

## تعیین ارزش آزمون غلظت آلبومین به کراتینین در نمونه منفرد صبحگاهی در مقایسه با آزمون دفع آلبومین در ادرار ۲۴ ساعته برای تعیین میکروآلبومینوری در بیماران دیابتی

مجید ولی زاده<sup>۱\*</sup>، ناصر فرهمند<sup>۱</sup>، سید نورالدین موسوی نسب<sup>۲</sup>، عذرا طباطبائی ملاذی<sup>۳</sup>

### چکیده

مقدمه: هدف از مطالعه حاضر، مقایسه نسبت آلبومین به کراتینین<sup>۱</sup> (ACR) در نمونه ادرار صبحگاهی با دفع آلبومین در ادرار ۲۴ ساعته در بیماران دیابتی (با استفاده از کیت‌های رایج مورد استفاده در کشور)، همچنین تعیین همبستگی بین این دو روش و نیز تعیین میزان روز به روز ACR می‌باشد.

روش‌ها: در این مطالعه مقطعی در سال ۱۳۸۴ در شهر زنجان، یک نمونه ادرار ۲۴ ساعته و ۲ نمونه منفرد صبحگاهی برای سنجش آلبومین به روش ایمنوتوربیدیمتری در ۲۰۱ بیمار سرپایی مبتلا به دیابت نوع ۲ ارزیابی شد. ضریب همبستگی ACR در نمونه‌های منفرد در مقایسه با آلبومین دفعی ادرار ۲۴ ساعته با آزمون آماری همبستگی پیرسون و آنالیز رگرسیون و نیز عملکرد تشخیصی آن در تشخیص میکروآلبومینوری تعیین شد.

یافته‌ها: ۵۱ نفر از ۲۰۱ بیمار (۲۵/۴٪) میکرو و ۸ نفر (۴٪) ماکروآلبومینوری داشتند. ضریب همبستگی نسبت آلبومین به کراتینین حداکثر ۰/۸۱ (P < ۰/۰۰۰۱) و معادله رگرسیون در بهترین شرایط:  $ACR + ۸/۵۲۶ = ۰/۸۹۱ \times \text{آلبومین دفعی ادرار ۲۴ ساعته}$  بدست آمد. ضریب همبستگی در بیماران میکروآلبومینوریک فقط در مورد ACR روز دوم (۰/۵۰) از لحاظ آماری معنی دار بود. در صورت استفاده از Cut-off معمول ۳۰ میلی گرم بر گرم برای ACR دوم، مقادیر حساسیت و ویژگی ۱۰۰٪ و ۹۳/۸٪ برای بیماران با سن کمتر از ۴۰ سال (۱۹ نفر) و ۴۷/۹٪ و ۸۳/۳٪ برای بیماران ۴۰ سال و بالاتر (۱۸۲ نفر) بدست آمد.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد تا زمان ارزیابی بیشتر کیت‌های آزمایشگاهی در دسترس، آزمون نسبت آلبومین به کراتینین در نمونه ادرار صبحگاهی، جایگزین قابل قبولی برای اندازه‌گیری آلبومین ادرار ۲۴ ساعته به منظور تشخیص میکروآلبومینوری در بیماران دیابتی در ایران نمی‌باشد.

واژگان کلیدی: نفروپاتی دیابتی، میکروآلبومینوری، نسبت آلبومین به کراتینین، آلبومین ادرار ۲۴ ساعته

### 1- Albumin to Creatinin Ratio

۱- گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان

۲- گروه آمار و پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان

۳- مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

\* نشانی: زنجان، مرکز آموزشی-درمانی حضرت ولیعصر (عج)، گروه داخلی، تلفن: ۰۲۴۱۴۲۴۴۱۸۲، نمابر: ۰۲۴۱۴۲۴۹۵۵۳، پست

الکترونیک: valizadeh@zums.ac.ir

## مقدمه

دیابت به تنهایی شایعترین علت بیماری کلیوی مرحله انتهایی است [۱-۳]؛ به طوری که نفروپاتی دیابتی در آمریکا مسؤول حدود ۴۰٪ از موارد جدید بیماری کلیوی مرحله انتهایی است [۱،۲].

میکروآلبومینوری علاوه بر این که زودرس ترین تظاهر نفروپاتی است، در این مرحله با استفاده از برخی مداخلات می توان تا حد قابل ملاحظه ای از شروع و پیشرفت نفروپاتی دیابتی جلوگیری کرد [۲].

بر اساس آخرین ویرایش «معیارهای مراقبت طبی در دیابت» تهیه شده توسط انجمن دیابت آمریکا [۳]، سه روش برای غربالگری میکروآلبومینوری توصیه می شود که اندازه گیری نسبت آلبومین به کراتینین (ACR) در یک نمونه تصادفی ادرار، روش ارجح است و محدوده ۳۰ تا ۲۹۹ میکروگرم بر میلی گرم (یا میلی گرم بر گرم) به عنوان میکروآلبومینوری تلقی می شود. گرچه جمع آوری مدت دار یا ۲۴ ساعته ادرار به عنوان روش های استاندارد جهت یافتن میکروآلبومینوری محسوب می شوند، این روش ها کند و پر درد سر بوده و مستعد بروز اشتباهات در جمع آوری یا اشکالات ناشی از تخلیه ناقص مثانه به علت اختلال عملکرد اتونومیک می باشند و لذا گاه بیمار را مجبور به تکرار جمع آوری می کنند [۴]. با توجه به این که کراتینین نقشی اصلاح کننده برای غلظت ادرار دارد، نسبت آلبومین به کراتینین به عنوان یک شاخص ساده از سطح آلبومین در ادرار ۲۴ ساعته در نظر گرفته می شود [۴].

با توجه به همبستگی بالا بین غلظت آلبومین اصلاح شده بر اساس کراتینین ادرار در نمونه های ادراری منفرد و دفع آلبومین ۲۴ ساعته در بیماران دیابتی، اگر به عنوان یک اصل اگر میزان دفع کراتینین روزانه در هر فرد نسبتاً ثابت باشد، نسبت آلبومین به کراتینین در یک نمونه منفرد بازتابی از دفع آلبومین در طول روز خواهد بود [۱۳-۵].

گرچه میزان آلبومین دفعی روزانه به طور شایعی با بهره گیری از ACR تخمین زده می شود [۱۶-۱۴] ولی در اینجا نکته مهمی جلب نظر می کند و آن وابستگی ACR به سن، جنس و حتی نژاد [۲۱-۱۷] است که به اعتقاد بسیاری از محققین موجب کاهش توان افتراق دهندگی این

نسبت می شود. دفع کراتینین نه تنها در زنان پایین تر از مردان است، بلکه با افزایش سن هم کاهش می یابد. بنابراین ACR به مقادیر افتراق دهنده مختص جنس و سن نیاز دارد.

هدف از مطالعه حاضر مقایسه دفع آلبومین در ادرار ۲۴ ساعته با نسبت آلبومین به کراتینین در نمونه ادرار صبحگاهی (به عنوان جایگزین پذیرفته شده برای آلبومین ادرار ۲۴ ساعته) در بیماران مبتلا به دیابت در ایران با استفاده از امکانات موجود (بومی و داخل کشور) و تعیین همبستگی بین این دو روش و نیز تعیین میزان تغییرات روز به روز ACR می باشد.

## روش ها

این مطالعه در مدت ۸ ماه (از اوایل آبان ۸۴ تا اواخر خرداد ۸۵) و با همکاری ۲۰۱ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ از چند مرکز درمانی شهر زنجان انجام شد. بیماران براساس معیارهای ورود و خروج طرح (معیارهای ورود: تمایل به همکاری، ابتلا به دیابت نوع ۱ و یا ۲ و معیار خروج: زنان در دوره قاعدگی) از بین بیماران دیابتی که مراجعه منظم داشتند، انتخاب شدند. پس از ارائه توضیحات لازم در مورد هدف انجام تحقیق، نحوه جمع آوری نمونه ها و کسب رضایت شفاهی، پرسشنامه طراحی شده توسط پزشک تکمیل گردید.

بیماران طی دو روز پشت سر هم به آزمایشگاه بیمارستان ولی عصر شهر زنجان مراجعه نمودند. در روز اول یک نمونه ادرار منفرد صبحگاهی (بعد از تخلیه ادرار باقیمانده در مثانه در طول شب در منزل) جمع آوری شد. سپس با ارائه توضیحات لازم در مورد نحوه جمع آوری نمونه ادرار ۲۴ ساعته، ظرف مربوطه تحویل بیماران گردید و در حوالی همان ساعت در صبح روز بعد، ضمن دریافت نمونه منفرد دوم صبحگاهی، ظرف ادرار ۲۴ ساعته نیز تحویل آزمایشگاه شد.

. آلودگی باکتریایی و گلوکز در ادرار تأثیری در اندازه گیری آلبومین نمی گذارند [۲۲]. با توجه به این که نمونه ها در درجه حرارت  $70^{\circ}\text{C}$  حداقل به مدت ۵ ماه پایدارند. نمونه های منفرد هر بیمار به همراه نمونه ای از ادرار ۲۴

در مرحله آخر منحنی های ROC (Receiver Operating Characteristic) برای ارزیابی توان کلی هر یک از آزمون های فوق در تشخیص میکروآلبومینوری ترسیم شدند. سطح زیر منحنی ۱/۰۰ به عنوان آزمون ایده آل و سطح زیر منحنی ۰/۵۰ به عنوان یک آزمون فاقد ارزش تلقی شد.

### یافته ها

با در نظر گرفتن کفایت و صحت جمع آوری نمونه ادرار ۲۴ ساعته، نمونه ادرار ۲۰۱ بیمار مورد بررسی قرار گرفت. با استفاده از محدوده ۲۹۹/۹۹-۳۰ میلی گرم آلبومین دفعی روزانه ادرار برای تعریف میکروآلبومینوری، ۵۱ نفر از ۲۰۱ بیمار فوق (۲۵/۴٪) دچار میکروآلبومینوری و ۸ نفر (۴٪) نیز دچار ماکروآلبومینوری (دفع آلبومین  $\leq 300$  میلی گرم در روز) بودند. اکثر افراد میکروآلبومینوریک (۳/۸۴٪،  $43$  نفر)، پیوری ( $WBC \geq 10/HPF$ ) نداشتند.

اطلاعات دموگرافیک مربوط به هر یک از این سه گروه بیماران در جدول ۱ خلاصه شده است.

ضریب همبستگی برای هر یک از نمونه های صبحگاهی اول (ACR1)، دوم (ACR2) و میانگین این دو (ACR m) به ترتیب ۰/۲۴ ( $P < 0/001$ )، ۰/۸۱ ( $P < 0/0001$ ) و ۰/۵۶ ( $P < 0/0001$ ) بود (معادله رگرسیون:  $8/526 + ACR2 = 0/891$  آلبومین دفعی روزانه در ادرار جمع آوری شده ۲۴ ساعته (AER)، بدست آمد).

ضریب همبستگی در بیماران میکروآلبومینوریک (۵۱ نفر) نیز برای هر یک از نسبت های فوق به ترتیب ۰/۱۶، ۰/۵۰، ۰/۲۷، محاسبه شد که تنها در مورد ACR2 از لحاظ آماری معنی دار بود ( $P < 0/0001$ ). با تفکیک نمونه های اول حاوی ۱۰ عدد گلبول سفید و بالاتر در بزرگ نمایی بالای میکروسکوپ (پیوری) که کلاً ۱۸ نمونه از مجموع ۲۰۱ بیمار را به خود اختصاص می دادند، ضریب همبستگی مربوط به همبستگی AER و ACR1 از ۰/۲۴ در نمونه های غیر پیوریک ( $P = 0/001$ ) به ۰/۵۵ ( $P = 0/018$ ) در نمونه های پیوریک افزایش یافت.

نتایج زیر برای ACR در نمونه های صبحگاهی اول، دوم و میانگین این دو بدست آمد:

ساعته در میکروتیوب های جداگانه در درجه  $70^{\circ}C -$  تا زمان انجام آزمون های مورد نظر نگهداری شدند ازمرسوم ترین نقطه برش جهت افتراق مقادیر طبیعی از غیر طبیعی ( $30 \text{ mg/g}$ ) برای جداسازی افراد میکروآلبومینوریک از طبیعی و  $300 \text{ mg/g}$  برای جدا سازی افراد ماکرو آلبومینوریک از میکروآلبومینوریک) استفاده شد [۳].

در این مطالعه اندازه گیری غلظت آلبومین ادرار به روش ایمونوتوریدیمتری و با استفاده از کیت تشخیص کمی میکروآلبومین موجود در کشور (شرکت پارس آزمون) با حساسیت اندازه گیری حداقل  $3 \text{ mg/l}$  صورت گرفت.

اندازه گیری غلظت کراتینین ادرار به روش Jaffe با استفاده از کیت شرکت پارس آزمون بود.

CV intra-assay and inter-assay تمام کیت های استفاده شده کمتر از ۱۰٪ بود.

از چهار نوع محدوده طبیعی برای کراتینین دفعی روزانه به ازای هر کیلوگرم وزن بدن برای دو گروه سنی زیر ۵۰ سال و بالای ۵۰ سال برحسب جنسیت (یعنی به ترتیب ۲۵/۰ - ۱۸/۵ و ۲۰/۲ - ۱۵/۷ میلی گرم برای مردان زیر ۵۰ سال و بالاتر از ۵۰ سال و به همین صورت ۲۲/۴ - ۱۶/۵ و ۱۶/۱ - ۱۱/۸ برای زنان) [۲۳] و بررسی قرارگیری کراتینین دفعی روزانه هر فرد (حاصل ضرب کراتینین ادرار ۲۴ ساعته در حجم آن) در محدوده طبیعی بر حسب جنس، سن و وزن، جهت تعیین کفایت و صحت جمع آوری نمونه ادرار ۲۴ ساعته استفاده شد.

اندازه گیری های بیوشیمیایی ذکر شده در بالا با استفاده از اتوآنالایزر Selectra 2 ساخت شرکت Vitallab هلند انجام گرفت. اندازه گیری کیفی گلوکز و پروتئین با استفاده از نوار ادرار Combi-screen ساخت Analyticon آلمان انجام شد. ارزیابی با نوار ادراری فقط در اولین نمونه صبحگاهی هر فرد صورت گرفت.

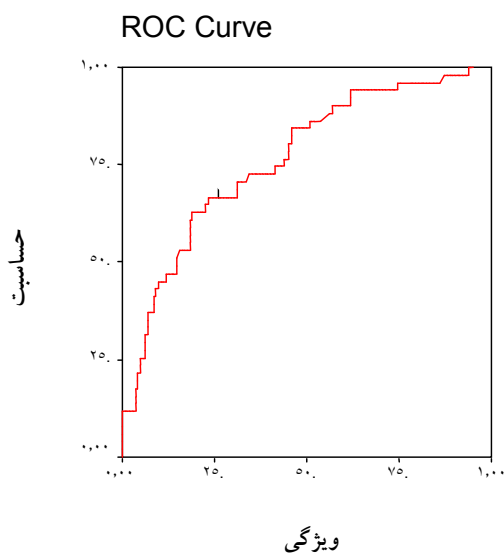
داده های مطالعه پس از تشکیل بانک اطلاعاتی در رایانه، با استفاده از نرم افزار آماری SPSS ویرایش ۱۱/۵ و به روش آزمون های آماری ضریب همبستگی پیرسون و رگرسیون مورد آنالیز قرار گرفتند. مقدار P کمتر یا مساوی ۰/۰۵ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

- ۱- عملکرد ACR در نمونه صبحگاهی اول در تشخیص میکروآلبومینوری: حساسیت ۳۹/۲٪، ویژگی ۸۵/۲٪، ارزش اخباری مثبت ۴۶/۵٪، ارزش اخباری منفی ۸۱/۲٪ و دقت ۷۳٪.
- ۲- عملکرد ACR در نمونه صبحگاهی دوم در تشخیص میکروآلبومینوری: حساسیت ۵۱٪، ویژگی ۸۴/۵٪، ارزش اخباری مثبت برابر ۵۲٪، ارزش اخباری منفی برابر ۸۳/۳٪ و دقت ۷۵/۶٪.
- ۳- عملکرد میانگین ACR ها در نمونه های روز اول و دوم در تشخیص میکروآلبومینوری: حساسیت ۴۷/۱٪، ویژگی ۸۱/۷٪، ارزش اخباری مثبت ۴۷٪، ارزش اخباری منفی معادل ۸۲/۳٪ و دقت ۷۲/۵٪.
- در صورت استفاده از نقاط برش مختلف برای نسبت غلظت آلبومین به کراتینین ادرار جهت افتراق افراد طبیعی از میکروآلبومینوریک، می توان حساسیت ها و ویژگی های متفاوتی را برای این آزمون بدست آورد که حاصل آن منحنی ROC است (شکل ۱).

جدول ۱- اطلاعات دموگرافیک بیماران دارای نمونه کافی ادرار ۲۴ ساعته (۲۰۱ نفر) به تفکیک گروه بندی از لحاظ آلبومین دفعی روزانه

تقسیم بندی بر اساس آلبومین دفعی روزانه				
متغیر	طبیعی	میکروآلبومینوریک	ماکروآلبومینوریک	کل
سن (سال)	۵۳±۱۱	۵۴±۱۱	۵۹±۹	۵۳±۱۱
جنس (مرد/زن) (نفر)	۹۸/۴۴	۳۳/۱۸	۴/۴	۱۳۵/۶۶
سابقه ابتلا به دیابت (سال)	۴±۴	۵±۴	۹±۶	۵±۴
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	۲۷/۶±۴/۲	۲۷/۸±۴/۲	۲۵/۳±۳/۴	۲۷/۶±۴/۲

\* مقادیر ± نشانگر میانگین ± انحراف معیار



شکل ۱- منحنی ROC جهت ارزیابی عملکرد نقاط برش مختلف برای نسبت آلبومین به کراتینین مربوط به نمونه ادرار صبحگاهی روز دوم در تشخیص میکروآلبومینوری (سطح زیر منحنی ۰/۷۶۴)

باز هم کاهش بیشتری یافت که علت آن کم بودن نسبت آلبومین به پروتئین تام در مقادیر کمتر پروتئین در ادرار بود.

ضریب همبستگی به دست آمده ACR با آلبومین دفعی روزانه در ادرار جمع آوری شده ۲۴ ساعته در بهترین حالت در نمونه صبحگاهی روز دوم بوده و معادل ۰/۸۱ است که این رقم با برخی ضرایب ذکر شده در سایر مطالعات که از ۰/۸۸ تا ۰/۹۸ مطرح شده، تفاوت قابل ملاحظه ای دارد [۴ و ۸ و ۱۴ و ۲۶-۲۴]. صرف نظر از این که در برخی موارد ممکن است از ضریب همبستگی اسپیرمن به جای پیرسون استفاده شده باشد، جوامع مورد مطالعه شباهت زیادی به مطالعه ما داشته و اکثراً از روش ایمونوتوربیدیتری برای اندازه گیری آلبومین استفاده کرده اند. اکثر نمونه ها نیز از لحاظ تعداد با نمونه ما مشابهت دارند. همچنین همبستگی غلظت آلبومین در نمونه ادرار راندم قبل و بعد از تقسیم آن بر غلظت کراتینین با آلبومین دفعی روزانه در ادرار جمع آوری شده ۲۴ ساعته تغییر قابل ملاحظه ای نکرد (از ۰/۸۰ به ۰/۸۱ رسید) که البته این عدم تغییر نکته منحصر به فردی نیست و خود دلیلی برای برخی محققین بوده تا از غلظت آلبومین نمونه ادرار راندم بدون نیاز به تقسیم کراتینین برای تخمین آلبومین دفعی روزانه در ادرار جمع آوری شده ۲۴ ساعته و تشخیص میکروآلبومینوری استفاده کنند [۱۳].

نمونه صبحگاهی روز اول بیماران ما همبستگی ضعیف تری از نمونه روز دوم داشت. برای یافتن علت، به میانگین رقم هر یک از این نسبت ها در کل بیماران توجه شد. بررسی میانگین غلظت های آلبومین و کراتینین نشان داد که این ارقام همگی در نمونه دوم کاهش نشان می دهند (به ترتیب ۵۲ و ۹٪) ولی چون کاهش میانگین غلظت آلبومین در مقایسه با افت غلظت کراتینین به وضوح بیشتر است، می توان افت قابل ملاحظه نسبت های مورد مطالعه در نمونه دوم را توجیه کرد. چون شرایط و زمان انجام آزمایش برای هر دو نمونه یک فرد مساوی بود، علت ممکن است این باشد که چون بیمار تا پیش از مراجعه به آزمایشگاه، در حال جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته بوده، لذا

با استفاده از منحنی ROC در بیماران مورد مطالعه به جز افراد ماکرو آلبومینوریک (شکل ۱)، در بهترین حالت با نقطه برش ۲۵mg/g، حساسیت و ویژگی به ترتیب ۶۲/۷٪ و ۷۹/۶٪ بدست آمد.

با تقسیم بیماران بر حسب جنسیت، سطح زیر منحنی با بهترین نقطه برش معادل ۱۲/۲ mg/gr (حساسیت ۷۳٪ و ویژگی ۸۴٪) برای مردان و سطح زیر منحنی ۰/۸۰۵ با بهترین نقطه برش معادل ۲۹/۴ mg/gr (حساسیت ۷۲٪ و ویژگی ۷۰٪) برای زنان بدست آمد.

در صورت استفاده از نقطه برش معمول، ۳۰ mg/gr برای ACR دوم در کل ۲۰۱ بیمار، مقادیر ۱۰۰٪، ۹۳/۸٪، ۷۵٪، ۱۰۰٪ و ۹۴/۷٪ برای بیماران زیر ۴۰ سال (n=۱۹) و ۴۷/۹٪، ۸۳/۳٪، ۵۰٪، ۸۱/۴٪ و ۷۳/۵٪ برای بیماران ۴۰ سال و بالاتر (n=۱۸۲) به ترتیب برای حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت، ارزش اخباری منفی و دقت بدست می آید.

با محاسبه  $\frac{[ACR1-ACR2] \times 100}{ACR1}$  برای همه بیماران به طور جداگانه و سپس تعیین میانگین این مقادیر در کل بیماران مورد مطالعه (n=۲۰۱)، میانگین تغییرات روز به روز ۵۵۴/۶٪ (یعنی به طور میانگین ۵/۵ برابر کاهش یا افزایش در دو نمونه صبحگاهی نسبت به یکدیگر) با  $SD = ۵۰۱۴/۹٪$  حاصل شد.

ضریب همبستگی ACR1 و ACR2 معادل ۰/۱۷۷ (P=۰/۰۱۲) محاسبه گردید.

## بحث

در مطالعه ما آلبومین دفعی روزانه در ادرار جمع آوری شده ۲۴ ساعته همبستگی قابل قبولی با نسبت آلبومین به کراتینین نداشت و این همبستگی در بیماران میکروآلبومینوریک کاهش می یافت. بنظر می رسد علت عمده در بیماران میکروآلبومینوریک، کاهش قابل توجه تعداد نمونه در مقایسه با ارزیابی همبستگی در کل بیماران باشد. چنین اختلافی حداقل در دو مطالعه مشابه دیگر نیز ذکر شده است [۱۱ و ۲۴]. در یکی از این مطالعات [۱۱] مشاهده شد که این همبستگی ها در افراد نورموآلبومینوریک

آلبومین دفعی روزانه در ادرار جمع آوری شده ۲۴ ساعته دست یافتند [۲۴].

در بررسی پس از تفکیک افراد به کمتر از ۴۰ سال و ۴۰، بهبودی قابل ملاحظه ای در عملکرد آزمون مشاهده می شود (حساسیت ۱۰۰٪ و ویژگی ۸۷-۹۴٪) که البته به علت تعداد کم حجم نمونه در گروه سنی زیر ۴۰ سال (۱۹ نفر)، این نتیجه قابل استناد نیست.

در بررسی تغییرات روز به روز، تفاوت بسیار زیادی بین مقادیر دو نمونه صبحگاهی مشاهده شد که به نظر می رسد ناشی از دو عامل باشد: ۱- تفاوت ها تنها در دو نمونه پیاپی سنجیده شدند درحالیکه در مطالعات در دسترس مربوط به تغییرات<sup>۱</sup> و تکرار پذیری<sup>۲</sup> برخی از آزمون های مورد مطالعه [۱۴ و ۲۹ و ۳۰] حداقل ۵ نمونه از هر فرد مورد ارزیابی قرار گرفته و بر این اساس ضریب همبستگی یا ضریب تغییرات (CV) تعیین گردیده است.

۲- تغییرات قابل توجهی در غلظت آلبومین (در روز اول  $5/2 \pm 11/6$  mg/dl) و غلظت کراتینین ( $150 \pm 47/3$  و  $133/5 \pm 78/2$  mg/dl در روز دوم) بین دو نمونه صبحگاهی دیده می شود. همان طور که مشاهده می شود، تمام متغیرها در نمونه دوم نسبت به نمونه اول کاهش نشان می دهند که این تغییر در غلظت آلبومین از بقیه بارزتر است (۵۲٪ کاهش). انعکاس تغییرات بالا منجر به بروز تفاوت نسبت آلبومین به کراتینین در دو نمونه ( $90/1 \pm 322/4$  روز اول و  $125/7 \pm 50/9$  در روز دوم) می شود.

محدودیت مطالعه اخیر عبارتست از عدم ارزیابی تعداد حداقل ۵ نمونه منفرد جهت بررسی بهتر تغییرات روزانه میکروآلبومینوری که با توجه به سختی مراجعه بیماران به آزمایشگاه و محدودیت بودجه طرح، حل آن مقدور نبود.

بهر حال عملکرد کاملاً ضعیف ACR به عنوان جایگزین مطرح و درجه اول آلبومین دفعی روزانه در ادرار جمع آوری شده ۲۴ ساعته در تشخیص میکروآلبومینوری در تحقیق حاضر مسئله ای بسیار تأمل برانگیز است.

امکان بیشتری برای تخلیه ادرار باقیمانده در مثانه پیش از تهیه نمونه صبحگاهی در مورد نمونه روز دوم داشته و در نتیجه نمونه روز دوم رقیق تر از نمونه روز اول است.

همین نکات می توانند توجیه کننده تفاوت قابل ملاحظه میانگین اختلاف بین نمونه های اول و دوم در کل افراد مورد بررسی، علاوه بر کم بودن تعداد نمونه های صبحگاهی باشند.

در بررسی عملکرد ACR در تشخیص میکروآلبومینوری، بایستی متذکر شویم از آن جایی که نقاط برش مختلفی برای تفکیک بیماران میکروآلبومینوریک در منابع علمی ذکر شده اند، هر گروه تحقیقاتی بر اساس نمونه مورد مطالعه و منحنی ROC حاصل از آن، اعدادی را گزارش نموده اند [۱۴ و ۱۵ و ۲۷]. مطالعه ما نیز مستثنی از این شرایط نیست. به طوری که با استفاده از نقاط برش مرسوم  $30 \text{ mg/g}$ ، حساسیت و ویژگی به ترتیب ۵۱٪ و ۸۴٪ و با بکارگیری نقاط برش مجزای  $17 \text{ mg/g}$  و  $25$  (توصیه شده برحسب جنس مرد یا زن) [۲۸]، حساسیت و ویژگی به ترتیب ۶۹٪ و ۷۷٪ برای مردان و زنان بدست می آید که هیچکدام اعداد قابل قبولی برای یک آزمون غربالگری نیستند (عدد قابل قبول برای یک آزمون غربالگری این است که باید هر دو بیش از ۸۰٪ باشند [۴]). در بررسی با استفاده از سطح زیر منحنی ROC، اعداد بدست آمده  $0/76$  در کل،  $0/80$  برای زنان و  $0/72$  برای مردان است. این اعداد نشان می دهند که در مطلوب ترین حالت، حساسیت و ویژگی بهتر از ۷۵٪ (هر دو یکسان) با ارزش اخباری مثبت، ارزش اخباری منفی و دقت به ترتیب ۴۹، ۸۸ و ۷۴٪، با استفاده از نقطه برش جداگانه  $12/2 \text{ mg/gr}$  برای مردان و  $29/4$  برای زنان بدست نخواهد آمد (بهترین نقطه برش کلی  $25 \text{ mg/gr}$  با حساسیت ۶۳٪ و ویژگی ۸۰٪ است). Chaiken و همکاران با نقطه برش مرسوم  $300$ - $30$  میلی گرم بر گرم در  $123$  نمونه از بیماران دیابتی نوع ۲، با ۲۵ نمونه میکروآلبومینوریک و با تکنیک های آزمایشگاهی مشابه تحقیق حاضر به حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت، ارزش اخباری منفی و دقت به ترتیب برابر ۹۲، ۹۷، ۸۸، ۹۸ و ۹۶٪ برای ACR در تشخیص

## 1-Variability

## 2 -Reproducibility

کیت های معتبر جهانی و نیز با روش های دقیق تر موجود و نیز افزایش تعداد نمونه های منفرد (حداقل ۵ نمونه) برای ایجاد امکان تعیین تکرارپذیری تست ها و نیز ضرایب تغییرات آن ها و نیز بررسی در حجم نمونه وسیع تر در تحقیقات بعدی توصیه می گردد.

### سپاسگزاری

این مطالعه در قالب پایان نامه اخذ دکترای تخصصی داخلی توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زنجان تایید و با حمایت مالی آن معاونت انجام شده است که بدین وسیله از مسئولین محترم تشکر و قدردانی می گردد. همچنین بدینوسیله از زحمات کارشناسان آزمایشگاه بیمارستان ولیعصر زنجان به ویژه سرکار خانم انیس امامی در انجام امور آزمایشگاهی این تحقیق، تشکر و قدردانی می کنیم.

با در نظر گرفتن ضعف عمده مشاهده شده در این مطالعه در مورد ارزش تشخیصی ACR به عنوان روش تشخیص میکروآلبومینوری که در جایگاه خودش بهترین عملکرد از آن انتظار می رفت، به نظر می رسد نکات سوال برانگیز مهم در این میان روش اندازه گیری کراتینین به ویژه از لحاظ معرف های شیمیایی بکار رفته (کیت) تولید شده در داخل کشور و نیز غلظت اندازه گیری شده آلبومین است. به ویژه آنکه کیت مورد استفاده تولید داخل نسبتاً به تازگی وارد بازار مصرف ایران شده است.

براساس این تحقیق به نظر می رسد ACR با شرایط فعلی در ایران نمی تواند جایگزین مناسبی برای اندازه گیری دفع آلبومین در ادرار ۲۴ ساعته در تشخیص بیماران دیابتی میکروآلبومینوریک باشد. لذا پیشنهاد می گردد تا زمان مقایسه عملکرد کیت موجود برای اندازه گیری کراتینین در ادرار، باید صرفاً از اندازه گیری آلبومین در ادرار ۲۴ ساعته به این منظور استفاده شود. نظر به اهمیت موضوع، ارزشیابی کیت های آزمایشگاهی داخلی مورد استفاده با

### ماخذ

- 1- Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenti. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2002; 346: 1145-51.
- 2- American Diabetes Association: Nephropathy in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2004; 27 (Suppl 1): S79- S82.
- 3- American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30 (Suppl 1): S19-S21.
- 4- Gyamlani GG, Bergstralh EJ, Slezak JM, Larson TS. Urinary albumin to osmolality ratio predicts 24-hour urine albumin excretion in diabetes mellitus. *Am J kidney Dis* 2003; 42: 685- 92.
- 5- Nathan DM, Rosenbaum C, Protasowicki VD. Single- void urine samples can be used to estimate quantitative microalbuminuria. *Diabetes Care* 1987; 10: 414-8.
- 6- National kidney Foundation: K/ DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(Suppl 1): S93- S102.
- 7- Wilson DM, Anderson RL. Protein-osmolality ratio for the quantitative assessment of proteinuria from a random urinalysis sample. *Am J Clin Pathol* 1993; 100: 419-24.
- 8- Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira JR. The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1997; 20: 516-9.
- 9- Schwab SJ, Christensen RL, Dougherty K, Klahr S. Quantitation of proteinuria by the use of protein- to- creatinine ratios in single urine samples. *Arch Intern Med* 1987; 147: 943-4.
- 10- Rodby RA, Rohde RD, Sharon Z. The urine protein to creatinine ratio as a predictor of 24-hour urine protein excretion in type 1 diabetic patients with nephropathy. The Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 904-9.
- 11- Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira J, De Azevedo MJ. Proteinuria is still useful for the screening and diagnosis of overt diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1998; 21: 1076-9.
- 12- Jermendy G, Farkas K, Nadas J. Practical aspects of measuring microalbuminuria in diabetic patients. *Diabetes Nutr Metab* 200; 14: 195-200.
- 13- Incerti J, Zelmanovitz T, Camargo JL. Evaluation of tests for microalbuminuria screening in patients with diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2402-7.
- 14- Mundet Tuduri X, Martinez Carmona S, Espinosa Gonzalez N. Albumin-to-creatinine

- ratio as a diagnostic tool for type 2 diabetic nephropathy [abst]. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 732-3.
- 15- Houlihan CA, Tsalamandris C, Akdeniz A, Jerums G. Albumin to creatinine ration: a screening test with limitations. *Am J kidney Dis* 2002; 39: 1183-9.
  - 16- Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: A Position Statement of the National Kidney Foundation and the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. *Am J Kidney Dis* 2003, 42: 617-22.
  - 17- Mattix HJ, Hsu C, Shaykevich S, Curhan G. Use of the albumin/ creatinine ratio to detect microalbuminuria: Implications of sex and race. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1034-9.
  - 18- Jacobs DR Jr, Murtaugh MA, Steffes M. Gender- and race-specific determination of albumin excretion rate using albumin- to-creatinine ratio in single, untimed urine specimens: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 1114 -9.
  - 19- Jones CA, Agodoa LY, Coresh J. In reply to: How to measure the prevalence of microalbuminuria in relation to age and gender? (As letters to the editor). *Am J kidney Dis* 2002; 40: 437-8.
  - 20- Verhave JC, Hillege HL, de Zeeu D. How to measure the prevalence of microalbuminuria in relation to age and gender? (letter). *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 436-7.
  - 21- Mattix H, Hsu C, Curhan G. Need for sex-specific ACR (letter). *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 435-6.
  - 22- Sacks DB. Carbohydrates, in Tietz Textbook of Clinical Chemistry, Burtis CA, Ashwood ER (eds), Philadelphia, W.B.Saunders, 1999; pp. 798-801.
  - 23- Silkensen JR, Kasiske BL, Laboratory assessment of kidney disease, in Brenner and Rector's The kidney, 7th ed, BM Brenner (ed) Philadelphia, Saunders, 2004.
  - 24- Chaiken RL, Khawaja R, Bard M. Utility of untimed urinary albumin measurements in assessing albuminuria in black NIDDM subjects. *Diabetes Care* 1997; 20: 709-13.
  - 25- Moore RRJr, Hirata- Dulas CA, Kasiske BL. Use of urine specific gravity to improve screening for albuminuria. *Kidney Int* 1997; 52(1): 240-3.
  - 26- Khawali C, Andriolo A, Ferreira SRG. Comparison of methods for urinary albumin determination in patients with type I diabetes. *Braz J Med Biol Res* 2002; 35: 337-43.
  - 27- Bakker AJ. Detection of microalbuminuria. Receiver operating characteristic curve analysis favors albumin-to-creatinine ratio over albumin concentration. *Diabetes Care* 1999; 22: 307-13.
  - 28- Warram JH, Gearin G, Laffel L, Krolewski AS. Effect of duration of type I diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/ creatinine ratio. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 930-7.
  - 29- Cohen DL, Close CF, Viberti GC. The variability of overnight urinary albumin excretion in insulin-dependent diabetic and normal subjects. *Diabet Med* 1987; 4: 437-40.
  - 30- Skinner AM, Clayton PE, Price DA. Variability in the urinary excretion of growth hormone in children: a comparison with other urinary proteins. *J Endocrinol* 1993; 138: 337-43.