

Evaluation role of Serum uric acid to creatinine ratio as a useful predictor of renal dysfunction among diabetic patients type 2

Dr. Remal Abdulaziz Asaad*
Ali sobh**

(Received 12 / 1 / 2023. Accepted 28 / 2 / 2023)

□ ABSTRACT □

Objective: To study the presence of a relationship between the serum uric acid / creatinine ratio (SUA/Cr) and annual eGFR decline rate to predict kidney damage incidence among patients with T2DM.

Study design: This study was conducted on 118 adults with type 2 diabetes mellitus at Tishreen University Hospital and Diabetes Care Center in Latakia / Syria. The study form was filled out after the patients' acceptance. HbA1c, uric acid, Creatinine, fasting blood glucose, and lipid profile were measured for patients. We calculated the initial SUA/Cr (from which the patients were divided according to this ratio into 4 groups), eGFR (beginning and after 6 months), and annual eGFR decline rate. We studied the existence of a relationship between SUA/Cr and the annual eGFR decline rate, and SUA/Cr with each of : systolic and diastolic blood pressure, BMI, waist circumference, sex, duration of diabetes, lipid formula, HbA1c, and fasting blood glucose.

Results:

The results obtained showed a statistically significant positive correlation between the annual eGFR decline rate and the uric acid/creatinine ratio ($r=0.34$, $p=0.01$), a statistically significant positive correlation between uric acid/creatinine ratio and waist circumference ($r=0.38$, $p=0.001$), a statistically significant negative correlation between the uric acid/creatinine ratio and both HbA1c ($r = -0.30$, $p = 0.001$) and fasting blood glucose in patients ($r = -0.36$, $p = 0.00$), But There were no statistically significant differences between the groups and each of: systolic and diastolic blood pressure, BMI, duration of diabetes, lipid formula, sex.

Keywords : uric acid/creatinine ratio, type 2 diabetes mellitus, eGFR, DKD

*Assistant Professor- Department of Biochemistry and Microbiology, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Lattakia, Syria.

**Master's student- Department of Biochemistry and Microbiology, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Lattakia, Syria.

تقييم دور نسبة حمض البول على كرياتينين المصل SUA/Cr كمشعر تنبؤي للأذية الكلوية لدى مرضى السكري نمط ثان

د. رمال عبد العزيز أسعد*

علي صبح**

(تاريخ الإيداع 12 / 1 / 2023. قُبل للنشر في 28 / 2 / 2023)

□ ملخص □

الهدف : دراسة وجود علاقة بين نسبة حمض البول /كرياتينين المصل SUA/Cr ومعدل انخفاض eGFR السنوي للتنبؤ بحدوث أذية كلوية لدى مرضى السكري نمط ثان

تصميم الدراسة : تمت هذه الدراسة على 118 بالغاً من مرضى الداء السكري من النمط الثاني في مستشفى تشرين الجامعي ومركز العناية بالسكري في مدينة اللاذقية/سوريا. تم ملء استبيان الدراسة بعد أخذ الموافقة المستنيرة، تم قياس: الخضاب الغلوكوزي HbA1c ، حمض البول، الكرياتينين ،السكر الصيامي، واجراء صيغة ليبيدية للمرضى. قمنا بحساب SUA/Cr البدني(ومنه تقسيم المرضى وفق هذه النسبة الى 4 مجموعات) ،حساب eGFR (البدء وبعد 6 أشهر) ومنه حساب معدل انخفاض eGFR السنوي و دراسة وجود علاقة بين SUA/Cr ومعدل انخفاض eGFR السنوي، و العلاقة بين النسبة وكل من : الضغط الانقباضي والانبساطي، BMI، محيط الخصر، الجنس، مدة الاصابة بالسكري، الصيغة الليبيدية، HbA1c، و السكر الصيامي .

النتائج : وجود علاقة ارتباط ايجابية مهمة احصائياً بين معدل انخفاض eGFR السنوي ونسبة حمض البول/الكرياتينين ($r=0.34, p=0.01$)،علاقة ارتباط ايجابية مهمة احصائياً بين نسبة حمض البول/الكرياتينين ومحيط الخصر ($r=0.38, p=0.001$)،علاقة ارتباط سلبية مهمة احصائياً بين النسبة حمض البول/الكرياتينين وكل من الخضاب الغلوكوزي ($r= - 0.30, p=0.001$) وسكر الدم الصيامي لدى المرضى ($r= -0.36, p=0.00$)، وعدم وجود فروق هامة احصائياً بين المجموعات وكل من : الضغط الانقباضي والانبساطي، BMI، مدة الاصابة بالسكري، الصيغة الليبيدية، الجنس .

الكلمات المفتاحية : نسبة حمض البول /كرياتينين، الداء السكري نمط ثان، eGFR، DKD

* أستاذ مساعد- قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة- كلية الصيدلة- جامعة تشرين- اللاذقية- سورية

** طالب دراسات عليا (ماجستير)- قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة- كلية الصيدلة- جامعة تشرين- اللاذقية- سورية

مقدمة :

اعتلال الكلية السكري (DKD) Diabetic kidney disease: المعروف باسم البيلة الألبومينية هو اختلاط شائع وخطير لداء السكري نمط 1 و 2 [1]، وهو المسبب الرئيسي لحدوث امراض الكلية المزمنة (CKD) Chronic kidney disease [2]، ويلاحظ عند 20-40 بالمئة من مرضى السكري [1]. حوالي 40 بالمئة من مرضى السكري يطورون DKD [2]، يرتبط DKD بخطورة عالية لحدوث امراض القلب والاعوية الدموية [3]، الوفاة [4] [5]، والتطور للمراحل النهائية لاعتلال الكلية (ESRD) end-stage renal disease [5].

على مدى عقود كانت مستويات حمض البول المصلية (SUA) Serum uric acid المرتفعة نتيجة وليست سبب لأذية الكلية [6]، لكن عدد من الدراسات الوبائية أظهرت أن زيادة SUA ترتبط مع حدوث التهابات جهازية [7]، ارتفاع ضغط الدم [8]، التطور ل ESRD [9] وبالتالي بينت هذه الدراسات أن ارتفاع SUA قد يكون وسيط حقيقي في حدوث امراض الكلية وتطورها . لكن أظهرت دراسات اخرى نتائج متضاربة، في دراسة تمت على 5808 مريض تبين عدم وجود ارتباط هام احصائيا بين SUA البدني وحدوث CKD [10]، في دراسة تمت على مرضى CKD بمراحل 2 و 3 بينت هذه الدراسة بعد متوسط متابعه 10 سنوات أن ارتفاع حمض البول هو عامل خطورة مستقل للوفاة و وفيات الأمراض القلبية الوعائية (CVD) Cardiovascular disease ولكن ليس للفشل الكلوي [11].

بما أن حمض البول المصلي يعتبر عامل خطورة لتطور أذية كلوية في معظم وليس كل الدراسات [10-12]، هدفت دراستنا تقييم مشعر جديد : نسبة حمض البول على كرياتينين المصل SUA/Cr [13] ودراسة وجود علاقة بين نسبة SUA/Cr البدني وانخفاض eGFR للتنبؤ بالأذية الكلوية، ايضا دراسة العلاقة بين هذه النسبة وعوامل الخطورة المحتملة : ارتفاع ضغط دم، ارتفاع سكر الدم، الصيغة الليبيدية، وذلك عند مرضى السكري النمط الثاني .

المواد والطرائق :**مجتمع الدراسة:**

تمت هذه الدراسة في مشفى تشرين الجامعي ومركز العناية بالسكري في محافظة اللاذقية خلال الفترة من تشرين الاول عام 2020 و كانون الأول عام 2021 حيث تضمنت عينة الدراسة 118 مريض سكري نمط ثان (54 ذكر ، 64 انثى) . تم اخذ بيانات العمر وحالة التدخين والتاريخ الطبي (علما أن المرضى في دراستنا يتناولون خافضات سكر فموية بالإضافة الى أدوية خافضة للشحوم و/أو أدوية خافضة لضغط الدم) وذلك عبر استمارة وزعت على المرضى، تم قياس: الطول (سم) ، الوزن (كغ)، الضغط الإنقباضي والإنبساطي، محيط الخصر (سم) حيث يعتبر الذكر مصابا بالبدانة عند محيط خصر أكبر أو يساوي 102 سم والانات عند محيط خصر أكبر أو يساوي 88 سم، وتم حساب مشعر كتلة الجسم (BMI) Body mass index (عبر تقسيم الوزن مقدرًا بالكغ على مربع الطول مقدرًا بالمتر)، حيث يعتبر الشخص مصابا بالبدانة عند BMI أكبر من 30 Kg/m^2 .

– قسم المرضى بحسب قيمة نسبة حمض البول على الكرياتينين SUA/Cr الى :

مجموعة أولى > 4 – مجموعة ثانية 4-4.9 – مجموعة ثالثة 5-5.9 – مجموعة رابعة ≤ 6

– تم حساب eGFR عبر معادلة CKD Japanese coefficient modified CKD equation :

$$\text{eGFR} = 194 * \text{cr}^{-1.094} * \text{age}^{-0.287} \quad \text{الذكور}$$

$$\text{eGFR} = 194 * \text{cr}^{-1.094} * \text{age}^{-0.287} * 0.739 \quad \text{الإناث}$$

_ ومنه حساب eGFR البدئي و eGFR بعد 6 أشهر ثم حساب معدل انخفاض eGFR السنوي من العلاقة :

$$\text{معدل انخفاض eGFR السنوي} = \text{eGFR (البدئي)} - \text{eGFR (بعد 6 أشهر)} / 0.5$$

تم تحديد معدل انخفاض eGFR < 10 مل/دقيقة/سنة على انه انخفاض سريع.

معايير الاستبعاد:

1. مرضى السرطان
2. أدوية خافضة لحمض البول
3. eGFR بدء > 30 مل/دقيقة/م²
4. حمض بول مصلي ≤ 8.6 ملغ/دل

مواد وطرائق العمل:

تم قياس الخضاب الغلوكوزي HbA1c باستخدام تقنية الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء (HPLC)-High Performance Liquid Chromatography وذلك عبر جهاز التحليل الآلي للخضاب الغلوكوزي TOSOH(HLC®-723GX)/India.

تم اجراء الإختبارات الكيميائية الحيوية وذلك بواسطة جهاز التحليل الكيمياء السريري Mindary BS-380 clinical chemistry analyzer (China) حيث تم معايرة:

1-الصيغة الليبيدية عبر كينات Biosystem® (Spain)

مبدأ المعايرة :

الشحوم الثلاثية Triglycerides (TG): معايرة لونية، يتم فسفرة الغليسرول المتحرر تحت تأثير الليباز إلى غليسرول 3 فوسفات عبر انزيم Glycerol kinase الذي يتأكسد ليعطي ماء أوكسجيني يؤكسد مركب مولد للون تقاس امتصاصيته عند طول موجه 500 نانومتر، المجال المرجعي Reference Range : أقل من 150 ملغ/دل.
الكوليسترول الكلي Total Cholesterol: معايرة لونية، أكسدة الكوليسترول الحر الموجود بالعينة أو المتحرر تحت تأثير انزيم Cholesterol Esterase إلى Cholestenone وماء أوكسجيني الذي بدوره يعمل على أكسدة مادة مولدة للون إلى مركب لوني تقاس امتصاصيته عند طول موجه 500 نانومتر، المجال المرجعي Reference Range: حتى 200 ملغ/دل.

High-density lipoprotein (HDL): معايرة مباشرة Direct Method، عبر تثبيط كل من LDL, VLDL، والدقائق الكيلوسية في حال وجودها والسماح للكوليسترول في جزيئه HDL فقط بالتفاعل بشكل نوعي مع Cholesterol Esterase ومع Cholesterol Oxidase وتشكيل معقد تقاس امتصاصيته عند طول موجه 600 نانومتر. المجال المرجعي Reference Range: أكبر من 45 ملغ/دل و 55 ملغ /دل لدى الذكور والإناث على الترتيب.

بينما تم حساب **LDL- Cholesterol** باستخدام معادلة Friedewald :

$$\text{LDL-Cholesterol} = \text{Total Cholesterol} - (\text{HDL Cholesterol} + \text{TG}/5)$$

(وذلك بعد استبعاد عينات الدم الشحمية $\text{TG} < 400$ ملغ /دل)

2- استخدم كيت Uímica Clínica Aplicada® (Spain) لمعايرة حمض البول وكرياتينين المصل.

حمض البول: معايرة لونية، (URICASE-POD Method)

المجال المرجعي Reference Range: 3.5-7.2 ملغ /دل عند الرجال / 2.6-6 ملغ /دل عند النساء

كرياتينين Creatinine: معايرة لونية (MODIFIED JAFFE METHOD)

المجال المرجعي Reference Range في المصل: 0.6-1.1 ملغ /دل عند الرجال / عند النساء 0.5-0.9 ملغ /دل.

تم قياس الغلوكوز عبر كيت (Spain) Biosystem® عبر مقياس الطيف الضوئي النصف آلي HumaLyzer Primus (Germany) . مبدأ المعايرة: معايرة لونية، المجال المرجعي Reference Range 70-110 ملغ /دل.

الدراسة الإحصائية:

تم حساب كل من المتوسط الحسابي mean والانحراف المعياري SD standard of deviation لمختلف العوامل المدروسة لدى مجموعات الدراسة المختلفة اذ تم التعبير عن البيانات على الشكل (Mean ± SD) ، تم البحث عن وجود فرق احصائي هام بين مجموعات الدراسة بالنسبة للعامل المدروس عبر استخدام كل من الإختبارات التالية: 1- اختبار T-student لمقارنة المتوسط الحسابي للعامل المدروس بين مجموعتين مستقلتين 2- اختبار Analysis of variance(ANOVA) لمقارنة المتوسط الحسابي للعامل المدروس لأكثر من مجموعتين . تم رسم منحنى Receiver operating characteristic(ROC) لتحديد القيمة الحدية Cut-off لنسبة حمض البول / الكرياتينين في التنبؤ ببدء الأذية الكلوية، واستخدام معامل الارتباط بيرسون لدراسة قوة الارتباط بين متغيرات الدراسة. تم إجراء الاختبارات السابقة باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية النسخة 20 Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) بينما استخدم برنامج Microsoft excel 2010 لرسم المنحنيات المعبرة عن علاقة الارتباط بين العينات المدروسة .

النتائج:

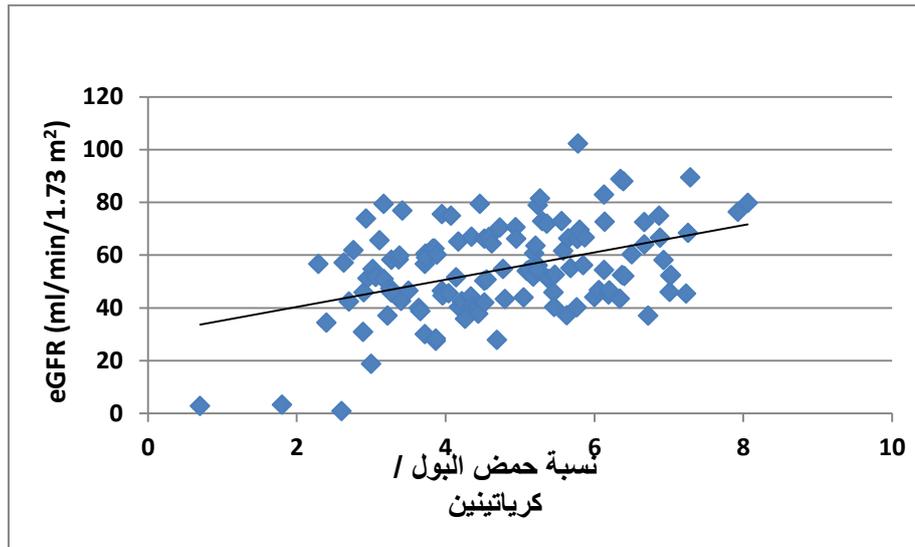
كان توزع المرضى من حيث الجنس: 54 ذكر (45.7%) و64 انثى (54.23%) بينما كان لدينا 65 مريض بعمر أصغر من 60 سنة (55.08%) و53 مريض بعمر أكبر أو يساوي 60 سنة (44.91%) و 21 مريض ذكر بمحيط خصر أكبر أو يساوي من 102 (27.96%) و54 مريضة انثى بمحيط خصر أكبر أو يساوي 88 (45.76%). وكان توزع المرضى وفق BMI: 24 مريض بقيمة BMI بين 19-25 و 51 مريض بقيمة BMI بين 25-30 و 43 مريض بقيمة BMI أكبر من 30 . يتضمن الجدول رقم 1 باقي خصائص المرضى (مدة الإصابة بالسكري، الخضاب الغلوكوزي، الصيغة الليبيدية، السكر الصيامي بالإضافة لحمض البول وكرياتينين المصل).

الجدول (1): خصائص مجتمع الدراسة

النسبة المئوية (%)	عدد المرضى N=118	الخصائص	
45.7	54	الذكور	الجنس
54.23	64	الإناث	
55.08	65	60>	العمر (سنة)
44.91	53	60 ≤	

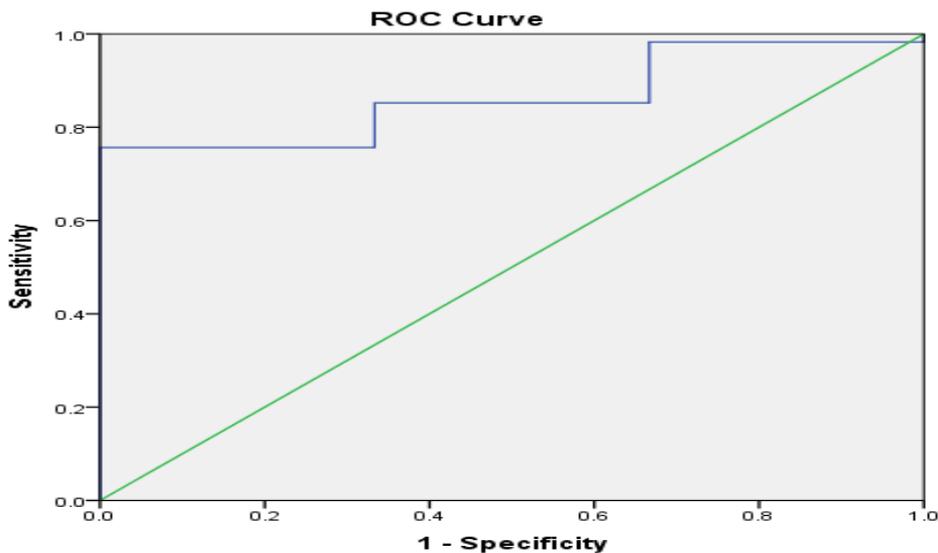
10.16	12	>سنتين	مدة الإصابة (سنة)
89.83	106	< سنتين	
23.72	28	< 7	HbA1c (%)
76.27	90	7 ≤	
51.69	61	126>	سكر الدم الصيامي Fasting blood glucose (ملغ/دل)
48.30	57	126 ≤	
17.79	21	102>	محيط الخصر (سم)
27.96	33	102 ≤	
8.47	10	88>	أنثى
45.76	54	88 ≤	
20.33	24	25-19	BMI (كغ/م ²)
43.22	51	30-25	
36.44	43	>30	
66.94	79	< 150	TG (ملغ/دل)
33.05	39	≥150	
96.61	114	200>	T.Cholesterol (ملغ/دل)
3.38	4	200 ≤	
92.37	109	100>	LDL (ملغ/دل)
7.62	9	100 ≤	
10.16	12	40>	HDL (ملغ/دل)
35.59	42	40 ≤	
20.33	24	50>	أنثى
33.89	40	50 ≤	
35.59	42	8.6>	حمض البول (ملغ/دل)
0	0	8.6 ≤	
53.38	63	7.4>	أنثى
0.84	1	7.4 ≤	
39.83	47	1.3>	الكرياتينين البدني (ملغ/دل)
5.93	7	1.3 ≤	
52.54	62	1.2>	أنثى
1.69	2	1.2 ≤	

وجدت نتائج دراستنا علاقة ارتباط سلبية مهمة احصائياً بين النسبة حمض البول/الكرياتينين والكرياتينين البدني لدى المرضى ($r=-0.29, p=0.001$)، وجود علاقة ارتباط إيجابية مهمة احصائياً بين النسبة حمض البول/الكرياتينين وكل من حمض البول ($r=0.75, p=0.000$) و eGFR لدى المرضى ($r=0.315, p=0.001$) كما هو موضح في الشكل التالي:



الشكل (1): منحنى الانتشار للعلاقة بين نسبة حمض البول/الكرياتينين البدئي و eGFR

نسبة حمض البول/الكرياتينين كمشعر تنبؤي لانخفاض eGFR كمشعر للتنبؤ بالأذية الكلوية :
تم تقييم بداية الأذية الكلوية لدى المرضى المشاركين في هذه الدراسة من أجل $eGFR=89 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ، تم رسم منحنى ROC لدراسة قدرة النسبة على التنبؤ ببداية الأذية الكلوية وحصلنا على المخطط التالي:



الشكل (2): منحنى ROC للتنبؤ ببداية الأذية الكلوية باستخدام نسبة حمض البول/الكرياتينين

بلغت المساحة تحت المنحنى ($AUC=0.864$, $P=0.03$) مع نقطة قطع $Cut-off = 5.77$ بحساسية 75% ونوعية 100%.

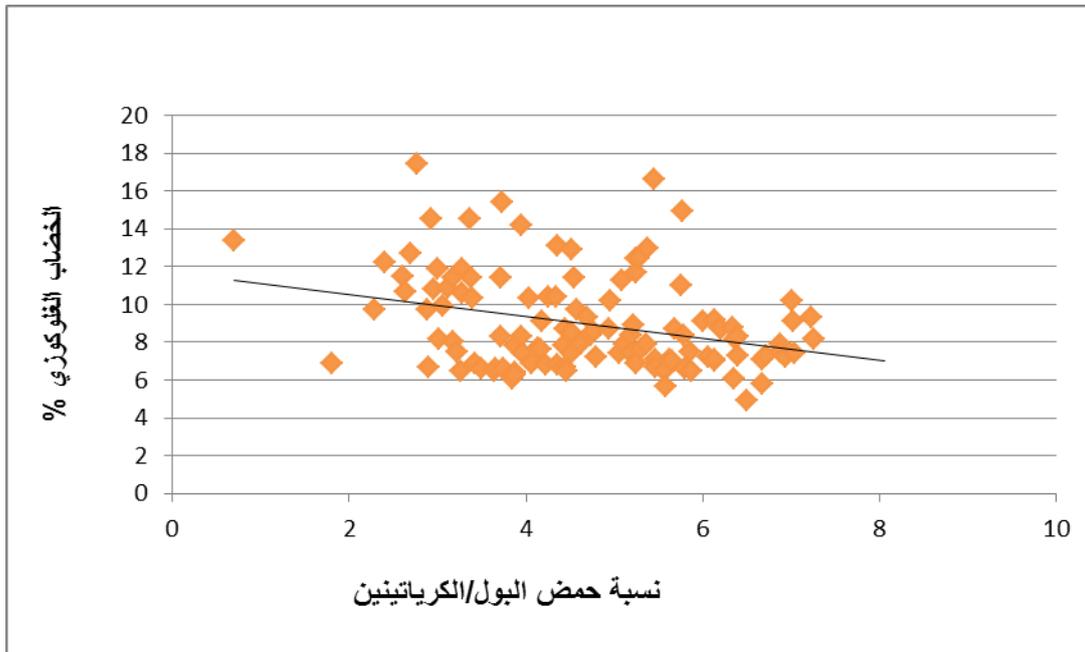
دراسة العلاقة بين نسبة حمض البول/الكرياتينين ودرجة ضبط سكر الدم لدى مجتمع الدراسة:
قمنا بمعايرة كل من الخضاب الغلوكوزي وسكر الدم الصيامي لدى جميع المرضى المشاركين في هذه الدراسة، تم بعدها دراسة علاقة كل منها مع نسبة حمض البول/الكرياتينين كما هو موضح في الجدول التالي:

الجدول (2): دراسة العلاقة بين نسبة حمض البول/الكرياتينين ودرجة ضبط سكر الدم

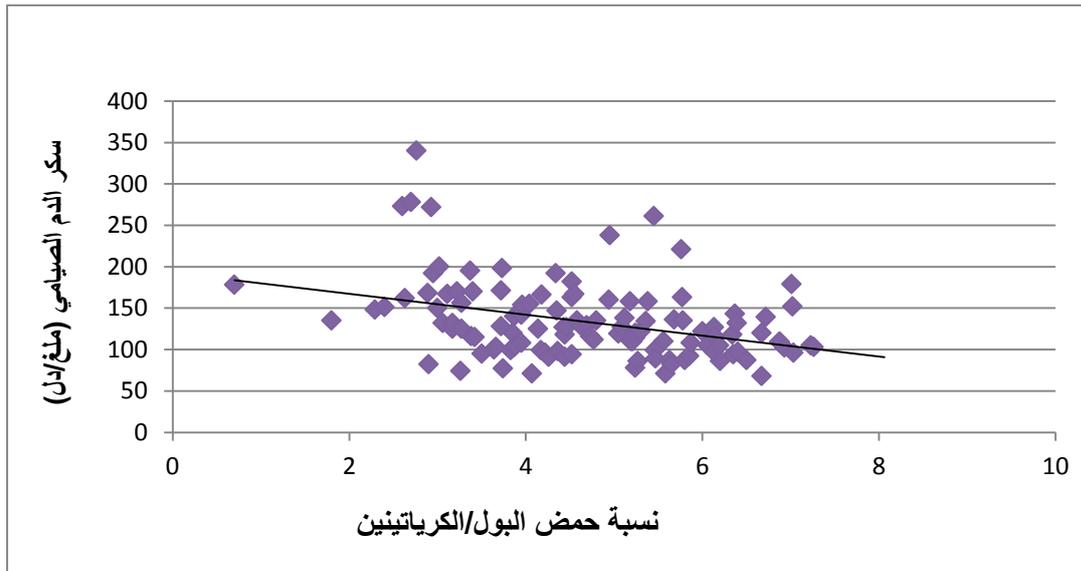
p-value	نسبة حمض البول /الكرياتينين البدئي				المتغير
	المجموعة 4 6≤	المجموعة 3 5.9-5	المجموعة 2 4.9-4	المجموعة 1 4 >	
0.005	1.21 ± 7.75	2.7 ± 9.12	2.09 ± 8.95	2.98 ± 9.74	HbA1c (%)
0.003	23.36 ± 111.96	46.88 ± 130.28	31.00 ± 128.23	59.21 ± 153.78	FBG (ملغ/دل)
0.47	5.22 ± 7.15	6.39 ± 8.92	6.6 ± 9.00	7.27 ± 9.76	مدة الإصابة (سنة)

نستنتج من الجدول السابق:

- ترافق انخفاض نسبة حمض البول/الكرياتينين مع ارتفاع متوسط الخضاب الغلوكوزي مع وجود فرق ذو دلالة إحصائية هامة بين المجموعات (بين المجموعة 4 (1.21 ± 7.75) وكل من المجموعتين 1 (2.98 ± 9.74) و 3 (2.7 ± 9.12)).
- ترافق انخفاض نسبة حمض البول/الكرياتينين مع ارتفاع سكر الدم الصيامي لدى مجموعة المرضى، مع وجود فرق مهم احصائياً بين المجموعة 1 (59.21 ± 153.78) وكل من المجموعة 2 (31.00 ± 128.23)، المجموعة 3 (46.88 ± 130.28) والمجموعة 4 (23.36 ± 111.96).
- لم يكن هنالك فرقاً مهماً احصائياً بين المجموعات من حيث مدة الإصابة بالداء السكري (P>0.05).
للتأكد من صحة النتائج السابقة، قمنا بحساب معامل ارتباط بيرسون وكانت النتائج كالتالي:
- علاقة ارتباط سلبية مهمة احصائياً بين النسبة حمض البول/الكرياتينين وكل من الخضاب الغلوكوزي (r = -0.36, p=0.001) وسكر الدم الصيامي (r = 0.30, p=0.001) كما هو موضح في الشكلين (3) و(4):



الشكل (3): منحنى الانتشار للعلاقة بين نسبة حمض البول/الكرياتينين البدئي والخضاب الغلوكوزي



الشكل (4): منحنى الانتشار للعلاقة بين نسبة حمض البول/الكرياتينين البدني وسكر الدم الصيامي

دراسة العلاقة بين نسبة حمض البول/الكرياتينين والصيغة الليبيدية لدى مجتمع الدراسة :

قمنا بمعايرة كل من الكوليسترول الكلي، LDL، HDL، والشحوم الثلاثية لدى جميع المرضى المشاركين في هذه الدراسة، تم بعدها دراسة علاقة كل منها مع نسبة حمض البول/الكرياتينين كما هو موضح في الجدول التالي:

الجدول (3): العلاقة بين نسبة حمض البول/الكرياتينين والصيغة الليبيدية

المتغير	نسبة حمض البول/الكرياتينين البدني			
	المجموعة 1 > 4	المجموعة 2 4-4.9	المجموعة 3 5-5.9	المجموعة 4 < 6
TG (ملغ/دل)	43.20±122.18	45.10±144.38	39.20±141.17	71.73±154.03
T.Cholesterol (ملغ/دل)	32.28±131.63	31.72±138.46	35.33±143.39	25.91±135.15
LDL (ملغ/دل)	26.02±54.56	25.58±56.31	29.38±65.01	21.25±50.46
HDL (ملغ/دل)	12.92±52.68	13.27±53.90	10.24±51.09	13.40±54.24

نستنتج من الجدول السابق: عدم وجود فرق احصائي هام بين المجموعات الأربعة من حيث متوسط كل من الشحوم الثلاثية، الكوليسترول الكلي، LDL، و HDL ($p > 0.05$).

دراسة العلاقة بين نسبة حمض البول/الكرياتينين والضغط الدموي لدى مجتمع الدراسة:

الجدول(4): العلاقة بين نسبة حمض البول/الكرياتينين والضغط الدموي

p-value	نسبة حمض البول/الكرياتينين البدئي				المتغير
	المجموعة 4 6<	المجموعة 3 5.9-5	المجموعة 2 4.9-4	المجموعة 1 4 >	
0.64	1.66±13.09	2.10±13.56	1.63±13.12	1.87±12.99	SBP(mmHg)
0.81	1.11±7.90	1.06±7.93	1.18±7.92	1.12±8.13	DBP(mmHg)

نستنتج من الجدول السابق:

عدم وجود فرق احصائي هام بين المجموعات الأربعة من حيث متوسط كل من الضغط الانقباضي والانبساطي ($p>0.05$).

دراسة العلاقة بين نسبة حمض البول/الكرياتينين ومؤشرات البدانة:

الجدول(5): العلاقة بين نسبة حمض البول/الكرياتينين ومؤشرات البدانة

p-value	نسبة حمض البول/الكرياتينين البدئي				المتغير
	المجموعة 4 6<	المجموعة 3 5.9-5	المجموعة 2 4.9-4	المجموعة 1 4 >	
0.001	12.82±111.15	11.88±106.10	8.59±100.84	13.38±98.97	محيط الخصر (سم)
0.906	4.7±28.65	4.5±29.21	4.0±28.31	5.5±29.00	BMI (كغ/م ²)

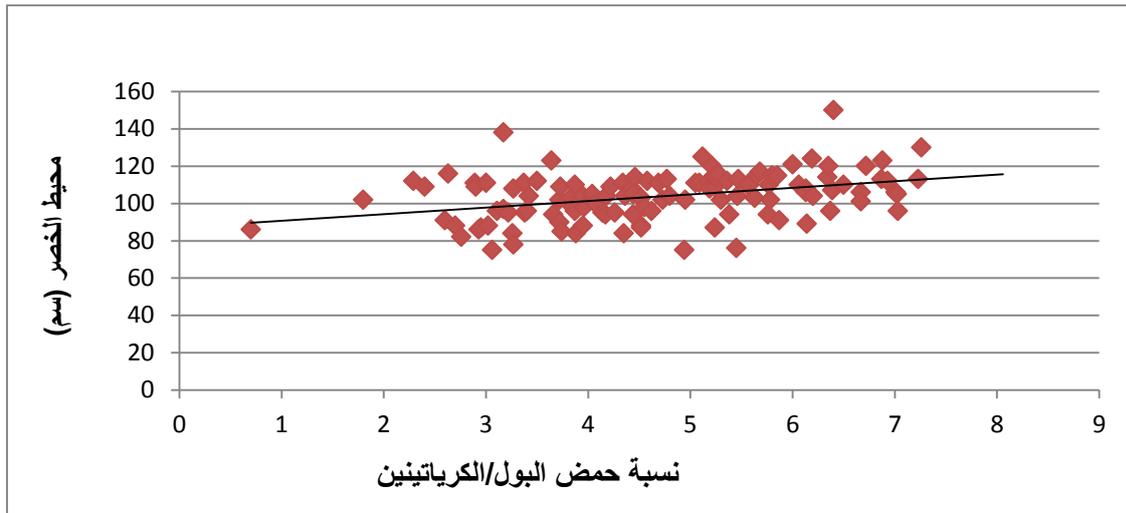
نستنتج من الجدول السابق:

- ترافق انخفاض نسبة حمض البول/الكرياتينين مع انخفاض متوسط محيط الخصر مع وجود فرق احصائي مهم بين المجموعات الأربعة ($p<0.05$).

- عدم وجود فرق مهم احصائياً بين المجموعات الأربعة من حيث BMI ($P>0.05$).

للتأكد من صحة النتائج السابقة، قمنا بحساب معامل ارتباط بيرسون وكانت النتائج كالتالي:

- علاقة ارتباط ايجابية مهمة احصائياً بين النسبة حمض البول/الكرياتينين ومحيط الخصر ($r=0.38, p=0.001$) كما هو موضح في المخطط التالي:



الشكل (5): منحنى الانتشار للعلاقة بين نسبة حمض البول/الكرياتينين البدئي ومحيط الخصر

دراسة العلاقة بين النسبة حمض البول/الكرياتينين البدئي والجنس والعمر:

الجدول (6): العلاقة بين نسبة حمض البول/الكرياتينين وكل من الجنس والعمر

المتغير	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	p-value
الجنس	الذكور	4.67	0.48
	الإناث	4.96	
العمر (سنة)	$60 >$	4.92	0.43
	$60 \leq$	4.70	

نستنتج من الجدول السابق:

- عدم وجود فرق مهم احصائياً في متوسط النسبة حمض البول/الكرياتينين بين مجموعتي الذكور والإناث ($p > 0.05$).
- عدم وجود فرق مهم احصائياً في متوسط النسبة حمض البول/الكرياتينين بين مجموعة المرضى $60 \leq$ عاماً ومجموعة المرضى $60 >$ عاماً ($p > 0.05$).

دراسة معدل انخفاض eGFR السنوي لدى مجتمع الدراسة وعلاقته مع الوظيفة الكلوية:

تم تقسيم المرضى إلى 3 مجموعات تبعاً لقيمة معدل انخفاض eGFR السنوي حيث اعتبر:

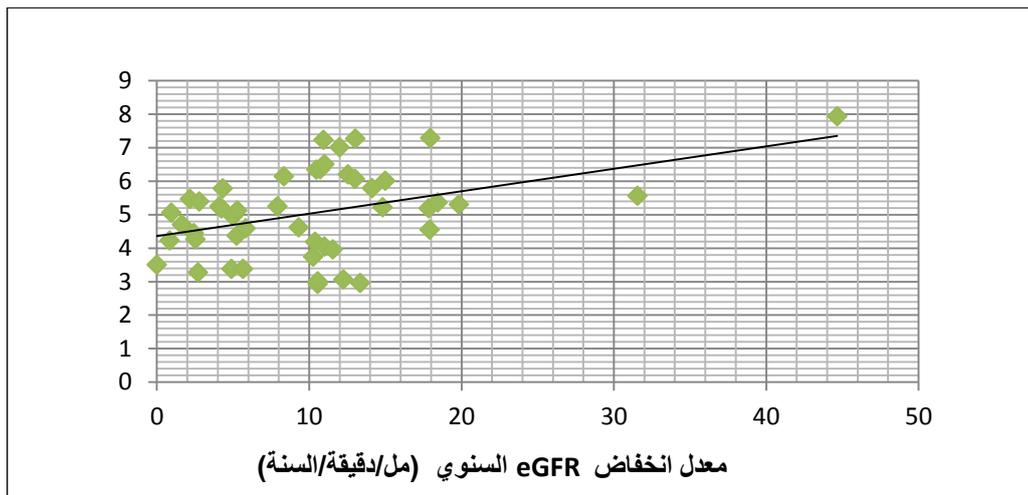
- انخفاض بطيء > 5 (مجموعة أولى $N=14$)
- انخفاض متوسط $5-10$ (مجموعة ثانية $N=8$)
- انخفاض سريع < 10 (مجموعة ثالثة $N=26$)

الجدول(7):العلاقة بين معدل انخفاض eGFR السنوي والوظيفة الكلوية

معدل انخفاض eGFR السنوي/ N= 48 (%40.67)				المتغير
p-value	مجموعة 3 انخفاض سريع 10 < مل/دقيقة/سنة (%54.16)N=26	مجموعة 2 انخفاض متوسط 10-5 مل/دقيقة/سنة (%16.66)N=8	مجموعة 1 انخفاض بطيء 5 > مل/دقيقة/سنة (%29.16) N= 14	
0.132	0.28±0.97	0.10±0.89	0.18 ± 1.09	الكرياتينين البدئي (ملغ/دل)
0.33	1.4±5.01	0.5±4.23	1.39±4.95	حمض البول (ملغ/دل)
0.04	1.4±5.34	0.79±4.79	0.92±4.48	نسبة حمض البول/الكرياتينين

نستنتج من الجدول السابق:

- 1- بلغ عدد المرضى الذين حدث لديهم انخفاض في معدل eGFR السنوي 48 مريض بنسبة 40.67 %.
 - 2- العدد الأكبر من المرضى لديهم انخفاض سريع N= 26 (% 54.16).
 - 3- ترافق الإنخفاض السريع في معدل eGFR السنوي مع ارتفاع النسبة حمض البول/كرياتينين مع وجود فرق مهم احصائياً بين المجموعتين الأولى (0.92±4.48) والثانية (1.4±5.34).
 - 4- لم يكن هنالك فرقاً ذو دلالة إحصائية في المتوسط الحسابي لكل من: الكرياتينين وحمض البول بين المجموعات الثلاثة (p>0.05).
- للتأكد مما سبق، تم حساب معامل ارتباط بيرسون وأظهرت النتائج جود علاقة ارتباط ايجابية مهمة احصائياً بين معدل انخفاض eGFR السنوي ونسبة حمض البول/الكرياتينين (r=0.34, p=0.01) كما هو موضح في الشكل التالي:



الشكل (6): منحنى الانتشار للعلاقة بين معدل انخفاض eGFR السنوي والنسبة حمض البول/الكرياتينين البدئي

المناقشة :

بينت دراستنا أن نسبة حمض البول على كرياتينين المصل SUA/Cr ترتبط بشكل هام ومستقل مع معدل انخفاض eGFR السنوي لدى مرضى السكري نمط ثان، وبذلك يمكن أن تتنبأ بتطور اعتلال كلية مزمن CKD. تتفق نتيجة دراستنا مع نتيجة Kawamoto و زملائه في اليابان [2] ومع نتيجة دراسة Liubao Gu وزملائه في الصين [13] ومع نتيجة دراسة Yao Chunlei وزملائه في الصين [14].

وجدت دراستنا وجود علاقة هامة احصائياً بين نسبة حمض البول على كرياتينين المصل SUA/Cr وكل من : حمض بول المصل، الكرياتينين، GFR، محيط الخصر، السكر الصيامي، HBA1C.

حيث تبين وجود علاقة ارتباط سلبية مهمة احصائياً بين النسبة حمض البول/الكرياتينين وكل من الخضاب الغلوكوزي ($r = -0.30, p=0.001$) وسكر الدم الصيامي لدى المرضى ($r = -0.36, p=0.00$) وهذا يفسر بزيادة اطراح حمض البول بسبب البيلة السكرية الناتجة عن ارتفاع سكر الدم [15]، والضببط الغلوكوزي السئ $\leq 7\%$ بالمقارنة مع المرضى ذوي الضببط الجيد.

وكذلك لوحظ وجود علاقة ارتباط إيجابية مهمة احصائياً بين نسبة حمض البول/الكرياتينين ومحيط الخصر ($r=0.38, p=0.001$) ويفسر ذلك بأن السمنة أو زيادة الدهون في الجسم (و خاصة البطنية حيث لم تلاحظ نتائج هامة مع ارتفاع BMI) ترتبط بزيادة انتاج حمض البول (انتاج حمض البول من الخلايا الشحمية Adipocytes) [16]، ونقص إطراحه بسبب مقاومة الأنسولين (IR) حيث يحفز الأنسولين إعادة امتصاص حمض البول عبر التأثير على نواقل حمض البول URAT1 و ABCG2 وبالتالي نقص إطراح حمض البول عبر الكلية وارتفاع تركيزه في الدم [17]. [18]

بما يخص حمض البول، الكرياتينين، GFR : توافقت نتائج دراستنا مع نتيجة Kawamoto و زملائه في اليابان [2] ومع نتيجة دراسة Nasser M. Al-Daghr في السعودية [19] . بينما بما يخص محيط الخصر والسكر الصيامي و HbA1c: اختلفت نتائجنا مع نتائج دراسة Kawamoto [2]، وتوافقت من حيث محيط الخصر والسكر الصيامي مع دراسة Nasser M. Al-Daghr [19]، وتوافقت مع دراسة Jing Tao و زملائه في الصين من حيث محيط الخصر واختلفت بخصوص السكر الصيامي [20].

وبينت دراستنا عدم وجود علاقة هامة احصائياً بين SUA/Cr وكل من : العمر، الجنس، الصيغة الليبيدية، الضغط الانقباضي والانبساطي و BMI. توافقت نتائجنا مع نتائج دراسة Kawamoto [2] من حيث عدم وجود علاقة احصائية بين نسبة SUA/CR وكل من الصيغة الليبيدية والضغط الانبساطي و BMI، واختلفت معها حيث بينت دراسة Kawamoto وجود علاقة هامة احصائياً بين نسبة SUA/Cr وكل من العمر والجنس. اختلفت نتائجنا مع نتائج دراسة Nasser M. Al-Daghr [19] التي بينت وجود علاقة هامة احصائياً بين نسبة SUA/Cr وكل من LDL، HDL، BMI، الكوليسترول الكلي. توافقت نتائجنا مع نتائج دراسة Jing Tao [20] من حيث عدم وجود علاقة بين نسبة SUA/Cr والصيغة الليبيدية واختلفت معها حيث بينت دراسة Jing Tao وجود علاقة هامة احصائياً بين SUA/Cr وكل من الضغط الانقباضي والانبساطي، BMI، العمر. يمكن تفسير الاختلافات في النتائج مع الدراسات السابقة على أنه بسبب الاختلاف في حجم العينة، تصميم الدراسة وخصائص العينات البدئية بالإضافة لعوامل الإرباك

المحتملة (التدخين، الكحول، تناول الأدوية الخافضة للسكر والشحوم والأدوية الخافضة لضغط الدم ، بالإضافة للأمراض التي يمكن أن تؤثر على هذه النتائج) .
اقترحت دراستنا قيمة حدية (5.77) لنسبة حمض البول على كرياتينين المصل SUA/Cr للنتبؤ ببداية حدوث أذية كلوية (بحساسية 75% ونوعية 100%).
بينما اقترحت دراسة سابقة قيمة حدية cut-off لنسبة حمض البول على الكرياتينين SUA/Cr وهي (3.60) حيث تبين أن قيمه نسبة SUA/Cr أقل من 3.60 توافقت مع أكبر عدد من مرضى CKD أو (GFR أقل من 60).

الخلاصة :

وجود ارتباط بين نسبة حمض البول على كرياتينين المصل SUA/Cr و معدل انخفاض eGFR السنوي وبالتالي قد تلعب نسبة SUA/Cr دور هام في التنبؤ بحدوث أذية كلوية في المستقبل لدى مرضى السكري نمط ثان وخاصة مع ازدياد معدل البدانة متمثلة بمحيط الخصر، مازال هناك حاجة لإجراء مزيد من الأبحاث للتأكيد على دور و أهمية هذه النسبة SUA/Cr في التنبؤ لتطور أذية كلوية.

Reference

- [1]Gheith, O., et al., *Diabetic kidney disease: world wide difference of prevalence and risk factors*. J Nephroarmacol, 2016. **5**(1): p. 49-56.
- [2]Kawamoto, R., et al., *Serum uric acid to creatinine ratio is a useful predictor of renal dysfunction among diabetic persons*. Diabetes Metab Syndr, 2019. **13**(3): p. 1851-1856.
- [3]Ninomiya, T., et al., *Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes*. J Am Soc Nephrol, 2009. **20**(8): p. 1813-21.
- [4]de Boer, I.H., et al., *Cystatin C, albuminuria, and mortality among older adults with diabetes*. Diabetes Care, 2009. **32**(10): p. 1833-8.
- [5]Packham, D.K., et al., *Relative incidence of ESRD versus cardiovascular mortality in proteinuric type 2 diabetes and nephropathy: results from the DIAMETRIC (Diabetes Mellitus Treatment for Renal Insufficiency Consortium) database*. Am J Kidney Dis, 2012. **59**(1): p. 75-83.
- [6]Kang, D.H. and W. Chen, *Uric acid and chronic kidney disease: new understanding of an old problem*. Semin Nephrol : (5)31 .2011 ,p. 447-52.
- [7]Lyngdoh, T., et al., *Elevated serum uric acid is associated with high circulating inflammatory cytokines in the population-based Colaus study*. PLoS One, 2011. **6**(5): p. e19901.
- [8]Mellen, P.B., et al., *Serum uric acid predicts incident hypertension in a biethnic cohort: the atherosclerosis risk in communities study*. Hypertension, 2006. **48**(6): p. 1037-42.
- [9]Weiner, D.E., et al., *Uric acid and incident kidney disease in the community*. J Am Soc Nephrol, 2008. **19**(6): p. 1204-11.
- [10] Chonchol, M., et al., *Relationship of uric acid with progression of kidney disease*. Am J Kidney Dis, 2007. **50**(2): p. 239-47.
- [11] Madero, M., et al., *Uric acid and long-term outcomes in CKD*. Am J Kidney Dis, 2009. **53**(5): p. 796-803.

- [12] Sturm, G., et al., *Uric acid as a risk factor for progression of non-diabetic chronic kidney disease? The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study*. Exp Gerontol, 2008. **43**(4): p. 347-52.
- [13] Gu, L., et al., *Serum uric acid to creatinine ratio: A predictor of incident chronic kidney disease in type 2 diabetes mellitus patients with preserved kidney function*. Diab Vasc Dis Res, 2017. **14**(3): p. 221-225.
- [14] Chunlei, Y., et al., *The association between serum uric acid to creatinine ratio and renal disease progression in type 2 diabetic patients in Chinese communities*. J Diabetes Complications, 2019. **33**(7): p. 473-476.
- [15] Cook, D.G., et al., *Serum uric acid, serum glucose and diabetes: relationships in a population study*. Postgrad Med J, 1986. **62**(733): p. 1001-6.
- [16] Tsushima, Y., et al., *Uric acid secretion from adipose tissue and its increase in obesity*. J Biol Chem, 2013. **288**(38): p. 27138-27149.
- [17] Toyoki, D., et al., *Insulin stimulates uric acid reabsorption via regulating urate transporter 1 and ATP-binding cassette subfamily G member 2*. Am J Physiol Renal Physiol, 2017. **313**(3): p. F826-F834.
- [18] Li, F., et al., *Serum Uric Acid Levels and Metabolic Indices in an Obese Population: A Cross-Sectional Study*. Diabetes Metab Syndr Obes, 2021. **14**: p. 627-635.
- [19] Al-Daghri (N.M.), et al., *Serum Uric Acid to Creatinine Ratio and Risk of Metabolic Syndrome in Saudi Type 2 Diabetic Patients*. Sci Rep, 2017. **7**(1): p. 12104.
- [20] Tao, J., et al., *Serum uric acid to creatinine ratio and metabolic syndrome in postmenopausal Chinese women*. Medicine (Baltimore), 2020. **99**(17): p. e19959.