

ارتباط اسیداوریک با آلبومینوری در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو

دکتر امیر ضیایی* دکتر همایون شیخ‌الاسلامی** دکتر مجید سررشته‌داری** مریم جوادی*** دکتر حسین خوبی‌ها****

Association of uric acid and albuminuria in patients with type 2 diabetes

A Ziaee❖ H Shikhileslami M Sarreshtehdari M Javadi H Khoefini

دریافت: ۸۶/۱۱/۲۴ پذیرش: ۸۷/۳/۲۸

* Abstract

Background: High serum uric acid is associated with kidney damage manifested by glomerular sclerosis, hypertrophy and albuminuria in animal models.**Objective:** To evaluate the relationship between elevated serum uric acid and urinary albumin/creatinine ratio in type2 diabetes.**Methods:** In this cross-sectional study, 290 patients (130 males and 160 females) with type 2 diabetes were recruited for measuring, cholesterol, triglycerides, uric acid and albumin/creatinine ratio (ACR). The data obtained for albumin/creatinine ratio were expressed as mean±SD or percentage and a P value ≤ 0.05 was considered as significant. One-way analysis of variance and Pearson correlation coefficient were used for statistical studies.**Findings:** The mean ages of patients were 58.2±8.6 years. Uric acid levels for normalalbuminuria, microalbuminuria and macroalbuminuria were (5.1±0.7, 6.3±1.1, and 8.1±1.3 mg/dl, respectively). While the uric acid level in men was shown to have a positive correlation with natural logarithmic ACR [Ln (ACR)], ($\delta=0.53$, $p<0.05$), a positive correlation with both triglycerides and Ln (ACR) was found among women ($\delta=0.263$, $P<0.01$).**Conclusion:** Based on our data, serum uric acid was found to be independently correlated with urinary ACR in patients with type 2 diabetes**Keywords:** Uric Acid, Albuminuria, Type2 Diabetes

* چکیده

زمینه: افزایش اسیداوریک در مدل‌های حیوانی با آسیب کلیوی به صورت هیپرتروفی گلومرولی، آلبومینوری و اسکروز همراه بوده است.**هدف:** مطالعه به منظور تعیین ارتباط بین افزایش اسیداوریک و نسبت دفع ادرار آلبومین به کراتینین در بیماران دیابتی نوع دو انجام شد.**مواد و روش‌ها:** این مطالعه مقطعی در سال‌های ۱۳۸۵ و ۱۳۸۶ بر روی ۲۹۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع دو در مرکز آموزشی-درمانی

بوعلی سینای قزوین انجام شد. قندخون ناشتا، کلسترول، تری‌گلیسرید، اسیداوریک سرم نسبت آلبومین به کراتینین و کلیرانس کراتینین

برای هر بیمار اندازه‌گیری شد. داده‌ها با آزمون‌های آنالیز واریانس یک طرفه و ضریب همبستگی پیرسون تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: از ۲۹۰ بیمار، ۱۳۰ نفر (۴۴/۸٪) مرد بودند. متوسط سن بیماران ۵۸/۲±۸/۶ سال بود. میزان اسیداوریک در بیماران با

نرموآلبومینوری ۵/۱±۰/۷، با میکروآلبومینوری ۶/۳±۱/۱ و با ماکروآلبومینوری ۸/۱±۱/۳ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود. چارک‌های اول،

دوم، سوم و آخر غلظت اسیداوریک در بیماران به ترتیب ۴/۱±۰/۷، ۴/۸±۰/۶، ۴/۸±۰/۶ و ۶/۲±۰/۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بودند. در

مردان میزان اسیداوریک سرم با نسبت لگاریتمی آلبومین به کراتینین همبستگی مثبت داشت ($\delta=0.53$, $p<0.05$) و در زناناسیداوریک با تری‌گلیسرید همبستگی معنی‌دار داشت ($R=0.263$, $p<0.01$).**نتیجه‌گیری:** با توجه به یافته‌ها، به نظر می‌رسد غلظت اسیداوریک در بیماران دیابتی نوع دو نشان‌گر میزان دفع ادراری آلبومین است.**کلیدواژه‌ها:** اسیداوریک، آلبومینوری، دیابت نوع دو

* استادیار و فوق تخصص بیماری‌های غدد مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک قزوین

** دانشیار گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی قزوین

*** استادیار گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی قزوین

**** مربی و عضو هیأت علمی گروه تغذیه دانشگاه علوم پزشکی قزوین

***** متخصص آسیب شناسی دانشگاه علوم پزشکی قزوین

آدرس مکاتبه: قزوین، مرکز آموزشی-درمانی بوعلی سینا، مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک، تلفن ۳۳۲۶۰۳۱

❖Email: aziaee1963@yahoo.com

*** مقدمه:**

با توجه به مطالب فوق، مطالعه حاضر با هدف تعیین ارتباط سطح سرمی اسیداوریک با آلبومینوری در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو انجام شد.

*** مواد و روش‌ها:**

در این مطالعه مقطعی که از بهمن ماه ۱۳۸۵ تا دی ماه ۱۳۸۶ انجام شد، ۲۹۰ فرد مبتلا به دیابت نوع دو مراجعه کننده به درمانگاه بیماری‌های غدد مرکز آموزشی-درمانی بیمارستان بوعلی قزوین وارد مطالعه شدند. تشخیص دیابت در این افراد بر اساس معیارهای سازمان جهانی بهداشت بود.^(۱) این بیماران سابقه کتواسیدوز دیابتی نداشتند و تحت درمان با قرص پایین آورنده قندخون یا انسولین بودند. بیمارانی که عفونت ادراری، تب، نارسایی احتقانی قلب (CHF)، سابقه مصرف دیورتیک، داروهای پایین آورنده اسیداوریک، مهارکننده‌های آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین (ACE)، مهارکننده گیرنده آنژیوتانسین و مصرف مشروبات الکلی داشتند از مطالعه حذف شدند.

سن، جنس، مدت ابتلا به دیابت، سابقه افزایش فشارخون شریانی، مصرف انسولین و مصرف سیگار ثبت شدند. فشارخون بعد از ۱۵ دقیقه استراحت در وضعیت نشسته با استفاده از فشارسنج جیوه‌ای در بازوی راست اندازه‌گیری شد. شاخص توده بدنی (BMI) با تقسیم وزن (به کیلوگرم) بر مجذور قد (به متر) محاسبه و ثبت شد.

بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی، از تمام شرکت کنندگان در مطالعه نمونه خون و ادرار گرفته شد. آلبومین و کراتینین ادرار به روش ایمینوآسی اندازه‌گیری شدند و نسبت آلبومین به کراتینین ادرار ۲۴ ساعته (ACR) از تقسیم آلبومین ادرار (برحسب میکروگرم) به کراتینین ادرار (برحسب میلی‌گرم) محاسبه شد. ACR کمتر از ۳۰ میکروگرم بر میلی‌گرم به عنوان طبیعی، بین ۳۰ تا ۲۹۹

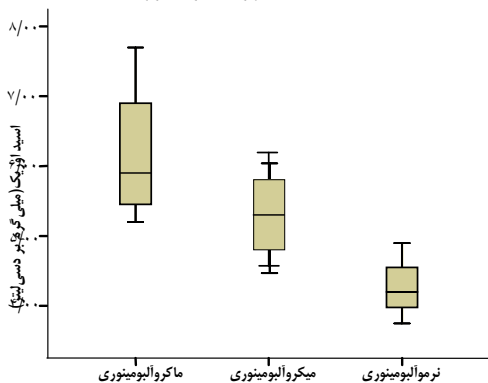
اسیداوریک محصول متابولیسم پورین است و به طور تقریبی دو سوم آن از طریق کلیه‌ها دفع می‌شود. افزایش سطح سرمی اسیداوریک می‌تواند ناشی از افزایش تولید یا کاهش دفع آن باشد.^(۱) کاهش دفع کلیوی می‌تواند به علت از کاهش میزان فیلتراسیون گلومرولی، افزایش باز جذب توبولی یا مهار ترشح توبولی باشد.^(۲)

هیپریورنیسمی با افزایش فشارخون شریانی و حوادث قلبی-عروقی همراه است.^(۳) اخیراً در مطالعه‌ای در ژاپن ۶۴۰۳ فرد با کارکرد طبیعی کلیوی به مدت دو سال بررسی شدند و مشخص شد، در میان افرادی که اسیداوریک بالاتر از ۸ میلی‌گرم در دسی‌لیتر داشتند، خطر ایجاد نارسایی کلیه در مردان ۲/۹ و در زنان ۱۰ برابر بیش‌تر از افراد با اسیداوریک کمتر از ۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود.^(۳) در مطالعه دیگری در ایتالیا نیز افزایش سطح سرمی اسیداوریک با پیشرفت بیماری کلیوی در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو همراه بود.^(۴)

در مدل‌های حیوانی نشان داده شده است که هیپریورنیسمی خفیف باعث افزایش فشار گلومرولی و ضخیم شدن شریان‌ها می‌شود و پیشرفت بیماری کلیوی را تسریع می‌کند.^(۵)

در مطالعه دیگری نشان داده شد که هیپریورنیسمی در موش‌ها باعث هیپرتروفی گلومرولی به میزان ۳۰ درصد شد که با درمان با آلوپورینول و بنزیودارون قابل پیش‌گیری بود.^(۶) این در حالی است که درمان افزایش فشارخون با هیدروکلروتیازید و انالاپریل نمی‌تواند مانع هیپرتروفی گلومرولی شود و این مسأله نشان می‌دهد که هیپرتروفی گلومرولی ناشی از هیپریورنیسمی مستقل از کنترل فشارخون است.^(۶) آلبومینوری و اسکروز گلومرول‌ها ۶ ماه پس از افزایش اسیداوریک ایجاد می‌شوند.^(۶)

نمودار ۱- میانگین و صدک‌های ۲۵ و ۷۵ بیماران به تفکیک گروه آلبومینوری



میانگین سطح سرمی اسیداوریک در ۱۳۷ بیمار بدون آلبومینوری 5.1 ± 0.7 میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، در ۱۲۰ بیمار با میکروآلبومینوری 1.1 ± 0.3 میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و در ۳۳ بیمار با ماکروآلبومینوری 1.1 ± 0.3 میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و تفاوت بین سه گروه از نظر آماری معنی‌دار بود ($p < 0.002$). یعنی میانگین غلظت اسیداوریک در گروه ماکروآلبومینوری به طور معنی‌داری بیش‌تر از میکروآلبومینوری و نورموآلبومینوری بود (جدول شماره ۲).

جدول ۲- نتایج آزمون‌های بیوشیمیایی در افراد مورد مطالعه

متغیرها	میانگین
فشارخون سیتولیک (میلی‌متر جیوه)	۸۱±۹
سطح قندخون ناشتا (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۱۷۳±۳۶/۹
کلسترول (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۲۲۸±۳۱/۴
تری‌گلسیرید (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۱۸۷±۸۱/۴
اسیداوریک (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۵/۹±۱/۶
کلیرانس کراتینین (میلی‌لیتر بر دقیقه)	۸۶/۲±۳۱/۵
آلبومینوری در گروه با آلبومینوری طبیعی	۱۲/۳±۴/۱
آلبومینوری در گروه میکروآلبومینوری	۱۲۲±۱۸/۳
آلبومینوری در گروه ماکروآلبومینوری	۵۷۳±۴۷/۶

ارتباط اسیداوریک با ACR در مردان و زنان و میزان تری‌گلسیرید در زنان معنی‌دار بود (جدول شماره ۳)

میکروگرم بر میلی‌گرم به عنوان میکروآلبومینوری، مساوی یا بالاتر از ۳۰۰ میکروگرم بر میلی‌گرم به عنوان ماکروآلبومینوری و ACR بیش‌تر از ۳۰ میکروگرم بر میلی‌گرم به عنوان آلبومینوری غیرطبیعی در نظر گرفته شدند.

قندخون با روش گلوکز اکسیداز آنزیماتیک و تری‌گلسیرید و کلسترول با روش رنگ سنجی آنزیمی اندازه‌گیری شدند. کلیرانس کراتینین با استفاده از فرمول کوکرفت محاسبه شد:

$$\text{کلیرانس کراتینین (برحسب کیلوگرم)} = \text{وزن} \times (\text{سن} - 14)$$

$$= \text{کلیرانس کراتینین}$$

$$\text{(برحسب میلی‌گرم کراتینین سرم} \times 72)$$

داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک طرفه و ضریب همبستگی پیرسون تجزیه و تحلیل شدند.

*** یافته‌ها:**

از ۲۹۰ بیمار، ۱۳۰ نفر (۴۴/۸ درصد) مرد و ۱۶۰ نفر (۵۵/۲ درصد) زن بودند. میانگین سن افراد مورد مطالعه 58.2 ± 8.6 سال بود. میانگین شاخص توده بدنی در این جمعیت 27.3 ± 4.6 بود. میانگین سطح اسیداوریک به طور معنی‌داری در مردان، افراد سیگاری و مصرف کنندگان انسولین بیش‌تر بود ($p = 0.005$) (جدول شماره ۱)

جدول ۱- خصوصیات پایه‌ای افراد مورد مطالعه

جنس	تعداد	درصد
مرد	۱۳۰	۴۴/۸
زن	۱۶۰	۵۵/۲
سابقه مثبت مصرف سیگار	۳۶	۱۲/۳
تحت درمان با انسولین	۴۷	۱۶/۳
سابقه مثبت پرفشاری خون	۷۸	۲۶/۸

میانگین اسیداوریک بیماران در چارک اول 4.1 ± 0.7 ، در چارک دوم 4.8 ± 0.6 ، در چارک سوم 6.2 ± 0.5 و در چارک چهارم 8.2 ± 0.9 میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود (نمودار شماره ۱).

جدول ۳ - ضریب همبستگی پیرسون بین اسیداوریک و خصوصیات پایه‌ای بیماران

کل بیماران (نفر ۲۹۰)	زن (نفر ۱۶۰)	مرد (نفر ۱۳۰)	جنسیت متغیر
۰/۰۱۸	۰/۰۶۳	۰/۰۴۶	سن
۰/۱۳۱	۰/۱۴۰	۰/۱۴۵	شاخص توده بدنی
۰/۰۲۸	۰۰/۰۱۶۰	۰۰/۰۳۴	مدت دیابت
۰/۰۷۶	۰/۰۸۱	۰/۰۶۸	فشارخون سیستولی
۰/۰۷۸	۰/۰۸۹	۰/۰۶۵	فشارخون دیاستولی
۰۰/۰۳۲	۰۰/۰۲۹	۰/۰۲۶	قند خون ناشتا
۰/۰۵۳	۰/۰۶۴	۰/۱۱۵	کلسترول
۰/۲۲۸	۰/۲۹۱**	۰/۱۸۹	تری گلسیرید
۰/۱۲۱	۰۰/۱۹۷	۰۰/۱۱۵	کلیرانس کراتینین
۰/۲۱۱	۰/۲۶۳**	۰/۱۵۹*	ACR

*p < ۰/۰۵ **p < ۰/۰۱

تغییرات آسیب شناختی بافتی در حیوانات در نفروپاتی دیابتی در انسان نیز دیده می‌شود.^(۱۱) این تغییرات در کلیه موش با مصرف آلپورینول و طبیعی شدن سطح اسیداوریک قابل پیشگیری بوده، اما آنالاپریل تأثیر ناچیزی در این امر داشته است^(۸) و دیورتیک‌ها اصلاً مؤثر نبوده‌اند.^(۶)

این مشاهدات، نشان دهنده نقش مهم اسیداوریک در ایجاد ضایعه‌های کلیوی مستقل از اثرات افزایش فشارخون است. همچنین بیان‌گر این نکته است که احتمالاً با پایین آوردن سطح اسیداوریک می‌توان میزان آلبومینوری را کاهش داد. اخیراً در یک مطالعه انسانی مصرف آلپورینول باعث بهبود عملکرد آندروتلیال در بیماران دیابتی نوع دو با پرفشاری خون خفیف شده است.^(۱۲)

از لحاظ نظری امکان افزایش اسیداوریک و دفع ادراری آلبومین در نتیجه مقاومت به انسولین وجود دارد.^(۹) اسیداوریک در انسان محصول نهایی تجزیه آدنوزین است که نقش مهمی در پاتوژنز مقاومت به انسولین دارد و هیپرانسولینی ناشی از مقاومت به انسولین خود باعث کاهش ترشح کلیوی، افزایش باز جذب کلیوی و افزایش تولید اسیداوریک می‌شود.^(۹)

مطالعه حاضر ضمن یادآوری این که اسیداوریک یک عامل خطر برای بیماری‌های قلبی-عروقی است، توجه را به هیپریوریسمی به عنوان یک عامل احتمالی آسیب کلیوی و افزایش دهنده میزان دفع ادراری آلبومین معطوف می‌کند و مطالعه‌های بیش‌تری جهت تعیین این ارتباط ضروری است.

* مراجع:

1. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003 Jun; 41(6):1183-90
2. Jonson RJ, Kivlighn SD, Kim YG, et al. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyper uricemia in hypertension, cardiovascular disease, and

* بحث و نتیجه‌گیری:

در این مطالعه میانگین سطح سرمی اسیداوریک با میزان دفع آلبومین ادرار در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو ارتباط معنی‌دار داشت. این یافته با نتایج مطالعه‌های قبلی که نشان دهنده نقش هایپریوریسمی در ایجاد آسیب کلیوی و آلبومینوری بوده‌اند، هم‌خوانی دارد.^(۸) در مطالعه‌ای در تایوان نشان داده شد که سطح اسیداوریک به طور معنی-داری با تری گلسیرید و نسبت ACR در مردان ارتباط دارد.^(۹) البته در مطالعه حاضر این ارتباط فقط بین سطح سرمی اسیداوریک و ACR دیده شد.

افزایش سطح اسیداوریک می‌تواند نتیجه اختلال عملکرد کلیوی باشد.^(۱۰) از طرف دیگر افزایش اسیداوریک باعث افزایش ترشح رنین از سلول‌های جنب گومرولی و مهار تولید اکسیدنیتریک (NO) در ماکولادنسا می‌شود.^(۸)

همچنین اسیداوریک باعث اختلال در عملکرد آندوتلیال، تحریک تولید سیتوکین‌ها از گلبول‌های سفید و کموکین‌ها از سلول‌های عضلات صاف عروق می‌شود.^(۱۰) هایپریوریسمی در موش‌ها باعث افزایش فشارخون، آسیب شریانچه‌های آوران، فیبروتوبولواپتورستیشیال، افزایش فشار داخل گومرولی و هایپرتروفی گومرولی شده‌است.^(۶) این

- renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999 Feb; 33 (2): 225-34
3. Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, et al. significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertens Res* 2001 Nov; 24(6): 691-7
4. Bo S, Cavallo-Perin P, Gentile L, et al. Hypouricemia and Hyperuricemia in type2 diabetes: two different phenotypes. *Eur J Clin Invest* 2001 Apr; 31(4):318- 21
5. Sanchez- Lozada LG, Tapia E, Avila-Casado C, et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002 Nov; 283(5): F1105 – 10
6. Nakagawa T, Mazzali M, Kang DH, et al. Hyperuricemia causes glomerular hypertrophy in the rat. *Am J Nephrol* 2003 Jan-Feb; 23 (1): 2-7
7. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus: second report. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1980; 646:1-80
8. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001 Nov; 38(5): 1101- 6
9. Tseng CH. Correlation of uric acid and urinary albumin excretion rate in patients with type 2 diabetes in Taiwan. *Kidney Int* 2005 Aug; 68(2):796-801
10. Saggani F, Tarcau R, et al. Serum uric acid and related factors in 500 hospitalized subject. *Metabolism* 1996; 45: 1557-61
11. Osterby R. Renal Pathology in diabetes mellitus. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993 May; 2(3): 457- 83
12. Buter R, Morris AD, Belch JJ, et al. Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type2 diabetics with mild hypertension. *Hypertension* 2000 Mar; 35(3): 746- 51