مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
سال ۵۵، شماره ۱
بهار ۹۱ ، صفحه ۲۸-۳۲

www.mums.ac.ir
Medical Journal of Mashhad
University of Medical Sciences
Vol. 55, No. 1, P: 28-32
Spring 2012

مقاله اصلی

مقایسه ارزیابی میزان پروتئینوری در نمونه ۸ و ۲۴ ساعته ادرار در بیماران نفروپاتی دیابتی

تاریخ دریافت: ۹۰/۶/۲۵- تاریخ پذیرش: ۹۰/۱۱/۱۴

[۱]فاطمه ناظمیان
[۲]مسیح نقیبی
[۳]سارا موحد
[۴]وحید مظفری
[۵]عباسعلی زراعتی *

۱- دانشیار نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۲- استاد نفرولوژی دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۴،۳- پزشک عمومی، مشهد، ایران
۵- استادیار نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

*مشهد- بیمارستان امام رضا (ع)، دپارتمان داخلی، بخش نفرولوژی، مشهد، ایران
تلفن: ۹۱۵۵۰۳۷۱۲۴-۹۸+
email: zeraatia@mums.ac.ir

خلاصه

مقدمه

نفروپاتی دیابتی مهمترین بیماری ایجادکننده نارسایی کلیه می باشد. افزایش دفع پروتئین ادرار متغیرمهمی جهت پیش بینی پیشرفت نفروپاتی دیابتی محسوب می شود. استاندارد طلایی برای اندازه گیری پروتئین، جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته می باشد. درچندین مطالعه ، اندازه گیری سطح پروتئین ادرار در مقطعی از زمان ۲۴ ساعته جهت جایگزینی صورت گرفته است. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط بین مقدار کمی پروتئین ادرار ۸ با ۲۴ ساعته در بیماران با نفروپاتی دیابتی می باشد.

روش کار

تحقیق حاضر مطالعه ای توصیفی تحلیلی است که از آذر ماه ۱۳۸۴- دی ماه ۱۳۸۵ در مرکز دیابت مشهد بر ۵۰ بیمار نفروپاتی دیابتی در مرحله قبل ازESRD انجام شد. ادرار بیماران در مقاطع زمانی ۸ و۲۴ ساعته جمع آوری وسطوح کراتینین و پروتئین آنها اندازه گیری شد .علاوه برآن کراتینین سرم همزمان اندازه گیری وکلیرنس کراتینین محاسبه گردید. ازآزمون همبستگی پیرسون جهت تحلیل آماری استفاده شد.

نتایج

میانگین سنی ۱۴±۵۳ سال و میانگین مدت ابتلا به دیابت ۴±۱۳ سال بود. میانگین پروتئین ادرار ۸ ساعته روزانه، شبانه و ۲۴ ساعته به ترتیب۴۲±۲۴/۲۰، ۴۳±۳۳/۳۵، ۸۴±۷۱/۲۶ میلی گرم بود. بین پروتئین ادرار ۸ ساعته با ۲۴ ساعته ارتباط کاملاً معنی دار و مستقیم وجود داشت (r=۰/۸). یک ارتباط معنی دار بین پروتئین ادرار ۸ ساعته شبانه و روزانه نیزبه تفکیک با پروتئین ادرار۲۴ ساعته مشاهده شد.

نتیجه‌گیری

بین پروتئین ادرار ۸ ساعته با ۲۴ ساعته ارتباط معنی دار و مستقیم وجود داشت و اندازه گیری پروتئین ادرار ۸ ساعته در بیماران سرپایی با نفروپاتی دیابتی می تواند جهت افزایش همکاری آنها مفید باشد.

کلمات کلیدی: پروتئین، ادرار۸ ساعته، ادرار۲۴ ساعته، نفروپاتی دیابتی، بیماری کلیوی مرحله انتهایی

Archive of SID
www.SID.ir

مقدمه

نفروپاتی دیابتی شایع ترین علت نارسایی کلیه به شمار می رود که منجربه نارسایی کلیه می گردد. در حال حاضر امکان پیش بینی پیشرفت نفروپاتی دیابتی، در ابتدای سیر بیماری وجود دارد و در این رابطه افزایش دفع پروتئین ادرار مهمترین متغیر محسوب می گردد (۱). روش های متعددی برای اندازه گیری پروتئین ادرار وجود دارد. روش انتخابی بسته به حساسیت آن، دقت، هزینه، نیاز به کمی سازی و سهولت استفاده از آن دارد. ادرار اغلب با استفاده از روش تست نواری[1] غربال می شود. این روش اغلب به پروتئین های با بار منفی مانند آلبومین، حساس و به پروتئین های با بار مثبت مانند زنجیره های سبک، غیرحساس می باشد. استاندارد طلایی برای اندازه گیری پروتئین عبارت از جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته می باشد (۲). بسیاری از محققین قبلاً روشهای سریعتری را برای تشخیص پروتئینوری[2] ارائه کرده اند که از آن جمله می‌توان به نسبت پروتئین به کراتینین[3] ادرار و تست نواری در یک نمونه اتفاقی ادرار اشاره کرد، لیکن این روش‌ها به اندازه پروتئین ادرار ۲۴ ساعته به درستی ارتباط با شدت بیماری را نشان نمی‌دهند (۴،۳). با این وجود، این یک روش پر زحمت و وقت گیر می باشد که در مواردی نیز به علت خطاهای جمع آوری ناکافی توسط بیمار به خاطر زمان بندی نامناسب، این آزمون قابل تفسیر نمی باشد و نیاز به تکرار آن خواهد بود.

در این مطالعه هدف، بررسی ارتباط بین مقدارکمی پروتئین ادرار ۸ ساعته با ۲۴ ساعته در بیماران با نفروپاتی دیابتی بستری و سرپایی است. در صورت وجود یک ارتباط مثبت بین این دو روش، با توجه به سهولت انجام و زمان کمتر از این روش می توان در بررسی مقدار دفع پروتئین در بیماران استفاده کرد. مطالعات انجام شده تنها در بیماران با فشارخون حاملگی و بستری انجام شده است وهمچنین هیچ مطالعه ای در مورد ارتباط بین مقدار پروتئین ادرار ۸ ساعته با ۲۴ ساعته در سایر بیماران و همچنین بیماران سرپایی انجام نشده است.

روش کار

تحقیق حاضر مطالعه ای توصیفی تحلیلی است که با هدف تعیین ارتباط بین سطح کمی پروتئین ادرار ۸ و ۲۴ ساعته در بیماران با نفروپاتی دیابتی مراجعه کننده به مرکز دیابت مشهد از آذر ماه ۱۳۸۴ تا دی ماه ۱۳۸۵ انجام شده است. در این مطالعه شرایط ورود، سن بالاتر از ۱۵ سال، سابقه دیابت غیر وابسته به انسولین بیشتر از ۱۰ سال و دیابت وابسته به انسولین بیش از ۵ سال، وجود رتینوپاتی دیابتی، وجود آزمایش کامل ادرار غیر فعال و شرایط خروج از مطالعه، وجود آزمایش کامل ادرار فعال (هماتوری و وجود کست گلبول قرمز)، وجود ESRD (کلیرنس کراتینین کمتر از ۱۵میلی لیتر در دقیقه)، عدم انجام صحیح جمع آوری ادرار، وجود پروتئین ادرار کمتر از ۳۰ میلیگرم در ۲۴ ساعت بوده است. پس ازکسب رضایت، بیماران بر یک استراحت نسبی قرار گرفتند، سپس ادرار در دو ظرف جداگانه به صورت زیر جمع آوری گردید:

در اولین ظرف، ادرار ۸ ساعته جمع آوری و در ظرف دوم ادرار ۱۶ ساعت باقیمانده جمع آوری می شد. کل زمان جمع آوری ادرار ۲۴ می باشد اما در تعدادی از بیماران ادرار ۸ ساعته در مقطع روزانه (۸ بامداد تا ۴ عصر) و در تعدادی از بیماران در مقطع شبانه (۱۲ شب تا ۸ بامداد) جمع آوری می شد که انتخاب بیماران به طور اتفاقی صورت می گرفت. برای بیماران نحوه انجام آزمون به طور کامل توضیح و آموزش داده شده و بر هر کدام از ظرف ها نام بیمار، شماره ظرف و زمان جمع آوری یادداشت شده ظروف توسط خود بیماران در منزل پر شده و به آزمایشگاه فرستاده می شد. حجم هریک از ظروف جداگانه اندازه گیری و ثبت و حجم کل ادرار ۲۴ ساعته از مجموع حجم دو ظرف محاسبه می گردید.

در آزمایشگاه ادرار جمع آوری شده به خوبی تکان داده می شود تا از همگن بودن آن بخوبی اطمینان حاصل گردد. ابتدا ۶ میلی لیتر از ادرار ۸ ساعته برداشت و سپس ادرار ۸ ساعته با ۱۶ ساعت بعد مخلوط شده وخوب تکان داده می شود و۶ میلی لیتر از آن برداشت می گردد. اندازه گیری پروتئین در دو نمونه با روش Fujita انجام شده است. مقدار پروتئین توتال ادراری

[1] - Dipstick
[2] - Proteinuria
[3] - Creatinine

Archive of SID
www.SID.ir

(میلی گرم در روز) با حاصل ضرب حجم توتال ادرار (دسی لیتر) در غلظت پروتئین نمونه (میلی گرم در دسی لیتر) تعیین می شود. طبق تعریف، شدت پروتئینوری بر اساس پروتئین ادرار ۲۴ ساعته به سه دسته تقسیم شدند: خفیف: کمتر از ۳۰۰ میلی گرم در ۲۴ ساعت، متوسط: بین ۳۰۰ تا ۳۰۰۰ میلی گرم در ۲۴ ساعت، شدید: بیشتر از ۳۰۰۰ میلی گرم در ۲۴ ساعت. کراتینین ادرار نیز با استفاده ازreaction Jaffe اندازه گیری گردید. کراتینین سرم نیز به روش همزمان سنجیده و کلیرنس کراتینین به روش ذیل محاسبه شد: (دقیقه) زمان (mg/dl) کراتینین سرم / (mg/dl) کراتینین ادرار= کلیرنس کراتینین. از مقدار کراتینین ادرار ۲۴ ساعته برای اطمینان از جمع آوری مناسب ادرار استفاده گردید که در آقایان این مقدار برابر با ۲۰ تا ۲۴ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم وزن و در خانم ها برابر با ۱۵ تا ۲۰ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم وزن می باشد. مشاهدات پس از جمع‌آوری توسط روشهای آمار توصیفی شامل جداول فراوانی، جداول توافقی، نمودارها و شاخصهای آماری توصیف گردید.

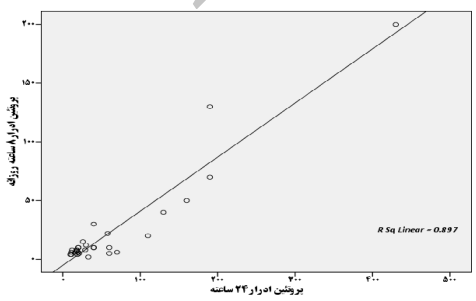
اطلاعات توسط روشهای آمار استنباطی مانند آزمون معنی داری ضریب همبستگی خطی پیرسون مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته و کلیهٔ مراحل برآورد حجم نمونه و توان، توصیف و تجزیه و تحلیل اطلاعات به کمک نرم افزارهای آماری PASS و SPSS صورت گرفت.

نتایج

میانگین سنی ۱۴±۵۳ سال بود. میانگین مدت ابتلا به دیابت ۴±۱۳ سال بود. تنها ۱۰٪ موارد، سابقه خانوادگی مثبت دیابت داشتند. میانگین کراتینین سرم و ادرار (۲۴ساعته) به ترتیب ۰/۷۸±۰/۲ و ۴۳۴±۱۰۲۸ میلیگرم در دسی لیتر بود. میانگین حجم ادرار ۸ و ۲۴ ساعته به ترتیب ۴۷۱±۷۱۹ و ۹۴۸±۱۸۷۰ میلی لیتر بود. میانگین کلیرنس کراتینین ۴۵±۸۷ بود. از ۳۰ بیمار پروتئین ادرار ۸ ساعته به طور روزانه و از ۲۰ بیمار پروتئین ۸ ساعته ادراری به طورشبانه اندازه گیری شد. درگروه روزانه به ترتیب ۷ نفرمرد و۲۳ نفرزن و درگروه روزانه ۷ نفرمرد و۱۴ نفر زن بودند. به تفکیک جنس بین دوگروه به لحاظ آماری تفاوت معنی داری مشاهده نشد (p=۰/۳۲). میانگین سن درگروه روزانه و شبانه به ترتیب ۱۴/۳۰ ± ۵۳/۶۶ و۱۵/۳۷± ۵۱/۵۷ بود که تفاوت معنی داری بین دوگروه به لحاظ آماری مشاهده نشد (p=۰/۶۲). میانگین مدت ابتلای به دیابت درگروه روزانه و شبانه به ترتیب ۴/۴۰±۱۳/۴ و۴/۳۰±۱۳/۲۵ بود که تفاوت معنی داری بین دوگروه به لحاظ آماری مشاهده نشد (p=۰/۷۸). به ترتیب میانگین و انحراف معیار پروتئین ادرار ۸ساعته روزانه و میانگین پروتئین ادرار ۸ ساعته شبانه و میانگین پروتئین ادرار ۲۴ساعته در جدول۱آورده شده است. میانگین مدت ابتلا به دیابت ۴±۱۳ سال بودکه در زنان میانگین مدت بیماری، به طور معنی داری بیشتر از مردان بود (p=۰/۰۰۶). همچنین میانگین پروتئین ۸ساعته ادراری، به طور معنی داری بیشتر از مردان بود (p=۰/۰۳). در گروه انتخاب شده برای تست پروتئین ۸ ساعته ادراری شبانه، میانگین کراتینین سرم و ادرار به طور کاملاً معنی داری بیشتر از روزانه بود (p=۰/۰۰). بین پروتئین ادرار ۸ساعته روزانه و ۲۴ ساعته ارتباط کاملاً معنی دار و مستقیم وجود داشت (p=۰/۰۰۰ و r=۰/۷) (نمودار۱). بین پروتئین ادرار ۸ ساعته شبانه و ۲۴ ساعته ارتباط کاملاً معنی دار و مستقیم وجود داشت (p=۰/۰۰۰ و r=۰/۹) (نمودار۲). در مجموع نیز بین پروتئین ادرار ۸ ساعته (روزانه و شبانه) با ۲۴ ساعته ارتباط کاملاً معنی دار و مستقیم وجود داشت (p=۰/۰۰۰ و r=۰/۸) (نمودار۳).

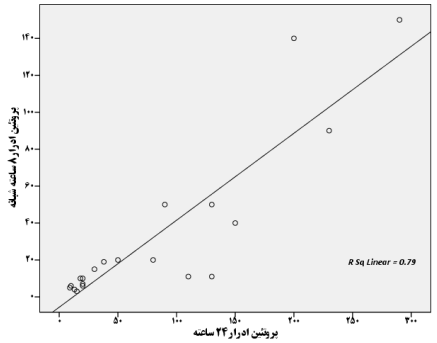
جدول۱- جدول توزیع پروتئین ادرار در افراد تحت مطالعه

شاخص‌های آماری	پروتئین ادرار ۲۴ ساعته (mg)	پروتئین ادرار ۸ ساعته شبانه (mg)	پروتئین ادرار ۸ ساعته روزانه (mg)
میانگین	۷۱/۲۶	۳۳/۳۵	۲۴/۲۰
انحراف معیار	۸۴	۴۳	۴۲
کوچکترین	۹	۳	۲
بزرگترین	۴۳۰	۱۵۰	۲۰۰

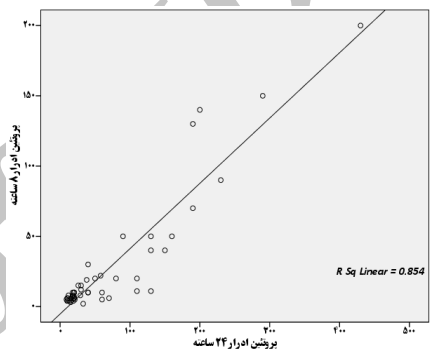


نمودار۱- پراکنش نقطه ای ارتباط موجود بین پروتئین ادرار ۸ ساعته روزانه و ۲۴ ساعته (pv<۰/۰۰۱ و r=۰/۷)

Archive of SID
www.SID.ir



نمودار۲- پراکنش نقطه ای ارتباط موجود بین پروتئین ادرار ۸ ساعته شبانه و ۲۴ ساعته(pv<۰/۰۰۱ و r=۰/۹)



نمودار۳- پراکنش نقطه ای ارتباط موجود بین پروتئین ادرار ۸ و ۲۴ ساعته(p=۰/۰۰۱ و r=۰/۸).

بحث

همسان با مطالعات انجام شده در سایر نقاط دنیا و در خود ایران (البته اکثراً بر پروتئینوری دوران حاملگی صورت گرفته اند)، که بیان کرده اند تست نواری روش مناسبی برای آشکار ساختن پروتئینوری نمی باشد (۴). در مطالعه حاضر نیز این روش از حساسیت بالایی برخوردار نبود و در اکثر موارد قادر به کشف پروتئینوری نبوده است. اما ارتباط بین یک مقطع زمانی جمع آوری ادرار (کمتر از ۲۴ ساعت) با پروتئین ادرار ۲۴ ساعته که در مطالعات مشابه صورت گرفته (سال ۲۰۰۳ دکتر ونکیستوفن[1] و همکارانش نشان دادند در بیماران با فشارخون حاملگی، پروتئین تام ادرار ۴ ساعته ارتباط مثبتی با نمونه ۲۴ ساعته ادرار دارد (۵). در سال ۲۰۰۱ دکتر میلر[2] و همکارانش میزان پروتئین تام ادرار ۸ و۱۲ ساعته را در بیماران با پره اکلامپسی اندازه گیری کردند و نشان دادند که این مقادیر با میزان پروتئین ادرار ۲۴ ساعته ارتباط مثبتی دارد (۴). در سال ۲۰۰۳ توسط آقای سومانتان[3] و همکارانش یک مقایسه بین پروتئین ادرار ۲ ساعته و ۲۴ ساعته در بیماران با فشارخون حاملگی انجام شد که ارتباط مثبت معنی داری بین دو گروه وجود داشت (۴). در سال ۱۳۸۴در مطالعه ای که توسط خانم دکتر خادم در بیماران بستری در بیمارستان امام رضا (ع) و قائم (ع) با فشارخون حاملگی انجام شد، سطح پروتئین ادرار ۲ ساعته و۶ ساعته و۱۲ ساعته روزانه و۱۲ ساعته شبانه و نمونه ادرار اتفاقی با ۲۴ ساعته مورد مقایسه قرار گرفت که تنها ارتباط معنی داری بین سطح پروتئین ادرار ۱۲ ساعته روزانه و شبانه به ۲۴ ساعته یافت شد (۷). در مطالعه دیگری نیز، ۷۶ بیمار با فشارخون حاملگی به سه گروه بدون پروتئینوری (منفی) ۱۸، خفیف ۵۳ و شدید ۵ نفر تقسیم شدند. بین دو نمونه ادرار ۸ و ۲۴ ساعته از نظر پروتئین همبستگی مستقیم و بسیار بالایی در پره اکلامپسی خفیف(r=۰/۸۷) و شدید (r=۰/۹) و در موارد بدون پروتئینوری همبستگی متوسط و مستقیم (r=۰/۵۹) مشاهده شد (۸). در این مطالعه نیز ارتباط کاملا معنی داری بین پروتئین ادرار ۸ ساعته با ۲۴ ساعته وجود داشت (R squar linear=۰/۸) و شاید تنها تفاوت این بود که هیچیک از مطالعات انجام شده در این زمینه، تاکنون در ارتباط با نفروپاتی دیابتی صورت نگرفته بود.

نتیجه گیری

نتایج به خوبی نشان داد که بررسی پروتئین ادرار ۸ ساعته کاملاً با نتایج ۲۴ ساعته در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی تناسب دارد. بر اساس معادله رگرسیونی به دست آمده از این مطالعه: (۵/۲ – [۰/۴۶۵ pr۲۴h=pr۸h)، می توان سطح ۳۰-۳۰۰ میلیگرم پروتئینوری ۲۴ ساعته را با سطح ۱۳۴-۸/۷۵ میلیگرم پروتئینوری ۸ ساعته همسان دانست، البته باید توجه داشت که حجم نمونه در این مطالعه ۵۰ نفر بوده است.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان نامه شماره ۵۸۶۲ جهت اخذ درجه دکترای رشته پزشکی خانم دکتر سارا موحد می باشد. در انتها از تمامی پرسنل محترم مرکز دیابت مشهد و آزمایشگاه فردوس، سپاسگزاری می شود.

[1] Wongkitisophone
[2] Miller
[3] Somanathan

Archive of SID
www.SID.ir

References:

1- Ritz E, Rychlík I .Clinical manifestation and natural history of Diabetic nephropathy. Contrib Nephrol 2011; 170:9-27.
2- Thomas MC.Pathogenesis and progression of Proteinuria .Contrib Nephrol 2011; 170:48-56.
3- Lezaic V, Ristic S, Dopsaj V, Marinkovic J. Is morning urinary protein/creatinine ratio a reliable estimator *of 24*-hour proteinuria in patients with kidney diseases? J Nephrol 2004; 17:666-672.
4- Adelberg AM, Miller J, Doerzbacher M, Lambers DS. Correlation of quantitative protein measurements in 8-, 12-, and 24-hour urine samples for the diagnosis of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2001; 185:804-807.
5- Wongkitisophon K, Phupong V, Yamasmit W, Pansin P, Tannirandorn Y, Charoenvidhya D. Correlation of 4- and 24-hour urine protein in women with initially diagnosed hypertensive disorders in pregnancy. J Med Assoc Thai 2003; 86:529-534.
6- Somanathan N, Farrell T, Galimberti A. *A* comparison between 24h-urine and 2-h urine collection for *deter*mination of proteinuria. J Obstet Gynecol 2003; 4:378-380.
7- Mohammadjafari R, Najafian M, SavaddarF, CheraghiB. The comparison of quantitative 8-and 24 hours urine protein samples for the diagnosis of preeclampsia. MJUM 2011; l54:19-24.

Archive of SID

www.SID.ir