

## بررسی شیوع میکرو آلبومینوری در بیماران دیابتی با سابقه بیش از ۱۰ سال در درمانگاه دیابتی شهر زنجان، ۱۳۷۹

دکتر علی اوسط ملتی\* و دکتر نورالدین موسوی نسب\*\*

### خلاصه:

نفروپاتی از عوارض دیررس بیماری دیابت بوده که اولین علائم آن بزرگ شدن کلیه‌ها و به دنبال آن میکرو آلبومینوری است. در این مطالعه از ۶۳ نمونه با سابقه بیش از ۱۰ سال بیماری دیابتی از طریق نمونه‌گیری آسان ادرار ۲۴ ساعته در سه نوبت به فاصله‌های ۲ ماه در یک دوره ۶ ماهه نمونه‌گیری می‌شدند و همزمان با آن پرسشنامه‌ای تکمیل می‌گردید.

برای اندازه‌گیری آلبومینوری از روش برموفنل بلو (B.P.B) استفاده شد که روشی ساده و سریع است. نتایج آزمایش نشانگر آن است که تعداد قابل توجهی از بیماران (۶۰/۴٪) میکرو آلبومینوری ناپایدار (در محدوده ۳۰۰ - ۳۰ میلی گرم آلبومین در ادرار ۲۴ ساعته) داشتند و ۳۹/۶٪ از آنها میکرو آلبومینوری پایدار (یعنی در ۲ مرحله از ۳ مرحله نمونه‌گیری شده میزان آلبومین در ادرار ۲۴ ساعته بیش از ۳۰۰ میلی گرم را داشتند) را داشته که می‌توان آنها را مشکوک به نفروپاتی شناسایی نمود. با استفاده از آزمون مجذور کای هیچگونه اختلاف معنی داری بین بیماران IDDM و NIDDM که حداقل ۲ مرحله از ۳ مرحله نمونه ادراری آنها بالای ۳۰۰ میلی گرم آلبومین داشت، مشاهده نشد. اختلاف معنی داری ( $P < 0/01$ ) بین افراد با سابقه دیابتی بالاتر و پایین‌تر از ۱۵ سال که حداقل ۲ نمونه از ۳ نمونه ادراری آنها حاوی آنها بالاتر از ۳۰۰ میلی گرم آلبومین بود وجود داشت که بیانگر آن است که افراد با سابقه بالاتر از ۱۵ سال دیابتی بیشتر در معرض نفروپاتی قرار دارند. بین افراد مذکر و مؤنث از لحاظ میکرو آلبومینوری پایدار اختلاف معنی داری مشاهده نشد. این برآورد از شیوع میکرو آلبومینوری شهر زنجان می‌تواند در ارتباط با پیش بینی شیوع نفروپاتی مفید واقع گردد.

واژه‌های کلیدی: آلبومینوری، نفروپاتی، IDDM و NIDDM

### مقدمه:

یکی از عوارض دیررس بیماری دیابت نفروپاتی است که از عوامل اصلی مرگ و ناتوانی افراد مبتلا می‌باشد. بیماری دیابتی است. نفروپاتی دیابتی ممکن است از نظر عملکرد برای مدت‌های طولانی (۱۰ تا ۱۵ سال) نیمی از موارد بیماری کلیوی پیشرفته ناشی از نفروپاتی

\* متخصص بیوشیمی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان زنجان.

\*\* متخصص آمار، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان زنجان.

**روش کار :**

از افراد دیابتی که سابقه بیش از ۱۰ سال داشتند و به مرکز دیابت زنجان مراجعه می‌کردند ادرار ۲۴ ساعته گرفته می‌شد. همزمان با تحویل ادرار ۲۴ ساعته از بیمار پرسشنامه‌ای نیز تکمیل می‌گردید. ادرار ۲۴ ساعته از مرکز دیابت شهر زنجان به آزمایشگاه بیوشیمی دانشکده پزشکی انتقال داده و در صورت ضرورت (به منظور آماده کردن محلولهای مورد نیاز آزمایش) پس از نگهداری آن به مدت ۳ الی ۴ ساعت در یخچال  $4^{\circ}\text{C}$ ، اندازه‌گیری آلبومین ادرار به روش برموفنل بلو (۶،۳) انجام می‌گرفت. لازم به ذکر است که از هر بیمار در ۳ نوبت به فاصله‌های ۲ ماهه نمونه‌گیری انجام می‌گرفت و این کار ۱۰ ماه به طول کشید. محدوده میکرو آلبومینوری در روش برموفنل بلو (B.P.B) بالاتر از  $24\text{h} / 300\text{mg}$  در نظر گرفته شده است (زیرا که این روش در مقایسه با روش رادیوایمونواسی RIA (۹) که در مطالعات دیگر انجام پذیرفته است محدوده بالاتری را نشان می‌دهد).

در مطالعه تحقیقی فوق معیار میکرو آلبومینوری پایدار برای یک بیمار وجود دو نمونه یا بیش از دو نمونه ادراری که آلبومین بالای  $300$  میلی گرم داشته باشند مد نظر است.

مواد سورفاکتانت (Tween-20) از شرکت فلوکا (Fluka) سوئیس، آلبومین انسانی از شرکت K.G.C.C (Korea Green Cross Croporalix) و بقیه مواد (برموفنل بلو، پودر گلیسین، سدیم آزید، اسیدپیکریک، اسیدتری کلرو استیک، اسید استیک) از شرکت مرک آلمان خریداری شدند. اسپکتروفتومتر مورد استفاده مدل 4050 ساخت شرکت L.K.B بود.

**نتایج :**

از ۶۳ فرد دیابتی (۲۵ مرد و ۳۸ زن) مورد مطالعه که دارای پرونده در درمانگاه دیابت بودند ۴۶ نفر (۱۶ مرد و

خاموش باشد. میکرو آلبومینوری به عنوان یک مارکر قوی برای پیش‌گویی نفروپاتی دیابتی به اثبات رسیده است. از علائم اولیه نفروپاتی دیابتی افزایش میزان دفع آلبومین از طریق ادرار به میزان  $30$  تا  $300$  میلی گرم در روز می‌باشد. از آنجایی که میکرو آلبومینوری در ابتدا موقتی است و ممکن است توسط مکانیسم‌هایی غیر از دیابت ایجاد شود، بنابراین روش صحیح تشخیص میکرو آلبومینوری اندازه‌گیری آلبومین سه نمونه ادراری در یک دوره شش ماهه بوده که ۲ نمونه جمع آوری شده آن بیش از  $30$  میلی گرم در روز باید باشد. البته این میزان با توجه به روش آزمایشگاهی بکار برده شده و بویژه روش‌های نیمه کمی ممکن است در محدوده بالاتری قرار داشته باشد (۳،۴،۹).

میزان دفع آلبومین با طولانی‌تر شدن مدت دیابت افزایش بیشتری داشته که ممکن است از  $550$  میلی گرم در روز تجاوز کند که به این درجه از نشت پروتئین‌ها ماکرو آلبومینوری می‌گویند (۲،۴).

تقریباً ۳۵٪ بیماران مبتلا به دیابت وابسته به انسولین دچار این عارضه می‌شوند. میزان شیوع این عارضه در NIDDM از ۱٪ الی ۶۰٪ بر اساس زمینه نژادی متغیر است (۱،۲،۷). در مطالعاتی که در سایر کشورها مانند آمریکا انجام گرفته است، بالاترین شیوع میکرو آلبومینوری را در بیماران سفید پوست و آمریکایی‌های بومی (نژاد سیاه) و هندی‌های آسیایی یافته‌اند (۲،۵). شیوع آلبومینوری در بیماران IDDM قبل از سال ۱۹۴۲ میلادی ۴۰ تا ۵۰٪ و این شیوع بعد از سال ۱۹۵۳ میلادی ۲۵ تا ۳۰ درصد کاهش یافته است (۵).

با توجه به این مطالعات ما نیز بر آن شدیم که مطالعاتی بر روی شیوع آلبومینوری در مرکز دیابت شهر زنجان انجام دهیم.

برای اطلاع از تاثیر طول مدت بیماری بر میزان میکروآلبومینوری، کل بیماران دیابتی را بر اساس سابقه بیماری به دو دسته کمتر از ۱۵ سال و بیشتر از ۱۵ سال سابقه تقسیم نموده و آنها را از لحاظ بیشتر و یا کمتر از ۳۰۰ میلی گرم آلبومین در دو نمونه از سه نوبت نمونه گیری آلبومین در ادرار بیش از ۳۰۰ میلی گرم داشتند ۷ نفر (۱/۲۴٪) کمتر از ۱۵ سال و ۲۲ نفر (۹/۷۵٪) بیشتر از ۱۵ سال سابقه دیابت داشتند. از مجموع کل ۳۴ نفر که در دو نمونه از سه نوبت نمونه گیری آلبومین در ادرار کمتر از ۳۰۰ میلی گرم داشتند ۳۱ نفر (۲/۹۱٪) کمتر از ۱۵ سال و ۳ نفر (۸/۸٪) بیشتر از ۱۵ سال سابقه دیابت داشتند. مجذور کای  $X^2$  برای این دو گروه ۲۹/۵ بوده که اختلاف معنی داری ( $P < 0/01$ ) را نشان می دهد.

جدول شماره ۴ مقایسه بین افراد مذکر و مؤنث از لحاظ آلبومین ادراری بالاتر و پایین تر از ۳۰۰ میلی گرم در ۲۴ ساعت را نشان می دهد. از مجموع تعداد ۲۴ نفر که آلبومین ادراری در دو یا سه نوبت نمونه گیری شده بیش از ۳۰۰ میلی گرم در ۲۴ ساعت را داشتند ۱۴ نفر (۳/۵۸٪) مؤنث و ۱۰ نفر (۷/۴۱٪) مذکر بوده و از مجموع تعداد ۳۹ نفر که آلبومین ادراری کمتر از ۳۰۰ میلی گرم ۲۴ ساعته در دو نوبت را داشتند ۲۴ نفر (۵/۶۱٪) مؤنث و ۱۵ نفر (۵/۳۸٪) مذکر بودند که مجذور کای (۰/۰۷) اختلاف معنی داری بین این دو جنس را نشان نمی دهد.

#### بحث:

از ۶۳ نفر از افراد دیابتی (DM) مورد مطالعه ۲۵ نفر (۳۹/۶٪) که محدوده سنی بیشتر آنها بین ۵۵ الی ۶۵ ساله بود دچار میکروآلبومینوری پایدار بودند یعنی حداقل ۲ نوبت از سه نوبت نمونه ادراری ۲۴ ساعته آنها حاوی بیش از ۳۰۰ میلی گرم آلبومین بود. از این تعداد (۲۵ نفر) مبتلایان به IDDM به میزان ۴۱/۱٪ و مابقی

۳۰ زن) مبتلا به NIDDM و ۱۷ نفر (۸ زن و ۹ مرد) مبتلا به IDDM بودند. همچنانکه در جدول شماره ۱ فهرست شده است از تعداد ۶۳ فرد بیمار دیابتی ۲۵ نفر آنها در دو یا بیش از دو نوبت نمونه گیری شده آلبومینوری بالاتر از ۳۰۰ میلی گرم را داشتند که درصد محاسبه شده برای کل افراد دیابتی (D.M)، بیماران مبتلا به IDDM، و بیماران مبتلا به NIDDM به ترتیب ۳۶/۹٪، ۴۱/۱٪ و ۳۹/۱٪ می باشد. همچنین درصد افرادی که در هر سه نوبت نمونه گیری شده آلبومینوری کمتر از ۳۰۰ میلی گرم را داشتند به ترتیب ۳۴/۹٪، ۲۳/۵٪ و ۳۶/۹٪ برای کل افراد دیابتی، IDDM، NIDDM بود. در جدول شماره ۲ مقایسه بین افراد IDDM با NIDDM که دو یا سه نمونه از سه نوبت نمونه های ادراری آنها بیش از ۳۰۰ میلی گرم آلبومین ادراری را داشتند فهرست شده است. همچنانکه مشاهده می شود از کل تعداد ۲۵ نفر که در دو یا سه نوبت نمونه گیری شده بیش از ۳۰۰ میلی گرم از آلبومین در ادرار خود داشتند ۷ نفر (۲۸٪) IDDM و ۱۸ نفر (۷۲٪) NIDDM بوده و از کل تعداد ۳۸ نفر که در دو نمونه از سه نوبت نمونه گیری شده کمتر از ۳۰۰ میلی گرم آلبومین در ادرار خود داشتند ۱۰ نفر (۳/۲۶٪) IDDM و ۲۸ نفر (۷۳/۷٪) NIDDM بودند مقدار مجذور کای  $X^2$  محاسبه شده ۰/۰۲ بوده که نشان دهنده عدم وجود اختلاف معنی دار ( $P > 0/05$ ) بین IDDM و NIDDM از لحاظ آلبومینوری است.

برای اطلاع از تاثیر طول مدت بیماری بر میزان آلبومینوری، کل بیماران دیابتی را بر اساس سابقه بیماری به دو دسته کمتر از ۱۵ سال و بیشتر از ۱۵ سال سابقه تقسیم نموده و آنها را از لحاظ بیشتر و یا کمتر از ۳۰۰ میلی گرم آلبومین در دو نمونه از سه نوبت نمونه گیری مورد مقایسه قرار داده که در جدول شماره ۳ خلاصه شده است.

جدول ۱: درصد فراوانی افراد دیابتی که میزان آلبومینوری آنها در سه نوبت نمونه گیری ادرار ۲۴ ساعته بیش از ۳۰۰ میلی گرم بود.

NIDDM		IDDM		DM		تعداد نوبت از سه نوبت نمونه گیری ادرار ۲۴ ساعته که بیش از ۳۰۰ میلی گرم آلبومین داشتند.
درصد فراوانی	فراوانی	درصد فراوانی	فراوانی	درصد فراوانی	فراوانی	
۳۶/۹	۱۷	۲۳/۵	۴	۳۴/۹	۲۱	صفر نوبت از مجموع سه نوبت
۲۲/۹	۱۱	۳۵/۲	۶	۲۶/۹	۱۷	یک نوبت از مجموع سه نوبت
۳۷/۱	۱۸	۴۱/۱	۷	۳۹/۶	۲۵	دو نوبت یا سه نوبت از مجموع سه نوبت
۱۰۰	۴۶	۱۰۰	۱۷	۱۰۰	۶۳	جمع

جدول ۲: مقایسه فراوانی افراد IDDM با افراد NIDDM در ارتباط با میزان آلبومین ادرار ۲۴ ساعته آنها که حداقل در دو نوبت از سه نوبت نمونه گیری بیشتر از ۳۰۰ میلی گرم بود.

مقدار P	مجذور کای X2	جمع کل	بیش از ۳۰۰ میلی گرم آلبومین		کمتر از ۳۰۰ میلی گرم آلبومین		بیماران دیابتی
			درصد	تعداد	درصد	تعداد	
P>۰/۰۵	۰/۰۲	۱۷	۲۸	۷	۲۶/۳	۱۰	IDDM
		۲۶	۷۲	۱۸	۷۳/۷	۲۸	NIDDM
		۶۳	۱۰۰	۲۵	۱۰۰	۳۸	جمع کل

جدول ۳: مقایسه میزان فراوانی افراد بیمار که کمتر و یا بیشتر از ۱۵ سال سابقه دیابت (DM) داشته و میزان میکرو آلبومینوری آنها حداقل در دو نوبت از سه نوبت نمونه گیری ادرار ۲۴ ساعته کمتر یا بیشتر از ۳۰۰ میلی گرم بود.

مقدار P	مجذور کای X2	جمع کل	بیش از ۳۰۰ میلی گرم آلبومین		کمتر از ۳۰۰ میلی گرم آلبومین		بیماران دیابتی
			درصد	تعداد	درصد	تعداد	
P<۰/۰۱	۲۹/۵	۳۸	۲۴/۱	۷	۹۱/۲	۳۱	کمتر از ۱۵ سال
		۲۵	۷۵/۹	۲۲	۸/۸	۳	بیشتر از ۱۵ سال
		۶۳	۱۰۰	۲۹	۱۰۰	۳۴	جمع کل

جدول ۴: مقایسه میزان فراوانی افراد مونث و مذکر در ارتباط با میزان آلبومین ادراری آنها که حداقل در دو نوبت از سه نوبت نمونه ادرار ۲۴ ساعته کمتر یا بیشتر از ۳۰۰ میلی گرم بود.

مقدار P	مجذور کای X2	جمع کل	بیش از ۳۰۰ میلی گرم آلبومین		کمتر از ۳۰۰ میلی گرم آلبومین		بیماران دیابتی
			درصد	تعداد	درصد	تعداد	
P>۰/۰۵	۰/۰۷	۳۸	۵۸/۳	۱۴	۶۱/۵	۲۴	مونث
		۲۵	۴۱/۷	۱۰	۳۸/۵	۱۵	مذکر
		۶۳	۱۰۰	۲۴	۱۰۰	۳۹	جمع کل

**قدردانی :**

بدینوسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زنجان برای تامین بودجه این طرح و واحد کلینیک دیابت واقع در مرکز شهرستان زنجان که در جمع آوری نمونه‌ها و پرسشنامه‌ها ما را یاری نموده‌اند و از آقای کمال الهیاری به خاطر انجام آزمایشات این طرح در آزمایشگاه بیوشمی قدردانی و تشکر به عمل می‌آید.

**کتابنامه :**

- 1 -Bennett PH, Haffner S, et al :Screening and Management of microalbuminuria in patients with Diabetes Mellitus : Recommendations to the Scientific Advisory Board of the National kidney foundation from an Ad HOC committee of the council on Diabetes Mellitus of the National kidney foundation American Journal of kidney Diseases 25(1): 107-112, 1995.
- 2 -Brenner BM: The kidney 5 th ed., W.B. Saunders company , PP. 1864-1892, 1996.
- 3 - Burtis CA, Ashwood, ER: Tietz fundamentals of clinical chemistry 4th ed., W.B. Saunders company , PP. 798-991, 1999.
- 4 - Foster DW, et al : Diabetes Mellitus in : Harrison's principles of Internal Medicine from Mcgraw Hill, inc, USA: New York. PP.1979-2000,1994.
- 5 - Green A, Borch , Johnson K, et al: Relative Mortality of Type I (Insulin Dependent ) Diabetes in Denmark , Diabetologia 28:339, 1985.
- 6 - Philipou G, James K, Seaborn CJ, Phillips , PJ: Screening for Microalbuminuria by use of a Rapid , Low cost colorimetric essay.

از مبتلایان NIDDM بودند. در مقایسه با مطالعات سایر پژوهشگران (۱،۴،۵) که گزارشی مبنی بر ۳۵-۳۰٪ افراد مبتلا به IDDM در نهایت گرفتار میکروآلبومینوری می‌شوند را نموده‌اند، نتایج ما نشان می‌دهد که افراد IDDM به میزان بیشتری دچار میکروآلبومینوری پایدار شده‌اند. معذالک نتایج این مطالعه با گزارشات سایر پژوهشگران که ۶۰ - ۱٪ افراد NIDDM دچار میکروآلبومینوری می‌شوند (۵) مطابقت دارد.

اطلاعات ارائه شده از سوی محققین (۵،۷) حاکی از آن است که وقوع نفروپاتی در افراد IDDM نسبت به NIDDM بیشتر است در صورتی که نتایج تحقیقات ما تفاوت معنی داری بین بیماران IDDM و NIDDM را نشان نداد.

با توجه به مطالعات دیگر محققین (۱،۵) که افزایش سابقه بیماری دیابتی را در شدت میکروآلبومینوری دخیل می‌دانند ما نیز بیماران را با توجه به سابقه بیماری به دو دسته کمتر و بالاتر از ۱۵ سال سابقه دیابتی تقسیم نموده و آنها را با هم مورد مقایسه قرار دادیم. همچنانکه در جدول شماره ۳ مشاهده می‌شود، اختلاف معنی داری بین این دو دسته وجود دارد ( $P < 0/01$ ) که نشانگر افزایش نفروپاتی با طولانی‌تر شدن سابقه بیماری دیابتی است و گزارش ارائه شده توسط سایر محققین نیز مؤید این امر است (۲،۸،۹). در این مطالعه اختلاف معنی داری بین میزان میکروآلبومینوری دو جنس زن و مرد نیز مشاهده نشد که با نتایج گزارش شده از سوی بعضی از پژوهشگران (۱،۲،۴) مطابقت دارد. در نهایت پیشنهاد بر این است که برای یافتن نتایج دقیقتری از شیوع میکروآلبومینوری از روش‌های حساس‌تری مانند رادیوایمنواسی با تعداد نمونه‌های بیشتری استفاده گردد.

- Clinical chemistry 35: (3)456-458 , 1989.
- 7 - Steffes MW, and Osterby R: Mesangial expansion as a central Mechanism for loss of kidney function in Diabetic patients . Diabetes 38:1077,1989.
- 8 - Viberti GC, Jarrett RJ, et al:Microalbuminuria as a predictor of clinical Nephropathy in insulin- Dependent Diabetes Mellitus. Lancet 26:1430-1432, June 1982.
- 9 - Waths G.F, Bennett JE, et al: Assessment of Immunochemical methods for Determining low concentration of Albumin in urine Clinical chemistry. 32(8): 1544-1548, 1986.