

Поређење метода за брзу процену микроалбуминурије код особа са болестима бубрега

Маријана Дајак¹, Ана Бонтић², Светлана Игњатовић^{1,3}, Јелена Павловић²,
Нада Мајкић-Сингх^{1,3}, Вишња Лежаић^{2,4}

¹Центар за медицинску биохемију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

²Клиника за нефрологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

³Фармацеутски факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

⁴Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Одређивање микроалбуминурије један је од критеријума за откривање хроничних болести бубрега.

Циљ рада Циљ истраживања био је да се испита поузданост три методе које се користе за одређивање микроалбуминурије квантитативно (у узорку мокраће сакупљене током 24 сата и из односа концентрације албумина и креатинина у узорку јутарње мокраће) и семиквантитативно (помоћу тест-трака у узорку јутарње мокраће).

Методе рада Код 74 болесника која су упућена у нефролошку амбуланту ради провере функције бубрега или су се одраније редовно контролисала код нефролога одређена је микроалбуминурија имунонефелометријском методом. Код свих испитаника она је била мања од 300 *mg* на дан. За откривање микроалбуминурије веће од 30 *mg* на дан помоћу две методе коришћена је ROC анализа.

Резултати Средња вредност 24-часовне микроалбуминурије била је 80,3 *mg*/дан, док су вредности веће од 30 *mg*/дан забележене код 51 испитаника (68,9%). Коефицијенти корелације између микроалбуминурије одређене помоћу тест-трака и израчунате из односа концентрације албумина и креатинина у узорку мокраће и 24-часовне микроалбуминурије били су 0,709 и 0,598 ($p < 0,0001$). Патолошкој вредности 24-часовне микроалбуминурије веће од 30 *mg*/дан одговарала је вредност микроалбуминурије већа од 20 *mg*/л одређене помоћу тест-трака (*AUC* 0,849; специфичност 95%; позитивна предиктивна вредност 97,3%) и вредност већа од 3,55 *mg*/*mmol* из односа концентрације албумина и креатинина у узорку мокраће (*AUC* 0,914; специфичност 90%; позитивна предиктивна вредност 95,5%). Између вредности микроалбуминурије добијене тест-тракама и израчунате из односа концентрације албумина и креатинина у узорку мокраће није било значајне разлике.

Закључак Микроалбуминурија с великом поузданошћу и тачношћу може да се одреди у узорку мокраће тест-тракама или израчунавањем из односа концентрације албумина и креатинина у узорку јутарње мокраће.

Кључне речи: микроалбуминурија; тест-траке; однос албумина и креатинина у узорку мокраће; поузданост одређивања

УВОД

Хроничне болести бубрега јесу здравствени проблем широм света услед своје све веће учесталости, лошег исхода и скупог лечења. Због дугог асимптоматског периода, болести бубрега се најчешће откривају у знапредовалој фази, када су могућности да се утиче на ток и исход болести значајно смањене. На повећање преваленције хроничних болести бубрега може се утицати само раним откривањем болести и применом мера превенције [1]. Током 2002. године, на иницијативу америчке Националне фондације за бубрег (*National Kidney Foundation – NKF*) [2], уведен је у праксу водич с препорукама за примену рутинских тестова за рано откривање хроничних болести бубрега у општој популацији, с посебним освртом на испитивање особа код којих је ризик за настајак болести бубрега повећан. Препоручује се да се, поред одређивања и праћења про-

мена јачине гломеруларне филтрације (ЈГФ) и ненормалности у седименту мокраће, одређивање микроалбуминурије уведе као показатељ стања бубрега [3]. Микроалбуминурија је рани знак болести бубрега код особа које болују од дијабетеса и хипертензије, али је то налаз типичан за сва обољења код којих се јавља повећана пропустљивост мембране гломерула [4, 5]. Микроалбуминурија је значајна и за откривање хроничне болести бубрега код болесника са дијабетесом и хипертензијом, а сматра се да је бољи предсказатељ напредовања болести до терминалне инсуфицијенције бубрега него што је то снижена функција бубрега процењена формулама [6, 7]. Она је такође значајан фактор ризика за оболевање и смртност од кардиоваскуларних болести [6-9]. Због тога се препоручују редовне контроле микроалбуминурије код свих особа с ризиком за хроничну болест бубрега, како би се оштећење бубрега правовремено открило [10].

Correspondence to:

Вишња ЛЕЖАИЋ
Клиника за нефрологију
Pasterova 2, 11000 Beograd
Srbija
visnjalezajic@gmail.com

У клиничкој пракси микроалбуминурија се одређује квантитативно у мокраћи сакупљеној током 24 часа, израчунава из односа концентрације албумина и креатинина у мокраћи или помоћу тест-трака у узорку јутарње мокраће [2, 11]. Мерење микроалбуминурије у 24-часовном узорку мокраће јесте корисно и сматра се тзв. златним стандардом, али је непоуздано због грешака које болесник направи током сакупљања мокраће. С друге стране, непрактично је за прегледање великог броја особа током епидемиолошког испитивања. Због тога је у многим студијама и у пракси испитана поузданост одређивања микроалбуминурије помоћу тест-трака, односно из односа концентрације албумина и креатинина у узорку јутарње мокраће [12, 13].

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања био је да се упореди семиквантитативно одређивање микроалбуминурије тест-тракама с квантитативним одређивањем микроалбуминурије, те утврди дијагностичка вредност ових трака за откривање микроалбуминурије веће од 30 mg на дан. Процењена је дијагностичка поузданост вредности микроалбуминурије изражене односом концентрације албумина и креатинина у мокраћи.

МЕТОДЕ РАДА

Испитана су 74 болесника (34 жене и 40 мушкараца) просечне старости $56,5 \pm 16,2$ године (распон 20-85 година) која су упућена у нефролошку амбуланту ради провере функције бубрега. Анализа је урађена у јануару 2010. године. Код свих испитаника 24-часовна микроалбуминурија била је до 300 mg/дан. Учесталост основних болести бубрега због којих су се болесници испитивали, односно лечили у амбуланти, била је следећа: провера рада бубрега – 40,5%, висок крвни притисак – 27,1%, хронични гломерулонефритис – 16,2%, дијабетес – 16,2%.

Код сваког болесника сакупљена је мокраћа током 24 часа, а други узорак јутарње мокраће узет је по завршетку сакупљања 24-часовне диурезе. Пре сакупљања мокраће испитаницима је у нефролошкој амбуланти објашњен поступак сакупљања узорка мокраће током одређеног временског периода или за 24 часа. Целокупна количина мокраће измерена је у лабораторији.

За семиквантитативну анализу микроалбуминурије у појединачним узорцима мокраће коришћене су тест-траке (*Micral-test*[®], *ACCU-CHEK produkt*, *Roche Diagnostics*). Ове траке садрже моноклонска антитела на хумани албумин која су обележена колоидним златом, тако да је принцип одређивања имунохемијски. Траке дају концентрације албумина од 0, 20, 50 и 100 mg/l. За вредности које су биле веће од 100 mg/l узорци мокраће су разблажени три пута водом, а резултат

са тест-траке из разблажене мокраће помножен је са 3. Као извор грешака приликом одређивања албуминурије овим тракама произвођач је навео следеће: сувише мало или сувише велико узимање течности; негативне резултате могу дати заостале количине оксидујућих средстава за чишћење посуда за сакупљање урина; позитивна интерференција с окситетрациклином; узорци мокраће који су стајали дуже од три дана, због бактеријске контаминације, или чувани на температури нижој од 10°C, због слабије бојене реакције, не треба користити за анализу. Стога су сви узорци испитани истога дана када су и узети.

Концентрације албумина у узорцима мокраће одређене су имунонефелометријском методом на анализатору *Behring Nephelometer II (Dade Behring)*. Вредност албумина у 24-часовном узорку мокраће изражена је у mg/дан. Вредност микроалбуминурије израчуната из односа концентрације албумина и креатинина у мокраћи сакупљеној током 24 часа и у појединачном узорку јутарње мокраће изражена је у mg албумина по mmol креатинина (mg/mmol).

Функција бубрега код испитаних болесника процењена је помоћу концентрација креатинина у серуму и клиренса ендогеног креатинина [14]. Концентрације креатинина у мокраћи и серуму одређене су методом с алкалним пикратом и мерене на анализатору *ARCHITECT ci8200 (Abbott Diagnostics)*.

Вредност албумина у 24-часовном узорку мокраће већа од 30 mg/дан узета је као стандард за откривање позитивне (патолошке) микроалбуминурије. Микроалбуминурија већа од 3,4 mg/mmol (30 mg албумина/g креатинина) и микроалбуминурија одређена тест-тракама већа од 20 mg/l сматрале су се патолошким вредностима [2, 15].

Статистичка анализа

Применом Колмогоров–Смирновљевог (*Kolmogorov-Smirnov*) теста утврђено је да подаци нису имали нормалну расподелу, па су коришћене медијана и опсег за приказ података и Спирманов (*Spearman*) тест за корелациону анализу. Корелација је била статистички значајна ако је вредност *p* била мања од 0,05. У подацима је наведен и 95-процентни интервал поузданости (95% CI).

Бланд–Алтманова (*Bland-Altman*) анализа коришћена је за процену слагања вредности микроалбуминурије израчунате из односа концентрације албумина и креатинина у 24-часовном узорку мокраће и појединачним узорцима јутарње мокраће. Дијагностичка вредност тест-трака и вредности микроалбуминурије израчунате из односа концентрације албумина и креатинина у појединачним узорцима за откривање микроалбуминурије од 30 mg/дан испитана је применом ROC криве (енгл. *receiver operating characteristic curve*), а подаци су изражени као површина испод криве (енгл. *area under the curve* – AUC).

РЕЗУЛТАТИ

Показатељи функције бубрега и вредности микроалбуминурије одређене на три начина у испитиваној популацији приказане су у табели 1. Средња вредност 24-часовне микроалбуминурије била је 80,3 mg/дан, док су вредности веће од 30 mg/дан забележене код 51 испитаника (68,9%).

Вредности микроалбуминурије добијене тест-тракама биле су у значајној корелацији ($p < 0,0001$) с вредностима квантитативно измерене микроалбуминурије. Коефицијенти корелације између микроалбуминурије одређене помоћу тест-трака и израчунате из односа концентрације албумина и креатинина у узорку мокраће и 24-часовне микроалбуминурије били су 0,709 (95% CI 0,569–0,808) и 0,598 (95% CI 0,424–0,729). Међу узорцима мокраће код којих је микроалбуминурија била мања од 30 mg/дан (20 болесника), тест-траке су дале патолошки резултат код девет болесника (45% су били лажно позитивни). Код микроалбуминурија већих од 30 mg/дан (51 болесник) тест-тракама је добијен (потврђен) позитиван резултат код 46 болесника (90,2%), док је код пет испитаника налаз био негативан (лажно негативни). Када се упореди са 24-часовном микроалбуминуријом, микроалбуминурија одређена из односа концентрације албумина и креатинина у узорку јутарње мокраће била је код два болесника лажно негативна (4,3%), а код девет лажно позитивна (37,5%).

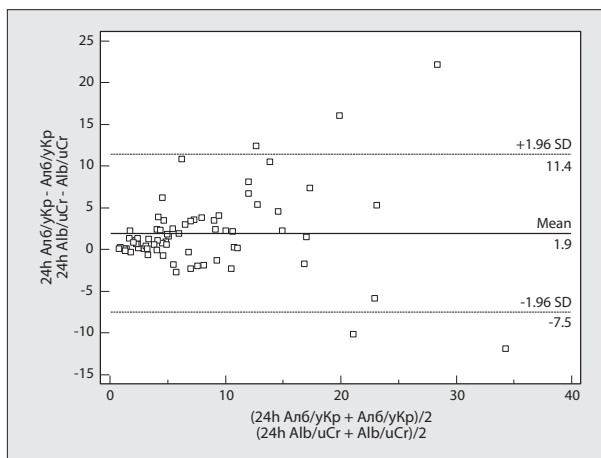
Да би се одговорило на питање да ли је за израчунавање микроалбуминурије одређене из односа концентрације албумина и креатинина потребно сакупљање мокраће током 24 часа или је довољно тачно одредити вредности у узорку јутарње мокраће, упоређене су вредности овог односа у 24-часовном узорку мокраће и у појединачним узорцима. Средња вредност микроалбуминурије одређене из односа концентрације албумина и креатинина у 24-часовном узорку мокраће благо премашује средњу вредност микроалбуминурије одређене из односа концентрације албумина и креатинина у појединачном узорку мокраће (9,05 mg/mmol према 7,1 mg/mmol), али та разлика није статистички зна-

Табела 1. Параметри функције бубрега код испитаних болесника
Table 1. Kidney function parameters in studied patients

Параметар Parameter	Медијана Mediana	Распон Range	
Функција бубрега Kidney function	Креатинин у серуму (μmol/l) Serum creatinine (μmol/L)	109.0	53–502
	Клиренс креатинина (ml/min) Creatinine clearance (ml/min)	63	8.0–186
	МАУ за 24 часа (mg/дан) 24-h MAU (mg/day)	80.3	6.6–270.9
Појединачни узорак мокраће Spot urine	Алб/уКр (mg/mmol/l) Alb/uCr (mg/mmol/L)	5.9	0.6–87.4
	МАУ траке (mg/l) MAU dipstick (mg/L)	50	0–100

МАУ – микроалбуминурија; Алб/уКр – однос концентрације албумина и креатинина

MAU – microalbuminuria; Alb/uCr – albumin/creatinine ratio



Графикон 1. Бланд–Алтманов графички приказ сагласности између микроалбуминурије из односа албумина и креатинина у 24-часовном узорку мокраће (24h Алб/уКр) и у појединачном узорку мокраће (Алб/уКр)

Graph 1. Bland-Altman plot of agreement between micro albuminuria calculated from albumine creatinine ratio determined in 24-h urine (24h Alb/uCr) and spot urine specimen (Alb/uCr)

чајна. Коефицијент корелације између ове две величине био је 0,856 (95% CI 0,778–0,908; $p < 0,0001$). Бланд–Алтманова анализа показала је да је средња вредност апсолутних разлика између вредности односа концентрације албумина и креатинина у 24-часовном узорку мокраће и појединачним узорцима била 1,95 mg/mmol, као и да се 95,5% вредности разлика између две методе налази у оквиру $\pm 1,96 SD$ (Графикон 1). Добијени налази показују да је слагање вредности микроалбуминурије из односа концентрације албумина и креатинина одређене у 24-часовном и узорку јутарње мокраће било одлично, те да се микроалбуминурија може израчунати из односа концентрације албумина и креатинина у узорку јутарње мокраће. Такође, коефицијент корелације између разлика две методе и средње вредности две методе био је 0,722 ($p < 0,001$), што доказује да разлика између метода тежи да се повећа с повећањем вредности албуминурије.

У табели 2 приказане су могућности микроалбуминурија одређених на два начина да открију 24-часовну микроалбуминурију већу од 30 mg/дан помоћу ROC криве. ROC анализа је показала да вредности микроалбуминурије добијене тест-тракама и израчунате из односа концентрације албумина и креатинина у узорку јутарње мокраће имају добру дијагностичку тачност за откривање 24-часовне микроалбуминурије веће од 30 mg/дан. AUC за микроалбуминурију одређену помоћу тест-трака била је 0,849, а за вредност из односа концентрације албумина и креатинина 0,914, што није било статистички значајно различито (Табела 2, Графикон 2). Тачка пресека за микроалбуминурију израчунату тест-тракама која је већа од 20 mg/l одговарала је патолошкој вредности 24-часовне микроалбуминурије, а ROC анализом су добијене високе вредности за специфичност (95%; вероватноћа да ће тест бити позитиван када постоји микроалбуминурија) и позитивну предиктивну вредност (97,3%; вероватноћа да микроалбуминурија постоји када је тест пози-

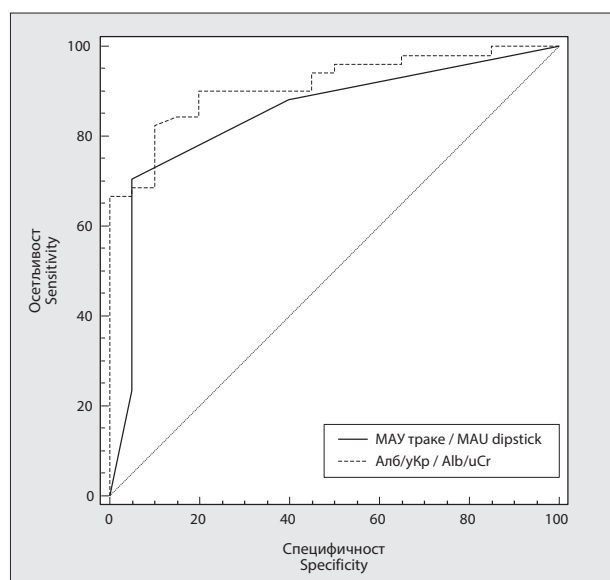
Табела 2. Подаци из ROC анализе за дијагностичку тачност односа концентрације албумина и креатинина у појединачном узорку мокраће и одређивања микроалбуминурије применом тест-трака за откривање микроалбуминурије веће од 30 mg/дан

Table 2. Accuracy of albumin creatinine ratio and microalbuminuria determined with dipstick as screening tests for microalbuminuria >30 mg/day in a spot urine specimen based on ROC curve analysis

MAU MAU	AUC	Осетљивост Sensitivity (95% CI)	Специфичност Specificity (95% CI)	+ PV	- PV	Тачка пресека Cut-off
Алб/уКр Alb/uCr	0.914 (0.823–0.967)	82.4 (69.1–91.6)	90.0 (68.3–98.5)	95.5	66.7	>3.55 mg/mmol
MAU-траке MAU-dipstick	0.849 (0.744–0.922)	70.6 (56.2–82.5)	95.0 (75.1–99.2)	97.3	55.9	≥20 mg/L

MAU – микроалбуминурија; Алб/уКр – однос концентрације албумина и креатинина у појединачном узорку мокраће; MAU траке – микроалбуминурија одређена тест-тракама; AUC – површина испод ROC криве; CI – интервал поузданости; PV – предиктивна вредност

MAU – microalbuminuria; Alb/uCr – albumin creatinine ratio; MAU-dipstick – microalbuminuria determined with dipstick; AUC – area under the curve; CI – confidence interval; PV – predictive value



Графикон 2. ROC крива за дијагностичку тачност односа концентрације албумина и креатинина у појединачном узорку мокраће (Алб/уКр) и одређивања микроалбуминурије помоћу тест-трака (Алб-траке) за откривања албуминурије веће од 30 mg/дан

Graph 2. ROC showing diagnostic diagnostic accuracy of albumin/creatinine ratio in spot urine (ACurin) and albuminuria determined with dipstick test (Alb/trake) for albuminuria >30 mg/day

тиван). ROC анализа је показала да вредност односа концентрације албумина и креатинина у мокраћи од 3,55 mg/mmol има високу осетљивост (82,4%), специфичност (90,0%) и позитивну предиктивну вредност (95,5%) за откривање патолошке микроалбуминурије веће од 30 mg/дан (Табела 2, Графикон 2).

ДИСКУСИЈА

Добијени резултати су показали да се микроалбуминурија измерена у 24-часовном узорку мокраће може заменити мерењем помоћу тест-трака или израчунавањем из односа концентрације албумина и креатинина у узорку јутарње мокраће. Исто тако, поузданост одређивања микроалбуминурије тест-тракама и из односа концентрације албумина и креатинина била је подједнака, што указује на то да се обе методе могу користити за скрининг албуминурије. Многи аутори препоручили су семиквантитативно мерење микроалбуминурије [16–19], а прихватило га је за скрининг и Америч-

ко удружење за дијабетес (*American Diabetes Association – ADA*) [20] уколико други тестови нису на располагању. Најзначајнија предност ове две методе за мерење микроалбуминурије јесте у томе што су обе, а посебно примена тест-трака, мање компликовани и јефтинији поступци у односу на традиционално одређивање микроалбуминурије, као и то што вредност микроалбуминурије може да се одреди истог дана када болесник дође на преглед.

У нашем истраживању тестови корелације и поређења показали су добро слагање вредности израчунате из односа концентрације албумина и креатинина са дневном микроалбуминуријом. Вредност од 30 mg/дан одговарала је вредности од 3,55 mg/mmol. Специфичност методе била је 90%, осетљивост 82,4%, а позитивна предиктивна вредност 95,5%, са AUC од 0,914, што указује на високу дијагностичку тачност за откривање албуминурије веће од 30 mg/дан. Водиле су се дискусије о вредности одређивања микроалбуминурије из односа концентрације албумина и креатинина у мокраћи. С једне стране налазили су се они који сматрају да ова метода има ограничене могућности [21, 22], те да се може користити у свакодневной пракси само као скрининг болесника с ризиком за настанак микроалбуминурије. Други су показали добру подударност микроалбуминурије из односа концентрације албумина и креатинина у узорку мокраће са 24-часовном микроалбуминуријом [23, 24]. И једни и други су сагласни да свака позитивна албуминурија треба да се провери у узорку мокраће сакупљене током 24 часа. Да би се број лажно негативних албуминурија смањило, Гансеворт (*Gansevoort*) и сарадници [23, 25] препоручили су да се тачка пресека за патолошку албуминурију снизи на 10 mg/l у епидемиолошким студијама. У нашој студији нађена је најбоља вредност микроалбуминурије из односа концентрације албумина и креатинина од 3,55 mg/mmol за откривање микроалбуминурије веће од 30 mg/дан.

Наши резултати поузданости микроалбуминурије из односа концентрације албумина и креатинина у сагласности су с претходно објављеним резултатима у којима AUC варира од 0,86 до 0,95, осетљивост од 46% до 92%, а специфичност од 89% до 97% [23, 26, 27]. На вредност односа концентрације албумина и креатинина највише утичу фактори који имају утицаја и на концентрацију креатинина, као што су животно доба, пол и мишићна маса, па се они морају узети у обзир када

се одређује микроалбуминурија применом ове методе [27]. Тако постоји смањена вредност односа концентрације албумина и креатинина код мушкараца, старијих и особа с малом мишићном масом. Имајући у виду ове разлике, *NKF* је препоручила тачке пресека од 1,92 *mg/mmol* за мушкарце и 2,83 *mg/mmol* за жене [3].

Још бржа и једноставнија метода за одређивање микроалбуминурије јесте помоћу тест-трака. Резултати нашег истраживања су показали да микроалбуминурија одређена тест-тракама има високу дијагностичку тачност за откривање микроалбуминурије веће од 30 *mg/дан*, са *AUC* од 0,849. За вредност већу од 20 *mg/l* осетљивост је била 70,6%, специфичност 90%, а позитивна предиктивна вредност 97,3%. Израчунаој осетљивости допринео је мали број лажно негативних налаза албуминурија одређених тест-тракама (код пет болесника) код особа с патолошком 24-часовном микроалбуминуријом. Надаље, када је испитивање тест-тракама показало позитиван резултат (≥ 20 *mg/l*), код 90,2% болесника микроалбуминурија је била већа од 30 *mg/дан*. У литератури се наводе различити подаци о поузданости тест-трака за откривање микроалбуминурије код особа оболелих од дијабетеса, хипертензије или у општој популацији. На добру поузданост тест-трака за утврђивање микроалбуминурије веће од 30 *mg/дан* указали су и Јенсен (*Jensen*) и сарадници [28], јер је осетљивост била 92,3%, а специфичност 83,2%. У мултицентричној студији (осам европских центара) поређено је одређивање микроалбуминурије тест-тракама са 24-часовном микроалбуминуријом у 2.228 узорка мокраће особа оболелих од дијабетеса, а резултати су показали осетљивост од 96,7% и специфичност од 71% [29]. Објављени резултати ретко прелазе предложено минималну специфичност од 95%, као што је наведено у Водичу за лабораторијске анализе код болесника са дијабетесом који су Сакс (*Sacks*) и сарадници [30] објавили 2002. године. Може се закључити да су тест-траке поуздане за скрининг, али не и за дијагностиковање микроалбуминурије, те да су неопходне редовне контроле особа из ризичних група с негативном албуминуријом [31].

ЛИТЕРАТУРА

- Bello AK, Nwankwo E, El Nahas AM. Prevention of chronic kidney disease: a global challenge. *Kidney Int.* 2005; 68(Suppl 98):S11-S17.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39(Suppl 1):1-266.
- Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al; National Kidney Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003; 139:137-47.
- Verhave JC, Gansevoort RT, Hillege HL, Bakker SJ, De Zeeuw D, de Jong PE. An elevated urinary albumin excretion predicts de novo development of renal function impairment in the general population. *Kidney Int.* 2004; Suppl:518-521.
- Stojimirović B, Petrović D. Proteinuria: diagnostic strategies based on determination of different urinary proteins. *Srp Arh Celok Lek.* 2004; 132(3-4):127-32.
- Vlatković V, Stojimirović B, Obrenović R, Nogić S. Tubular kidney function in patients with type 2 diabetes mellitus, microalbuminuria and proteinuria. *Srp Arh Celok Lek.* 2007; 135(1-2):38-42.
- Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2003; 63:1468-74.
- Hillege HL, Fidler V, Diercks GH, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, et al; Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation.* 2002; 106:1777-82.
- Hostetter TH. Chronic kidney disease predicts cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2004; 351:1344-6.
- Foster MC, Hwang SJ, Larson MG, Parikh NI, Meigs JB, Vasan RS, et al. Cross-classification of microalbuminuria and reduced glomerular filtration rate. *Arch Intern Med.* 2007; 167:1386-92.
- De Jong P, Curhan G. Screening, monitoring, and treatment of albuminuria: public health perspectives. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17:2120-6.
- Gansevoort RT, Brinkman J, Bakker SJ, De Jong PE, de Zeeuw D. Evaluation of measures of urinary albumin excretion. *Am J Epidemiol.* 2006; 164:725-7.

Од 2002. године *NKF* је препоручила увођење одређивања протеинурије и микроалбуминурије у узорку јутарње мокраће уместо њиховог израчунавања у мокраћи сакупљеној током 24 часа [2]. И у нашој студији је слагање албуминурије одређене из односа концентрације албумина и креатинина у 24-часовној мокраћи и у јутарњем узорку било одлично, што говори да се узорак мокраће може поуздано користити за одређивање и израчунавање односа концентрације албумина и креатинина. То је у сагласности с раније објављеним налазима [2, 11, 23, 32, 33, 34].

Када се микроалбуминурија одређује тест-тракама, треба водити рачуна о томе да веома концентрована мокраћа даје високе вредности албумина, што може дати лажно позитиван резултат, и обратно – ако је мокраћа веома разблажена, може дати лажно негативан резултат. Пожељно је због тога одредити специфичну тежину мокраће [35]. И други аутори показују да тест-траке дају извештај проценат лажно позитивних резултата, што је прихватљиво с обзиром на то да је ово семиквантитативна метода скрининга, а не дијагностички тест за микроалбуминурију [36, 37].

ЗАКЉУЧАК

Одређивање микроалбуминурије у појединачним узорцима мокраће преко односа концентрација албумина и креатинина и помоћу тест-трака је једноставна, поуздана, брза и погодна метода за откривање микроалбуминурије и рано препознавање особа с оболелим бубрезима. Позитивне резултате требало би потврдити одређивањем микроалбуминурије из 24-часовног узорка мокраће, нарочито ако је микроалбуминурија одређена помоћу тест-трака.

НАПОМЕНА

Рад је финансиран средствима с пројекта број 175089 Министарства просвете и науке Републике Србије.

13. Mattix HJ, Hsu CY, 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.
14. Graziani MS, Gambaro G, Mantovani L, Sorio A, Yabarek T, Abaterusso C, et al. Diagnostic accuracy of a reagent strip for assessing urinary albumin excretion in the general population. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24:1490-4.
15. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function – measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 2006; 354(23):2473-83.
16. Schwab SJ, Dunn FL, Feinglos MN. Screening for microalbuminuria. A comparison of single sample methods of collection and techniques of albumin analysis. *Diabetes Care*. 1992; 15:1581-4.
17. Fernandez Fernandez I, Paez Pinto JM, Hermosin Bono T, Vazquez Garijo P, Ortiz Camunez MA, Tarilonte Delgado MA. Rapid screening test evaluation for microalbuminuria in diabetes mellitus. *Acta Diabetologica*. 1998; 35:199-202.
18. Spooren PFMJ, Lekkerkerker JFF, Vermees I. Micral-Test: a qualitative dipstick test for micro-albuminuria. *Diabetes Res Clin Pract*. 1992; 18:83-7.
19. Le Floch JP, Charles MA, Philippon X, Perlemuter L. Cost-effectiveness of screening for microalbuminuria using immunochemical dipstick tests or laboratory assays in diabetic patients. *Diabet Med*. 1993; 11:349-56.
20. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 1998. Diabetic Nephropathy [position statement]. *Diabetes Care*. 1998; 21(Suppl 1):S50-54.
21. Lindow SW, Davey DA. The validity of urinary protein and creatinine excretion in patients with gestational proteinuric hypertension. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992; 99:869-72.
22. Derhaschnig U, Kittler H, Woisetschlager C, Bur A, Herkner H, Hirschl MH. Microalbumin measurement alone or calculation of the albumin/creatinine ratio for screening of hypertension patients? *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17:81-5.
23. Gansevoort R, Verhave J, Hillege H, Burgerhof J, Bakker S, De Zeeuw D, et al; for the PREVEND Study Group. The validity of screening based on spot morning urine samples to detect subjects with microalbuminuria in general population. *Kidney Int*. 2005; 67(Suppl 94):S28-S35.
24. James MA, Fotherby MD, Potter JF. Screening test for microalbuminuria in non-diabetic elderly subjects and their relation to blood pressure. *Clin Sci*. 1995; 88:185-90.
25. Gansevoort R, Heerspink L, Witte E. Methodology of screening for albuminuria. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22:2109-11.
26. Jafar TH, Chaturvedi N, Hatcher J, Levey AS. Use of albumin creatinine ratio and urine albumin concentration as a screening test for albuminuria in an Indo-Asian population. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22:2194-200.
27. Antunes VVH, Veronese FJV, Morales JV. Diagnostic accuracy of the protein/creatinine ratio in urine samples to estimate 24-h proteinuria in patients with primary glomerulopathies: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23:2242-6.
28. Jensen JE, Nielsen SH, Foged L, Holmegaard SN, Magid E. The MICRAL test for diabetic microalbuminuria: predictive values as a function of prevalence. *Scand J Clin Lab Invest*. 1996; 56:117-22.
29. Mogensen CE, Viberti GC, Peheim E, Kutter D, Hasslacher C, Hofmann W, et al. Multicenter evaluation of the Micral-Test II test strip, an immunologic rapid test for the detection of microalbuminuria. *Diabetes Care*. 1997; 20:1642-6.
30. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem*. 2002; 48:436-72.
31. Consensus Statement of the American Diabetes Association. Consensus development conference on the diagnosis and management of nephropathy in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1994; 17:1157-61.
32. The CARI Guidelines. Part 4: proteinuria, peritonitis and CMV infection guidelines: urine protein as diagnostic test. *Nephrology*. 2004; 9:S3-S22.
33. Gaspari F, Perico N, Remuzzi G. Timed urine collections are not needed to measure urine protein excretion in clinical practice. *Am J Kidney Dis*. 2006; 47:1-7.
34. Dyer AR, Greenland P, Elliott P, Daviglius ML, Claeys G, Kesteloot H, et al; INTERMAP Research Group. Evaluation of measures of urinary albumin excretion in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol*. 2004; 160:1122-31.
35. Parikh CR, Fischer MJ, Estacio R, Schrier RW. Rapid microalbuminuria screening in type 2 diabetes mellitus: simplified approach with micral test strips and specific gravity. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19:1881-5.
36. Leong SO, Lui KF, Ng WY, Thai AC. The use of semi-quantitative urine test-strip (Micral test) for microalbuminuria screening in patients with diabetes mellitus. *Singapore Med J*. 1998; 39(3):101-3.
37. Larijani B, Javadi E, Shafae A, Mahmoudi M, Baradar-Jalili R, Hemati P. Screening for microalbuminuria in the early detection of diabetic nephropathy: a cheap and simple method. *Acta medica Iranica*. 2002; 40(2):65-8.

Evaluation of Methods for Rapid Microalbuminuria Screening in Kidney Diseased Patients

Marijana Dajak¹, Ana Bontić², Svetlana Ignjatović^{1,3}, Jelena Pavlović², Nada Majkić-Singh^{1,3}, Višnja Ležaić^{2,4}

¹Centre for Medical Biochemistry, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

²Department of Nephrology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

³Faculty of Pharmacy, University of Belgrade, Belgrade, Serbia; ⁴School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction One of the criteria for chronic kidney disease detection is determination of microalbuminuria.

Objective This analysis was performed to evaluate accuracy of three useful methods for microalbuminuria detection in 24h urine collection and in the morning urine specimen calculated from urine albumin creatinine ratio, or with a dipstick in patients with different kidney diseases or kidney function.

Methods Microalbuminuria was detected in 74 patients referred to the Outpatient Nephrology Department for kidney function determination or regular nephrology checking. Albumin concentration determined using immunonephelometry was lower than 300 mg/day. Discriminates cutoff values for spot urine test strip and albumin creatinin ratio in predicting 24 h protein 'threshold' excretion were determined using ROC analysis.

Results Mean value of 24 h microalbuminuria was 80.3 mg/24 h, and value >30 mg/24 h was present in 71.8% of patient.

Correlation coefficients between dipstick microalbuminuria or albumin/creatinine ratio in a spot urine specimen and 24 h microalbuminuria were 0.709 and 0.598 ($p < 0.0001$). For pathological value of 24 h microalbuminuria >30 mg/24 h, the corresponding dipstick microalbuminuria value was ≥ 20 mg/L (AUC 0.849, specificity 95%, positive predictive value 97.3%), and ≥ 3.55 mg albumin/mmol creatinine ratio (AUC 0.914, specificity 90% and positive predictive value 95.5%). No difference was found between dipstick mikroalbuminuria and albumin/creatinine ratio value. In addition, albumin/creatinine ratio value from 24 h urine was similar to the value obtained from the spot urine sample.

Conclusion Obtained results indicated that albuminuria could be determined accurately in spot urine either with the Micral test strip or with albumin creatinine ratio.

Keywords: microalbuminuria; test strip; urine albumin creatinine ratio; accuracy of methods