

## میزان بروز میکروآلبومینوری و عوامل خطر همراه در بیماران دیابتی نوع ۲

حسن صفایی\*، مسعود امینی<sup>۱</sup>

### چکیده

**مقدمه:** میکروآلبومینوری، از علایم زودرس ابتلای کلیه و حاکی از پیشرفت به طرف نفروپاتی و افزایش خطر مرگ و میر در بیماران دیابتی می‌باشد. میکروآلبومینوری، مدت‌ها قبل از بروز نفروپاتی بالینی به وقوع می‌پیوندد و با تشخیص زود هنگام، امکان پیشگیری از پیشرفت آن به مراحل شدیدتر نفروپاتی وجود دارد. با توجه به اهمیت تشخیص نفروپاتی در مراحل اولیه و درمان به موقع، این مطالعه به منظور تعیین بروز (انسیدانس) پنج ساله میکرو آلبومینوری و رابطه آن با سایر عوامل خطر در بیماران دیابتی نوع ۲ در جمعیت دیابتی اصفهان انجام شد.

**روش‌ها:** تعداد ۵۰۵ بیمار دیابتی نوع ۲ شامل ۲۲٪ مرد، از بین مراجعین به مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان در سال ۱۳۷۸ که آلبومین ادرار آنها طبیعی بود انتخاب و به مدت پنج سال پیگیری شدند. میانگین سن و مدت ابتلا به دیابت بیماران به ترتیب  $57/4 \pm 9/5$  و  $10/2 \pm 4/7$  سال بود. بیماران در شروع مطالعه ضمن معاینه بالینی و ثبت مشخصات، از نظر نمایه توده بدنی، قند خون ناشتا و بعد از غذا، هموگلوبین گلیکوزیله ( $HbA_{1c}$ )، فشار خون، لیپید پروفایل، کراتینین سرم و آلبومین ادرار ۲۴ ساعته بررسی شدند. سپس بیماران هر سه ماه یکبار از نظر کنترل وزن، قند، لیپید، فشار خون و هر یک سال از نظر ادرار ۲۴ ساعته برای آلبومین بررسی شدند. در صورت دفع بیش از ۳۰ میلی‌گرم آلبومین در ادرار ۲۴ ساعته حداقل در دو نوبت آزمایش، به عنوان میکروآلبومینوری در نظر گرفته شد. نتایج بدست آمده در پایان مطالعه مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

**یافته‌ها:** در طول مطالعه تعداد ۱۷۶ نفر از بیماران، دفع آلبومین غیر طبیعی در حد میکروآلبومینوری داشتند. انسیدانس میکروآلبومینوری  $82/3$  در هزار «شخص-سال» بود (فاصله اطمینان ۹۵٪،  $78/3$  و  $86/2$ ). انسیدانس میکروآلبومینوری در مردان بیشتر از زنان بود (به ترتیب  $104/4$  در برابر  $66/2$  در هزار شخص-سال،  $P < 0/001$ ). میانگین مدت ابتلا به دیابت، هموگلوبین گلیکوزیله، پرفشاری خون و کراتینین سرم در مدت مطالعه در افراد میکروآلبومینوری نسبت به نورموآلبومینوری بیشتر، و این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود. میانگین سن، نمایه توده بدنی، کلسترول و تری‌گلیسرید در دو گروه تفاوت نداشت. در تحلیل نهایی با استفاده از مدل رگرسیون، مدت ابتلا به دیابت، هموگلوبین گلیکوزیله، پرفشاری خون و ابتلا به رتینوپاتی به عنوان متغیرهای مستقل تعیین کننده آلبومینوری شناخته شدند.

**نتیجه گیری:** نتایج بدست آمده نشان می‌دهد که میکروآلبومینوری در جمعیت مورد مطالعه شایع و انسیدانس آن نسبت به سایر مطالعات انجام شده بیشتر می‌باشد. اندازه گیری مرسوم آلبومین ادرار برای تشخیص زود هنگام و درمان موثر میکروآلبومینوری و عوامل خطر همراه جهت جلوگیری از پیشرفت نفروپاتی حائز اهمیت است.

واژگان کلیدی: انسیدانس، دیابت نوع ۲، میکروآلبومینوری، عوامل خطر

۱- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

\* نشانی: اصفهان، میدان جمهوری، خیابان خرم، مرکز تحقیقاتی درمانی صدیقه طاهره، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، تلفن:

۰۳۱۱-۳۳۵۹۹۳۳؛ شماره: ۰۳۱۱-۳۳۷۳۷۳۳؛ پست الکترونیک: emrc@mui.ac.ir

## مقدمه

نفروپاتی دیابتی، شایع‌ترین علت نارسایی کلیه در کشورهای پیشرفته می‌باشد. انسیدانس نفروپاتی دیابتی در دهه گذشته تا ۱۵۰٪ در کشورهای غربی افزایش داشته است [۱-۳]. در آمریکای شمالی ۴۰٪ بیماران که در سال ۱۹۹۸ تحت درمان دیالیز قرار گرفته‌اند، دچار نفروپاتی دیابتی بوده و در طی یک سال اول پس از دیالیز، مرگ و میر آنها نسبت به افراد غیر دیابتی مبتلا به نارسایی کلیه ۲۲٪ بیشتر بوده است [۴ و ۵]. در اغلب موارد اولین علامت گرفتاری کلیه در بیماران دیابتی نوع ۲، میکروآلبومینوری است که به‌عنوان نفروپاتی مخفی تقسیم بندی می‌شود. بر اساس مطالعات مختلف و به‌طور متوسط ۲۰ تا ۴۰ درصد بیماران پس از گذشت ۱۰ سال از شروع دیابت به میکروآلبومینوری مبتلا می‌شوند. وجود میکروآلبومینوری، زمینه‌ای برای پیشرفت نفروپاتی و یک عامل پیشگویی کننده برای نفروپاتی آشکار تلقی می‌شود [۶ و ۷]. درمان اصلی نفروپاتی پیشگیری است، بنابراین چنانچه میکروآلبومینوری در مراحل اولیه تشخیص داده شود، با استفاده از راهکارهای موجود، جلوگیری از پیشرفت آن میسر می‌گردد. با توجه به اهمیت تشخیص و درمان زود هنگام میکروآلبومینوری، این مطالعه به منظور تعیین میزان بروز (انسیدانس) آلبومینوری و رابطه آن با سایر عوامل خطر در بیماران دیابتی نوع ۲ در جمعیت دیابتی اصفهان انجام شد.

## روش‌ها

این بررسی به صورت یک مطالعه همگروهی آینده نگر بر روی ۵۵۸ بیمار دیابتی نوع ۲ از بین مراجعین به مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان در سال ۱۳۷۸ که به روش نمونه‌گیری متوالی انتخاب شده بودند، انجام شد. ابتدا از بیماران که بر اساس معیارهای WHO دیابت آنها تشخیص داده شده بود آزمایش ادرار ۲۴ ساعته از نظر آلبومین انجام شد. بیماران که میزان آلبومین آنها طبیعی بود و شرایط ورود در این بررسی را داشتند، رضایت نامه

اخذ و برای مطالعه انتخاب شدند. مطالعه در کمیته اخلاق مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تصویب رسید. بعد از تشکیل پرونده و ثبت مشخصات، زمان تشخیص بیماری، سوابق بیماری‌های قبلی، استعمال دخانیات و انجام معاینات بالینی، اندازه گیری وزن، قد و فشارخون، آزمایش‌های تکمیلی شامل هموگلوبین گلیکوزیله، چربی‌های خون و لیپوپروتئین‌ها، اوره و کراتینین انجام گردید. بیماران حداقل هر سه ماه یکبار جهت معاینه و آزمایش‌های قند، HbA<sub>1c</sub>، چربی‌های خون مراجعه و هر سال آلبومین ادرار ۲۴ ساعته اندازه‌گیری شد. بیماران برای مدت پنج سال پیگیری شدند. وزن و قد با سبک‌ترین لباس ممکن و بدون کفش اندازه‌گیری شد. نمایه توده بدنی (BMI) از تقسیم وزن (کیلوگرم) به مجذور قد (متر) محاسبه گردید. جهت ارزیابی وضعیت چاقی، نمایه توده بدنی تا ۲۴/۹ کیلوگرم بر متر مربع طبیعی، بین ۲۹/۹ - ۲۵، اضافه وزن و برابر یا بیشتر از ۳۰ به‌عنوان چاقی در نظر گرفته شد [۸]. فشارخون بیماران در وضعیت نشسته از بازوی راست بعد از ۱۵ دقیقه استراحت، با یک دستگاه فشارسنج جیوه‌ای استاندارد اندازه‌گیری شد و متوسط دوبار اندازه‌گیری به فاصله پنج دقیقه استراحت به‌عنوان فشار خون بیمار ثبت شد. برای تعیین پرفشاری خون از معیار 7<sup>th</sup> JNC Servent report of the joint national committee [۹] استفاده شد و درجه ۱ و ۲ (فشار خون سیستولی مساوی یا بالاتر از ۱۴۰ میلی‌متر جیوه و یا دیاستولی مساوی یا بالاتر از ۹۰ میلی‌متر جیوه) به‌عنوان پرفشاری خون در نظر گرفته شد. به‌علاوه بیماران که به علت سابقه پرفشاری خون تحت درمان داروهای پایین‌آورنده فشار خون بودند، جزء افراد با فشار خون بالا محسوب شدند. از تمام بیماران بعد از حداقل ده ساعت ناشتا بودن، خون‌گیری جهت آزمایش انجام شد. اندازه‌گیری قند خون به روش گلوکزآکسیداز، کلسترول تام و تری‌گلیسرید و HDL کلسترول با استفاده از کیت‌های پارس آزمون و Chem enzyme انجام گرفت. اندازه‌گیری LDL کلسترول با استفاده از فرمول فریدوالد (در صورتی که تری‌گلیسرید کمتر از ۴۰۰ میلی‌گرم در دسی لیتر بود)،

آلبومین ادرار به روش ایمونوتوربیدومتری، ساخت کشور انگلستان) انجام شد. در صورتی که آلبومین ادرار ۲۴ ساعته بیشتر از ۳۰ میلی گرم بود، یک نمونه دیگر ادرار حداقل دو ماه بعد از نظر آلبومینوری آزمایش شده و در صورت بالا بودن آلبومین از مقدار فوق در دو نمونه ادرار ۲۴ ساعته، به عنوان آلبومینوری تلقی گردید. آلبومین ادرار ۲۴ ساعته کمتر از ۳۰ میلی گرم طبیعی، از ۳۰ تا ۳۰۰ میلی گرم میکروآلبومینوری و بیشتر از ۳۰۰ میلی گرم، ماکروآلبومینوری (یا پروتئینوری آشکار) منظور شد [۱۲]. نحوه سیگار کشیدن با توجه به دستور العمل های WHO تعریف شد. در این مطالعه منظور از افراد سیگاری، بیمارانی بودند که به طور منظم حداقل یک نخ سیگار در روز می کشیدند (سیگاری روزانه) [۱۳].

برای نمایش داده ها از میانگین به علاوه انحراف معیار استفاده شد. این مقادیر میانگین نتایج بدست آمده در مدت پیگیری می باشد. برای مقایسه متغیرهای کمی از آزمون t-student و جهت عوامل خطر تعیین کننده

محاسبه گردید [۱۰]. معیارهای ATP3 [۱۱] برای طبقه بندی سطوح مختلف چربی های خون مورد استفاده قرار گرفت و برای کلسترول تام، تری گلیسرید، LDL کلسترول به ترتیب مقادیر بیشتر از ۲۰۰، ۱۵۰، ۱۰۰ و برای HDL کلسترول کمتر از ۴۵ میلی گرم در دسی لیتر غیر طبیعی محسوب شد. اندازه گیری هموگلوبین گلیکوزیله (HbA<sub>1c</sub>) با روش کروماتوگرافی تعویض یون (Ion exchange chromatography) با استفاده از دستگاه DSS صورت گرفت. برای اندازه گیری آلبومین ادرار، ضمن آموزش های لازم به بیماران برای جمع آوری صحیح ادرار، همزمان حجم و کراتینین ادرار ۲۴ ساعته نیز برای تعیین صحت حجم ادرار جمع آوری شده اندازه گیری شد. در صورتی نمونه ادرار از نظر آلبومینوری بررسی می شد که شواهدی از عفونت و هماچوری در آنالیز ادراری وجود نداشته و وزن مخصوص بالاتر از ۱۰۱۵ بود. اندازه گیری آلبومین ادرار با دستگاه اتوآنالیزور (Analyzer Medical System ساخت ایتالیا) و با استفاده از کیت Randox (سنجش

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار متغیرهای کمی مورد مطالعه در بیماران دیابتی نوع ۲ با و بدون میکروآلبومینوری در مدت پیگیری

با آلبومینوری	بدون آلبومینوری	
۵۸/۲±۹/۸	۵۶/۸±۹/۲	سن <sup>†</sup> (سال)
۲۹/۷±۴/۸	۲۸/۹±۴	BMI <sup>†</sup> (kg/m <sup>2</sup> )
۱۰/۷±۵/۲	۸/۵±۴/۴	مدت ابتلا <sup>*</sup> (سال)
۸/۸۵±۱/۰۲	۷/۴۲±۱/۰۴	HbA <sub>1c</sub> <sup>*</sup> (درصد)
۱۵۸/۵±۳۶/۸	۱۴۲±۳۳/۹	قند خون ناشتا <sup>*</sup> (mg/dl)
۲۲۵/۵۰±۴۰/۸	۲۱۲/۹±۴۱/۵	قند خون ۲ ساعت بعد از غذا <sup>*</sup> (mg/dl)
۰/۸۹±۰/۱۶	۰/۸۴±۰/۱۷	کراتینین <sup>*</sup> (mg/dl)
۲۱۶/۳±۳۲/۴	۲۰۹/۲±۳۲/۲	کلسترول تام <sup>†</sup> (mg/dl)
۱۹۵/۳±۹۲/۲	۱۸۷/۸±۷۱/۳	تری گلیسرید <sup>†</sup> (mg/dl)
۱۲۶/۴±۲۹/۷	۱۲۲/۳±۲۷	LDL-C <sup>†</sup> (mg/dl)
۴۳/۴±۸/۲	۴۴/۷±۷/۹	HDL-C <sup>†</sup> (mg/dl)
۱۳۳/۹±۱۳/۲	۱۲۸/۶±۱۲/۲	فشار خون سیستولی <sup>*</sup> (mm/Hg)
۸۲/۶±۵/۲	۸۰/۸±۴/۹	فشار خون دیاستولی <sup>*</sup> (mm/Hg)

\* در مقایسه، مقادیر P از نظر آماری معنی دار بود (P<۰/۰۵).

† در مقایسه مقادیر P از نظر آماری معنی دار نبود (P>۰/۰۵).

\*\* مقادیر ± نشانگر میانگین ± انحراف معیار هستند.

میکروآلبومینوری از مدل رگرسیون استفاده شد. داده‌ها از طریق نرم‌افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند و  $P < 0.05$  معنی‌دار تلقی گردید.

جدول ۲- انسیدانس و خطر نسبی میکروآلبومینوری در رابطه با عوامل خطر مورد بررسی

جنس	تعداد کل	آلبومینوری	شخص - سال	انسیدانس در هزار	فاصله اطمینان ۹۵٪
مرد	۳۹۴	۱۱۰	۱۶۶۷	۶۶/۱	۱
زن	۱۱۲	۶۶	۴۷۰	۱۰۴/۴	$(1/4-3/2)2/8^*$
گروه سنی (سال)					
< ۴۰	۱۹	۵	۸۸	۵۶/۸	۱
۴۰-۴۹	۱۱۵	۳۱	۴۸۷	۶۳/۸	$(0/32-2/9)1/02$
۵۰-۵۹	۱۷۲	۶۱	۸۲۸	۸۳/۷	$(0/47-3/8)1/34$
$\leq 60$	۱۹۹	۷۹	۸۳۴	۹۴/۷	$(0/52-4/3)1/5$
مدت ابتلا به دیابت (سال)					
$\leq 5$	۱۳۲	۲۵	۵۵۹	۴۴/۷۲	۱
۶-۱۰	۲۶۶	۱۰۱	۱۱۲۶	۸۹/۶۹	$(1/2-3/2)2^*$
۱۱-۱۵	۱۰۷	۵۰	۴۵۲	۱۱۰/۶۲	$(1/4-4/4)2/5^{**}$
BMI ( $kg/m^2$ )					
$\leq 25$	۷۶	۲۸	۳۲۲	۸۶/۹۵	۱
۲۶-۳۰	۲۵۲	۸۳	۱۰۶۶	۷۷/۸۶	$(0/15-1/7)0/189$
> ۳۰	۱۷۷	۶۵	۷۴۹	۸۶/۷۸	$(0/16-1/6)0/199$
HbA <sub>1c</sub> (درصد)					
$\leq 7$	۱۵۶	۳۴	۶۶۰	۵۱/۵	۱
۷-۹	۲۶۸	۱۰۵	۱۱۳۴	۹۲/۵۹	$(1/2-2/9)1/8^*$
$\leq 9$	۸۱	۳۷	۳۳۹	۱۰۹/۱۴	$(1/2-3/7)2/1^*$
پرفشاری خون					
ندارد	۳۱۰	۵۱	۱۳۱۲	۳۸/۸۷	۱
دارد	۱۹۵	۱۲۵	۸۲۵	۱۵۱/۵	$(2/6-5/8)3/9^{\S}$
رتینوپاتی					
ندارد	۳۰۷	۵۲	۱۲۹۹	۴۰/۰۳	۱
دارد	۱۹۸	۱۲۴	۸۳۸	۱۴۷/۹۷	$(2/4-5/5)3/7^{\S}$
درمان					
رژیم تنها، قرص	۲۳۴	۶۶	۹۹۰	۶۶/۶۶	۱
انسولین	۲۷۱	۱۱۰	۱۱۴۷	۹۵/۹۰	$(0/96-1/96)1/4$
سیگار					
غیر سیگاری	۴۰۱	۱۳۹	۱۶۹۷	۸۱/۹	۱
سیگاری	۱۰۴	۳۷	۴۴۰	۸۴/۰۹	$(0/83-2/08)1/3$

\* $P < 0.05$     \*\* $P < 0.01$      $\S P < 0.001$

† انسیدانس میکروآلبومینوری اگرچه با افزایش سن، نمایه توده بدنی، مصرف سیگار و بیماران تحت درمان با انسولین بیشتر بوده است، اما از نظر آماری معنی‌دار نیست.

## یافته‌ها

می‌دهد که مدت ابتلا به دیابت، HbA<sub>1c</sub>، پر فشاری خون و رتینوپاتی و درمان با انسولین از نظر آماری با افزایش خطر پیشرفت میکروآلبومینوری همراه بودند. در آنالیز چند متغیره و تعدیل سایر متغیرها، افزایش مدت دیابت، فشار خون سیستولی، عدم کنترل گلیسمی و حضور رتینوپاتی، به‌عنوان عوامل تعیین کننده میکروآلبومینوری شناخته شدند (جدول ۳).

## بحث

اگرچه مقایسه نتایج مطالعات مختلف به علت روش‌های تشخیصی متفاوت، توزیع سنی، مدت ابتلا به دیابت و نیز روش‌های نمونه‌گیری انتخاب بیمار به راحتی قابل مقایسه با یکدیگر نیستند. یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که انسیدانس آلبومینوری در بیماران ما بالاتر از حد متعارف آن نسبت به سایر مطالعات در کشورهای مختلف می‌باشد. در یک مطالعه هم‌گروهی آینده‌نگر در کشور کره بر روی ۱۸۸ بیمار دیابتی نوع ۲ که در ابتدا فاقد آلبومینوری بوده‌اند، پس از ۵/۵ سال پیگیری، انسیدانس میکروآلبومینوری ۵۲ در هزار گزارش شده است [۱۴]. در مطالعه دیگری در کشور هند، انسیدانس ۵ ساله میکروآلبومینوری ۴۶/۹ در هزار بوده است [۱۵]. در مطالعه Nelson و همکاران [۱۶] انسیدانس تجمعی میکروآلبومینوری در نژاد پیما ۳۷٪ پس از ۴/۷ سال پیگیری بوده است. در ایران مطالعه‌ای که انسیدانس میکروآلبومینوری را بررسی کرده باشد بدست نیامد. در تعدادی بررسی‌ها در جمعیت عمومی سن در بروز آلبومینوری موثر بوده است [۱۷ و ۱۸]. نظر به این‌که

بیماران مورد بررسی که مطالعه را به پایان رساندند ۱۱۱ نفر (۲۲٪) مرد و ۳۹۴ (۷۸٪) زن بودند. ۵۳ نفر به علت عدم مراجعه منظم جهت کنترل در مدت زمان پیگیری از مطالعه خارج شدند. میانگین سنی ۵۷/۵±۹/۵ و مدت زمان ابتلا به دیابت ۱۰/۲±۴/۵ سال بود. سن مردان بیشتر از زنان (۱۰/۳±۵۹/۴ در برابر ۸/۹±۵۶/۵ سال و  $P<0/05$ ) ولی از نظر مدت دیابت تفاوت معنی داری در دو جنس وجود نداشت. بروز (انسیدانس) ۵ ساله میکروآلبومینوری به‌طور کل ۸۲/۳ در هزار\* شخص-سال (فاصله اطمینان ۹۵٪، ۶۹ و ۱۰۵) بود. میزان بروز در مردان نسبت به زنان به‌طور معنی داری بیشتر بود (مردان ۱۴۱/۴ و زنان ۶۶/۱ در هزار،  $P<0/001$ ). در جدول ۱ بیماران با و بدون میکروآلبومینوری از نظر میانگین متغیرهای کمی مورد بررسی مقایسه شده‌اند. در طول پیگیری، میانگین مدت ابتلا در شروع بیماری و میانگین قندخون ناشتا، دو ساعت بعد از غذا، HbA<sub>1c</sub>، فشار خون و کراتینین در افراد دچار میکروآلبومینوری از نورموآلبومینوری به‌طور معنی دار بیشتر بود اما از نظر میانگین سن، نمایه توده بدنی، کلسترول، تری‌گلیسیرید و لیپید پروفایل و فشار خون دیاستولی اگر چه در بیماران میکروآلبومینوری بیشتر بود، ولی این اختلاف معنی دار نبود. شیوع هیپرکلسترولمی و هیپرتری‌گلیسیریدمی به ترتیب ۶۸/۷٪ و ۶۵/۲٪ بود و ۷۹/۸٪ از بیماران LDL-C بیشتر از ۱۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر داشتند.

انسیدانس میکروآلبومینوری در رابطه با عوامل مورد بررسی در جدول ۲ آورده شده و نتایج آنالیز یک متغیره نشان

جدول ۳- متغیرهای مستقل تعیین‌کننده میکروآلبومینوری در بیماران دیابتی نوع ۲

فاصله اطمینان ۹۵٪ (CI)	ضریب شانس (OR)	
۱/۱-۲/۴	۱/۳	مدت دیابت (سال)*
۱/۱-۳/۲	۱/۸	هموگلوبین گلیکوزیله (درصد)*
۱/۶-۶/۹	۳/۳	فشارخون سیستولی (mmHg)**
۱/۵-۶/۲	۳/۱	وجود رتینوپاتی**

CI: Confidence interval  
OR: odds Ratio

\* $P<0/03$ \*\* $P<0/002$

که شیوع نفروپاتی دیابتی باعث گسترش عوارض چشمی نظیر رتینوپاتی می‌گردد [۳۲-۳۴].

افزایش فشارخون، از موثرترین عوامل خطر در تعیین وجود آلبومینوری در این بررسی بود، به‌علاوه در تحلیل یک متغیره نیز هم میانگین فشار خون سیستولیک و هم دیاستولیک در گروه میکروآلبومینوری بالاتر و با گروه نرموآلبومینوری تفاوت معنی دار داشت. سایر محققان هم به افزایش فشار خون در حضور نفروپاتی دیابتی تاکید نموده‌اند [۳۵-۳۷]. همچنین کنترل فشارخون نه تنها باعث کاهش بروز میکروآلبومینوری می‌شود، بلکه سبب کندی روند آن به مراحل پیشرفته نفروپاتی می‌گردد [۳۸] و در این زمینه مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین اثر خوبی را نشان داده‌اند [۳۹، ۴۰]. با توجه به شیوع پرفشاری خون هیپرتانسیون و هیپرلیپیدمی در بیماران حتی قبل از تشخیص دیابت و ضرورت درمان با داروهای کاهنده فشارخون و چربی خون، میانگین و شیوع موارد فوق ممکن است منطبق با میزان واقعی آنها نباشد و بر میزان دفع آلبومین ادراری و روند نفروپاتی موثر باشد که این موارد از محدودیت های این مطالعه محسوب می‌شود.

به‌عنوان نتیجه گیری نهایی، نظر به این‌که بروز ۵ ساله میکروآلبومینوری در این مطالعه قابل توجه و بالاتر از حد متعارف آن در سایر مطالعات است، ضروری است در بیماران دیابتی اندازه گیری میزان آلبومین ادرار در اولین فرصت انجام گیرد. کنترل عوامل خطر قابل تعدیل به ویژه کنترل گلیسمی و فشار خون و شناسایی نفروپاتی دیابتی در مراحل اولیه و انجام اقدامات پیشگیرانه می‌تواند در کاهش بروز آلبومینوری مفید باشد.

با افزایش سن، مدت دیابت نیز افزایش می‌یابد، این دو عامل اثر متقابل بر نفروپاتی دارند، به‌علاوه ابتلا به دیابت ممکن است سال‌ها قبل تشخیص شروع شده باشد به‌طوری‌که در مطالعه Harris و همکاران [۱۹] این مدت ۴-۷ سال بوده است. در برخی مطالعات دیگر، سن بالا نقشی در بروز نفروپاتی نداشته است [۲۰]. در مطالعه ما نیز تفاوت معنی دار در دو گروه با و بدون میکروآلبومینوری از نظر سنی حتی در تحلیل های یک متغیره هم مشاهده نشده است. بر خلاف سن، در این مطالعه بروز آلبومینوری با افزایش مدت ابتلا به دیابت افزایش یافته است و در تحلیل نهایی پس از تعدیل اثر سایر متغیرها، از عوامل تعیین کننده وجود آلبومینوری بوده است. این نتایج منطبق بر مطالعاتی است که بر تأثیر مدت دیابت در افزایش بروز آلبومینوری تأکید داشته‌اند [۲۱-۲۳]. بروز آلبومینوری در مردان به میزان قابل ملاحظه ای بیشتر از زنان بدست آمد. گروه‌های دیگری از پژوهشگران هم جنسیت مذکر را یکی از عوامل افزایش بروز آلبومینوری در دیابت گزارش کرده‌اند [۲۴، ۲۵]. بر اساس نتایج این مطالعه، میانگین گلوکز ناشتا و پس از غذای پلاسما در افراد گروه با دفع آلبومین غیرطبیعی، بیشتر از بیماران دیابتی نرموآلبومینوری است. هموگلوبین گلیکوزیله هم که یک معیار دقیق‌تری از وضعیت کنترل گلیسمی است، به‌عنوان یک متغیر مستقل، با آلبومینوری رابطه نشان داده است. این نتایج مشابه مطالعات متعدد دیگر است که بر هیپرگلیسمی به‌عنوان یک عامل خطر قوی در بروز آلبومینوری در بیماران دیابتی تأکید کرده‌اند [۲۶-۳۱]. در این مطالعه بروز آلبومینوری در حضور رتینوپاتی بیشتر از افراد بدون رتینوپاتی بود. در زمینه عوارض عروق کوچک، تحقیقات اخیر نشان داده‌اند

## مآخذ

1. European Dialysis and Transplant Association. Report on management of renal failure in Europe, XXVI, 1995. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(Suppl 7):1-32.
2. Ritz E, Rychlik I, Locatelli F, Halimi S: End-stage renal failure in type 2 diabetes: a medical catastrophe of worldwide dimensions. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:795-808
3. Raine AEG: Epidemiology, development and treatment of end-stage renal failure in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients in Europe. *Diabetologia* 1993; 36:1099-1104
4. Remuzzi G, Schieppati A., Ruggenenti P, Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2002; 346: 1145-1151.

5. Nelson RG, Bennett PH, Beck GJ, Tan M, Knowler WC, Mitch WE, Hirschman GH, Myers BD: Development and progression of renal disease in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1996; 335: 1636-1642.
6. Parving HH, Chaturvedi N, Viberti G, Mogensen CE: Does microalbuminuria predict diabetic nephropathy? *Diabetes Care* 2002; 25: 406-407.
7. Mogensen CE: Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity onset diabetes. *N Engl J Med*. 1984; 310:356-360
8. World Health Organization, Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of consultation obesity, Geneva 1998.
9. Chobanian AV; Bakris GL; Black HR; Cushman WC; Green LA; Izzo JL, Jr; and et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-1210.
10. Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
11. Executive Summary of the third report of the National cholesterol education program (NCEP III). Expert panel on detection, Evaluation and Treatment of high blood cholesterol in adult (Adult Treatment panel III) *JAMA* 2001; 285: 2486-2997.
12. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations; *Diabetes Care* 2003; 26( Suppl 1): S83-86.
13. Guideline for controlling and monitoring: the tobacco epidemic. Geneva: *World Health Organization*; 1998.
14. Park JY, Kim HK, Chung YE, Kim SW, Hong SK, Lee KU. Incidence and determinants of microalbuminuria in Koreans with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998 ; 21: 530-4.
15. John L, Rao PS, Kanagasabapathy AS. Rate of progression of albuminuria in type II diabetes. Five-year prospective study from south India. *Diabetes Care* 1994; 17: 888-90.
16. Nelson RG, Knowler WC, Pettitt DJ, Hanson RL, Bennett PH: Incidence and determinants of elevated urinary albumin excretion in Pima Indians with NIDDM. *Diabetes Care* 1995; 18: 182-187.
17. Bruno G, Cavallo-Perin P, Bargero G, Borra M, Calvi V, D'Errico N, Deambrogio P, Pagano G Prevalence and risk factors for micro- and macroalbuminuria in an Italian population-based cohort of NIDDM subjects. *Diabetes Care* 1996; 19: 43-7
18. Ballard DJ, Humphrey LL, Melton LJ, Frohnert PP, Chu CP, Ofallon WM. et al. Epidemiology of persistent proteinuria in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*; 1998: 405-12
19. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW . Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992; 15: 815-819.
20. Dasmahapatra A, Bale A, Raghuvanshi MP, Reddi A, Byrne W, Suarez S, Nash F, Varagiannis E, Skurnick JH. Incipient and overt diabetic nephropathy in African Americans with NIDDM. *Diabetes Care* 1994; 17: 297-304.
21. Torffvit O, Agardh E, Agardh CD. Albuminuria and associated medical risk factors: a cross-sectional study in 451 type II (noninsulin-dependent) diabetic patients. Part 2. *J Diabetes Complications* 1991; 5: 29-34.
22. 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: 225-232.
23. Oue T, Namba M , Nakajima H , Ono A , Horikawa Y , Yamamoto K, et al . Risk factors for the progression of microalbuminuria in Japanese type 2 diabetic patients—a 10-year follow-up study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1999 : 47-55.
24. Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *BMJ* 1997; 314: 783-8.
25. Niskanen LK, Penttila I, Parviainen M, Uusitupa MI: Evolution, risk factors, and prognostic implications of albuminuria in NIDDM. *Diabetes Care* 1996; 19: 486-493.
26. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18: 258-268.
27. Gall M-A, Borch-Johnsen K, Hougaard P, Nielsen FS, Parving H-H. Albuminuria and poor glycaemic control predict mortality in NIDDM. *Diabetes* 1995; 44: 1303-9.
28. Forsblom CM, Groop P-H, Ekstrand A, Tötterman KJ, Sane T, Saloranta C, Groop L: Predictors of progression from normoalbuminuria to microalbuminuria in NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21:1932-1938.
29. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Epidemiological association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35). *BMJ* 2000; 321: 405-412.
30. Effect of intensive glycemic control on microalbuminuria in type 2 diabetes. Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type 2 Diabetes Feasibility Trial Investigators. *Diabetes Care* 2000; 23: 1478-85.
31. Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the diabetes control and complications trial. *Kidney Int* 1995; 47: 1703-20.

32. Savage S, Estacio RO, Jeffers B, Schrier RW. Urinary albumin excretion as a predictor of diabetic retinopathy, neuropathy, and cardiovascular disease in NIDDM. *Diabetes Care* 1996; 19: 1243-8.
33. Agardh CD, Agardh E, Torffvit O. The prognostic value of albuminuria for the development of cardiovascular disease and retinopathy: a 5-year follow-up of 451 patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 32: 35-44.
34. Cruickshanks K J, Ritter L L, Klein R, Moss S E. The association of microalbuminuria with diabetic retinopathy. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 1993; 100: 862-867.
35. Haneda M, Kikkawa R, Togawa M, Koya D, Kajiwaru N, Uzu T, Shigeta Y. High blood pressure is a risk factor for the development of microalbuminuria in Japanese subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 1992; 6: 181-5.
36. Schmitz A, Væth M, Mogensen CE. Systolic blood pressure relates to the rate of progression of albuminuria in NIDDM. *Diabetologia* 1994; 37: 1251-8.
37. Ravid M, Brosh D, Ravid-Safran D, Levy Z, Rachmani R: Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure, and hyperglycemia. *Arch Intern Med* 1998; 158: 998-1004.
38. UKPDS Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ* 1998; 317: 703-713.
39. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-1462.
40. KPDS Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 39). *BMJ* 1998; 317: 713-720.



## INCIDENCE OF MICROALBUMINURIA AND ASSOCIATED RISK FACTORS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

[Hassan Safaei](#) , [Masoud Amini](#)

### Abstract:

**Background:** Microalbuminuria represents the earliest clinical of renal involvement and reflects the progression of diabetic nephropathy and increased risk of mortality in diabetic patients. The incidence of diabetic nephropathy in type 2 diabetes differs widely by race. The aim of this study was to determine the incidence of and risk factors for microalbuminuria in type 2 diabetic patients.

**Methods:** As a cohort study 505 (22% male, mean age:  $57.4 \pm 9.5$  years and diabetes duration  $10.2 \pm 4.7$  years at initial registration) type 2 diabetic patients with initial normoalbuminuria were followed prospectively for 5 years in isfahan endocrine and metabolism research center. Patients were evaluated for BMI, HbA1c, blood pressure, lipid profile, serum creatinine and 24 hours urine albumin. Normoalbuminuria were defined as urine albumin excretion less than or equal to 30 mg/24 h and microalbuminuria as 31-299 mg/24 h. Logistic regression model were used to assess the associations.

**Results:** 176 revealed persistently elevated UAE during follow-up, giving an incidence of 82.3/1000 person-years (95%CI:78/3-86/2). Incidence of microalbuminuria were significantly higher in men than women (104.4 and 66.2/1000 person-year,  $P < 0.001$ ). The mean values of HbA1c, duration of diabetes, systolic hypertension and serum creatinin during the follow-up period were significantly higher in the microalbuminuric than in the normoalbuminuric patients. Age, BMI, cholesterol and triglyceride were not significantly different in two groups. Logistic regression analysis revealed that duration of diabetes, HbA1c, high blood pressure and retinopathy during follow-up are independent variables that have a statistically significant influence on the development of microalbuminuria.

**Conclusion:** These result revealed that microalbuminura in this population of type 2 diabetic patients were common and higher than of other studies. These findings suggest that urine excretion of albumin should be monitored routinely in this patients for detection early stages of nephropathy and effective treatment of microalbuminura and associated risk factors are very important.

**Keywords:** [Microalbuminura](#)