

Evaluation of Urea and Creatinine levels in Type 2-Diabetes Mellitus (T2DM) Patients as Plasma markers of Renal Dysfunction (RD)

Dr. Remal Abdulaziz Asaad*
Dr. Mohammad Imad Khayat**

(Received 1 / 11 / 2017. Accepted 26 / 12 / 2017)

□ ABSTRACT □

Diabetes mellitus Type2 (T2DM) is one of the major causes of chronic renal diseases. Blood Urea Nitrogen to Creatinine Ratio (BUN/Cr Ratio) is used to evaluate the Renal Dysfunction. Aims: evaluation of levels of urea, creatinine and (BUN/Cr Ratio) in 145 participants (T2DM patients and healthy individuals), and assessment of the correlation with glycated hemoglobin HbA1c and with duration of diabetes. Participants aged between 30-88 years, recruited from Diabetes Centre in Lattakia between 1/7/2015 and 1/3/2016. Plasma urea and creatinine were estimated by colorimetric enzymatic methods and SPSS (19.0) software was used for statistical analysis. Results: urea and creatinine levels were significantly higher in patients (31.36 ± 11.78 , 1.03 ± 0.43 mg/dl) versus healthy individuals (25.48 ± 4.18 , 0.86 ± 0.14 mg/dl) respectively, and it increases with duration of diabetes ($P=0.00001$), and with increased levels of HbA1c ($P<0.05$). Results found that 9.47% of patients were with BUN/Cr Ratio ≥ 20 . Conclusion: mean of BUN/Cr Ratio was higher in patients in comparison with healthy individuals as a new plasma marker of renal impairment in T2DM patients.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus, urea, creatinine, renal function, BUN/Cr Ratio

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

** Associate Professor, Department of Laboratory Medicine, Faculty of medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

تقييم مستويات البولة والكرياتينين عند مرضى الداء السكري - النمط (2) كواصمات بلازمية للوظيفة الكلوية

الدكتورة رمال عبد العزيز أسعد*

الدكتور محمد عماد خياط**

(تاريخ الإيداع 1 / 11 / 2017. قُبِلَ للنشر في 26 / 12 / 2017)

□ ملخص □

تعتبر الإصابة بالداء السكري - النمط (2) من الأسباب الرئيسية لأمراض الكلية المزمنة. يعتبر تحديد نسبة أزوت البولة الدموية/الكرياتينين (BUN/Cr Ratio) اختباراً هاماً لتقييم وظيفة الكليتين. هدفت الدراسة الحالية لتقييم مستويات البولة والكرياتينين البلازمية وتحديد نسبة (BUN/Cr) عند 145 مشاركاً (95 مريضاً "سكرياً" نمط (2) و 50 شاهداً "غير سكري) ودراسة العلاقة مع مستويات الخضاب الغلوكوزي (HbA1c) ومدة الإصابة بالمرض. تم جمع العينات من المراجعين لعيادة السكري في مدينة اللاذقية بين 2015/7/1 و 2016/3/1 وتراوحت الأعمار بين 88-30 سنة. تمت معايرة البولة والكرياتينين بطرائق أنزيمية لونية وتم تحليل النتائج باستخدام البرنامج الإحصائي SPSS. أظهرت النتائج أن مستويات البولة والكرياتينين ترتفع بشكل هام إحصائياً عند مجموعة المرضى (19.0 mg/dl) مقارنة مع مجموعة الشواهد الأصحاء غير السكريين (1.03±0.43 mg/dl، 31.36±11.78 mg/dl) وبالترتيب، وبالتوافق مع مدة الإصابة بالداء السكري (P=0.00001)، ومع ارتفاع قيم HbA1c (P<0.05) عند المرضى. وجدت نتائج الدراسة أيضاً أن ما يقارب (9.47%) من المرضى لديهم نسبة BUN/Cr≥20. كخلاصة يمكن القول أن متوسط نسبة BUN/Cr أعلى عند المرضى منه عند الأصحاء كواصم بلازمي غير روتيني للأذوية الكلوية لدى مرضى الداء السكري من النمط (2).

الكلمات المفتاحية: الداء السكري النمط (2) - البولة - الكرياتينين - وظائف الكليتين - نسبة أزوت البولة

الدموية/الكرياتينين.

* مدرسة ، قسم الأحياء الدقيقة والكيمياء الحيوية، كلية الصيدلة، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.

** أستاذ مساعد ، قسم الطب المخبري، كلية الطب البشري، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.

مقدمة:

يعتبر الداء السكري (Diabetes mellitus (DM) أحد أشيع الأمراض الاستقلابية وأكثرها انتشاراً حول العالم ويتميز بارتفاع مزمن لغلوكوز الدم hyperglycemia عائد لشذوذ في استقلاب الكربوهيدرات والدهم والبروتين، ومرتبطة بعوز كامل أو جزئي بإفراز هرمون الأنسولين، أو بفعالية الأنسولين أو بالاثنتين معاً [1]. يقدر عدد المصابين بالداء السكري حوالي 217 مليون شخص حول العالم، وتشير التوقعات إلى أن حوالي 350 مليون شخص على مستوى العالم مؤهون للإصابة بحلول العام 2020 وفقاً لإحصائيات الاتحاد العالمي للداء السكري International Diabetes Federation للعام 2015، وتبلغ النفقات الصحية الناتجة عن هذا المرض واختلاطاته 12% من مجمل النفقات الصحية العالمية [2]. بلغ معدل انتشار الداء السكري في سوريا حوالي 7% من تعداد السكان عام 2015، وعدد الوفيات الناتجة عنه حوالي 7000 وفاة سنوياً [3]. يشكل النمط الثاني من الداء السكري T2DM حوالي 90% من مجموع الإصابات في سوريا وعلى مستوى العالم [1].

تعود النسبة العالية للإصابة بأمراض morbidity وللوفيات mortality المرتبطة بالداء السكري في البلدان النامية والمتطورة على حد سواء (developing and developed countries) إلى المضاعفات الحادة والمزمنة مثل الأمراض القلبية الوعائية cardiovascular diseases وأهمها حوادث التصلب العصيدي atherosclerosis والتي تعتبر أهم أسباب الوفيات عند مرضى الداء السكري، بينما تتضمن الاختلاطات بعيدة المدى تطور وترق مستمر للأذيات العصبية neuropathy وللأذيات الكلوية nephropathy والتي تعتبر المسببات الرئيسية للأمراض الكلوية المزمنة [4].

يعتبر الاعتلال الكلوي السكري diabetic nephropathy من أهم الاختلاطات المزمنة عند مرضى الداء السكري ومن أهم مسببات الأمراض الكلوية بمراحلها النهائية (end stage renal disease (ESRD) في الولايات المتحدة وعلى مستوى العالم [5,6]. تقدر الإحصائيات أن ثلث المصابين بالداء السكري - النمط (2) معرضون للإصابة بالاعتلال الكلوي السكري [7]، وحوالي 18000 شخص في الولايات المتحدة مصاب بالاعتلال الكلوي السكري كنتيجة للإصابة بالداء السكري - النمط (2). يعرف الاعتلال الكلوي السكري بأنه متلازمة تترافق بانخفاض معدل التصفية الكلوية (Glomerular Filtration Rate (GFR)، بيلة ألبومينية albuminuria، ارتفاع ضغط الدم الشرياني، وازدياد عوامل الخطورة القلبية والتي يمكن أن تصيب حوالي 20-30% من مرضى السكري النمط الأول (1) أو النمط الثاني (2) [8].

تسبب الإصابة بالداء السكري بعد سنوات عديدة تراجعاً في وظائف الكليتين وبدء ظهور جزئيات كبيرة الحجم الجزئي في البول مثل البروتينات proteinuria، وهذا يحدث بشكل ملحوظ عند المرضى ذوي الضبط السيئ للسكري [8]، وحتى في بعض حالات الضبط الجيد للسكري [9]. إن الاختبار الأكثر شيوعاً لتحديد درجة ضبط السكري ومراقبة فعالية العلاج هو مقايسة مستويات الخضاب الغلوكوزي (HbA1c) glycated heamoglobin A1c، حيث تشير القيم بين 4.5-7% إلى ضبط جيد للسكري، بينما تشير النسب الأعلى من 8.5% إلى ضبط سيء للسكري وعدم فعالية خافضات السكر الفموية المستخدمة كعلاج عند المرضى [9].

تشير الدراسات إلى العلاقة الهامة وارتباط عدد من الواصمات المصلية مع الأمراض وازدياد حالات الوفيات عند مرضى الاعتلال الكلوي [10]. أول الاختبارات الروتينية المستخدمة لتقييم وظائف الكليتين هي معايرة المستويات الدموية للبول وللكرياتينين على اعتبار أنها مستقلابات طبيعية منحلّة بالماء وتطرح في البول عن طريق

الكليتين [11]. تعتبر التغيرات في تراكيز الكرياتينين الدموية اختباراً أكثر مصداقية وانعكاساً للتغيرات الحاصلة في معدل التصفية الكلوية (GFR) بالمقارنة مع تغيرات تراكيز البولة الدموية، على اعتبار أن اصطناع الكرياتينين يحدث بمعدلات ثابتة تقريباً بدءاً من الكرياتينين فوسفات وفق تفاعلات عفوية لا أنزيمية، بينما تخضع مستويات البولة لاعتبارات عديدة تتعلق بأمراض الكبد، تناول البروتين ومعدلات استقلابه [12]. تصطنع البولة في الكبد بالاعتماد على فعالية خمسة أنزيمات رئيسية تدخل في عمليات الاصطناع والمسماة حلقة اصطناع البولة Urea cycle ويبدأ الاصطناع بدءاً من النشادر الذي تتعدد مصادره وتعتبر أهمها عمليات نزع الأمين أثناء تفاعلات استقلاب الحموض الأمينية والبروتينات.

تحدث الأذيات الكلوية بشكل شائع عند مرضى المشافي ويتعرضون غالباً لنسبة وفيات عالية. تقسم أسباب هذه الأذيات الكلوية إلى ثلاث مجموعات [13]:

-أذيات ما قبل كلوية pre-renal وتسمى أيضاً ارتفاع أزوت الدم ما قبل كلوي pre-renal azotemia والتي توصف على أنها ارتفاع لمستويات اليوريا وللكرياتينين قابل للعكس وناجم عن تراجع في معدلات التصفية الكلوية.

-أذيات كلوية بدئية Intrinsic renal parenchymal diseases

-أذيات ما بعد كلوية post-renal diseases.

تعتبر مقايضة نسبة أزوت البولة الدموية /الكرياتينين Blood Urea Nitrogen to Creatinine Ratio (BUN/Cr Ratio) أحد أهم الاختبارات المجرة لتمييز PRA عن الأذيات الكلوية البدئية مثل acute tubular necrosis (ATN) التي تمتلك إنذاراً أسوأ عند المرضى.

أثبتت العديد من الدراسات الحديثة أهمية استخدام نسبة أزوت البولة الدموية إلى الكرياتينين (BUN/Cr Ratio) كوسيلة تشخيصية للأذية الكلوية Renal Dysfunction (RD) [13]، حيث وجدت أن ارتفاع نسبة BUN/Cr عند مرضى الداء السكري لقيم أكبر من 20 يعتبر عامل خطورة إضافي للأذية الكلوية [14]. أظهرت دراسة أجريت في اليابان من قبل Shigehiko Uchino وزملائه عام 2012 أن نسبة المرضى الذين يعانون من مشاكل ارتفاع مستويات أزوت الدم (PRA) بلغ 18.1% من مجموع مرضى الدراسة الذي تجاوز 20000 مريضاً، وأكدت الدراسة الفائدة من استخدام هذه النسبة لتفريق المرضى المصابين بارتفاع أزوت الدم بسبب مشاكل ما قبل كلوية من المرضى الذين يعانون فعلاً من إصابات كلوية حادة مثل التتخر النسيبي (ATN) [15].

تولي معظم الدراسات الحديثة البحثية منها والسريرية على حد سواء أهمية كبيرة للمضاعفات المزمنة للإصابة بالداء السكري بنمطيه (1) و(2)، وتأتي في مقدمتها حوادث التصلب العصيدي sclerosis والفشل الكلوي kidney failure. يمكن تخفيض معدل الأمراض والوفيات المسببة بالداء السكري بقليل من الإجراءات مثل المسح الدوري regular screening، الكشف المبكر early detection والعلاج المناسب للمضاعفات المزمنة. ومن هنا تبدو أهمية دراسة ومراقبة ترقى الأذية الكلوية، وتحري واصمات مصلية جديدة لتفعيل برامج الكشف عن الأمراض الكلوية بمراحلها النهائية في أبكر مرحلة ممكنة من جهة، ومن جهة أخرى إعطاء أهمية أكبر للمقاييس الروتينية الدورية على السواء عند المرضى بمراحل مبكرة، وحتى عند الأشخاص الأصحاء ظاهرياً.

ومن هنا تبدو أهمية البحث حيث تعتبر الدراسة الحالية الدراسة الأولى في سوريا من حيث فكرة تقييم نسبة أزوت البولة الدموية/الكرياتينين كمشعر لمراقبة الوظيفة الكلوية وإجراء غير روتيني لتمييز الإصابات ما قبل الكلوية من الإصابات الكلوية البدئية في ضوء الانتشار الواسع للإصابة بالداء السكري على مستوى العالم وفي سوريا، وبالتالي من ازدياد الحاجة لتحديد مجموعة المرضى السكريين المؤهبن لتطوير أمراض كلوية من خلال تقييم الصيغة الكيميائية الحيوية المصلية serum biochemical profile عند المرضى المتمثلة بمقايسة مستويات البولة والكرياتينين، ونسبة أزوت البولة الدموية/ الكرياتينين (BUN/Cr Ratio) كإجراءات سهلة وبسيطة من جهة، ومن جهة أخرى للتنبؤ بحدوث الاختلالات المزمنة بهدف تجنبها.

وانطلاقاً مما سبق تتلخص أهداف الدراسة في دراسة مستويات البولة والكرياتينين البلازمية مع الأخذ بعين الاعتبار مستويات الغلوكوز الصيامية عند عينة من مرضى الداء السكري - النمط (2) والمراجعين لمركز السكري في مدينة اللاذقية - سوريا، ومقارنتها مع مجموعة من الشواهد الأصحاء غير السكريين. وكذلك دراسة العلاقة بين الصيغة الكيميائية البلازمية (مستويات الغلوكوز، البولة والكرياتينين) ومدة الإصابة بالداء السكري، وبين درجة ضبط السكر متمثلة بقيم الخضاب الغلوكوزي HbA1c كمشعر لفعالية العلاج.

ومن أهداف الدراسة كذلك حساب نسبة أزوت البولة الدموية/ الكرياتينين عند مجموعتي الدراسة بهدف تحديد مجموعة المرضى المعرضين لخطورة تطوير أذية كلوية ممن لديهم نسبة $(BUN/Cr Ratio) \leq 20$.

طرائق البحث ومواده:

تم ملء استمارة خاصة بكل مريض وشاهد تحوي معلومات عن القصة المرضية والعلاجات الدوائية المعتمدة والعوامل الفردية مثل العمر والجنس ومؤشر كتلة الجسم (BMI) Body Mass Index بعد الحصول على الموافقة الرسمية بعد إطلاع المرضى على أهداف وأهمية هذه الدراسة، وبعد موافقة الأفراد المشمولين بالدراسة.

أولاً: مجتمع الدراسة Population of study:

1. مجموعة المرضى Patients group:

شملت الدراسة الحالية 95 مريضاً من المراجعين لمركز السكري في مدينة اللاذقية - سوريا. تم تشخيص الإصابة بالداء السكري - النمط (2) وفقاً للمعايير العالمية المعتمدة في التشخيص. تراوحت أعمار المرضى المشاركين بالدراسة بين 30-80 عاماً، وبمتوسط 55.68 ± 10.28 عاماً. تراوحت مدة الإصابة بالداء السكري عند المرضى بين عام واحد حتى 25 عاماً، وجميع المرضى خاضعون للعلاج بخافضات السكر الفموية.

2. مجموعة المرضى المستبعدين Patients excluded:

تم استبعاد مرضى السكري النمط الأول، ومرضى السكري - النمط (2) المعالجين بالأنسولين، مرضى القصور الكلوي، فقر الدم، الأمراض القلبية الوعائية، الاضطرابات الهضمية، اضطرابات الغدد الصم، مرضى القسم الجراحي والحوامل والمرضعات.

3. مجموعة الشواهد الأصحاء Healthy control group:

شملت الدراسة 50 فرداً من الأصحاء غير السكريين كمجموعة شواهد متماثلين بتوزع الفئات العمرية والجنس وطبقت عليهم معايير الاستبعاد السابقة الذكر نفسها. تراوحت أعمار الشواهد الأصحاء بين 38-88 عاماً، وبمتوسط 54.57 ± 9.48 عاماً.

ثانياً: الاعتيان Sampling:

تم جمع عينة دم وريدي من كل مريض وشاهد، ووزعت في أنبوبين:

1. الأنبوب الأول يحتوي على مضاد تخثر Ethylene Diamine Tetraacetic Acid EDTA لمعايرة الخضاب الغلوكوزي HbA1c بطريقة الاستشراب المبادل للشوارد Fast Ion-Exchange Resin Separation Method، بطول موجة 415 nm وباستخدام عتيدة عمل عائدة لشركة HUMAN، بالنسبة للقيم المرجعية للخضاب الغلوكوزي كاختبار متابعة المرضى المعالجين وكمشعر ضبط للسكري، اعتبرت القيم التالية وفقاً لعتيدة العمل [16]:

- القيم الأصغر من 7% : ضبط جيد للسكري.

- القيم الأعلى من 8.5%: سكري غير مضبوط، ولقد قمنا بتوزيع المرضى ما بين المجالين للدلالة على الضبط الجزئي أو غير الكافي للسكري أي: القيم بين 7%-8.5%: ضبط جزئي.

2. الأنبوب الثاني يحتوي على الهيارين كمضاد تخثر لمعايرة:

- سكر الدم الصيامي Fasting Blood Glucose (FBG) بالطريقة الأنزيمية بطول موجة 500 nm وباستخدام عتيدة عمل عائدة لشركة Biosystem، وتم اعتماد المجال بين 70-105 mg/dl مجالاً مرجعياً لمقاييسات الغلوكوز.

- البولة بالطريقة الأنزيمية اللونية باستخدام عتيدة عمل عائدة لشركة BioSystem (Urea/BUN-) (Urease/Glutamate Dehydrogenas، UV)، واعتبر المجال المرجعي لمستويات البولة في البلازما بين 39-15 mg/dl.

- الكرياتينين بطريقة JAFFÉ COMPENSATED باستخدام عتيدة عمل تابعة لشركة BioSystem، واعتبر المجال المرجعي للكرياتينين في البلازما بين 0.7-1.2 mg/dl.

تم حساب مؤشر كتلة الجسم (BMI) عند جميع المشاركين بالدراسة، وقسمت مجموعات الدراسة تبعاً لـ BMI إلى أربع مجموعات وفق التصنيف العالمي للبدانة تبعاً لمشعر كتلة الجسم [17]:

1. وزن منخفض ($BMI < 18.5 \text{ kg/m}^2$)

2. وزن طبيعي ($BMI: 18.5-25 \text{ kg/m}^2$)

3. وزن زائد ($BMI: 25-30 \text{ kg/m}^2$)

4. بدانة ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$)

ثالثاً: حساب نسبة أزوت البولة الدموية/الكرياتينين (BUN/Cr ratio):

تم حساب نسبة BUN/Cr عند مجموعة المرضى وعند مجموعة الشواهد الأصحاء بعد تحويل قيم البولة الدموية إلى قيم أزوت البولة الدموية بتطبيق المعادلة التالية [14، 15]:

$$\text{"BUN= Urea (mg/dL) / 2.1428"}$$

تمت جميع المعايير في قسم الطب المخبري في مشفى تشرين الجامعي وخلال الفترة الممتدة بين 2015/7/1 و2016/3/1.

الدراسة الإحصائية:

تم استخدام البرنامج الإحصائي SPSS النسخة 19.0، واعتمدت اختبارات مثل: اختبار Student test لمقارنة متوسطين حسابيين، اختبار Chi-square لمقارنة النسب المئوية لمتغيرات الفئوية، اختبار Fisher-exact عندما لا تتحقق شروط تطبيق اختبار كاي - مربع، اختبار ANOVA لمقارنة المتوسطات الحسابية بين ثلاث مجموعات أو أكثر، واختبار Pearson's correlation coefficient لدراسة الارتباطات الهامة بين المتغيرات. اعتبرت الفروق هامة إحصائياً عند عتبة الدلالة ($P < 0.05$) في جميع الاختبارات المطبقة.

النتائج والمناقشة:

النتائج:

1. خصائص المشاركين في الدراسة Characteristics of study population:

شملت الدراسة الحالية 95 مريضاً بالداء السكري - النمط (2): 55 أنثى (57.9%) و40 ذكراً (42.1%)، بالإضافة إلى 50 شاهداً غير مصاب بالسكري: 21 أنثى (42%) و29 ذكراً (58%). لم يكن هناك فرقاً هاماً إحصائياً من حيث الجنس بين مجموعة المرضى ومجموعة الشواهد غير السكريين حيث $P=0.06$ ، وبالتالي يوجد تجانس بين مجموعة المرضى السكريين ومجموعة الشواهد غير السكريين من ناحية العدد والجنس. توزعت أعمار المشاركين بين 30-88 عاماً، بمتوسط مقداره 55.68 ± 10.28 عاماً للمرضى، و 54.57 ± 9.48 عاماً للشواهد الأصحاء غير السكريين، وكانت المجموعتان متجانستين من الناحية العمرية ولا وجود لفروق إحصائية هامة بينهما $P=0.95$. يظهر الجدول (1) توزيع مجموعتي الدراسة (المرضى والشواهد) حسب الجنس وحسب العمر.

تظهر النتائج في الجدول (1) الفروق الإحصائية الهامة عند مجموعتي الدراسة: أولاً بالنسبة لمتوسطات مستويات الغلوكوز ($P=0.0001$)، وثانياً بالنسبة لمتوسط مستويات البولة ومتوسط مستويات الكرياتينين ($P=0.0007$ ، $P=0.0008$) على التوالي.

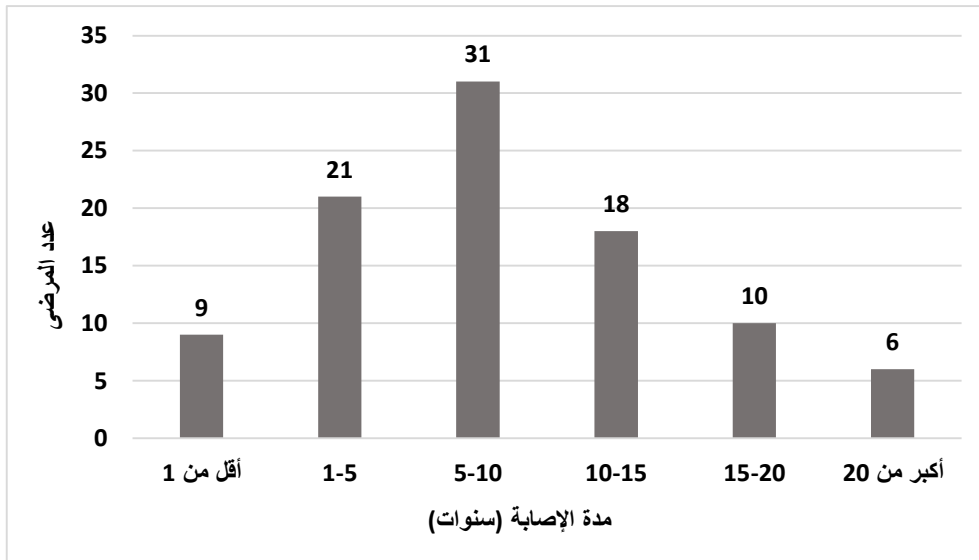
بلغ متوسط مستويات البولة عند مجموعة المرضى (31.36 ± 11.78 mg/dl) بينما بلغ المتوسط عند مجموعة الشواهد (25.8 ± 4.18 mg/dl). أظهرت كذلك النتائج الفرق بين متوسط مستويات الكرياتينين عند مجموعة المرضى (1.03 ± 0.43 mg/dl) بالمقارنة مع مجموعة الشواهد (0.86 ± 0.14 mg/dl). تظهر كذلك النتائج في الجدول (1) الفرق بما يخص قيم مؤشر كتلة الجسم (BMI) بين مجموعتي الدراسة، حيث تؤكد النتائج أن مجموعة المرضى ذات متوسط (BMI) أعلى منه عند مجموعة الشواهد غير السكريين (28.13 ± 5.19 ، 26.38 ± 4.03) على التوالي، واعتبر الفرق هاماً إحصائياً ($P=0.03$).

الجدول 1: الخصائص العامة لمجموعتي الدراسة (المرضى والشواهد الأصحاء غير السكريين)

P. value	مجموعة الشواهد N=50	مجموعة المرضى N=95	
0.95	54.57 ± 9.48	55.68 ± 10.28	العمر (سنوات)

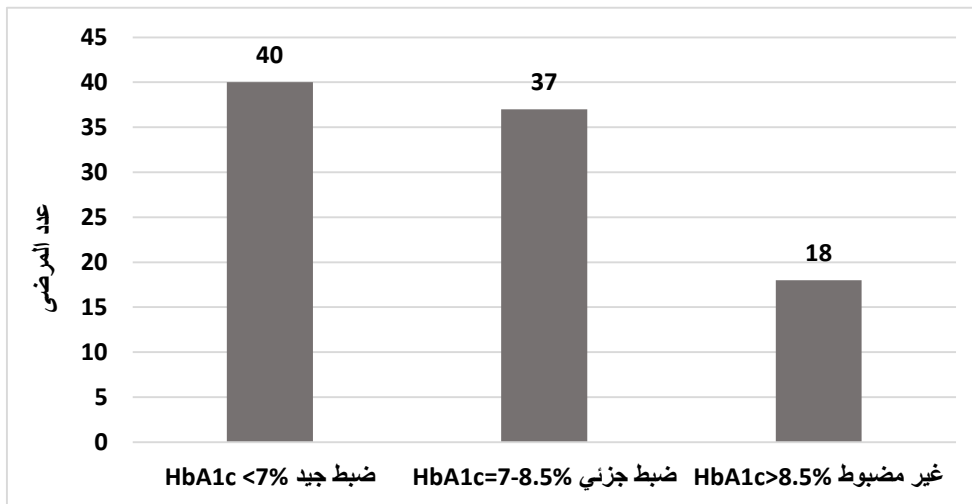
0.06	21/29	55/40	الجنس (ذكور/إناث)
0.03	26.38±4.03	28.13±5.19	BMI (kg/m ²)
0.0001	95.62±15.23	170.04±60.19	FBG(mg/dl)
0.0008	25.48±4.18	31.36±11.78	urea (mg/dl)
0.007	0.86±0.14	1.03±0.43	Creatinine (mg/dl)

تم توزيع مجموعة المرضى كذلك إلى فئات بناء على مدة الإصابة بالداء السكري - النمط (2) بهدف دراسة تأثير طول مدة الإصابة بالداء السكري، كما يظهر في الشكل (1)، حيث تراوحت مدة الإصابة من أقل من عام وحتى أكثر من 20 عاماً، وأظهرت النتائج أن العدد الأكبر من المرضى تراوحت مدة إصابتهم بالمرض بين 5-10 سنوات (n=31,33%).



الشكل (1): توزيع مجموعة المرضى تبعاً لمدة الإصابة بالداء السكري-النمط (2)

تم كذلك توزيع المرضى تبعاً لدرجة ضبط السكر بالاعتماد على قيم الخضاب الغلوكوزي HbA1c كمشعر لمراقبة فعالية العلاج كما يظهر في الشكل (2)، حيث تظهر النتائج أن 55 مريضاً (58%) يعانون من ضبط جزئي وعدم ضبط للسكري مع قيم HbA1c أعلى من 7%، بالمقابل كان هناك 40 مريضاً مضبوطين بشكل جيد بقيم خضاب غلوكوزي أقل من 7%.

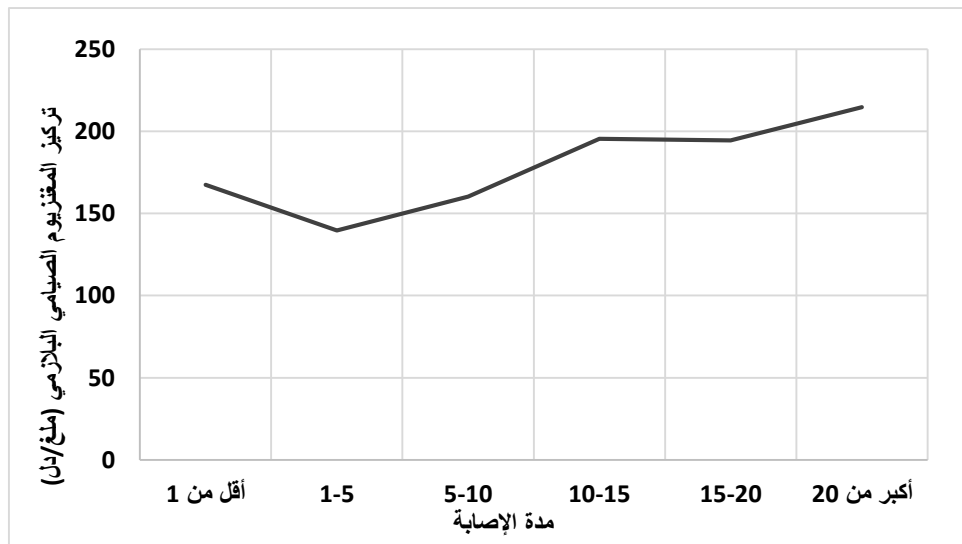


الشكل (2): توزيع مجموعة المرضى تبعاً لقيم الخضاب الغلوكوزي HbA1c

2. دراسة مستويات الغلوكوز الصيامي FBG عند مجموعتي الدراسة:

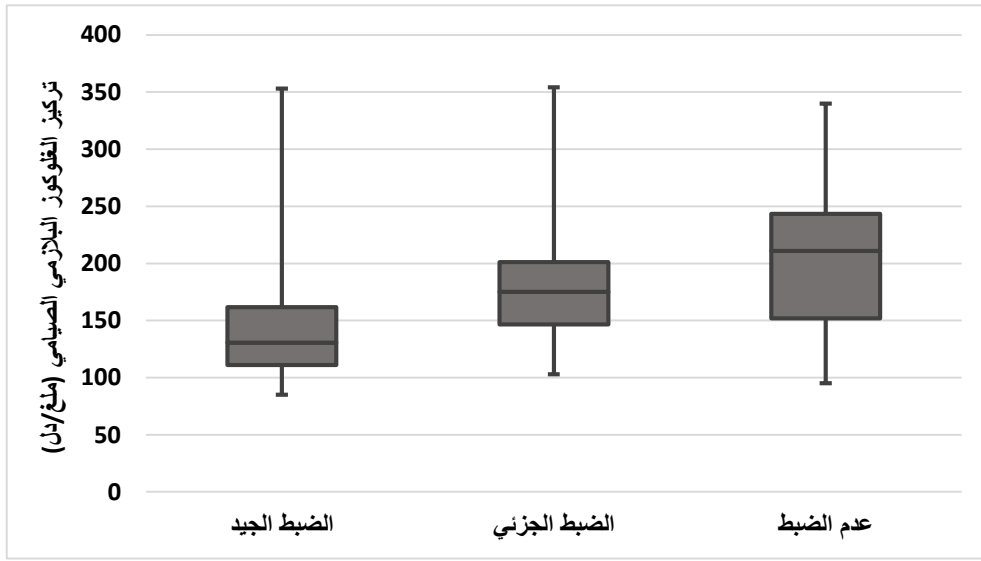
تظهر النتائج الواردة في الجدول (1) أن متوسط مستويات الغلوكوز الصيامية FBG كانت أعلى عند المرضى السكريين (170.04 ± 60.19 mg/dl) بالمقارنة مع مجموعة الشواهد غير السكريين (95.62 ± 15.23 mg/dl) وهذا الفرق اعتبر هاماً إحصائياً مع $P=0.0001$.

ولدراسة علاقة مستويات الغلوكوز FBG مع مدة الإصابة بالسكري عند مجموعة المرضى، تم تطبيق اختبار Pearson Correlation Coefficient، وكانت قيمة $R=0.37$ و $P=0.0002$ مما يدل على وجود ارتباط إيجابي هام إحصائياً بين مستويات الغلوكوز الصيامية ومدة الإصابة بالداء السكري، الشكل (3).



الشكل (3): علاقة مستويات الغلوكوز الصيامية مع مدة الإصابة بالداء السكري

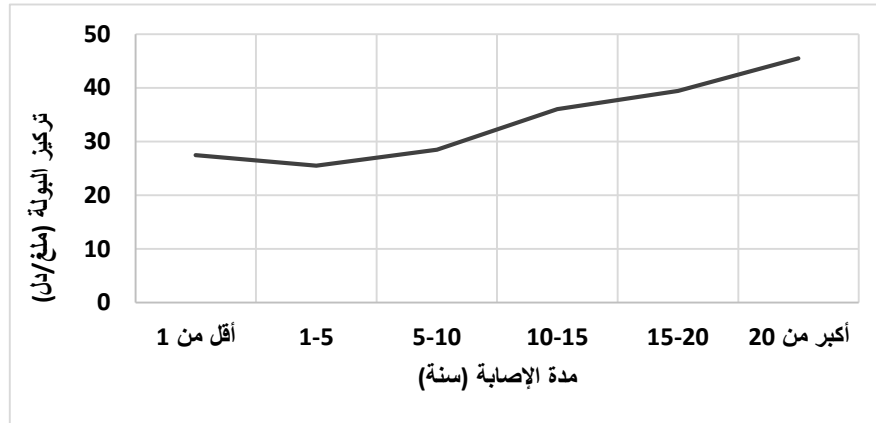
يظهر الشكل (4) علاقة FBG مع ضبط سكر الدم ممثلاً بقيم HbA1c، حيث طبق اختبار معامل ارتباط بيرسون ($R=0.4$) وكانت قيمة $P<0.001$ مما يدل على ارتباط هام إحصائياً، أي أن متوسطات الغلوكوز البلازمية كانت أعلى عند المرضى ذوي الضبط الجزئي والمرضى غير المضبوطين خلال 2-3 أشهر السابقة.



الشكل (4): علاقة مستويات الجلوكوز الصيامية عند مجموعة المرضى مع قيم HbA1c

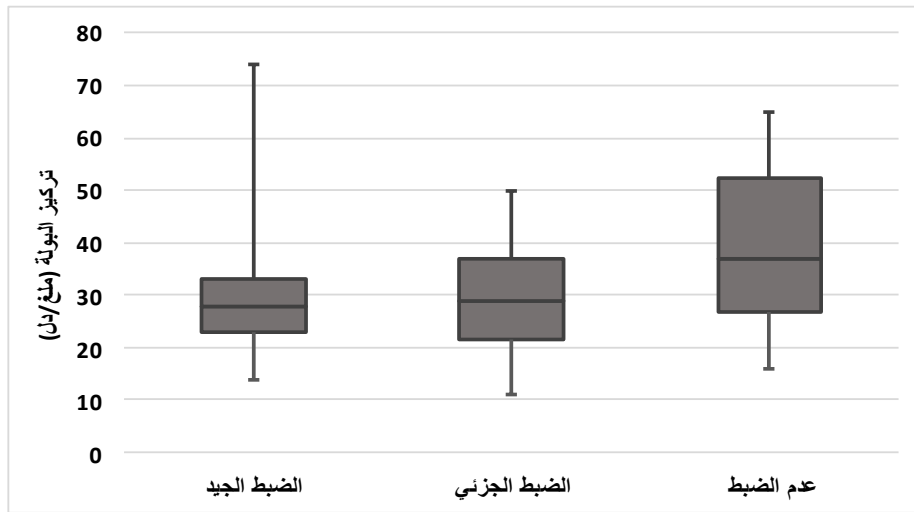
3. دراسة مستويات البولة البلازمية عند مجموعتي المرضى والشواهد كمشعر للوظيفة الكلوية:

يظهر الجدول (1) أن مستويات البولة البلازمية كانت أعلى عند مجموعة المرضى بالمقارنة مع مجموعة الأصحاء الشواهد، حيث بلغت متوسطات البولة عند مجموعة المرضى $(31.36 \pm 11.78 \text{ mg/dl})$ بالمقارنة مع مجموعة الشواهد الأصحاء $(25.48 \pm 4.18 \text{ mg/dl})$ ، واعتبر الفرق هاماً إحصائياً $(P=0.0008)$. يظهر الشكل (5) علاقة مستويات البولة البلازمية مع مدة الإصابة بالسكري عند مجموعة المرضى، حيث يلاحظ ارتفاع مزمن لقيم البولة مع تقدم مدة الإصابة بالسكري، واعتبرت النتائج هامة إحصائياً $(R=0.52$ و $P<0.00001)$.



الشكل (5): علاقة مستويات البولة البلازمية مع مدة الإصابة بالسكري

وبدراسة علاقة مستويات البولة البلازمية مع درجة ضبط السكري، أظهرت النتائج وجود علاقة هامة إحصائياً $(R=0.28, P=0.005)$ ، أي أن المستويات المرتفعة من البولة تمت ملاحظتها عند المرضى ذوي الضبط الجزئي وغير المضبوطين، الشكل (6).

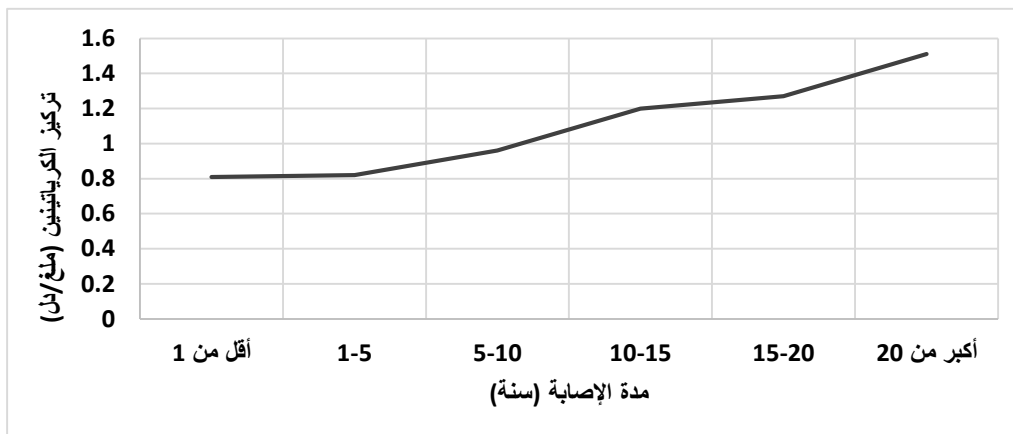


الشكل (6): علاقة مستويات اليوريا البلازمية مع قيم HbA1c

لم تظهر النتائج وجود أي علاقة هامة إحصائياً بين مستويات البولة البلازمية والجنس ($P=0.12$)، ولا مع مستويات الغلوكوز الصيامية ($P=0.06$) أو حتى مع (BMI) حيث بلغت ($P=0.17$)، وبالمقابل لوحظ وجود فرق هام إحصائياً مع العمر ($R=0.39$ ، $P<0.0002$)، وتفسر النتائج بالقول أن مستويات البولة ترتفع بشكل فيزيولوجي مع العمر وتتوافق هذه النتائج مع جميع الدراسات المماثلة.

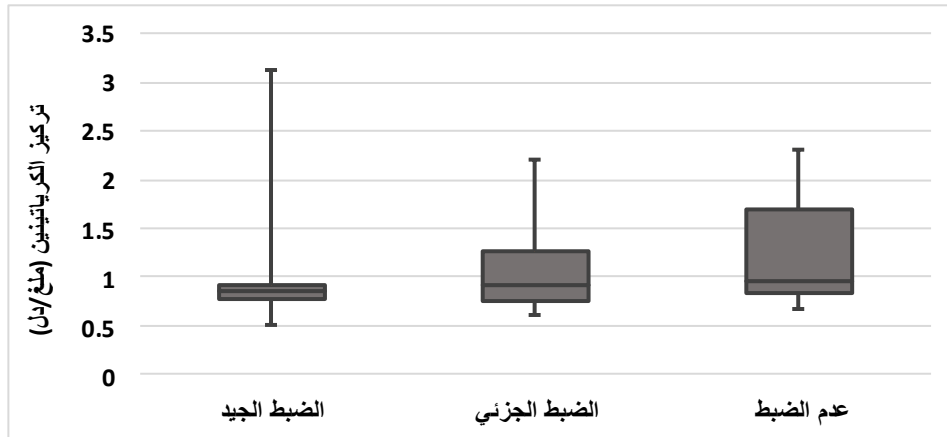
4. دراسة مستويات الكرياتينين البلازمية عند مجموعتي المرضى والشواهد كمشعر للوظيفة الكلوية:

بلغت متوسطات الكرياتينين عند مجموعة المرضى (1.03 ± 0.43 mg/dl) بالمقارنة مع مجموعة الشواهد الأصحاء (0.86 ± 0.14 mg/dl) واعتبر الفرق هاما إحصائياً ($P=0.007$). وبدراسة العلاقة بين مستويات الكرياتينين ومدة الإصابة بالداء السكري، أظهرت النتائج ارتفاعاً مزمناً لقيم الكرياتينين بالتوافق مع تقدم مدة الإصابة بالسكري، واعتبرت الفروق هامة إحصائياً ($R=0.51$ و $P<0.00001$)، الشكل (7).



الشكل (7): علاقة مستويات الكرياتينين البلازمية مع مدة الإصابة بالسكري

فيما يخص علاقة مستويات الكرياتينين البلازمية مع درجة ضبط السكري، أظهرت النتائج أن العلاقة هامة إحصائياً ($R=0.31$ ، $P=0.002$)، حيث أن المستويات المرتفعة للكرياتينين تمت ملاحظتها عند المرضى ذوي الضبط الجزئي والمرضى غير المضبوطين، الشكل (8).



الشكل (8): علاقة مستويات الكرياتينين البلازمية مع درجة ضبط السكري

لم تظهر النتائج علاقة هامة إحصائياً بين مستويات الكرياتينين البلازمية والجنس ($P=0.39$) ولا مع مستويات الجلوكوز الصيامية ($P=0.09$). لم تظهر كذلك النتائج أي علاقة هامة إحصائياً مع مؤشر كتلة الجسم (BMI) حيث بلغت ($P=0.15$)، وبالمقابل لوحظ وجود فرق هام إحصائياً مع العمر ($R=0.36$ ، $P=0.0002$).

5. دراسة نسبة أزوت البولة الدموية/ الكرياتينين ($20 > \text{BUN/Cr} \geq 20$):

بلغ متوسط نسبة أزوت البولة الدموية/الكرياتينين عند مجموعة المرضى 14.73 وانحراف معياري 3.97، أما عند مجموعة الشواهد الأصحاء كان المتوسط 13.88 وانحراف معياري 1.41. عند مقارنة المتوسطات بين المجموعتين باستخدام اختبار ستينودنت لم يلاحظ وجود فرق ذي أهمية إحصائية $P=0.14$.

عند إعادة توزيع مجموعتي المرضى والشواهد الأصحاء بناء على قيم نسبة BUN/Cr إلى أصغر من 20 وأكبر أو تساوي 20، ومقارنة هذا التوزيع باستخدام اختبار فيشر الدقيق كان هناك فرق هام إحصائياً $P < 0.05$ بين مجموعة المرضى ومجموعة الشواهد الأصحاء، الجدول (2). تم توزيع المرضى وفق الدراسة المجراة من قبل UCHINO وزملائه عام 2102 في اليابان بهدف مقارنة نتائج دراستنا مع الدراسة المذكورة [15].

ووفقاً لتوزيع مجموعتي الدراسة إلى $20 > \text{BUN/Cr} \geq 20$: بلغ عدد المرضى الذين لديهم مرضى بنسبة مئوية بلغت 9.47%، مع عدم وجود أي فرد لديه نسبة BUN /Cr أكبر من 20 عند مجموعة الشواهد الأصحاء. تظهر نتائج الدراسة اليابانية وجود 18.1% من مجموع المشاركين بالدراسة ممن لديهم $\text{BUN/Cr} \geq 20$ مع الأخذ بعين الاعتبار عدد المرضى الكبير في الدراسة اليابانية المذكورة بالمقارنة مع حجم العينة في الدراسة الحالية.

الجدول(2): توزع مجموعتي المرضى والشواهد الأصحاء تبعا لنسبة أزوت البولة الدموية/الكرياتينين ($20 > / 20 \leq$)

BUN/Cr ≥ 20	BUN/Cr < 20	BUN/Cr Ratio	
9	86	14.73±3.97	مجموعة المرضى (n=95)
0	50	13.88±1.41	مجموعة الشواهد (n=50)
<0.05		0.14	P value
"اختبار فيشر الدقيق"		"اختبار ستينودنت"	

عند دراسة علاقة نسبة BUN/Cr بالعمر، لم تظهر النتائج وجود أي علاقة هامة إحصائياً حيث كانت $(P=0.8)$. وكذلك عند دراسة علاقة هذه النسبة بمشعر كتلة الجسم (BMI) لم تلاحظ الأهمية الإحصائية $(P=0.6)$. تخالف هذه النتيجة النتائج السابقة الذكر والمتعلقة بوجود علاقة هامة إحصائياً بين متوسط مستويات البولة ومتوسط مستويات الكرياتينين مع العمر، مما يدعم الدور الإيجابي والهام لنسبة BUN/Cr في تحديد المرضى ذوي الخطورة للأذية الكلوية بعيداً عن تأثير عامل العمر الذي يؤثر بدوره وبشكل واضح ومعروف على مستويات البولة البلازمية.

المناقشة:

تعتبر الإصابة بالداء السكري - النمط (2) مشكلة صحية عالمية بسبب ازدياد عدد المصابين على مستوى العالم والعائد للنمو السكاني السريع، ارتفاع متوسط العمر في البلدان المتطورة، ارتفاع معدلات البدانة، انخفاض الفعاليات الفيزيائية وتغير نمط الحياة بشكل عام. تعتبر الإصابة بالاعتلال الكلوي السكري واحداً من أهم الاختلاطات المزمنة عند مرضى السكري ومن أهم مسببات الأمراض الكلوية بمراحلها النهائية ESRD في الولايات المتحدة وعلى مستوى العالم [5].

أثبتت العديد من الدراسات ارتباط عدد من الواصمات المصلية مع الأمراض وازدياد حالات الوفيات عند مرضى الاعتلال الكلوي [10]. أول الاختبارات الروتينية المستخدمة لتقييم وظائف الكليتين هي معايرة المستويات البلازمية للبولة وللكرياتينين كمشعرات بلازمية لمراقبة نشوء وتطور الأمراض الكلوية عند مرضى الداء السكري بمنطيه الأول والثاني. ترتفع مستويات البولة البلازمية في حالات الحمية البروتينية العالية، وفي حالات القصور الكلوي، بينما لا تتأثر مستويات الكرياتينين بطبيعة الغذاء بالمقارنة مع البولة، بل ترتفع في حالات القصور الكلوي بشكل رئيسي وتعتبر المشعر الأكثر انعكاساً لوظيفة الكلية وانخفاض معدلات التصفية.

أظهرت نتائج الدراسة الحالية أن متوسطات مستويات البولة والكرياتينين البلازمية كانت أعلى بشكل هام إحصائياً عند مجموعة مرضى الداء السكري - النمط (2) منها عند مجموعة الشواهد الأصحاء غير السكريين، وتتوافق هذه النتائج مع نتائج العديد من الدراسات التي تؤكد بدء تطور الأمراض الكلوية عند مرضى السكري النمط (2) متمثلة بارتفاع متروق لمستويات البولة والكرياتينين البلازمية كمشعرات لانخفاض معدل التصفية الكلوية [13]. أثبتت كذلك نتائج دراستنا الارتباط القوي والهام إحصائياً بين مستويات البولة ومستويات الكرياتينين البلازمية عند مجموعة المرضى $R=0.79$ ، $(P<0.00001)$ ، مما يؤكد أن ارتفاع مستويات البولة البلازمية تعود لمشكلة كلوية بسبب ترافق ارتفاعها مع ارتفاع مستويات الكرياتينين، وذلك على اعتبار أن مستويات الكرياتينين تعتبر مشعراً أكثر مصداقية لأمراض الكلية بالمقارنة مع مستويات البولة التي قد تتأثر بمجموعة من العوامل [14،18].

بينت كذلك نتائج دراستنا أن متوسطات مستويات البولة ومتوسطات مستويات الكرياتينين عند مجموعة المرضى ترتفع مع التقدم في العمر، مع تقدم مدة الإصابة بالداء السكري، وكذلك مع درجة ضبط سيرة السكري بقيم خضاب غلوكوزي HbA1c أكبر من 7%، ولكن ليس مع الجنس.

يمكن تفسير دور العمر عند مجموعة المرضى بالقول أن الدراسة شملت أصلاً مرضى بأعمار متقدمة بمتوسط حوالي 55.68 ± 10.28 عاماً، وبمعدل (العمر عند كشف المرض) أكبر من أربعين عاماً، حيث تثبت معظم الدراسات أن معظم الإصابات بالداء السكري - النمط (2) يتم كشفها بعمر أكبر من 40 عاماً بالمقارنة مع الداء السكري النمط (1) والذي يحدث بأعمار أصغر [14]، الأمر الذي يدعم نظرية شيخوخة الكليتين ageing of kidneys ومعاونة الكليتين من ارتفاع مزمناً ومستمر لمستويات الغلوكوز من جهة، ومن جهة ثانية طول مدة الإصابة بالداء التي بلغت

عند العدد الأكبر من المرضى ($n=31$) بين 5 إلى 10 سنوات، حيث تعتبر العامل الحاسم في ترقى الإصابة الكلوية وضعف التصفية وما ينتج عنه من ارتفاع تال في مستويات كل من البولة والكرياتينين، وليس ارتفاع مستويات الغلوكوز البلازمية عند بدء تشخيص الإصابة. تؤكد نتائج دراستنا أن مستويات الغلوكوز البلازمية بعد حوالي 4 سنوات من الإصابة بدأت بالثبات لتأخذ مستويات شبه مستقرة (الشكل 3)، في حين أن مستويات البولة (الشكل 5) وبشكل أوضح مستويات الكرياتينين (الشكل 7) ترتفع بشكل واضح ومستمر خاصة بعد 4 سنوات من الإصابة، وكانت العلاقة هامة إحصائياً وتتوافق مع دراسات عديدة تؤكد أهمية الارتباط بين طول مدة الإصابة بالداء السكري وما يليه من ارتفاع موافق بمستويات البولة والكرياتينين [18، 19].

تبين النتائج كذلك الدور الهام لضبط السكري عند المرضى ومناظرة monitoring الفعالية العلاجية لخافضات السكر الفموية المستخدمة عند المرضى من خلال المعايير الدورية لقيم الخضاب الغلوكوزي، حيث تشير النتائج إلى ضعف الوظيفة الكلوية عند مجموعة المرضى ذوي الضبط الجزئي ($HbA1C = 7.5-8\%$) وعند المرضى غير المضبوطين ($HbA1C > 8.5\%$) وارتفاع مرافق لمستويات البولة والكرياتينين البلازمية، حيث كانت متوسطات مستويات البولة أكثر ارتفاعاً وبشكل أوضح من متوسطات مستويات الكرياتينين عند المرضى غير المضبوطين بالمقارنة مع المرضى ذوي الضبط الجزئي أو المضبوطين، الشكل (6) والشكل (8) على التوالي. بينت نتائجنا كذلك أن متوسط مستويات البولة عند المرضى لم تتوافق بشكل هام إحصائياً مع متوسط مستويات الغلوكوز ولكن هناك نزعة لوجود علاقة هامة إحصائياً ($P=0.06$) بحيث نستطيع التأكيد على العلاقة الهامة لمستويات البولة مع مستويات الغلوكوز منمثلة بقيم الخضاب الغلوكوزي. تتوافق هذه النتائج مع نتائج أبحاث كثيرة مثل دراسة walaia عام 2006 [20] والتي أكدت العلاقة الهامة والقوية بين مستويات البولة والغلوكوز ومنها يمكن القول أن فرط غلوكوز الدم المزمن يعتبر واحداً من الأسباب الرئيسية لترقي أذية الوظيفة الكلوية من جهة، ومن جهة ثانية تؤكد الدراسة على ضرورة الضبط الجيد لمستويات الغلوكوز بهدف إبطاء تطور ضعف الوظيفة الكلوية [20].

أظهرت نتائج دراستنا الحالية أن متوسط مستويات البولة ومتوسط مستويات الكرياتينين كانت أعلى بقليل عند مجموعة المرضى الذكور ($1.13-33.71\text{mg/dl}$) منها عند مجموعة المرضى الإناث ($0.95-30.127\text{mg/dl}$) على التوالي، دون أن يترافق ذلك بعلاقة هامة إحصائياً ($P>0.05$)، وتتوافق هذه النتائج بشكل واضح مع دراسات عديدة مثل دراسة Sugam وزملائه عام 2017 حيث لم يكن هناك علاقة هامة إحصائياً لمستويات البولة أو الكرياتينين عند مجموعة المرضى مع الجنس على الرغم من أن متوسط مستويات البولة والكرياتينين كانت أعلى بشكل بسيط عند مجموعة المرضى الذكور منها عند المرضى الإناث [18]. يمكن تفسير دور الجنس بالقول أن مستويات الكرياتينين البلازمية خاضعة بالأساس لمستويات الكرياتينين فوسفات في الكتلة العضلية والتي تكون عادة أعلى عند الرجال منها عند النساء، حيث يتحول يومياً نسبة ثابتة تقريباً من الكرياتينين فوسفات كمخزون طاقي في العضلات إلى كرياتينين يطرح بالبولى [18]. على الرغم من وجود فارق هام إحصائياً بين مجموعتي الدراسة فيما يخص مشعر كتلة الجسم (BMI)، إلا أن مستويات البولة والكرياتينين لم تكن ذات علاقة مباشرة مع قيم (BMI)، ويمكن تفسير ذلك لكون متوسط مشعر كتلة الجسم (BMI) لم يتجاوز 30 kg/m^2 عند مجموعتي الدراسة الجدول (1). تؤكد أيضاً الكثير من الدراسات على أهمية دراسة مؤشر كتلة الجسم (BMI) عند مرضى السكري

وعند جميع مجموعات الخطورة العالية للإصابة بالأمراض القلبية، حيث تؤكد الدراسات العلاقة القوية بين البدانة (بقيم BMI أكبر من 30 kg/m^2) والمقاومة على الأنسولين عند مجموعات المرضى [19، 20]. ومن هنا تولي

الدراسات الحديثة أهمية لدراسة (BMI) عند المرضى وربطها مع مستويات الكرياتينين المنخفضة بسبب الارتباط الكبير بين مستويات الكرياتينين والكتلة العضلية من جهة، وبين المقاومة على الأنسولين بمستويات منخفضة من الكرياتينين وقيم (BMI) عالية من جهة أخرى، حيث تم تصنيف الكرياتينين كعامل خطورة للإصابة بالداء السكري عند الأصحاء ظاهرياً ممن لديهم مستويات منخفضة من الكرياتينين (0.4-0.7 mg/dl) بالمقارنة مع الأشخاص الأصحاء ممن لديهم قيم كرياتينين أعلى وضمن المجال المرجعي [21-23].

بينت نتائج دراستنا الحالية وجود تسعة مرضى سكريين (9.47%) ممن لديهم نسبة أزوت البولة الدموية إلى الكرياتينين (BUN/Cr) أكبر أو تساوي 20، وفي الوقت نفسه غير مشخصين كمرضى أذيات أو قصور كلوي. ووفقاً للدراسات الحديثة يعتبر هؤلاء المرضى مؤهبن أكثر لتطوير أذيات كلوية مستقبلية بشكل مستقل عن عامل العمر أو مشعر كتلة الجسم (BMI) وبالمقارنة مع المرضى بنسبة $BUN/Cr > 20$ [15]. بينت نتائج دراسة Meredith وزملائه عام 2013 أن نسبة $BUN/Cr \geq 20$ تعتبر عامل خطورة للإصابة بالفشل الكلوي RD، وذهبوا أبعد من ذلك، إذ بينت دراستهم فائدة هذه النسبة في تمييز الأذيات ما قبل الكلوية "Pre-renal" والأذيات الكلوية البدئية dysfunction Intrinsic renal disease، حيث بينت الدراسة أن معظم المرضى الذين يعانون من نسبة مرتفعة ($BUN/Cr \geq 20$) يعانون أيضاً من ارتفاع ضغط شرياني، معدل خضاب منخفض، مستويات منخفضة من الصوديوم، وكذلك من معدل تصفية GFR منخفض [24]. ومن هنا يمكن القول أن محدودية الدراسة تظهر في عدم القدرة على متابعة المرضى في المراحل اللاحقة بسبب الصعوبات العملية من جهة ومن جهة أخرى بسبب عدم تعاون المرضى بالشكل الأمثل للعودة وإعادة الاعتيان بهدف تحديد مجموعة الخطورة ودراسة معدل الوفيات.

الاستنتاجات والتوصيات:

أظهرت نتائج الدراسة ارتفاعاً لمستويات البولة وللمستويات الكرياتينين عند مرضى الداء السكري - النمط (2) بالمقارنة مع مجموعة الشواهد الأصحاء غير السكريين على الرغم من كونهم غير مشخصين كمرضى قصور كلوي. وتمت كذلك ملاحظة ارتفاع مترق لمستويات البولة والكرياتينين بالتوافق مع طول مدة الإصابة بالداء السكري، مما يجعل المرضى السكريين لأكثر من 5 سنوات أكثر عرضة للخطورة لتطوير أذيات كلوية، وقد توافقت مستويات البولة والكرياتينين عند مرضى الداء السكري - النمط (2) مع درجة ضبط السكري، مما يجعل المرضى السكريين بقيم خضاب غلوكوزي أكبر من 7% أكثر عرضة لخطورة تطوير أذيات كلوية.

تم تحديد مجموعة الخطورة الأعلى عند المرضى الذين لديهم نسبة $BUN/Cr \geq 20$ ، مما يتطلب مراقبة أكثر جدية لوظائف الكلوتين، وضبط السكري عند هؤلاء المرضى نتيجة لارتفاع تراكيز أزوت البولة وارتفاع معدلات التصفية الكلوية، حيث تعتبر نسبة BUN/Cr مشعراً أكثر مصداقية لتحري المرضى الأكثر خطورة والمؤهبن لتطوير الأذيات الكلوية ومستقلاً عن عامل العمر أو مشعر كتلة الجسم (BMI).

انطلاقاً مما سبق توصي دراستنا بتقييم مستويات البولة والكرياتينين بشكل دوري وروتيني عند مرضى الداء السكري - النمط (2)، بالإضافة إلى دراسة نسبة BUN/Cr كواصم بلازمي لتقييم الوظيفة الكلوية بشكل أوسع وعند مجموعة مرضى أكبر كوسيلة سهلة وغير مكلفة وبالتوازي مع متابعة المرضى لتقييم درجة الأذية الكلوية (ما قبل كلوية وبدئية) بشكل أوضح بهدف التنبؤ بمعدل الوفيات المستقبلية.

من توصيات الدراسة كذلك ضرورة الضبط الجيد للسكري من خلال المناظرة الدورية لخفض السكر الفموية بهدف تقييم استجابة المريض على العلاج من جهة، ومن جهة أخرى بهدف تأخير بدء الأذيات الكلوية بالإضافة إلى ضرورة إيلاء أهمية كبيرة لمجموعة المرضى بقيم خضاب غلوكوزي بين 7-8.5% كمجموعة خطورة على الرغم من إدراج هذا المجال ضمن القيم المرجعية أو الرمادية وفق عتيدة العمل.

وكدراسات مستقبيلة (Perspective studies) توصي دراستنا بتقييم معدل التصفية الكلوية GFR بالاعتماد على قيم الكرياتينين البولية وحجم بول 24 ساعة بهدف تصنيف درجة الأذية الكلوية بالاعتماد على التصنيف العالمي لأمراض الكلية المزمنة (International classification of chronic kidney disease)، وتحري بيلة الألبومين المستدقة Microalbuminuria كمشعرات مبكرة للاعتلال الكلوي السكري.

المراجع:

1. SMYTH, S.; HERON, A. *Diabetes and obesity the twin epidemic*. Nat Med. Vol. 12, N°. 1, 2006, 75-80.
2. YACH, D.; STUCKER, D.; BROWNELL, KD. *Epidermiologic and economic consequences of global epidemics of obesity and diabetes*. Nat Med. Vol. 12, N°. 1, 2006, 62-66.
3. FEINGLOS, M.N.; BETHEL, M.A. *Type 2 Diabetes Mellitus. An Evidence-Based Approach to Practical Management. contemporary Endocrinology*. Humana Press, USA. Vol. 13. N°. 1, 2008, 474-480.
4. HALL, V.; THOMSEN, RW.; HENRIKSEN, O.; LOHSE, N. *Diabetes in sub-Saharan Africa Epidemiology and public health implications. a systematic review*. BMC Public Health. Vol. 11, N°.2, 2011, 564-65.
5. ZIMMET, P.; ALBERTI, KG.; SHAW, J. *Global and societal implications of the diabetes*. Nature. Vol. 14, N°. 2, 2001, 782-7.
6. ORTEGA, O.; RODREGUEZ, I.; MOLINA, A.; HERNANDEZ, A. *Chronic renal failure- complications. Cardiovascular morbidity/ mortality*. Vol. 12, N°. 6, 2005, 73-4.
7. REHMAN, G.; KHAN, S.A.; HAMAYUN, M. *Studies on diabetic nephropathy and secondary disease in type 2 diabetics*. Int. J. Dia. Dev. Ctries. Vol. 25, N°. 1, 2005, 25-29.
8. PRADEEP, K. D. *Renal function in diabetic nephropathy*. World J Diabetes. VOL. 15, N°. 1, 2010, 48-56.
9. BETHESDA, MD. *Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*. National Diabetes Statistics: National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services. Vol. 12, N°. 5, 2013, 215-22.
10. PUEPET, F.H.; AGAPA, E.; CHUHWAK, C. *Some metabolic abnormalities in type 2 diabetes in JOS North Central Nigeria*. Nig. J. Med, Vol. 12, N°. 3, 2003, 193-197.
11. ASHAVIAD, T.F.; TODUR, S.P.; DHERIA, A.J. *Establishment of reference intervals in Indians population*. IndJ of Clin Biochem. Vol. 20, N°.5, 2005, 110-8.
12. GRIFFIN, K.A.; KREMER, H.; BIDANI, A.K. *Adverse renal consequences of obesity*. American Journal of Physiology - Renal Physiology. Vol. 294, N°. 10, 2008, 685-696.
13. LINDENFELD, J.; SCHRIER, RW. *Blood urea nitrogen a marker for adverse effects of loop diuretics?* J. Am. Coll. Cardiol. Vol. 58, N°.5, 2011, 383-385.

14. KAZORY, A. *Emergence of blood urea nitrogen as a biomarker of neurohormonal activation in heart failure*. The American Journal of Cardiology. Vol. 106, N°. 2, 2010, 694-700.

15. UCHINO, S.; BELLOMA, R.; and GOLDSMITH, D. *The meaning of the blood urea nitrogen/creatinine ratio in acute kidney injury*. Clin Kidney J. Vol. 5, N°. 5, 2012, 187-19.

16. WEYKAMP, C.; GARRY JOHN, W.; MOSCA, A. *A Review of the Challenge in Measuring of Hemoglobin A1c*. Journal of diabetes science and technology (Online), Vol. 3, N°. 3, 2009, 439-445.

17. WORLD HEALTH ORGANISATION. *The International Classification of adult underweight, overweight and obesity according to BMI*. Available from: <http://www.who.int/bmi>

18. SUGAM, S.; PRAJWAL, G.; ROJEET, S.; BIBEK, P.; MANOJ, S.; PRASHANT, R; MANORANGAN, S.; BIOND K. y. *Serum Urea and Creatinine in Diabetic and non-diabetic Subjects*. Journal of Nepal Association for Medical Laboratory Sciences. Vol. 12, N°. 5, 2017, 11-12.

19. SINGH, A.K.; FARAG, Y.K.; MITTAL, B.V.; SUBRAMANIAN, K.K.; REDDY, S.K ; ACHARYA, V.N. *Epidemiology and risk factors of chronic kidney disease in India – Results from SEEK (screening and early evaluation of kidney disease) study*. BMC Nephro. Vol. 114, N°.14, 2013, 1-10.

20. WALAA, S. *Diabetic nephropathy*, Edren Juny. Vol. 25, N°. 3, 2006, 215-221.

21. HJELMISATH, J.; ROISLIEN, J.; NORDSTRAND, N.; HOFISO, D.; HAGER, H., HARTMANN, A. *Low serum creatinine is associated with type 2 diabetes in morbidly obese women and men: a cross-sectional study*. BMC Endocrine Disord. Vol. 12, °N. 2, 2010, 215-222.

22. BLOOMGARDEN, Z.T. *Diabetic nephropathy*. Diabetes Care. Vol. 31, N°. 2, 2008, 823-827.

23. HARITA, N.; HAYASHI, T.; SATO, K.K.; NAKAMURA, Y.; YONEDA, T.; EENDO, G.; KAMBE, H. *Lower serum creatinine is a new risk factor of type 2 diabetes: the Kansai healthcare study*. Diabetes Care. Vol. 32, N°. 5, 2009, 424-426.

24. MEREDITH, A.; BRISCO, S.G.; COCA, J.C.; ANJALI, T.O.; BRIAN, D.M; STEPHEN, E.K.; and JEFFERY, M.T. *The Blood Urea Nitrogen to Creatinine Ratio Identifies a High Risk but Potentially Reversible Form of Renal Dysfunction in Patients with Decompensated Heart Failure*. Circ Heart Fail. Vol. 5, N°. 2, 2013, 223-232.