سه نمره می‌گرفت (نمره‌ی ۰-۹).

در مجموع در هر بیمار حداقل نمره صفر و حداکثر ۲۱ بود (۱۹).

اطلاعات مطالعه وارد فرم‌های ورود اطلاعات گردید و با استفاده از نرم‌افزار EPI ورود داده‌ها انجام شد. داده‌های مطالعه با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۵ (version-15; SPSS Inc., Chicago, IL) تحلیل شدند. جهت بررسی همبستگی نسبت Pr/Cr ادرار صبحگاهی و نمره‌ی شدت بیماری عروق کرونر با توجه به توزیع غیر نرمال هر دو متغیر مورد بررسی ضریب همبستگی Spearman محاسبه شد. متغیر کمی نسبت Pr/Cr ادرار صبحگاهی علاوه بر این در سه گروه کمتر از ۳۰۰، بین ۳۰۰-۳۵۰۰ و بیشتر از ۳۵۰۰ نیز تقسیم بندی شد. در آنالیز دو متغیره به منظور مقایسه‌ی متغیرهای کمی سن، قند خون ناشتا و غیره بین دو گروه مصرف‌کننده کاپتوپریل و غیر مصرف‌کننده آن یا نسبت Pr/Cr کمتر و بیشتر از ۳۰۰ از آزمون t-test و علاوه بر آن در صورت توزیع نامناسب داده‌ها از آزمون غیر پارامتریک Mann-Whitney استفاده شد. جهت مقایسه‌ی متغیرهای کیفی مانند جنس و نسبت Pr/Cr کمتر و بیشتر از ۳۰۰ از آزمون chi-square استفاده شد. در آزمون چند متغیره (GLM General Linear Model)، از متغیر شدت بیماری عروق کرونر به عنوان متغیر وابسته و از جنس، سابقه‌ی ابتلا به فشار خون بالا، چربی خون بالا، مصرف سیگار (منظور سیگار کشیدن در حال حاضر

با هر تعداد در روز است) و مصرف کاپتوپریل به عنوان متغیرهای ثابت (Fixed Factor) و نیز از سطح قند خون ناشتا، سطح نسبت Pr/Cr ادرار و سن به عنوان هم نوسان (Covariate) استفاده شد و تأثیر متغیرهای مذکور در حضور هم بر شدت بیماری عروق کرونر مورد بررسی قرار گرفت. سطح معنی‌داری در کلیه‌ی تحلیل‌ها برابر با ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

تعداد افراد واجد شرایط در طول مدت نمونه‌گیری ۱۷۵ نفر بود که از تعداد ۱۶۴ (۹۳٪) نفر آنها امکان گرفتن نمونه‌ی ادرار صبحگاهی فراهم شد. متوسط سن ۱۶۴ شرکت‌کننده در مطالعه  $9/87 \pm 55/92$  سال بود که دامنه‌ی سنی بین ۷۹-۳۰ سال قرار داشت. تعداد زنان مورد مطالعه ۸۴ نفر (۵۱/۲٪) و مردان ۸۰ نفر (۴۸/۸٪) بود. مدت زمان سپری شده از تشخیص دیابت  $6/56 \pm 6/99$  سال و میانه‌ی آن ۵ سال بود. نوع درمان ضد دیابت در بیماران مورد بررسی در ۳۰ نفر (۱۹/۶٪) انسولین و در ۱۲۳ نفر (۸۰/۴٪) داروهای خوراکی بود. متوسط قند خون ناشتا (FBS) نمونه‌ی مورد بررسی  $70/93 \pm 179/76$  به دست آمد. فراوانی ابتلا به افزایش فشار خون در این بیماران ۸۳ نفر (۵۶/۶٪) و ابتلا به هایپرلیپیدمی ۱۰۴ نفر (۶۳/۸٪) و تعداد افراد سیگاری در نمونه‌ی مورد بررسی ۲۸ نفر (۱۷/۲٪) بود. میانگین سطح کراتینین خون این بیماران  $0/98 \pm 0/97$  محاسبه شد.

میانگین سطح پروتئین و سطح کراتینین ادرار صبحگاهی به ترتیب  $30/99 \pm 22/17$  و  $0/04 \pm 0/07$  با میانه‌ی ۱۲ و ۰/۰۶ به دست آمد. نسبت پروتئین به

ترتیب  $6/36 \pm 13/25$  و  $6/01 \pm 13/57$  به دست آمد که تفاوت مشاهده شده از نظر آماری معنی دار نبود ( $P = 0/765$ ). غیر معنی دار بودن تفاوت مشاهده شده بین دو گروه به وسیله‌ی آزمون غیر پارامتریک Mann-Whitney نیز تأیید گردید ( $P = 0/877$ ). در دو گروه مذکور سطح قند خون ناشتا به ترتیب  $68/42 \pm 173/51$  و  $75/19 \pm 194/42$  محاسبه شد که تفاوت آن نیز معنی دار نمی‌باشد؛ اگر چه به معنی داری تمایل دارد ( $P = 0/840$ ).

در نمونه‌ی مورد مطالعه ۶۴ نفر (۳۹٪) داروی کاپتوپریل مصرف می‌نمودند. میانگین دوز مصرفی برابر با  $27/5 \pm 50/5$  و میانگین آن ۵۰ بوده و بین حداقل ۱۲/۵ تا حداکثر ۱۵۰ میلی‌گرم قرار داشته است. مقادیر مشاهده شده در این دو گروه در جدول ۱ نشان داده شده است.

کراتینین ادرار نیز برابر با  $97/760 \pm 56/401$  mg/g با میانگین  $181/02$  محاسبه شد. در دو نفر (۱/۲٪) از شرکت‌کنندگان نسبت پروتئین به کراتینین بیشتر از  $300-3500$  mg/g در ۴۷ نفر (۲۸/۷٪) بین  $300-3000$  mg/g و در ۱۱۵ نفر (۷۰/۱٪) بین  $300-3000$  mg/g بود. با ادغام دو گروه اول افرادی که سطح پروتئین به کراتینین ادرار آنها بیش از  $300$  mg/g بوده است، برابر با ۴۹ نفر (۲۹/۹٪) محاسبه گردید. نمره‌ی شدت بیماری عروق کرونر  $6/24 \pm 13/34$  با میانگین ۱۴ به دست آمد.

ضریب همبستگی Spearman برای دو متغیر نسبت پروتئین به کراتینین ادرار و نمره‌ی شدت بیماری عروق کرونر برابر با  $0/22$  محاسبه شد که از نظر آماری معنی دار نبود ( $P = 0/778$ ). نمره‌ی شدت بیماری عروق کرونر در دو گروه با سطح Pr/Cr ادرار کمتر یا مساوی  $300$  mg/g و گروه بیشتر از آن به

جدول ۱. مقایسه‌ی نسبت Pr/Cr، شدت بیماری عروق کرونر و سایر متغیرهای مرتبط بین مصرف‌کنندگان کاپتوپریل و سایرین.

P value	عدم مصرف کاپتوپریل n = 100	مصرف کاپتوپریل n = 64	
0/110	$54/92 \pm 9/92$	$57/45 \pm 9/67$	سن (سال)
0/824	$6/90 \pm 6/63$	$7/14 \pm 6/49$	مدت ابتلا به دیابت (سال)
0/412	$176/11 \pm 66/86$	$185/46 \pm 77/06$	قند خون ناشتا (mg/dl)
† 0/047	$483/46 \pm 908/56$	$273/73 \pm 416/81$	نسبت Pr/Cr (mg/g)
0/032	۳۶ (۳۶٪)	۱۳ (۲۰/۳٪)	$300 < Pr/Cr$
§ 0/114	$12/73 \pm 6/53$	$14/31 \pm 5/67$	شدت بیماری قلبی

† مقدار P value حاصل از آزمون غیر پارامتریک Mann-Whitney برابر با  $0/050$  به دست آمد.

§ مقدار P value حاصل از آزمون غیر پارامتریک Mann-Whitney برابر با  $0/150$  محاسبه شد.

حاصل معنی دار گردید ( $P = 0/008$ ,  $f = 3/00$ ,  $df = 6$ ). وضعیت معنی داری متغیرهای موجود در این مدل و قدرت تأثیرگذاری آن‌ها (Parameter Estimate) در جدول ۲ نشان داده شده است. در صورت اضافه کردن

در آزمون چند متغیره‌ی (General Linear Model) یا GLM جهت بررسی ارتباط شدت بیماری عروق کرونر با سطح نسبت Pr/Cr ادرار در حضور جنس، مصرف کاپتوپریل، سطح قند خون ناشتا و سن، مدل

۳۰۰ و کمتر از آن به هیچ وجه معنی دار نگردید ( $df = 5, f = 1/97, P = 0/085$ ) از میان برهمکنش‌های (Interaction) دوگانه، تنها سابقه‌ی چربی خون و سابقه‌ی فشار خون معنی دار گردید ( $df = 1, f = 5/585, P = 0/020$ ).

مصرف سیگار، سابقه‌ی چربی خون و سابقه‌ی فشار خون تنها هاپرلیپیدی رابطةی معنی‌داری با شدت بیماری نشان می‌دهد. مدل به‌دست آمده از آزمون GLM با جایگزینی متغیر کمی نسبت Pr/Cr ادرار با متغیر کیفی دو حالت بر مبنای Pr/Cr ادرار بزرگتر از

جدول ۲. رابطةی شدت بیماری عروق کرونر با نسبت Pr/Cr در حضور سن، جنس، قند خون ناشتا و مصرف کاپتوپریل در GLM

B (95%CI)	f	P value	
۰/۱۲۲ (۰/۰۲۱-۰/۲۲۳)	۵/۷۳۰	۰/۰۱۸	سن
۰/۰۱۰ (-۰/۰۰۴-۰/۰۲۴)	۲/۰۸۴	۰/۱۵۱	قند خون ناشتا
۰/۰۰۱ (۰/۰۰۰-۰/۰۰۳)	۵/۴۳۶	۰/۰۲۱	نسبت Pr/Cr
-۱/۴۷۳ (-۱/۳۲۱-۱/۱۳۷۵)	۲/۶۴۱	۰/۸۲۱	جنس مذکر
۱۴/۰۶۱ (۱/۳۱۴-۲۶/۸۰۷)	۱/۷۶۵	۰/۰۳۱	مصرف کاپتوپریل
۸/۲۶۴ (-۴/۲۵۱-۲۰/۷۸۰)	۰/۰۶۴	۰/۷۸۵	سابقه‌ی فشار خون
۲۶/۶۹۶ (۴۳/۱۴۲-۱۰/۲۵۰)	۵/۹۰۸	۰/۰۱۶	سابقه‌ی چربی خون
-۵/۹۸۲ (-۲۰/۷۶۴-۸/۸۰۰)	۰/۱۶۶	۰/۴۲۵	مصرف سیگار

### نتیجه‌گیری

بیماریشان گذشته بود، حدود ۲۵ درصد بود و به‌طورکلی هر ۶/۵ سال ۲۶ درصد به شیوع میکروآلبومینوری در این بیماران افزوده می‌شد (۲۰). تاکنون مطالعات بسیاری نشان داده‌اند که میکروآلبومینوری موربیدی و مورتالیتی ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی و مرگ به هر علتی را افزایش می‌دهد. این ریسک حتی در صورت تطبیق عوامل خطر معمول (traditional) بیماری‌های قلبی عروقی به همین شکل باقی می‌ماند (۲۴-۲۱).

نکته‌ی قابل توجه این که میکروآلبومینوری با بروز ایسکمی میوکارد و بروز تغییرات ST-T ارتباط دارد. Berton و همکاران در مطالعه‌ای نشان دادند که میزان میکروآلبومینوری پس از بروز انفارکتوس میوکارد با اندازه‌ی میوکارد انفارکت شده و نیز میزان مورتالیتی داخل بیمارستانی مرتبط است. حتی با اندازه‌گیری میکروآلبومینوری یک هفته پس از بروز انفارکتوس

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ اگرچه در تحلیل دو متغیره تفاوت معنی‌داری بین میکروآلبومینوری بر اساس نسبت Pr/Cr ادرار صبحگاهی و شدت درگیری عروق کرونر دیده نمی‌شود، ولی این نسبت در مدل چند متغیره و در حضور بعضی دیگر از عوامل خطر ثابت شده‌ی بیماری‌های قلبی عروقی، ارتباط معنی‌دار مثبتی با شدت بیماری عروق کرونر دارد. این مسأله نشان می‌دهد که آلبومینوری بر اساس نسبت Pr/Cr ادرار، می‌تواند یک عامل پیشگویی‌کننده‌ی مستقل در شدت بیماری عروق کرونر باشد.

آلبومینوری از اختلالات شایع در بیماران دیابتی است. در مطالعه‌ای که Adler و همکاران بر روی شیوع میکروآلبومینوری در بیماران دیابتی نوع ۲ انجام دادند، شیوع این اختلال در بیمارانی که ده سال از

میوکارد می‌توان میزان مرگ و میر یک ساله راپیشگویی کرد (۲۵).

وجه تمایز این مطالعه با سایر مطالعات تعیین ارتباط بین میزان آلبومینوری بر اساس نسبت Pr/Cr ادرار و نیز شدت درگیری عروق کرونر به جای وجود آن است. مطالعاتی که تا کنون انجام شده است ارتباط آلبومینوری را با بروز بیماری قلبی عروقی و یا مورتالیتی و موربیدیتی آن نشان می‌دهد. در این مطالعه با استفاده از روش Extent میزان درگیری عروق کرونر به صورت کمی اندازه‌گیری شده است. علاوه بر این میزان آلبومینوری بر اساس نسبت آلبومین به کراتینین تعیین شده است که در روش‌های غربالگری آلبومینوری از حساسیت بالایی برخوردار می‌باشد (۲۶). اگر چه نسبت Pr/Cr ادرار از نظر حساسیت و ویژگی نسبت به اندازه‌گیری پروتئین در ادرار ۲۴ ساعته مختصری ضعیف‌تر می‌باشد ولی سهولت و در دسترس بودن آن باعث برتری این آزمون در عملکرد روزانه پزشکان است (۲۶-۲۷). بنابر نتایج به دست آمده از مطالعه‌ی حاضر، نسبت Pr/Cr ادرار به عنوان یک عامل پیشگویی‌کننده‌ی قابل توجه و مستقل می‌باشد. همان‌گونه که در نتایج دیده می‌شود، سن، سابقه‌ی ابتلا به هیپرلیپیدمی و مصرف کاپتوپریل نیز در مطالعه‌ی حاضر به عنوان عوامل پیشگویی‌کننده‌ی شدت درگیری عروق کرونر مشخص شده‌اند. اگر به ضرایب تأثیر سن و نسبت Pr/Cr ادرار بر شدت درگیری کرونرها و نیز محدوده‌ی تغییر آن‌ها توجه شود، می‌توان گفت که با وجود ضریب تأثیر بالای عوامل خطر تأیید شده بر روی شدت درگیری عروق کرونر، چون محدوده‌ی تغییرات نسبت Pr/Cr ادرار وسیع است (بین ۳۰-۳۰۰۰ واحد)، ضریب اثر

آلبومینوری همچنان قابل توجه می‌باشد. در واقع بر اساس داده‌های جدول ۲ هر ۱۰۰ واحد افزایش در میزان کمی نسبت Pr/Cr ادرار اثری معادل با یک سال افزایش سن در شدت درگیری عروق کرونر بیماران داشته است. به عبارت دیگر با بررسی نسبت Pr/Cr ادرار، می‌توان میزان شدت درگیری عروق کرونر را پیشگویی کرد.

یکی از راه‌هایی که در حال حاضر برای کنترل آلبومینوری در بیماران دیابتی و یا فشارخونی توصیه می‌شود، مصرف داروهای مهارکننده‌ی آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACEI) و یا داروهای بلوک‌کننده‌ی رسپتور آنژیوتانسین (ARB) است. با مصرف این داروها که از جمله‌ی آن‌ها می‌توان به کاپتوپریل اشاره کرد، می‌توان آلبومینوری و در نتیجه بیماری کلیوی و قلبی عروقی ناشی از آن را کنترل کرد (۱۸). همان‌گونه که در نتایج به دست آمده از این مطالعه نیز مشاهده می‌شود، میزان نسبت Pr/Cr ادرار در افرادی که کاپتوپریل مصرف می‌کنند به طور معنی‌داری کمتر از افرادی است که این دارو را مصرف نمی‌کنند، اما تفاوتی بین شدت درگیری کرونرها در مصرف‌کنندگان کاپتوپریل با سایرین دیده نمی‌شود. با این وجود ضریب تأثیر مصرف کاپتوپریل در جدول ۲ مثبت است که دلالت بر افزایش شدت بیماری عروق کرونر در مدل رگرسیون می‌کند؛ احتمال می‌رود این امر با توجه به نوع مقطعی مطالعه‌ی (توالی زمانی ناشناخته در تحلیل علیت) رابطه‌ی علی معکوس داشته باشد، بدین معنی که در بیماران با اختلالات عروقی بیشتر، کاپتوپریل تجویز شده است. در نهایت بر اساس نتایج این مطالعه می‌توان گفت که آلبومینوری از

شدت بیماری قلبی عروقی در بیماران دیابتی و حتی فشارخونی توجه کرد.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از مرکز تحقیقات قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان سپاسگزاری می‌شود.

عوامل مؤثر در شدت درگیری عروق کرونر است و می‌توان آن را به عنوان یک عامل خطر مستقل در نظر گرفت، لذا کنترل و اصلاح آن از اولویت‌های درمانی بیماران دیابتی است. برای کنترل آن می‌توان از داروهای ACEI و یا ARB استفاده کرد. علاوه بر این با توجه به این ارتباط می‌توان به نسبت Pr/Cr ادرار به عنوان یک تست غربالگری برای بررسی

### References

- Lotufo PA, Gaziano JM, Chae CU, Ajani UA, Moreno-John G, Buring JE, et al. Diabetes and all-cause and coronary heart disease mortality among US male physicians. *Arch Intern Med* 2001; 161(2): 242-7.
- Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Speizer FE, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2001; 161(14): 1717-23.
- Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984; 310(6): 356-60.
- Juhan-Vague I, Thompson SG, Jespersen J. Involvement of the hemostatic system in the insulin resistance syndrome. A study of 1500 patients with angina pectoris. The ECAT Angina Pectoris Study Group. *Arterioscler Thromb* 1993; 13(12): 1865-73.
- Parving HH. Microalbuminuria in essential hypertension and diabetes mellitus. *J Hypertens Suppl* 1996; 14(2): S89-S93.
- 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(13): 1413-8.
- Jarrett RJ, Viberti GC, Argyropoulos A, Hill RD, Mahmud U, Murrells TJ. Microalbuminuria predicts mortality in non-insulin-dependent diabetics. *Diabet Med* 1984; 1(1): 17-9.
- Mattock MB, Barnes DJ, Viberti G, Keen H, Burt D, Hughes JM, et al. Microalbuminuria and coronary heart disease in NIDDM: an incidence study. *Diabetes* 1998; 47(11): 1786-92.
- Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. Islington Diabetes Survey. *Lancet* 1988; 2(8610): 530-3.
- Yuyun MF, Khaw KT, Luben R, Welch A, Bingham S, Day NE, et al. A prospective study of microalbuminuria and incident coronary heart disease and its prognostic significance in a British population: the EPIC-Norfolk study. *Am J Epidemiol* 2004; 159(3): 284-93.
- Stehouwer CD, Gall MA, Twisk JW, Knudsen E, Emeis JJ, Parving HH. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated, and independently associated with risk of death. *Diabetes* 2002; 51(4): 1157-65.
- Stehouwer CD, Nauta JJ, Zeldenrust GC, Hackeng WH, Donker AJ, den Ottolander GJ. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1992; 340(8815): 319-23.
- Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Inflammation and microalbuminuria in nondiabetic and type 2 diabetic subjects: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Kidney Int* 2000; 58(4): 1703-10.
- Wu AY, Kong NC, de Leon FA, Pan CY, Tai TY, Yeung VT, et al. An alarmingly high prevalence of diabetic nephropathy in Asian type 2 diabetic patients: the MicroAlbuminuria Prevalence (MAP) Study. *Diabetologia* 2005; 48(1): 17-26.
- Parving HH, Lewis JB, Ravid M, Remuzzi G, Hunsicker LG. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. *Kidney Int* 2006; 69(11): 2057-63.
- Esteghamati A, Gouya MM, Abbasi M, Delavari A, Alikhani S, Alaedini F, et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in the adult population of Iran: National Survey of Risk Factors for Non-Communicable Diseases of Iran. *Diabetes Care* 2008; 31(1): 96-8.



17. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003; 63(1): 225-32.
18. Higgs ZC, Macafee DA, Braithwaite BD, Maxwell-Armstrong CA. The Seldinger technique: 50 years on. *Lancet*. 2005; 366(9494): 1407-9.
19. Moise A, Clement B, Saltiel J. Clinical and angiographic correlates and prognostic significance of the coronary extent score. *Am J Cardiol*. 1988 1; 61(15): 1255-9.
20. Marshall SM. Blood pressure control, microalbuminuria and cardiovascular risk in Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16(5): 358-72.
21. 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(13): 1413-8.
22. Pontremoli R, Leoncini G, Ravera M, Viazzi F, Vettoretti S, Ratto E, et al. Microalbuminuria, cardiovascular, and renal risk in primary hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 Suppl 3: S169-S172.
23. Basi S, Lewis JB. Microalbuminuria as a target to improve cardiovascular and renal outcomes. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(6): 927-46.
24. Berton G, Cordiano R, Mbaso S, De TR, Mormino P, Palatini P. Prognostic significance of hypertension and albuminuria for early mortality after acute myocardial infarction. *J Hypertens* 1998; 16(4): 525-30.
25. Derhaschnig U, Kittler H, Woisetschlager C, Bur A, Herkner H, Hirschl MM. Microalbumin measurement alone or calculation of the albumin/creatinine ratio for the screening of hypertension patients? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(1): 81-5.
26. Karalliedde J, Viberti G. Microalbuminuria and cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2004; 17(10): 986-93.
27. Jacobsen P, Andersen S, Jensen BR, Parving HH. Additive effect of ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade in type I diabetic patients with diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(4): 992-9.

Archive of SID

Received: 24.5.2008

Accepted: 29.7.2008

**Can Urine Protein to Creatinin Ratio Predict the Severity of Coronary Artery Disease?**Shirin Honarbakhsh MD<sup>\*</sup>, Masoumeh Sadeghi MD<sup>\*\*</sup>,  
Hamid Sanei MD<sup>\*\*\*</sup>, Katayoun Rabiei MD<sup>\*\*\*\*</sup><sup>\*</sup>Resident of Cardiology, Department of Cardiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.<sup>\*\*</sup>Associate Professor of cardiology, Isfahan Cardiovascular Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran<sup>\*\*\*</sup>Associate Professor of cardiology, Department of Cardiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.<sup>\*\*\*\*</sup>Researcher, Isfahan Cardiovascular Research Center, Cox Research Group, Poursina Hakim Research Institution, Isfahan, Iran.**Background:****Abstract**

Albuminuria is one of the abnormalities which occur in diabetics. Different studies have shown its relationship with cardiovascular diseases but few studies have been performed to show the relationship between albuminuria level and coronary artery disease (CAD) severity. This study was designed to asses the relationship between albuminuria and coronary artery disease severity.

**Methods:**

In this cross-sectional study, the 164 Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus patients with angina pectoris who hospitalized for diagnostic or therapeutic angiography in Isfahan Chamran hospital were included. Urine Pr/Cr ratio has been calculated in all patients, using the first sample of morning urine. The standard angiography video has been assessed by three cardiologists through Seldinger method. CAD score has been given from 0 to 21 based on Extent method. The relationship between CAD severity and urine Pr/Cr ratio has been assessed with bivariate correlation methods and multivariate analysis.

**Findings:**

In 164 patients (males = 80 & females = 84) morning urine protein mean was  $22.77 \pm 30.99$  and morning urine creatinin mean was  $0.07 \pm 0.04$ . Urine Pr/Cr ratio was  $760.94 \pm 401.56$  mg/g and its median was 181.02. The CAD score was equal to  $13.34 \pm 6.24$ . There was no correlation between urine Pr/Cr ratio and CAD severity ( $P = 0.778$ ,  $r = 0.022$ ). In multivariate analysis, increased urine Pr/Cr ratio led to increased CAD severity by control of the age, FBS, gender, Captopril use, history of HTN and hyperlipidemia variables ( $P = 0.021$ ).

**Conclusion:**

The amount of albuminuria which measured based on morning urine sample Pr/Cr ratio may be an independent risk factor for severity of CAD and can predict it. These findings signify the importance of albuminuria diagnosis and treatment.

**Key words:****Severity, Coronary artery disease, Albuminuria, Angiography.****Page count:**

10

**Tables:**

2

**Figures:**

-

**References:**

27

**Address of Correspondence:**

Shirin Honarbakhsh, Resident of Cardiology, Department of Cardiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

E-mail: honarbakhshs@yahoo.com