

Diabetes Mellituslu Hastalarda 24 Saatlik, Anlık ve Gecelik İdrarlarda Mikroalbumin Ölçümü

Tuncer ÇAYCI¹, Emin Özgür AKGÜL¹, Yasemin Gülcan KURT¹, Mehmet AĞILLI¹, Emre İSPİR¹, Türker TÜRKER², Abdullah TAŞLIPINAR³, Halil YAMAN¹, Erdiñ ÇAKIR¹, Cumhur BİLGİ¹, Mehmet Kemal ERBİL¹

¹Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıbbi Biyokimya AD, ANKARA, Türkiye

²Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Halk Sağlığı AD, ANKARA, Türkiye

³Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hast., ANKARA, Türkiye

ÖZET

Amaç: Gecelik idrar örneklerinde mikroalbumin ölçümü 24 saatlik ve anlık idrar örnekleriyle kıyaslanarak, hastalar için konforsuz bulunan 24 saatlik idrar yerine kullanılıp kullanılmayacağı araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 24 saatlik idrarda mikroalbumin isteği olan ve yapılan sorgulamalar sonucunda diabetes mellitus tanısı dışında kronik bir hastalık, gebelik, son iki gün içinde ağır egzersiz, idrar yolu enfeksiyonu ve ateşi olanlar hariç 32'si erkek olmak üzere toplam 60 hasta alındı.

Bulgular: 24 saatlik idrar örneklerinin %28'inde, anlık idrar örneklerinin %72'sinde, kreatininle düzeltilmiş anlık idrar örneklerinin %58'inde ve gecelik idrar örneklerinin %93'ünde mikroalbuminüri tespit edildi.

Sonuç: Hastaların örnek toplamadaki hatalarının en aza indirildiği ve hidrasyon, fiziksel aktivite gibi çeşitli faktörlerden en az etkileneceğini düşündüğümüz gecelik idrar numunelerinde mikroalbumin ölçümünün daha hassas bir yöntem olacağını önermekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Mikroalbuminüri, idrar, diabetes mellitus

ABSTRACT

Measurements of Microalbumin in Urine Samples of 24 Hours, Spot and Nightly in Patients with Diabetes Mellitus

Objective: We aimed to investigate if the nightly urine samples can be used instead of spot urine samples and 24 hour urine samples which are uncomfortable for patients, by comparing nightly urine samples with 24 hour and spot urine samples.

Materials and Methods: Urine samples were collected for 24 hours, spot, nightly for the measurement microalbuminuria in sixty patients (32 men, 28 women) with diabetes mellitus. Patients with urinary 38 °C, and evidence of chronic infection, evidence of pregnancy, fever (disease were excluded from this study).

Results: Microalbuminuria was determined 28% of urine samples of 24 hours, 72% of spot urine samples, 58% calculation of the albumin/creatinine ratio in spot urine samples, 93 % of nightly urine samples.

Conclusion: We suggest that the measurement of microalbuminuria in nightly urine samples which are less affected than the other collection methods (24 hour and spot urine samples) for the factors such as hydration, physical activity and collection errors, to be more sensitive.

Key words: Microalbuminuria, urine, diabetes mellitus

Diabetes Mellitus (DM), insan vücudunda insulin yokluğu veya periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkan, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklar ile seyreden, kronik hiperglisemik bir metabolizma hastalığıdır. DM, tüm toplum ve ırklarda görülen bir hastalıktır. Özellikle yüksek refah seviyesine sahip ülkelerde, sıklığı giderek artmaktadır. DM, akut ve kronik komplikasyonları ile bir yandan yaşam süresini kısaltmakta, diğer yandan da yaşam kalitesini düşürmektedir. DM'ye bağlı komplikasyonların gelişmesinde diyabet süresi, genetik faktörler, özellikle de metabolik kontrol ve yaşam tarzı çok önemlidir. Diabetik nefropati hem Tip 1 DM hem de Tip 2 DM'nin rölatif olarak en sık görülen mikrovasküler komplikasyonudur. Gelişmiş ülkelerde son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle diyalize giren hastaların

önemli bir bölümü ve her yıl ilk kez renal replasman tedavisine başlayan hasaların üçte birinde tanı diabetik nefropatidir (1, 2).

Diabetik nefropati geri dönüşümü olmayan bir komplikasyon olduğundan erken tanısı prognoz açısından önemlidir. Nefropatinin en erken göstergesi albuminin idrarda görülmesidir. İdrarda 30-300mg/gün konsantrasyonunda albumin tespit edilmesi veya 20-200mg/dk albumin atılması mikroalbuminüri olarak isimlendirilmektedir (3, 4).

İdrarda mikroalbumin varlığını tespit etmek için çeşitli idrar toplama yöntemleri vardır. İdrarda mikroalbumin atılımı sirkadiyen bir ritim gösterdiğinden, 24 saatlik idrarda ölçümü altın standart olarak kabul edilmektedir. 24 saatlik idrar

^a Yazışma Adresi: Dr. Tuncer ÇAYCI, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıbbi Biyokimya AD, ANKARA, Türkiye

Tel: +90 312 3043311

e-mail: tuncercayci@yahoo.com

biriktirmek hastalar açısından son derece konforsuz bulunmaktadır ve numune biriktirme esnasında hatalar sık görülmektedir. Aynı zamanda idrarda mikroalbümin ölçümü sabah ilk idrar (first morning voids) ve anlık (spot) idrar örneklerinden de yapılmaktadır. Literatürde 24 saatlik mikroalbümin ölçümü ile uyumlu sonuçlar verdiğine dair çalışmalar bulunmasına karşın, anlık idrar örneklerinde mikroalbümin ölçümü klinisyenler tarafından rutinde sıklıkla istenmemektedir (5, 6).

Sabah ilk idrar örneklerinden mikroalbümin ölçümünün, hidrasyon ve fiziksel aktiviteden daha az etkilendiği için tercih edilmesi gerektiğini belirten çalışmalar mevcuttur (7, 8).

Biz sabah ilk idrar örneği toplanmasının, hastaların geceleyin tuvalet ihtiyaçları nedeniyle çeşitli kereler idrara çıkmalarından dolayı standart olmayacağı ve sonuçta testin kalitesini etkileyeceğini düşünmekteyiz. Bu nedenle çalışmamızda hastaların tüm gece boyunca çıkardıkları idrarları içeren gecelik idrar örneklerinde mikroalbümin ölçümünü, 24 saatlik ve anlık idrarlarla kıyaslayarak, hastalar için konforsuz bulunan 24 saatlik idrar yerine kullanılıp kullanılmayacağını araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ankara Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Eğitim Hastanesi Endokrin Hastalıkları ve Metabolizma polikliniğince takip edilen DM tanısı almış hastalarda yapıldı. 24 saatlik idrarda mikroalbümin isteği olan ve yapılan sorgulamalar sonucunda DM tanısı dışında kronik bir hastalık, gebelik, son iki gün içinde ağır egzersiz, idrar yolu enfeksiyonu ve ateşli bir hastalığı bulunmayan 32'si erkek olmak üzere toplam 60 hastaya çalışma hakkında bilgi verildi. Çalışmaya ait yerel etik kurul onayı ve hasta onam belgeleri alındı. Hastalardan 24 saatlik idrar biriktirmeye başlamadan bir gün önce gecelik idrar toplamaları istendi. Yatmadan önce son idrarlarını dışarı yaptıktan sonra, gece boyu ve sabah ilk idrarlarını bir kapta toplamaları ve ayrıca saat tutmaları söylendi. Bu şekilde toplanan idrar gecelik idrar olarak adlandırıldı ve bu idrar örneklerini 4-8 °C arasında saklamaları istendi. Devamında 24 saat boyunca, ertesi günkü sabah ilk idrarları dahil olacak şekilde bir başka kapta 24 saatlik idrar biriktirmeleri istendi. Her iki idrar numunesi ile biyokimya laboratuvarına gelen hastalardan açlık kan örnekleri ve ayrıca anlık idrar numunesi alındı. Spot idrarlarından tam idrar tahlili yapıldı ve enfeksiyonla uyumlu sonuçları olan hastalar çalışma dışında tutuldu. 24 saatlik, gecelik ve spot idrar örneklerinden mikroalbümin ve kreatinin ölçümü yapıldı. Ayrıca alınan kan örneklerinden kreatinin, açlık kan şekeri (AKŞ), trigliserid ve total kolesterol düzeyleri ölçüldü.

Hastaların %56'sında hipertansiyon hikayesi vardı ve antihipertansif tedavi alan bu hastaların tansiyonları örnek verdikleri gün normotansif olarak ölçüldü.

24 saatlik idrarda 30-300mg/gün, spot idrarda 20-200mg/L, gecelik (zamanlı) idrarda 20-200µg/dk sonuçları mikroalbüminüri değeri olarak alındı. Ayrıca kreatininle düzeltilmiş albüminüri değeri 30-300mg/gün şeklinde kabul edildi (9, 10).

İdrarda mikroalbümin ölçümü, immünonefolometrik yöntemle orjinal kiti kullanılarak BN ProSpec cihazında (Dade Behring Marburg, Almanya) yapıldı. İdrar kreatinin, serum glukoz, trigliserid ve total kolesterol ölçümleri, Olympus AU

2700 (Olympus, Hamburg, Almanya) otoanalizör cihazında Olympus orijinal kitleri kullanılarak yapıldı.

Tüm istatistiksel analizler, SPSS 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Tüm veriler ortanca (en küçük-en büyük), ortalama±standart sapma ve sıklık (%) olarak verildi.

BULGULAR

Çalışmaya 32'si erkek (%53) ve 28'i (%47) kadın olmak üzere toplam 60 hasta dahil edildi. Hastalara ait tanımlayıcı bilgiler ve ölçüm sonuçları Tablo 1 ve Tablo 2'de sunulmuştur.

Çalışmaya alınan 60 hastanın 24 saatlik idrar örneklerinin %28'inde, anlık idrar örneklerinin %72'sinde, kreatininle düzeltilmiş anlık idrar örneklerinin %58'inde, gecelik idrar örneklerinin %93'ünde ve son olarak gecelik idrar sonuçları zamana (dakika) oranlandığında %95'inde mikroalbüminüri tespit edildi (Tablo 2).

Tablo 1. Çalışma grubuna ait demografik bilgiler ve analiz sonuçları.

Parametre	Çalışma Grubu
Cinsiyet	Erkek = 32 (% 53) Kadın = 28 (% 47)
Yaş (yıl)	57 ± 12
AKŞ (mg/dL)	143 ± 58
Trigliserid (mg/dL)	155 ± 83
Total kolesterol (mg/dL)	192 ± 40
HbA1c (%)	7.0 ± 1.6
Hipertansiyon hikayesi	% 56

AKŞ: Açlık kan şekeri

Tablo 2. Çalışma grubu örneklerindeki mikroalbümin sonuçları ve yüzdesel oranları.

Çalışma Grubu	Ortanca (min-mak)	Mikroalbüminüri (%)
24 saatlik (mg/gün)	11.1 (2.3-2665)	28
Gecelik (mg/dl)	3.8 (1-659)	93
Gecelik / zaman (µg/dk)	113 (10-17161)	95
Anlık (mg/dl)	5.9 (0.2-1370)	72
Anlık / kreatinin (µg/mg kreatinin)	41.1 (1.6-25611)	58

Min-mak: En küçük ve en büyük değerler

TARTIŞMA

Son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedeni olmasından dolayı diabetik nefropatinin erken tanı ve tedavisi büyük önem taşımaktadır. Diabetik nefropatinin en erken tespiti idrarda mikroalbümin ölçümü ile olmaktadır.

Mikroalbümin ölçümü 24 saatlik, anlık, zamanlı ve sabah ilk idrar örneklerinden yapılabilmektedir (8). 24 saatlik idrar örneklerinde mikroalbümin ölçümü altın standart olarak kabul

edilmekte ve en sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak hastalar için 24 saat boyunca idrar biriktirmek konforsuz bulunmaktadır. Literatürde çeşitli idrar örneklerinde mikroalbümin ölçümünü kıyaslayan çalışmalar vardır. Ancak bu çalışmalar çelişkilidir.

Zelmanovitz ve arkadaşları spot idrar örneklerinde mikroalbümin ölçümünün 24 saatlik idrar örneklerine alternatif olduğunu, kreatininle düzeltmeye gerek olmadığını ve kreatinin ölçümünün ilave bir maliyet yaratacağını bildirmişlerdir (11). Benzer şekilde Derhasching ve arkadaşları 24 saatlik idrarda mikroalbümin ölçümü ile anlık idrarda mikroalbümin ölçümü arasında iyi bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir (12).

Aksine Harvey, Jones, Bakker ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalarda anlık idrarda mikroalbümin ölçümünün, 24 saatlik idrarda mikroalbümin ölçümüne tek başına alternatif olmayacağını belirtmişler. Bunun yerine sonuçların kreatininle düzelterek albümin/kreatinin şeklinde verildiğinde daha güvenilir olduğunu ortaya koymuşlardır (5, 6, 13).

Korkmaz ve arkadaşları da sonuçların albümin/kreatinin şeklinde verilmesini hipertansif hastalarda mikroalbüminüri taramasında önermişlerdir (14).

Elsbeth ve arkadaşları ise 24 saatlik, anlık ve sabah ilk idrar örneklerinde mikroalbümin ölçümü sonucunda, 24 saatlik idrarla en yüksek korelasyonu sabah ilk idrar örneklerindeki mikroalbümin ölçümünde tespit etmişler ve spot idrardan daha güvenilir bulmuşlardır (8).

Spot idrar örneklerinin hidrasyon ve fiziksel aktiviteden etkilenmesi tercih edilebilirliğini azaltmaktadır (7, 8). Diyabetli hastaların gece boyu sık sık tuvalete çıkma ihtiyaçlarından dolayı sabah ilk idrarlarında mikroalbümin çalışılması numunelerin standartlığı konusunda kuşku uyandırmaktadır. Literatürdeki çelişkili sonuçlar ve yukarıdaki endişeler nedeniyle günlük pratikte klinisyenler tarafından diabetik nefropatinin araştırılmasında genellikle 24 saatlik idrarda mikroalbümin ölçümü istenmektedir.

Biz çalışmamızda hastalardan yatmadan önce son idrarlarını dışarı yaptıktan sonra bir gecelik idrar toplamalarını istedik. Böylece hem hastalar için daha konforlu hem de anlık ve sabah ilk idrar örneklerine göre daha standart olacağını düşündüğümüz bir numune toplama amaçladık.

Çalışmanın sonucunda 24 saatlik ile gecelik idrarda mikroalbümin ölçüm sonuçları kıyaslandığında, 24 saatlik

idrар örneklerinin %28'inde mikroalbüminüri tespit edilirken; gecelik idrar örneklerinde bu oran %95 idi. 24 saatlik idrarda mikroalbüminüri tespit edilen hastaların tümünün gecelik idrarlarında da mikroalbüminüri tespit edilmiştir. Aynı hastaların anlık idrar örneklerinin %58'inde de mikroalbüminüri bulunmuştur. 24 saatlik idrarlarda mikroalbüminüri tespit edilmeyen hastalardan (n=47) yalnızca 2'sinin gecelik idrar örneklerinde mikroalbüminüri tespit edilmedi. Diğer 45 hastada değerler mikroalbüminüriyi işaret ediyordu.

Elsbeth ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada 24 saatlik idrar örneklerinin %10'unda mikroalbüminüri bulunurken, anlık idrar örneklerinde %22,4 mikroalbüminüri tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da 24 saatlik idrar örneklerindeki mikroalbüminüri oranı anlık idrar örneklerine kıyasla daha düşüktü. Elde ettiğimiz sonuçlar bu çalışmanın sonuçlarıyla uyumluydu (8).

Çalışma sonucunda gecelik ve 24 saatlik idrar numunele-ri arasında mikroalbüminürinin tespitinde bu denli fark oluşu nedeniyle hasta bilgileri tekrar gözden geçirildi. Günlük idrar miktarlarına bakıldığında birçok hastanın gecelik idrar miktarının 24 saatlik idrar miktarına yakın hatta fazla olduğu görüldü. Bu durum bizlere 24 saatlik idrar biriktirme konusunda hastaların göstermiş oldukları itinaı sorgulamamız gerektiğini düşündürmektedir. Çalışma hakkında detaylı bir şekilde bilgilendirilen ve onayları alınan bu hastaların örnek toplama konusundaki bu hassasiyet eksikliği, günlük pratikte 24 saatlik idrarda mikroalbümin isteği olan rutin hastaların bilgilendirilme dereceleri ile düşünüldüğünde, 24 saatlik idrar mikroalbümin ölçümlerinde üzerinde önemle durulması gereken bir noktayı göstermektedir.

Sonuç olarak anlık idrarda mikroalbümin ölçümü hidrasyon ve fiziksel aktivite gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Aynı zamanda sabah ilk idrar örnekleri de yine çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Diğer taraftan hastaların 24 saatlik idrar toplamadaki uyumsuzlukları ve zor şartlar nedeniyle mikroalbümin ölçümünde standart koşulların sağlanamadığı görülmektedir. Bu nedenlerden dolayı, hastaların örnek toplamadaki hatalarının en aza indirildiği ve hidrasyon, fiziksel aktivite gibi çeşitli faktörlerden daha az etkilenen gecelik idrar numunelerinde mikroalbümin ölçümünün hassas bir yöntem olacağını ve var olan mikroalbüminüriyi daha erken tespit edeceğini düşünmekteyiz. Ancak bu konuda daha geniş popülasyonlarda yapılacak çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Olgemöller B, Schleicher E. Alterations of glomerular matrix proteins in the pathogenesis of diabetic nephropathy. Clin Investig 1993; 71: 513-519.
2. Mongensen CE. Systemic blood pressure and glomerular leakage with particular reference to diabetes and hypertension. J Intern Med 1994; 235: 297-316.
3. Parving H. Treatment strategies for the high risk kombination of Type 2 Diabetes and Microalbuminuria "4th International Symposium on type 2 diabetes mellitus". 1995; 64-66.
4. David Bell SH, Jimmy Alele MB. Postgraduate Medicine Symposium. Dealing with Diabetic nephro-pathy. Postgraduate Medicine 1999; 2: 105.
5. Jones CA, Francis ME, Eberhart MS, et al. Microalbuminuria in the US population: Third national health and nutrition examination survey. Am J Kidney Dis 2002; 39: 445-459.
6. Bakker AJ. Detection of microalbuminuria. Receiver operating characteristics curve analysis favors albumin-to-creatinine ratio over albumin concentration. Diabetes Care 1999; 22: 307-313.
7. Mogensen CE, Vestbo E, Poulsen PL, et al. Microalbuminuria and potential confounders: A review and some observations on variability of urinary albumin excretion. Diabetes Care 1995; 18: 572-581.
8. Elsbeth CW, Hiddo JLH, Dick DZ, et al. First Morning Voids Are More Reliable Than Spot Urine Samples to Assess Microalbuminuria. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 436-443.

9. Parsons MP, Newman DJ, Newall RG, et al. Validation of a point-of-care assay for the urinary albumin: Creatinine ratio. Clin chem 1999; 45: 414-417.
10. American Diabetes Association, "Diabetic Nephropathy", Diabetes Care, 1997; 20: 524-527.
11. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveria JR, et al. The receiver operating characteristic curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. Diabetes Care 1997; 20: 516-519.
12. Derhasching U, Kittler H, Worsetschlager C, et al. Microalbumin measurement alone or calculation of the albumin/creatinine ratio for the screening of hypertension patients? Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 81-85.
13. Harvey JN, Hood K, Platts JK, et al. Prediction of albumin excretion rate from albumin-to-creatinine ratio. Diabetes Care 1999; 22: 1597-1598.
14. Korkmaz G, Buğdaycı G, Güçtekin A. Hipertansiyonlu hastalarda mikroalbuminüri tarama testi: Spot İdrarda Albümin/Kreatinin Oranı. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25.

Kabul Tarihi: 25.04.2010