

Study of Serum Uric Acid level in Primary Hypothyroid Patients

Dr. Ruba Salman *
Dr. Ibrahim Sulaiman**
Rana Almansour***

(Received 16 / 4 / 2022. Accepted 22 / 5 / 2022)

□ ABSTRACT □

BACKGROUND: Hypothyroidism is one of the most common endocrinal disorders. Thyroid hormones influence uric acid levels. The relationship between UA levels and thyroid dysfunctions has been investigated in several studies which provided conflicting results.

THE AIM: To evaluate the effect of hypothyroidism on serum Uric Acid level.

MATERIALS AND METHODS: A case control study was performed and included 245 individuals who attended the Endocrinology & Metabolic Diseases clinic in Tishreen University Hospital in Lattakia between 2020 and 2021 (167 Hypothyroid patients and 78 normal controls). Serum TSH, FT₄, FT₃ levels were evaluated to determine the primary hypothyroid patients. UA was evaluated along with other necessary parameters in all individuals participating in the study. Hypothyroidism was defined according to the TSH value (TSH>4.31μIU/L), and was classified into clinical (overt) hypothyroidism if FT₄<0.82 ng/dL (n=82), and subclinical hypothyroidism if FT₄ was normal (n=85). Normal UA range was determined as 2.4–6.0 mg/dL in women and 3.4–7.0 mg/dL in men.

RESULTS: Serum Uric acid was significantly elevated in primary hypothyroid groups as compared to euthyroid controls, (p=0.0001).

CONCLUSION: Mean serum uric acid levels was significantly higher in hypothyroid patients compared to controls. These findings suggest that hyperuricemia is associated with primary hypothyroidism. Thus, uric acid should be regularly monitored in hypothyroid patients.

Keywords: Primary Hypothyroidism, Serum TSH, UA.

* Doctor – Department of Internal Medicine, Faculty Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

** Professor – Department of Internal Medicine, Faculty Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

***Postgraduate Student (Master) – Department of Internal Medicine, Faculty Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

دراسة مستوى حمض البول في المصل عند مرضى قصور الدرق البدئي

د. ربا سلمان*

د. إبراهيم سليمان**

رنا المنصور***

(تاريخ الإيداع 16 / 4 / 2022. قُبِلَ للنشر في 22 / 5 / 2022)

□ ملخص □

مقدمة: يُعدّ قصور الغدة الدرقية من أشيع اضطرابات الغدد الصم. تؤثر هرمونات الدرق على مستوى حمض البول، وقد تم في العديد من الدراسات تحري العلاقة بين مستوى حمض البول واضطرابات الوظيفة الدرقية، وأظهرت تلك الدراسات نتائجاً متباينة.

الهدف من الدراسة: تحديد تأثير قصور الغدة الدرقية على مستوى حمض البول في المصل.

طرق ومواد الدراسة: تم إجراء دراسة حالة شاهدت تضمّت 245 فرداً من مراجعي عيادة الغدد الصم والاستقلاب في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال عامي 2020-2021 (167 مريض قصور درق و78 فرد سوي الوظيفة الدرقية). تم تقييم كلاً من TSH و FT₄ و FT₃ لتحديد مرضى قصور الدرق البدئي. كما تم تقييم UA وغيره من التحاليل اللازمة لكل الأفراد المشاركين بالدراسة. تم تعريف قصور الدرق اعتماداً على قيمة الـ TSH (TSH>4.31 μIU/L) وصُنّف إلى قصور درق سريري (صريح) في حال كانت (FT₄<0.82 ng/dL) (n=82)، وقصور درق تحت سريري إذا كان FT₄ ضمن الطبيعي (n=85). تم تحديد المجال الطبيعي لحمض البول عند النساء (2.4-6.0 mg/dL)، وعند الرجال (3.4-7.0 mg/dL).

النتائج: كانت مستويات حمض البول مرتفعة بشكل هام في مجموعة قصور الدرق البدئي مقارنة بمجموعة الشواهد أسوياء الوظيفة الدرقية، (p=0.0001).

الخلاصة: كان متوسط قيم حمض البول في المصل أعلى بشكل هام في مجموعة قصور الدرق البدئي مقارنة بمجموعة الشواهد. هذه الموجودات تقترح ترافق فرط حمض البول في الدم مع قصور الدرق البدئي. لذلك، يجب مراقبة حمض البول بانتظام عند مرضى قصور الدرق.

الكلمات المفتاحية: قصور الدرق البدئي، TSH المصل، UA.

* مدّسة - قسم الأمراض الباطنة، كلية الطب البشري، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.
** أستاذ - قسم الأمراض الباطنة، كلية الطب البشري، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.
*** طالبة دراسات عليا (ماجستير) - كلية الطب البشري، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.

مقدمة

قصور الدرق البدئي هو حالة شائعة من النقص بالهرمونات الدرقية نتيجة أذية بالغدة الدرقية، معدل تواتره أكثر عند النساء وكبار السن (<65 سنة) وذوي البشرة البيضاء، وبسبب الاختلافات الكبيرة بالتظاهرات السريرية فإن تعريف قصور الدرق في الغالب يكون مخبرياً، ويقسم لـ:

1. **قصور الدرق السريري أو الصريح Clinical/Overt Hypothyroidism**: يتظاهر بالعديد من الأعراض والعلامات السريرية، أشيعها عند البالغين: التعب، الخمول، عدم تحمل البرد، كسب الوزن، الإمساك، تغير بالصوت (بحّة أو خشونة بالصوت)، الجلد البارد الخشن والجاف، بطء بالمنعكسات الوترية، بطء نظم القلب، ضعف الذاكرة، فقر الدم، اضطرابات بالطمث وغيرها من الأعراض الجهازية التي يمكن أن تصل للوئمة المخاطية في الحالات المزمنة وغير المعالجة من قصور الدرق البدئي وقد تتطور إلى السبات.

يكون فيه تركيز TSH فوق المجال الطبيعي وتركيز التيروتوكسين الحر FT₄ تحت المجال الطبيعي.^[1]

2. **قصور الدرق تحت السريري Subclinical Hypothyroidism**: هو مصطلح يدل على وجود المرض بدون أعراض سريرية، حيث يكون بمراحله الباكرة، ويُعرّف مخبرياً بوجود ارتفاع في تركيز TSH المصل مع تركيز طبيعي لهرمونات الدرق الحرة.^[2]

يؤثر قصور الدرق على جميع أعضاء وأنظمة الجسم وذلك حسب درجة النقص في الهرمون الدرقي.

من الاضطرابات الكلوية الشائعة والمرتبطة بقصور الدرق:

1. الارتفاع بكرياتينين المصل.^[3]

2. النقص بمعدل الرشح الكبيبي GFR والجريان الدموي الكلوي RBF.^[3]

3. النقص بعودة الامتصاص من الأنابيب الكلوية.^[3]

4. ارتفاع حمض البول في المصل نتيجة لنقص معدل الرشح الكبيبي GFR والجريان الدموي الكلوي RBF ونقص تصفية الكرياتينين CrCl.^[4]

5. بعض الدراسات أوردت ارتفاعاً بقيم يوريا المصل.^{[5],[6],[7]}

يُعد فرط حمض البول في الدم Hyperuricemia قضية شائعة أيضاً في الممارسة السريرية اليومية. قد يترافق مع أعراض سريرية أو يكون لاعرضياً. يُعرّف بأنه ارتفاع مستوى حمض البول فوق المجال الطبيعي. تختلف القيم الطبيعية قليلاً حسب المعايير المختبرية وطرق المقايسة، كما تختلف القيم الطبيعية بين الأطفال والبالغين، وبين

البالغين أنفسهم باختلاف الجنس. (تم تحديد القيم بناءً على مقدرة حمض البول على الذوبان).^[8]

ينتشر بنسبة 20 إلى 25 % عند الرجال البالغين ونسبة أقل عند النساء في بعض السكان.^[9]

مببرات البحث:

قصور الدرق اضطراب غدي شائع، يحدث بنسبة 0.3% -3.7% في USA وبنسبة 0.2% -5.3% في أوروبا.^[1]

معدل انتشار قصور الدرق تحت السريري في الولايات المتحدة الأمريكية 4.3% حسب NHANES III.^[2]

يُقدّر نسبة حدوث فرط UA في الدم غير العرضي 21% عند عامة السكان و25% عند مرضى الاستشفاء.^[10]

لقد تم التحري عن العلاقة بين مستوى حمض البول واضطرابات الوظيفة الدرقية في العديد من الدراسات والتي أظهرت نتائج متباينة.^[4]

يعد ارتفاع حمض البول في المصل عامل خطر رئيسي لتطور النقرس، وعامل خطر مستقل وهام لتطور الأمراض القلبية الوعائية CVD.

تدعم الأدلة الجوهريّة الرأى القائل بأنّ الفط المستمر وغير العرضي لحمض البول في الدم يزيد مخاطر تطور الحوادث السريريّة المتعلقة ببلورات اليورات أو حمض البول، وهذه المخاطر مرتبطة ولو بشكل جزئي مع مدة فط حمض بول الدم.

إضافة إلى ذلك، ارتبط فط حمض البول في الدم أيضاً بحالات لا تنتج عن ترسب البلورات.^[9] من ضمنها الحوادث القلبية الوعائية كأمرض الشريان الإكليلي وفط التوتر الشرياني والنشبات Strokes، وأمراض الكلى المزمنة والسكري نمط 2.^[11]

ارتفاع حمض البول في المصل قد يؤدي إلى:

1. البدانة.^[12]
2. اضطراب شحوم الدم Dyslipidemia.^[12]
3. فط التوتر الشرياني.^{[11],[13]}
4. تطور المقاومة على الأنسولين.^[14]
5. الداء السكري.^[15]
6. المتلازمة الاستقلابية.^[11]
7. النشبات.^[11]

أظهرت العديد من الدراسات أهمية التشخيص الباكر لقصور الدرق وعلاجه في تعديل استقلاب حمض البول. تم إجراء العديد من الدراسات لتقييم حمض البول في الدم عند مرضى قصور الدرق. ولكن لم يتم إجراء مثل هذه الدراسة في مجتمعنا. لذلك، قمنا بتصميم هذه الدراسة.

المتغيرات المدروسة:

1. TSH (thyroid-stimulating hormone):

هو الهرمون النخامي الحاث للغدة الدرقية.

يزداد إفرازه في حال قصور الدرق حتى الـ 15 ضعف تقريباً، ويتثبط في حال فط نشاط الدرق بألية التلقيم الراجع السلبي عبر المحور الوطائي- النخامي- الدرق.

له دور هام في تحريض تصنيع الهرمونات الدرقية، والمحافظة على تمام تغذية الخلية الدرقية.

المجال الطبيعي لتركيز TSH المصل: 0.4–4.2 mU/L^[16]

مجاله الطبيعي في المخبر المركزي لمستشفى تشرين الجامعي: 0.38–4.31 µIU/L

2. (Free Thyroxine) FT₄:

يشكل 0.02% من T₄ الكلي، ويبلغ تركيزه الطبيعي في المصل: 0.7–2.5 ng/dL^[16]

تركيزه الطبيعي في المخبر المركزي: 0.82–1.63 ng/dL

3. (FreeTriiodothyronine) FT₃:

يشكل 0.3% من T₃ الكلي، ويبلغ تركيزه الطبيعي في المصل: 0.22–0.43 ng/dL^[16]

تركيزه الطبيعي في المخبر المركزي: 2.17–3.34 pg/mL

4. حمض البول (Uric Acid) UA:

يتشكل من تحطم الحموض النووية Nucleonic Acids وهو الناتج النهائي لاستقلاب البيورين.

القيم الطبيعية:

عند الذكور: 3.4–7.0 mg/dL

عند الإناث: 2.4–6.0 mg/dL [17]

أهداف البحث:

الهدف الأولي:

دراسة مستوى حمض البول في المصل عند مرضى قصور الدرق البدئي.

الهدف الثانوي:

دراسة علاقة كل من TSH، FT₄، FT₃ مع حمض البول.

عينة مرضى الدراسة:

معايير الإدخال:

قصور الدرق البدئي المشخص حديثاً وغير المُعالج عند مراجعي عيادة الغدد الصم في مستشفى تشرين الجامعي والذين تتراوح أعمارهم بين 20 و60 سنة، أو مرضى قصور الدرق الذين أوقفوا العلاج بالثيروكسين منذ أكثر من ثلاثة أشهر.

معايير الاستبعاد:

1. الحمل.
2. المُراجعين ذوي الأعمار الأصغر من 20 سنة، والأكبر من 60 سنة.
3. المرضى المعروفين بقصور درق وموضوعين على علاج بالليفوثيروكسين أو مرضى قصور الدرق الذين أوقفوا العلاج بالثيروكسين منذ أقل من ثلاثة أشهر.
4. المرضى المعروفين باضطرابات كلوية.
5. وجود اضطرابات كبدية أو عظمية، الخباثات.
6. الداء السكري، الضغط، أو أي مرض جهازى يُمكن أن يُؤثر على وظيفة الكلية.
7. المرضى المعالجين بأدوية تساهم في إحداث قصور درق ك (مضادات الدرق التركيبية، الليثيوم، الأميودارون، اليود...)، أو أدوية قد تُؤثر على وظيفة الكلية، أو أدوية خافضة لحمض البول.
8. النزوف في السبيل الهضمي.
9. النقرس.

راجع عيادة الغدد الصم والاستقلاب في مستشفى تشرين الجامعي 245 مريض بأعراض سريرية تتوافق مع قصور الدرق كان منهم 78 مريض سوي الوظيفة الدرقية وتم أخذهم كعينة شاهد، و167 مريض تتوافق تحاليلهم مع قصور الدرق وكلاهما قد حقق معايير الاستبعاد والإدخال سابقة الذكر.

طريقة الدراسة:

تصميم الدراسة: دراسة حالة شاهد Case Control Study.

مكان الدراسة: عيادة أمراض الغدد الصم والاستقلاب في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية.
مدة الدراسة: آب 2020 – أيلول 2021.

الدراسة الإحصائية:

تصميم الدراسة: Case Control Study.

القوانين الإحصائية المستخدمة:

- تم إنجاز التحليل الإحصائي باستخدام برنامج IBM SPSS statistics (version 20).
- تضمن الإحصاء الوصفي مقاييس النزعة المركزية ومقاييس التشتت للمتغيرات الكمية وتكرارات ونسب مئوية للمتغيرات الكيفية.
- تم استخدام الاختبارات التالية:
 1. اختبار Chi-Square Or Fisher exact لدراسة العلاقة بين المتغيرات النوعية.
 2. اختبار Independent T Student لدراسة الفرق بين متوسطي مجموعتين مستقلتين.
 3. اختبار ONE Way ANOVA للمقارنة بين متوسط عدة مجتمعات مرتبطة.
- اعتبرت النتائج هامة إحصائياً مع $p\text{-value} < 5\%$.

النتائج:

شارك بالدراسة 167 مريضاً (131 أنثى، 36 ذكر) من مرضى قصور الدرق البدئي والذين راجعوا عيادة الغدد الصم في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الزمنية الواقعة بين آب 2020 وأيلول 2021 والمحققين لمعايير الاشتغال الخاصة بالدراسة.

تم أخذ 78 فرداً كعينة شاهد متوافقين بالعمر والجنس مع مجموعة المرضى بهدف مقارنة النتائج معهم. تراوحت أعمار مرضى عينة البحث بين 20 و 60 سنة، وبلغ متوسط أعمارهم 42.52 ± 12.2 سنة.

الجدول (1): فروقات التوزيع الديموغرافية بين مجموعتي البحث

لدى مراجعي عيادة الغدد الصم والاستقلاب في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2020 – 2021.

المتغيرات الديموغرافية	مجموعات البحث		P- value
	الحالات	الشواهد	
الجنس			0.1
الذكور	36(21.6%)	23(29.5%)	
الإناث	131(78.4%)	55(70.5%)	
العمر (سنة)			0.09
20-30	32(19.2%)	20(25.6%)	
30-40	31(18.6%)	16(20.5%)	
40-50	44(26.3%)	26(33.3%)	
50-60	60(35.9%)	16(20.5%)	

نلاحظ من الجدول (1) عدم وجود فروقات ذات أهمية إحصائية بين مجموعتي الدراسة فيما يتعلق بالمتغيرات الديموغرافية.

نلاحظ من الجدول (2) توزع مرضى قصور الدرق البدني لـ 50.9% قصور الدرق تحت سريري و 49.1% قصور درق سريري.

الجدول (2): توزع عينة 167 مريضاً حسب نوع قصور الدرق البدني

لدى مراجعي عيادة الغدد الصم والاستقلاب في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2020-2021.

النسبة	العدد	قصور الدرق البدني
49.1%	82	سريري
50.9%	85	تحت سريري
100%	167	المجموع

كانت قيم الـ TSH أقل من (50 $\mu\text{IU/L}$) لدى 85.6% من مرضى قصور الدرق البدني. في حين كان لدى 9.6% قيم TSH بين الـ 50 والـ 100 ($\mu\text{IU/L}$)، و 4.8% فقط لديهم $\text{TSH} \geq 100 \mu\text{IU/L}$. (الجدول 3)

الجدول (3): توزع عينة 167 مريضاً حسب قيم الـ TSH لدى مراجعي عيادة الغدد

الصم والاستقلاب في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2020-2021.

النسبة	العدد	TSH ($\mu\text{IU/L}$)
85.6%	143	المجموعة I <50
9.6%	16	المجموعة II 50-100
4.8%	8	المجموعة III ≥ 100
100%	167	المجموع

نلاحظ من الجدول (4) وجود فروقات هامة إحصائية في متوسط قيم الـ TSH بين المجموعات الثلاثة المدروسة وهذه الفروقات كان أعلى ضمن مجموعة مرضى قصور الدرق البدني مقارنة بمجموعة الشاهد ($p=0.0001$). كان متوسط قيم الـ TSH أعلى بشكل هام إحصائياً بين مجموعتي قصور الدرق السريري وتحت السريري ($p=0.0001$) و ($p=0.03$) على التوالي مقارنة مع مجموعة الشواهد، وضمن مجموعة الحالات (المرضى) ذاتها كان أعلى لدى مرضى قصور الدرق السريري بشكل هام إحصائياً.

الجدول (4): فروقات متوسط قيم الـ TSH بين مجموعات البحث لدى مراجعي عيادة الغدد الصم والاستقلاب في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2020-2021.

TSH (μ IU/L)	مجموعات البحث			P-value
	قصور الدرق السريري	قصور الدرق تحت السريري	الشواهد	
Mean \pm SD	41.06 \pm 30.1	7.02 \pm 1.8	1.98 \pm 0.8	0.0001
P-value	0.0001	0.03	1	

نلاحظ من الجدول (5) وجود فروقات هامة إحصائياً في متوسط قيم الـ FT₄ بين المجموعات الثلاثة المدروسة وهذه الفروقات كان أعلى ضمن مجموعة مرضى قصور الدرق البدئي مقارنة بمجموعة الشاهد (p=0.002). كان متوسط قيم الـ FT₄ أقل بشكل هام إحصائياً بين مجموعتي قصور الدرق السريري وتحت السريري (p=0.0001) و (p=0.001) على التوالي مقارنة مع مجموعة الشواهد، وضمن مجموعة الحالات (المرضى) ذاتها كان أقل لدى مرضى قصور الدرق السريري بشكل هام.

الجدول (5): فروقات متوسط قيم الـ FT₄ بين مجموعات البحث لدى مراجعي عيادة الغدد الصم والاستقلاب في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2020-2021.

FT4 (ng/dL)	مجموعات البحث			P-value
	قصور الدرق السريري	قصور الدرق تحت السريري	الشواهد	
Mean \pm SD	0.54 \pm 0.2	1.01 \pm 0.1	1.14 \pm 0.1	0.002
P-value	0.0001	0.001	1	

نلاحظ من الجدول (6) وجود فروقات هامة إحصائياً في متوسط قيم الـ FT₃ بين المجموعات الثلاثة المدروسة وهذه الفروقات كان أعلى ضمن مجموعة مرضى قصور الدرق البدئي مقارنة بمجموعة الشاهد (p=0.0001). كان متوسط قيم الـ FT₃ أقل بشكل هام إحصائياً بين مجموعتي قصور الدرق تحت السريري والسريري (p=0.005) و (p=0.02) على التوالي مقارنة مع مجموعة الشواهد، وضمن مجموعة الحالات (المرضى) ذاتها كان أقل لدى مرضى قصور الدرق السريري بشكل هام.

الجدول (6): فروقات متوسط قيم الـ FT₃ بين مجموعات البحث لدى مراجعي عيادة الغدد الصم والاستقلاب في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2020-2021.

FT3 (pg/mL)	مجموعات البحث			P-value
	قصور الدرق السريري	قصور الدرق تحت السريري	الشواهد	
Mean \pm SD	1.85 \pm 0.5	2.66 \pm 0.2	2.78 \pm 0.2	0.0001
P-value	0.005	0.02	1	

نلاحظ من الجدول (7) وجود فروقات هامة إحصائياً في متوسط قيم الـ UA بين المجموعات الثلاثة المدروسة وهذه الفروقات كان أعلى ضمن مجموعة مرضى قصور الدرق البدئي مقارنة بمجموعة الشاهد ($p=0.0001$). كان متوسط قيم الـ UA أعلى بشكل هام إحصائياً بين مجموعتي قصور الدرق السريري وتحت السريري ($p=0.0001$) و ($p=0.0001$) على التوالي مقارنة مع مجموعة الشواهد، وضمن مجموعة الحالات (المرضى) ذاتها كان أعلى لدى مرضى قصور الدرق السريري بشكل هام إحصائياً.

الجدول (7): فروقات متوسط قيم الـ UA بين مجموعات البحث لدى مراجعي عيادة الغدد الصم والاستقلاب في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2020-2021.

(mg/dL) UA	مجموعات البحث			P-value
	قصور الدرق السريري	قصور الدرق تحت السريري	الشواهد	
Mean \pm SD	6.25 \pm 0.8	5.29 \pm 0.6	3.99 \pm 0.8	0.0001
P-value	0.0001	0.0001	1	

نلاحظ من الجدول (8) وجود فروقات هامة إحصائياً في متوسط قيم الـ Crea بين المجموعات الثلاثة المدروسة وهذه الفروقات كان أعلى ضمن مجموعة مرضى قصور الدرق البدئي مقارنة بمجموعة الشاهد ($p=0.003$). كان متوسط قيم الـ Crea أعلى بشكل هام إحصائياً بين مجموعتي قصور الدرق السريري وتحت السريري ($p=0.02$) و ($p=0.04$) على التوالي مقارنة مع مجموعة الشواهد، وضمن مجموعة الحالات (المرضى) ذاتها كان أعلى لدى مرضى قصور الدرق السريري بشكل هام إحصائياً.

الجدول (8): فروقات متوسط قيم الـ Crea بين مجموعات البحث لدى مراجعي عيادة الغدد الصم والاستقلاب في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2020-2021.

Crea (mg/dL)	مجموعات البحث			P-value
	قصور الدرق السريري	قصور الدرق تحت السريري	الشواهد	
Mean \pm SD	1.17 \pm 0.2	0.97 \pm 0.1	0.85 \pm 0.1	0.003
P-value	0.02	0.04	1	

نلاحظ من الجدول (9) وجود فروقات هامة إحصائياً في متوسط قيم الـ Urea بين المجموعات الثلاثة المدروسة وهذه الفروقات كان أعلى ضمن مجموعة مرضى قصور الدرق البدئي مقارنة بمجموعة الشاهد ($p=0.0001$). كان متوسط قيم الـ Urea أعلى بشكل هام إحصائياً بين مجموعتي قصور الدرق السريري وتحت السريري ($p=0.0001$) و ($p=0.004$) على التوالي مقارنة مع مجموعة الشواهد، وضمن مجموعة الحالات (المرضى) ذاتها كان أعلى لدى مرضى قصور الدرق السريري بشكل هام إحصائياً.

الجدول (9): فروقات متوسط قيم الـ Urea بين مجموعات البحث لدى مراجعي عيادة الغدد الصم والاستقلاب في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2020 - 2021.

Urea (mg/dL)	مجموعات البحث			P-value
	قصور الدرق السريري	قصور الدرق تحت السريري	الشواهد	
Mean ± SD	34.49±6.5	28.42±5.8	21.40±4.2	0.0001
P-value	0.0001	0.004	1	

نلاحظ من الجدول (10) حدوث تزايد في متوسط قيم حمض البول في المصل مع تزايد قيم الـ TSH بوجود فروقات هامة إحصائياً والفرق الإحصائي جاء ما بين المجموعة I وكل من المجموعتين II و III مع $p < 0.05$.

الجدول (10): متوسط قيم الـ UA تبعاً لتصنيف الـ TSH في عينة مرضى قصور الدرق البطني المراجعين لعيادة الغدد الصم والاستقلاب في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2020 - 2021.

TSH (μ U/L)	Mean ± SD (UA) (mg/dL)	P-value
المجموعة I <50	5.03±1.07	0.001
المجموعة II 50-100	6.66±0.5	
المجموعة III ≥100	6.85±1.3	

نلاحظ من الجدول (11) حدوث تزايد في متوسط قيم الـ Crea مع تزايد قيم الـ TSH مع وجود فروقات هامة إحصائياً والفرق الإحصائي جاء ما بين المجموعة I وكل من المجموعتين II و III مع $p < 0.05$.

الجدول (11): متوسط قيم الـ Crea تبعاً لتصنيف الـ TSH في عينة مرضى قصور الدرق البطني المراجعين لعيادة الغدد الصم والاستقلاب في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2020 - 2021.

TSH (μ U/L)	Mean ± SD (Crea) (mg/dL)	P-value
المجموعة I <50	1.04±0.2	0.0001
المجموعة II 50-100	1.43±0.5	
المجموعة III ≥100	1.62±0.5	

نلاحظ من الجدول (12) حدوث تزايد في متوسط قيم الـ Urea مع تزايد قيم الـ TSH مع وجود فروقات هامة إحصائياً والفرق الإحصائي جاء ما بين المجموعة I وكل من المجموعتين II و III مع $p < 0.05$.

الجدول (12): متوسط قيم الـ Urea تبعاً لتصنيف الـ TSH في عينة مرضى قصور الدرق البدني المراجعين لعيادة الغدد الصم والاستقلاب في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2020-2021.

TSH (μ IU/L)	Mean \pm SD (Urea) (mg/dL)	P-value
المجموعة I <50	27.04 \pm 6.8	0.0001
المجموعة II 50-100	38.82 \pm 5.4	
المجموعة III \geq 100	39.18 \pm 9.2	

الجدول (13): علاقة الارتباط ما بين FT₄ وكل من UA، Crea، Urea في عينة مرضى قصور الدرق البدني المراجعين لعيادة الغدد الصم والاستقلاب في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2020-2021.

المتغيرات	Pearson Correlation (FT4)	P-value
UA	- 0.65	0.0001
Crea	- 0.64	0.0001
Urea	- 0.66	0.0001

نلاحظ من الجدول (13) وجود علاقات ارتباط عكسية هامة وقوية ما بين الـ FT₄ والمتغيرات، حيث أنه مع انخفاض قيم الـ FT₄ يزداد كل من UA و Crea و Urea وبوجود فروقات ذات دلالة إحصائية.

الجدول (14): علاقة الارتباط ما بين FT₃ وكل من UA، Crea، Urea في عينة مرضى قصور الدرق البدني المراجعين لعيادة الغدد الصم والاستقلاب في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2020-2021.

المتغيرات	Pearson Correlation (FT3)	P-value
UA	- 0.50	0.0001
Crea	- 0.48	0.0001
Urea	- 0.54	0.0001

نلاحظ من الجدول (14) وجود علاقات ارتباط عكسية هامة ومتوسطة القوة ما بين الـ FT_3 والمتغيرات، حيث أنه مع انخفاض قيم الـ FT_3 يزداد كل من UA وCrea وUrea وبوجود فروقات ذات دلالة إحصائية.

المناقشة:

شملت دراستنا هذه 245 شخصاً (167 مريض قصور درق بدئي (131 أنثى، 36 ذكر)، و78 شخصاً من أسوياء الوظيفة الدرقية).

تراوحت أعمار المرضى المدروسين بين 20 و60 سنة، وبلغ متوسط أعمارهم 42.52 ± 12.2 سنة.

لم نلاحظ وجود فروقات ذات أهمية إحصائية بين مجموعتي الدراسة (مجموعة مرضى قصور الدرق البدئي ومجموعة الشواهد) فيما يتعلق بالمتغيرات الديموغرافية (الجنس والعمر).

توزعت مجموعة مرضى قصور الدرق البدئي لمرضى قصور درق سريري ($n=82$) وقصور درق تحت سريري ($n=85$)، وكانت نسبة انتشار فرط حمض البول لديهم 20.4% (34 مريضاً، 7 حالات من ذكور و27 حالة من الإناث).

لاحظنا بأن متوسط حمض البول في المصل كان أعلى بشكل هام إحصائياً في مجموعة مرضى قصور الدرق البدئي مقارنة مع الشواهد، وفي مجموعة المرضى ذاتها كان أعلى في مجموعة قصور الدرق السريري مقارنة مع تحت السريري (5.29 ± 0.6 ، 6.25 ± 0.8 mg/dL) على التوالي.

لاحظنا أيضاً ارتفاع متوسطات كل من Crea وUrea بشكل هام إحصائياً في مجموعة مرضى قصور الدرق البدئي مقارنة مع الشواهد (لكنها بقيت ضمن الحد الأعلى للمجال الطبيعي)، وفي مجموعة المرضى ذاتها كانت أعلى في مجموعة قصور الدرق السريري مقارنة مع تحت السريري (1.17 ± 0.2 ، 0.97 ± 0.1)، (34.49 ± 6.5)، (28.42 ± 5.8 mg/dL) على التوالي.

قمنا بتقسيم مجموعة المرضى حسب قيم الـ TSH لثلاث مجموعات: **I** المجموعة **I** كانت فيها قيم الـ TSH أقل من 50 $\mu IU/L$ ، المجموعة **II** كانت قيم الـ TSH بين الـ 50 والـ 100 ($\mu IU/L$)، أما المجموعة **III** فكان $TSH \geq 100$ $\mu IU/L$. لاحظنا تزايد في متوسط قيم كل من UA والـ Crea والـ Urea في المصل مع تزايد قيم الـ TSH بوجود فروقات هامة إحصائياً والفرق الإحصائي جاء ما بين المجموعة **I** وكل من المجموعتين **II** و**III** مع $p < 0.05$.

وجدنا علاقات ارتباط عكسية قوية وهامة إحصائياً بين FT_4 وكل من UA وCrea وUrea ($r = -0.65$ ، $r = -0.66$) على التوالي حيث أنه مع انخفاض قيم الـ FT_4 ارتفع كل من UA وCrea وUrea.

وجدنا أيضاً علاقات ارتباط عكسية متوسطة القوة وهامة إحصائياً بين FT_3 وكل من UA وCrea وUrea ($r = -0.50$ ، $r = -0.48$ ، $r = -0.54$) على التوالي، فمع انخفاض قيم الـ FT_3 ارتفع كل من UA وCrea وUrea.

سنورد فيما يلي ملخصاً لبعض الدراسات العالمية في هذا المجال ونقارن النتائج الأساسية مع دراستنا: في دراسة عام 2001 أجراها *Giordano et al* في مدينة سينا- إيطاليا لتقييم انتشار فرط حمض البول والنقرس عند مرضى قصور الدرق البدئي ومرضى فرط نشاط الدرق. شملت الدراسة 28 مريض قصور درق و18 مريض فرط نشاط درق.

كان متوسط أعمار مجموعة مرضى قصور الدرق البدئي 65 ± 9.5 سنة. أظهرت الدراسة برغم محدودية عدد المرضى ارتفاع بمعدل انتشار فرط حمض البول في الدم 33.3% مقارنة مع انتشاره عند عامة سكان إيطاليا 2-10%، في حين كانت نسبة انتشاره أقل في دراستنا ربما لأن متوسط أعمار المرضى لدينا أقل حيث كان 42.52 ± 12.2 سنة. كما أظهرت الدراسة ترافق فرط حمض البول في الدم مع ارتفاع بـ Crea المصل ونقص بتصفية الكرياتينين. [4]

أجريت دراسات مشابهة من قبل *Yokogoshi and Saito*، *Dariyerli et al*، *Erickson et al* ووجدوا ارتفاع حمض البول في الدم عند مرضى قصور الدرق. [18]، [19]، [20]

قامت *Tayal et al* بإجراء دراسة عام 2009 في نيودلهي- الهند لتقييم التغيرات الديناميكية في المشعرات البيوكيميائية للوظيفة الكلوية عند مرضى قصور الوظيفة الدرقية قبل وبعد العلاج. شملت الدراسة 98 مريض قصور درق تحت سريري، و89 مريض قصور درق سريري، و198 من الأفراد أسوياء الوظيفة الدرقية كعينة شواهد للمقارنة. كان معدل انتشار فرط حمض البول 96.6% عند مرضى قصور الدرق الصريح و فقط 10.2% عند مرضى قصور الدرق تحت السريري حيث كان ارتفاعه طفيفاً، وكان متوسط UA لديهم $(6.73 \pm 0.19 \text{ mg/dl})$ ، $(5.93 \pm 0.50 \text{ mg/dl})$ على التوالي.

كانت مستويات UA مرتفعة بشكل هام عند مجموعة قصور الدرق الصريح مقارنة بالشواهد. كما أظهرت ارتباطاً سلبياً هاماً مع مستويات T_3 في مجموعة قصور الدرق الصريح ($r=-0.298$)، أما في دراستنا فقد أظهرت تراكيز الـ UA ارتباطاً سلبياً هاماً مع كل من FT_3 و FT_4 ($r=-0.50$)، ($r=-0.65$) على التوالي.

كانت مستويات Crea المصل مرتفعة بشكل هام عند مجموعتي الحالات مقارنة مع الشواهد. كما أظهرت مستويات الـ Crea ارتباطاً سلبياً هاماً مع مستويات T_3 و T_4 في مجموعة قصور الدرق الصريح ($r=-0.372$) و ($r=-0.371$) على التوالي، وهذا يتوافق مع دراستنا. في حين لوحظ وجود علاقة ارتباط إيجابية هامة بين الـ Crea والـ TSH ($r=0.283$). لم يُلاحظ أي تغيير هام بـ Urea بين المجموعات الثلاث بعكس دراستنا حيث وجدنا فروقات هامة بالـ Urea بين المجموعات الثلاث. ربما تعود هذه الاختلافات في النتائج لكبير حجم العينة في هذه الدراسة مقارنة بدراستنا وقد يعود السبب أيضاً لصغر أعمار مرضى هذه الدراسة حيث تراوحت بين 15 و55 سنة.

تم إعادة تقييم 48 مريض بعد 3 أشهر من تلقيهم العلاج بالثيروكسين. بمقارنة النتائج قبل وبعد تلقي العلاج وجدوا تراجع هام بتراكيز UA و ($p<0.001$) Crea وكان مماثل لمستوياتها عند أسوياء الوظيفة الدرقية. [21]

قام *Khan et al* بإجراء دراسة عام 2013 في دكا- بنغلادش لتقييم مستويات Crea و UA عند مرضى قصور الدرق ومعرفة علاقة فرط كرياتينين الدم وفرط حمض البول في الدم مع شدة قصور الدرق. شملت الدراسة 111 شخصاً (80 مريض قصور درق صريح و31 شخص سوي الوظيفة الدرقية).

تم تقسيم مجموعة الحالات لثلاث مجموعات A و B و C حسب قيم الـ TSH ($5.01-50 \text{ mIU/L}$)، ($50-100 \text{ mIU/L}$)، ($>100 \text{ mIU/L}$) على التوالي.

كان متوسط Crea و UA عند مجموعة المرضى (1.38±0.53 mg/dL)، (7.00±2.54 mg/dL) على التوالي، حيث كانت مرتفعة بشكل هام مقارنة بمجموعة الشواهد. وهذا يتوافق مع دراستنا.

كان متوسط مستويات UA في المجموعات A، B، C (7.22±2.33 mg/dL)، (6.64±2.75 mg/dL)، (7.19 ± 2.49 mg/dL) على التوالي، بدون مشاهدة أية اختلافات هامة بين هذه المجموعات ($p > 0.05$). في حين كان متوسط مستويات Crea في المجموعات A، B، C (1.22 ± 0.52 mg/dL)، (1.36 ± 0.42 mg/dL)، (1.46 ± 0.61 mg/dL) على التوالي، بدون مشاهدة أية اختلافات هامة بين هذه المجموعات ($p > 0.05$)، ولكن شوهد ارتفاع تصاعدي من المجموعة A إلى المجموعة C.

بعكس دراستنا حيث وجدنا فروقات في متوسط قيم الـ UA والـ Crea ذات دلالة إحصائية بين تحت المجموعات الثلاث لاسيما بين المجموعة I وكل من المجموعتين II و III مع $p < 0.05$ ، ربما يعود ذلك لعدم اشتمال هذه الدراسة على مرضى قصور درق تحت سريري في حين شملت دراستنا هؤلاء المرضى.

لم تشاهد علاقة ارتباط بين كل من الـ UA والـ Crea مع الـ FT₄ والـ TSH ($p > 0.05$)، بعكس دراستنا.^[22]

قام **Kaur et al** عام 2015 في البنجاب - الهند بإجراء دراسة لمعرفة تأثير قصور الدرغ السريري وتحت السريري على المشعرات الكيميائية الحيوية لوظيفة الكلية. شملت الدراسة 200 فرداً (50 مريض قصور درق تحت سريري، 50 مريض قصور درق سريري، 100 فرد من أسوياء الوظيفة الدرغية كعينة شواهد).

متوسط عمر مجموعتي المرضى 41.08±11.8 سنة. كان متوسط UA في المصل عند مرضى قصور الدرغ السريري (5.06±1.6 mg/dl) والذي أظهر ارتفاع هام إحصائياً ($p < 0.001$) مقارنة مع مجموعة الشواهد (4.04±0.9 mg/dl) وهذا موافق لدراستنا، في حين كان متوسط UA عند مرضى قصور الدرغ تحت السريري (4.37±1.28 mg/dl) ولم يُظهر ارتفاع هام إحصائياً مقارنة مع مجموعة الشواهد ($p = 0.157$) بعكس دراستنا.

كان متوسط Urea المصل في مجموعة قصور الدرغ تحت السريري (24.7±9.2 mg/dl) والسريري (28.36±10.9 mg/dl) وهي مرتفعة بشكل هام إحصائياً مقارنة مع مجموعة الشواهد (19.92±4.5 mg/dl). بشكل مشابه، كان متوسط Crea المصل في مجموعة قصور الدرغ تحت السريري (0.89±0.2 mg/dl) والسريري (1.05±0.4 mg/dl) أعلى من مجموعة الشواهد (0.75±0.2 mg/dl) وكان الارتفاع هام إحصائياً ($p < 0.001$). بمقارنة مجموعتي المرضى وجدوا اختلافات هامة إحصائياً بين مشعرات الوظيفة الكلوية (* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$). (UA 0.004**, Crea 0.008**, Urea 0.038*)

شوهدت علاقة ارتباط إيجابية هامة في مجموعة قصور الدرغ تحت السريري بين كلاً من FT₃ و FT₄ مع الـ Urea. أما في مجموعة قصور الدرغ السريري أظهرت الـ TSH فقط علاقة ارتباط إيجابية هامة مع الـ Crea المصل.^[6]

قد تعود الاختلافات في بعض النتائج إلى قلة أعداد المرضى في هذه الدراسة مقارنة بدراستنا.

قام **Sidhu et al** عام 2016 بإجراء دراسة في أحمد آباد - الهند شملت 100 فرداً (50 حالة قصور درق و 50 عينة شواهد). وجدوا أن متوسط كل من UA و Crea و Urea أعلى بشكل هام في مجموعة الحالات مقارنة مع الشواهد. وكان المتوسطات (5.66±3.65، 1.61±1.37، 44.59±20.15 ملغ/دل) على التوالي. ($P < 0.001$).^[5]

تتوافق نتائج هذه الدراسة مع نتائج دراستنا.

في دراسة إيطالية أجراها **Desideri et al** عام 2019 بعنوان "تعدل الهرمونات الدرقية استقلاب حمض البول عند مرضى البدء الحديث لقصور الدرق تحت السريري عن طريق تبديل الحساسية على الأنسولين". شملت الدراسة 155 مريضاً خضعوا حديثاً لاستئصال الدرق، حيث تم تقييمهم بعد 5-7 أيام من الجراحة ثم بعد شهرين من العلاج بالثيروكسين. كان متوسط UA (5.0 ± 1.3 mg/dL)، وكانت نسبة انتشار فرط حمض البول في الدم 22.6% (حيث عُرِف فرط حمض البول في المصل في حال كانت تراكيز UA أكبر من 6 ملغ/دل)، وهي قريبة من النسبة في دراستنا 20.4%. تم مشاهدة علاقة ارتباط خفيفة ولكنها هامة بين FT_3 و UA في المصل ($r = 0.241$, $p=0.0026$)^[23].

في دراسة مصرية أجراها **Rafat et al** عام 2019 في القاهرة على 50 مريض قصور درق، حيث وجد ارتفاع هام إحصائياً في UA، Crea، Urea في مجموعة المرضى مقارنة مع مجموعة الشواهد ($P < 0.001$). كانت نسبة انتشار فرط حمض البول في الدم 76% (38 مريض من أصل 50 مريض) وكان متوسط UA (7.59 ± 1.18 mg/dL)، Crea (1.22 ± 0.14 mg/dL)، Urea (31.48 ± 10.97 mg/dL)^[24]. ربما يعود ارتفاع نسبة انتشار الـ Hyperuricemia في هذه الدراسة، وارتفاع متوسط الـ UA مقارنة بدراستنا إلى نقص حجم عينة المرضى في هذه الدراسة.

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات:

كانت نسبة انتشار فرط حمض البول في الدم 20.4% لدى مرضى قصور الدرق البدئي. كانت غالبية عينة المرضى من الإناث بنسبة 78.4% وهذا منطقي بسبب كون مرض قصور الدرق أشيع بشكل عام عند النساء. لم نلاحظ وجود فروقات ذات أهمية إحصائية بين مجموعتي الدراسة (مجموعة مرضى قصور الدرق البدئي ومجموعة الشواهد) فيما يتعلق بالمتغيرات الديموغرافية (الجنس والعمر). أظهرت الدراسة وجود علاقة هامة إحصائياً بين قصور الوظيفة الدرقية وارتفاع حمض البول في الدم، وكانت أوضح عند مرضى قصور الدرق السريري (الصريح). أظهرت الدراسة أيضاً وجود علاقة هامة إحصائياً بين قصور الوظيفة الدرقية وارتفاع الكرياتينين في الدم، وكانت أوضح بشكل طفيف ولكن هام عند مرضى قصور الدرق السريري (الصريح) منها عند مرضى قصور الدرق تحت السريري. كما أظهرت وجود علاقة هامة إحصائياً بين قصور الوظيفة الدرقية وارتفاع اليوريا في الدم، وكانت أوضح عند مرضى قصور الدرق السريري (الصريح). ارتفع متوسط قيم كل من UA و Crea و Urea بشكل تصاعدي مع ارتفاع قيم الـ TSH في تحت المجموعات الثلاث I، II، III لمجموعة المرضى من I إلى III. لاحظنا زيادة كل من UA و Crea و Urea مع انخفاض قيم الـ FT_4 ، وكذلك الأمر مع الـ FT_3 ، فمع انخفاض قيم الـ FT_3 لاحظنا زيادة كل من UA و Crea و Urea.

الارتفاع بقيم الـ UA والـ Crea والـ Urea عند مرضى قصور الدرق يُمكن أن يُفسَّر نتيجة تراجع الوظيفة الكلوية لديهم (نقص معدل الرشح الكبي GFR والجريان الدموي الكلوي RBF) الناجم عن التأثيرات الهيموديناميكية التي يحدثها نقص الهرمونات الدرقية.

التوصيات:

1. يُقترح التحري مخبرياً عن فرط حمض البول في المصل منذ بداية تشخيص قصور الدرق لاسيما لدى قصور الدرق الصريح.
2. قبل بدء التفكير بعلاج فرط حمض البول لدى مريض قصور الدرق، يجب أولاً الوصول إلى حالة السواء الدرقي بتعويض الهرمون الدرقي، بالإضافة إلى علاج سبب فرط حمض البول في حال وجوده أو حذف الأدوية وتعديل النظام الغذائي المسبب لارتفاع حمض البول في الدم.
3. يوصى بمعايرة TSH عند كل مريض لديه ارتفاع غير مفسر في حمض البول.
4. يُقترح إجراء دراسة لتأكيد دور الليفوثيروكسين في تحسين قيم UA و Crea و Urea عند مرضى قصور الدرق الذين لديهم اضطراب في المعايير السابقة.

Reference

- [1]. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017; 390(10101):1550-1562.
- [2]. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 2012; 379: 1142-54.
- [3]. Iglesias P, Diez J J. Thyroid dysfunction and Kidney disease. *Eur J of Endocrinology*. 160:503-15(2009).
- [4]. Giordano N, Santacroce C, Mattii G, Geraci S, Amendola A, Gennari C. Hyperuricemia and gout in thyroid endocrine disorders. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2001;19:661-665.
- [5]. Sidhu GK, Malek RR, Khubchandani A, Mansuri SH, Patel MS , Oza RH. A Study of Serum Urea, Creatinine and Uric Acid Levels In Hypothyroid Patients. *Int J Res Med*, 2016; 5(2); 115-118.
- [6]. Kaur V, Singh S, Verma M. Changes in biochemical markers of renal function in subclinical and overt hypothyroidism. *International Journal of Bioassays*, 2015,4(04),3799-3802.
- [7]. Saini V, Yadav M, Arora MK, Arora S, Singh R, Bhattacharjee J. Correlation of creatinine with TSH levels in overt hypothyroidism- A requirement for monitoring of renal function in hypothyroid patients ?. *Clinical Biochemistry*, 2012; 45: 212-214.
- [8]. Maiuolo, J., Oppedisano, F., Gratteri, S., Muscoli, C., & Mollace, V. (2016). Regulation of uric acid metabolism and excretion. *International journal of cardiology*, 213, 8-14.
- [9]. Becker MA. Asymptomatic hyperuricemia. UpToDate. 2018 Feb; Available at: <http://www.uptodate.com/contents/asymptomatic-hyperuricemia>.
- [10]. George C, Minter DA. Hyperuricemia. 2021 Jul 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan—. PMID: 29083565.

- [11]. Jin M, Yang F, et al. (2012). Uric acid, hyperuricemia and vascular diseases. *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library*, 17, 656–669.
- [12]. Fox IH, John D, De Bruyne S, Dwosh I, et al. Hyperuricemia and hypertriglyceridemia: metabolic basis for the association. *Metabolism*, 1985; 34:741-6.
- [13]. Johnson RJ, Segal MS, Srinivas T, et al. Essential hypertension, progressive renal disease, and uric acid: a pathogenetic link?. *J Am Soc Nephrology* , 2005;16:1909-19.
- [14]. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007; 293: C584-96.
- [15]. Kushiyaama A, Tanaka K, Hara S et al. (2014) Linking uric acid metabolism to diabetic complications. *World J Diabetes*5, 787–95.
- [16]. Brent GA, Weetman AP. Hypothyroidism and Thyroiditis (2020). In Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig RJ, Rosen CJ (Eds.), *Williams Textbook of Endocrinology* (14th ed.,pp.404-432). Philadelphia: Elsevier.
- [17]. Fischbach FT, Dunning MB III, eds. *A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests*, (9th ed.,pp368). Philadelphia: Wolters Kluwer Health, 2015.
- [18]. Erickson AR, Enzenauer RJ, Nordstrom DM, Merenich JA. The prevalence of hypothyroidism in gout. *Am J Med*. 1994;97:231–4.
- [19]. Dariyerli N, Andican G, Catakoglu AB, Hatemi H, Burcak G. Hyperuricemia in hypothyroidism: is it associated with post-insulin infusion glycemic response? *Tohoku J Exp Med*. 2003;199:59–68.
- [20]. Yokogoshi Y, Saito S. Abnormal serum uric acid level in endocrine disorders. *Nippon Rinsho*. 1996;54:3360–3.
- [21]. Tayal D, Chawla R, Arora S et la. Dynamic Changes in Biochemical Markers of Renal Function with Thyroid Status – A Study in Indian Population. *Internet Journal of Medical Update*, 2009; 4(2):36-41.
- [22]. Khan, Md Aminul Haque, et al. "Serum creatinine and uric acid levels in hypothyroid patients: a cross sectional study." *Journal of Enam Medical College* 3.2 (2013): 84-87.
- [23]. Desideri, G., et al. "Thyroid hormones modulate uric acid metabolism in patients with recent onset subclinical hypothyroidism by improving insulin sensitivity." *Internal and Emergency Medicine* 15.1 (2019): 67-71.
- [24]. RafatMN, et al. "Study of Serum Uric Acid level in Thyroid Disorders." *The Egyptian Journal of Hospital Medicine* 77.6 (2019): 5853-5857.