

میکروآلبومینوری و ارتباط آن با عوامل خطرزا در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مراجعه کننده به مرکز تحقیقات دیابت یزد

محمد افخمی اردکانی^{*}: فوق تخصص غدد و متابولیسم، استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

مژگان مدرسی: پزشک عمومی، محقق مرکز تحقیقات دیابت یزد

الهام امیرچقماقی: پزشک عمومی، محقق مرکز تحقیقات دیابت یزد

چکیده

مقدمه: دیابت یکی از مهمترین و شایعترین بیماریهای متابولیک در جهان است. شیوع دیابت در ایران ۴/۵-۶٪ و در جمعیت بالای ۳۰ سال مناطق شهری یزد ۱۴/۲٪ گزارش شده است. میکروآلبومینوری از مدتها قبل از بروز سندرم بالینی نفروپاتی دیابتی به وقوع می پیوندد که با تشخیص زودهنگام آن می توان با کنترل بهتر قند خون و به کار بردن داروهای مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین و کنترل دقیق فشار خون از پیشرفت نفروپاتی دیابتی جلوگیری کرد. با توجه به شیوع بالای دیابت در یزد و اهمیت درمان زودهنگام میکروآلبومینوری، برآن شدیم تا ارتباط میکروآلبومینوری را با طول مدت ابتلا به دیابت، سن، شاخص توده بدن، تری گلیسرید و کلسترول سرم و فشار خون بررسی کنیم.

روشها: مطالعه از نوع توصیفی- تحلیلی است که به روش مقطعی بر روی ۲۸۸ بیمار دیابتی نوع ۲ مراجعه کننده به مرکز تحقیقات دیابت یزد در فاصله سالهای ۱۳۸۲-۱۳۸۱ انجام شده است. بیماران به روش نمونه گیری متوالی انتخاب شدند. برای بیماران آزمایش میکروآلبومینوری انجام شد.

یافته ها: در این مطالعه شیوع میکروآلبومینوری ۱۴/۲٪ به دست آمد و مشخص شد که بین میکروآلبومینوری و فشار خون دیاستولی ($P=0/003$) و طول مدت ابتلا به دیابت ($P=0/001$) ارتباط مستقیم وجود دارد و لنی میکروآلبومینوری با تری گلیسرید و کلسترول سرم، سن و شاخص توده بدن ارتباط معنی داری ندارد.

نتیجه گیری: با توجه به نسبت بالای میکروآلبومینوری، پیشنهاد می شود آزمون غربالگری میکروآلبومینوری برای تمام بیماران دیابتی به ویژه افراد با پرفشاری خون و مدت ابتلای طولانی به دیابت انجام شود تا با درمان مناسب آن و با کنترل دقیق فشار خون از پیشرفت نفروپاتی دیابتی جلوگیری گردد.

کلیدواژه ها: دیابت قندی، میکروآلبومینوری، پرفشاری خون، کلسترول، تری گلیسرید

مقدمه

در اولین سال بعد از شروع دیابت ایجاد می شود که با افزایش میزان پاکسازی گلومرولی (GFR)^۱ مشخص می شود. بعد از ۵ سال از شروع دیابت، GFR نرمال می شود و بعد از ۵-۱۰ سال از شروع دیابت نوع ۱، تقریباً ۴۰٪ افراد مقادیر کمی آلبومین ($30-300\text{mg/d}$) در ادرار

دیابت یکی از مهمترین و شایعترین بیماریهای متابولیک در جهان است که از اختلال در ترشح انسولین یا مقاومت به انسولین یا افزایش تولید گلوکز کبدی ناشی می شود (۱). دیابت مهمترین علت نابینایی در سنین ۲۰-۷۴ سال می باشد (۲). افزایش جریان خون گلومرولی و هیپرتروفی کلیه

^۱ Glomerular filtration rate

ماکروآلبومینوری وارد مطالعه نشدند. این مطالعه از نوع توصیفی-تحلیلی می‌باشد که به روش مقطعی انجام شده است. فشار خون سیستولی بیشتر یا مساوی ۱۳۰mmHg و فشار خون دیاستولی بیشتر یا مساوی ۸۵mmHg غیرطبیعی تلقی می‌شد (۴،۳).

آزمونهای تری‌گلیسرید (TG)^۳ و کلسترول سرم (CHOL)^۴ بعد از ناشتایی ۱۲ ساعته به روش آنزیمی اندازه‌گیری شد. میکروآلبومینوری با استفاده از نسبت آلبومین به کراتینین اولین نمونه ادرار صبحگاهی بعد از ناشتایی ۱۲ ساعته با دستگاه Clinitek 100 و آزمایش ادرار بیماران با استفاده از کیت Combi-screen-9 انجام شد. در صورتی نمونه ادرار از نظر آلبومینوری بررسی می‌شد که شواهدی از عفونت ادراری و هماچوری در آنالیز ادراری آنها موجود نبود و وزن مخصوص ادرار بالاتر از ۱/۰۱۵ بود. در صورتی که این نسبت کمتر از ۳۰ mg/g بود نرموآلبومینوری، بین ۳۰-۳۰۰ mg/g میکروآلبومینوری و اگر بیشتر از ۳۰۰ mg/g بود ماکروآلبومینوری در نظر گرفته می‌شد (۴،۳). جهت تعیین نرموآلبومینوری و ماکروآلبومینوری یک نوبت آزمایش ادرار کافی بود ولی در صورتی بیمار مبتلا به میکروآلبومینوری تلقی می‌شد که در دو نمونه ادرار در طی ۳ ماه، نسبت آلبومین به کراتینین ۳۰-۳۰۰ mg/g به دست می‌آمد.

پس از نمونه‌گیری، داده‌ها با نرم‌افزار SPSS به رایانه وارد شد و ارتباط بین وجود میکروآلبومینوری و متغیرهای دیگر با استفاده از آزمون مجذور کای تعیین گردید.

یافته‌ها

در این مطالعه ۲۸۸ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ (۱۴۷ بیمار زن (۵۱٪) و ۱۴۱ بیمار مرد (۴۹٪)) بررسی شدند. میانگین سن بیماران ۹/۹۹±۵۳/۱۷ سال، متوسط مدت ابتلا به دیابت ۹/۳۸±۶/۳۴ سال و میانگین BMI^۵ بیماران ۲۷/۷۶±۴/۱۱ kg/m^۲ به دست آمد. متوسط TG بیماران ۲۱۱/۷۵±۸۹/۱۷ mg/dl و میانگین CHOL بیماران ۲۰۱/۷۲±۳۹/۸۵ mg/dl بود. متوسط فشارخون سیستولی

دفع می‌کنند (میکروآلبومینوری). شروع میکروآلبومینوری در دیابت نوع ۱، نشانه مهم پیشرفت به سمت نفروپاتی آشکار است و زمانی که پروتئینوری آشکار (<۳۰۰ mg/d) ایجاد شود، ۵۰٪ افراد در طی ۷-۱۰ سال به مرحله پایانی بیماری کلیوی (ESRD)^۱ می‌رسند اما در دیابت نوع ۲، میکروآلبومینوری یا پروتئینوری آشکار ممکن است در زمان تشخیص بیماری وجود داشته باشد و پرفشاری خون معمولاً همزمان با میکروآلبومینوری یا پروتئینوری آشکار در این بیماران وجود دارد. عواملی نظیر نارسایی احتقانی قلب، پرفشاری خون و عفونت نیز ممکن است پدید آورنده میکروآلبومینوری در این بیماران باشد (۴،۳). درمان اصلی نفروپاتی دیابتی پیشگیری است بنابراین میکروآلبومینوری باید در مراحل اولیه تشخیص داده شود تا با کنترل بهتر قند خون و به کار بردن داروهای مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE-I)^۲ از پیشرفت نفروپاتی دیابتی پیشگیری گردد زیرا در صورتی که نفروپاتی آشکار دیابتی ایجاد شود مشخص نیست که کنترل دقیق قند خون بتواند از پیشرفت بیماری کلیوی جلوگیری کند (۴،۳).

با توجه به شیوع بالای دیابت در جمعیت بالای ۳۰ سال مناطق شهری استان یزد که ۱۴/۲٪ گزارش شده (۵) و با توجه به اهمیت تشخیص زودهنگام میکروآلبومینوری، برآن شدیم تا ارتباط میکروآلبومینوری با عوامل خطرزای مرتبط با آن را در بیماران مراجعه کننده به مرکز تحقیقات دیابت یزد بررسی کنیم تا با درمان به موقع بیماران و حذف عوامل خطرزا از پیشرفت نفروپاتی دیابتی جلوگیری نماییم.

روشها

این مطالعه بر روی ۲۸۸ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ که به روش نمونه‌گیری متوالی انتخاب شده بودند انجام شد. تنها بیمارانی وارد مطالعه شدند که میکروآلبومینوری یا نرموآلبومینوری داشتند و بیماری تباداری و غیر تباداری عفونی در طول یک ماه قبل از مطالعه نداشتند و مبتلا به نارسایی احتقانی قلب نبودند. بیماران مبتلا به

³ Triglyceride

⁴ Cholesterol

⁵ Body mass index

¹ End-stage renal disease

² Angiotensin converting enzyme inhibitors

جدول ۱ - خصوصیات بیماران مورد مطالعه

تعداد بیماران	حداقل	حداکثر	انحراف معیار ± میانگین
۲۸۸	۲۵	۷۸	۵۳/۱۷±۹/۹۹
۲۸۸	۱۷/۴۳	۴۷/۲۷	۲۷/۷۶±۴/۱۱
۲۸۸	۶۱	۷۰۵	۲۱۱/۷۵±۸۹/۱۷
۲۸۸	۸۸	۳۳۲	۲۰۱/۷۲±۳۹/۸۵
۲۸۸	۹۰	۲۰۰	۱۲۷/۴±۱۷/۶۴
۲۸۸	۶۰	۱۲۰	۷۸/۰۲±۸/۵۵
۲۴۰	۱	۳۶	۹/۳۸±۶/۳۴

سن (سال)

شاخص توده بدن (kg/m²)

تری گلیسرید سرم (mg/dl)

کلسترول سرم (mg/dl)

فشار خون سیستولی (mmHg)

فشار خون دیاستولی (mmHg)

مدت ابتلا به دیابت (سال)

جدول ۲ - شیوع میکروآلبومینوری برحسب سن بیماران*

سن (سال)	میکرو آلبومینوری		نرموآلبومینوری		جمع
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
<=۴۵	۸	۱۱/۶	۶۱	۸۸/۴	۶۹
۴۵-۶۰	۲۱	۱۴/۱	۱۲۸	۸۵/۹	۱۴۹
>۶۰	۱۲	۱۷/۱	۵۸	۸۲/۹	۷۰
جمع	۴۱	۱۴/۲	۲۴۷	۸۵/۸	۲۸۸

* P value=۰/۶۴۴

جدول ۳ - شیوع میکروآلبومینوری برحسب مدت ابتلا به دیابت در بیماران مورد بررسی

مدت ابتلا به دیابت (سال)	میکرو آلبومینوری		نرموآلبومینوری		جمع
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
<۵	۵	۸/۲	۵۶	۹۱/۸	۶۱
۵-۱۰	۶	۶/۷	۸۴	۹۳/۳	۹۰
>۱۰	۲۵	۲۸/۱	۶۴	۷۱/۹	۸۹
جمع	۳۶	۱۵	۲۰۴	۸۵	۲۴۰

P value=۰/۰۰۱

۱۱/۶٪ در گروه سنی ۴۶-۶۰ سال ۱۴/۱٪ و در گروه سنی بیشتر از ۶۰ سال ۱۷/۱٪ به دست آمد (P = ۰/۶۴۴) که از نظر آماری بین وجود میکروآلبومینوری و سن بیماران ارتباط معنی داری مشاهده نشد (جدول ۲). از نظر طول مدت ابتلا به دیابت، ۲۴۰ بیمار بررسی شدند که شیوع

بیماران ۱۲۷/۴±۱۷/۶۴ میلی متر جیوه و میانگین فشار خون دیاستولی بیماران ۷۸/۰۲±۸/۵۵ میلی متر جیوه بود (جدول ۱). در این مطالعه شیوع میکروآلبومینوری ۱۴/۲٪ و نرموآلبومینوری ۸۵/۸٪ به دست آمد. شیوع میکروآلبومینوری در گروه سنی کمتر یا مساوی ۴۵ سال

بیماران با کلسترول بیشتر از 200 mg/dl ، $18/5\%$ بود که از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P=0/051$) و با توجه به P value به دست آمده که به مقدار معنی‌دار نزدیک است، این احتمال وجود دارد که در صورت افزایش تعداد نمونه‌ها ارتباط بین میکروآلبومینوری با کلسترول سرم معنی‌دار شود.

بحث

در این مطالعه شیوع میکروآلبومینوری $14/2\%$ بود که با فشارخون دیاستولی و مدت ابتلا به دیابت ارتباط مستقیم داشت. شیوع میکروآلبومینوری در این مطالعه، مشابه مطالعه Vijay و همکارانش در هند است که شیوع پروتئینوری را در بین 600 بیمار مبتلا به نوع ۲ دیابت، $15/7\%$ گزارش کرده بودند (۷). در مطالعه ما بین شیوع میکروآلبومینوری و سن بیماران ارتباط مشخصی وجود نداشت که مشابه مطالعه Allawi و همکارانش بود (۸). همچنین در مطالعه‌ای که توسط دکتر شکبیا و همکارانش در سال 1380 در همین مرکز انجام شد بین شیوع میکروآلبومینوری و سن بیماران ارتباط معنی‌داری وجود نداشت (۹) اما در مطالعه‌ای که توسط Varghese و همکارانش بر روی 1425 بیمار مبتلا به نوع ۲ دیابت انجام شد بین شیوع میکروآلبومینوری و سن بیماران ارتباط معنی‌داری وجود داشت (۱۰). این تفاوت ممکن است به دلیل توزیع سنی متفاوت بیماران در مطالعات مختلف باشد.

میکروآلبومینوری در بیماران با طول مدت ابتلا به دیابت کمتر از 5 سال $8/2\%$ ، در بیماران با طول مدت ابتلا به دیابت $5-10$ سال، $6/7\%$ و در بیماران با طول مدت ابتلا به بیش از 10 سال، $28/1\%$ به دست آمد ($P \text{ value}=0/001$) که از نظر آماری بین وجود میکروآلبومینوری و مدت ابتلا به دیابت ارتباط معنی‌داری دیده شد (جدول ۳). در این مطالعه، شیوع میکروآلبومینوری در بیماران با فشارخون سیستولی کمتر از 130 mmHg ، $10/2\%$ و در بیماران با فشارخون سیستولی بیشتر یا مساوی $130/5 \text{ mmHg}$ ، $17/13\%$ بود که از نظر آماری بین فشارخون سیستولی و میکروآلبومینوری ارتباط معنی‌دار نبود ($P=0/076$). شیوع میکروآلبومینوری در بیمارانی که فشارخون دیاستولی کمتر از 85 mmHg داشتند $11/4\%$ و در بیماران با فشارخون دیاستولی بیشتر یا مساوی 85 mmHg ، $27/5\%$ بود که از نظر آماری بین فشارخون دیاستولی و میکروآلبومینوری ارتباط معنی‌داری به دست آمد ($P=0/003$) (جدول ۴). شیوع میکروآلبومینوری در بیمارانی که BMI کمتر از 25 kg/m^2 داشتند $17/9\%$ و در بیمارانی که BMI بیشتر یا مساوی 25 kg/m^2 داشتند، $12/9\%$ به دست آمد که از نظر آماری بین وجود میکروآلبومینوری و BMI ارتباط معنی‌داری وجود نداشت ($P=0/272$). شیوع میکروآلبومینوری در بیمارانی که تری‌گلیسرید کمتر یا مساوی 200 mg/dl داشتند $14/1\%$ و در بیمارانی که تری‌گلیسرید بیشتر از 200 mg/dl داشتند $14/4\%$ به دست آمد که از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P=0/944$). شیوع میکروآلبومینوری در بیمارانی که کلسترول کمتر یا مساوی 200 mg/dl داشتند $10/5\%$ و در

جدول ۴- شیوع میکروآلبومینوری برحسب فشار خون دیاستولی در بیماران دیابتی مورد مطالعه *

فشارخون دیاستولی	میکروآلبومینوری		نرموآلبومینوری		جمع	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
<85	27	11/4	110	88/6	237	82/3
=>85	14	27/5	37	72/5	51	17/7
جمع	41	14/2	247	85/8	288	100

*P value= 0/003

معنی دار وجود نداشت که مشابه مطالعه Varghese و همکارانش بود (۱۰) اما در مطالعه Mather و همکارانش بین میکروآلبومینوری و تری گلیسرید سرم، ارتباط معنی داری گزارش شد (۱۲). همچنین Smulders و همکارانش نشان دادند که دیس لیپیدمی، افزایش تری گلیسرید و کاهش HDL باعث تسریع پیشرفت میکروآلبومینوری در بیماران دیابتی با فشار خون خوب کنترل شده می شود (۱۴).

در این مطالعه شیوع میکروآلبومینوری ۱۴/۲٪ به دست آمد که با فشار خون دیاستولی و طول مدت ابتلا به دیابت ارتباط مستقیم داشت. با توجه به شیوع بالای دیابت در ایران (به ویژه در استان یزد) غربالگری میکروآلبومینوری و کنترل دقیق فشارخون برای کاهش نفروپاتی دیابتی در آینده پیشنهاد می شود.

سپاسگزاری

از آقای مهندس عسکرشاهی (مشاور آمار طرح)، خانم دکتر صدقی و خانم دکتر فقیه خراسانی و آقای حسینی (مدیر مرکز تحقیقات) که در انجام طرح با ما همکاری نموده اند تشکر و قدردانی می شود. همچنین از پرسنل آزمایشگاه خانمها عضد، دهلوی و روحانی و پرسنل فعال واحد درمان مرکز تحقیقات دیابت و خانمها برزگری و کارگر سپاسگزاریم.

در مطالعه ما بین شیوع میکروآلبومینوری و طول مدت دیابت ارتباط مستقیم وجود داشت که مشابه مطالعه Varghese و همکارانش (۱۰)، Sameer Huraib و همکارانش (۱۱) و مطالعه Mather و همکارانش (۱۲) بود. همچنین در بررسی ما بین شیوع میکروآلبومینوری و BMI ارتباط معنی دار نبود که مشابه مطالعه Allawi و همکارانش بود (۸). اما Gall و همکارانش نشان دادند افرادی که دارای BMI بالایی هستند، دفع آلبومین بیشتری دارند (۱۳). با توجه به این موضوع که دیابت در صورت عدم کنترل می تواند باعث کاهش وزن و کاهش شاخص توده بدن شود، در افراد دیابتی ممکن است با وجود BMI کمتر، به دلیل عدم کنترل قندخون و شانس بیشتر درگیری کلیه، نسبت آلبومین به کراتینین ادرار بالاتر باشد.

در مطالعه حاضر، میکروآلبومینوری با فشار خون دیاستولی ارتباط مستقیم داشت اما شیوع میکروآلبومینوری با افزایش فشار خون سیستولی ارتباط معنی دار نداشت. Varghese و همکارانش ارتباط مستقیمی بین شیوع میکروآلبومینوری و فشار خون دیاستولی گزارش کردند (۱۰). در مطالعه Sameer Huraib و همکارانش شیوع میکروآلبومینوری با پرفشاری خون ارتباط داشت (۱۱). این ارتباط به این دلیل است که پرفشاری خون یکی از عواملی است که باعث میکروآلبومینوری و نفروپاتی ناشی از پرفشاری خون شده و آسیب کلیوی دیابت را تشدید می کند. در بررسی ما، بین میکروآلبومینوری و تری گلیسرید و کلسترول سرم ارتباط

مآخذ

1. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev* 1997; 5: 177.
2. Aiello LP, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL 3rd, et al. Diabetic retinopathy. *Diabetes-Care* 1998; 21: 143-56.
3. Mogenson CE. Preventing end stage renal disease. *Diabetic Medicine* 1998; 15 (Suppl 4): S51.
4. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 1999; 341: 1127.
5. افخمی اردکانی، محمد؛ وحیدی، سراج الدین. بررسی شاخصهای اپیدمیولوژیک دیابت بزرگسالان در گروه سنی سی سال و بالاتر شهری استان یزد. *مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد* ۱۳۸۰؛ سال ۹ (شماره ۱): ۲۷-۲۲.
6. Rosenbaum M, Leibel RL, Hirsch J. Obesity. *New England Journal of Medicine* 1997; 337: 396-407.
7. Vijay V, Snehaltha C, Ramachandran A, Viswanathan M. Prevalence of proteinuria in non-insulin dependent diabetes. *Journal of Association of Physicians of India* 1994; 42: 792-4.

8. Allawi J, Rao PV, Gilbert R, Scott G, Jarrett RJ, Kee H, et al. Microalbuminuria in non-insulin dependent diabetes: its prevalence in Indian compared with European patients. *BMJ (Clinical Research Edition)* 1988; 296(6620): 462-4.
۹. شکبیا، مهرداد؛ افخمی اردکانی، محمد؛ عرفا، امیر محمد. شیوع میکروآلبومینوری و ماکروآلبومینوری در بیماران دیابتی مراجعه کننده به مرکز دیابت یزد. *مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد* ۱۳۸۱؛ سال ۱۰ (ضمیمه ۴): ۲۰-۲۴.
10. Varghese A, Deepa R, Rema M, Mohan V. Prevalence of microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus at a diabetes centre in southern India. *Postgraduate Medical Journal* 2001; 77: 399-402.
11. Huraib S, Abu-Aisha H, Sulimani RA, Famuyiwa FO, Al-Wakeel J, Askar A. The pattern of diabetic nephropathy among Saudi patients with NIDDM. *Annals of Saudi Medicine* 1995; 15: 120-4.
12. Mather HM, Chaturvedi N, Kehely Am. Comparison of prevalence and risk factors for microalbuminuria in south Asians and European with type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1998; 15: 672-7
13. Gall MA, Rossing P, Skott P, Damsbo P, Vaag A, Bech K, et al. Prevalence of micro- and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1991; 34: 655-61.
14. Smulders YM, Rakic M, Stehouwer CD, Weijers RN, Slaats EH, Silberbusch J. Determinants of progression of microalbuminuria in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 999-1005.