دراسة مستوى حامض اليوريك وعلاقته مع مرض ضغط الدم

م.م . لينا محمد زكي يوسف

الجامعة التقنية الجنوبية / المعهد التقني/ العمارة

g. mail : lina.m.zeki@stu.edu.iq

الخلاصة :

إن الآليات المشاركة في إنتاج حمض اليوريك وكون انه قد يكون عامل خطر لأمراض الضغط والقلب والأوعية الدموية وحتى السكري ، حيث ربطت دراسات حديثة العلاقة بينه وبين ضغط الدم والسكري لذا هدفت الدراسة الحالية للكشف عن تلك العلاقة، أجريت الدراسة الحالية للفترة من كانون الاول - ٢٠١٧ ولغاية آذار ٢٠١٨ وقد تم جمع ٢٠٠ عينة من مستشفى الصدر العام في ميسان ،مستشفى المجر الكبير /ميسان وكذلك من منتسبي المعهد التقني/ العمارة ومستشفى العلوم العصبية /بغداد ومستشفى الرميثة العام/ المثنى وبواقع ٨٠ عينة من الإناث ٨٠ عينة من الذكور من المصابين بمرض ضغط الدم وقد تراوحت اعمارهم بين ٦٥-٢٥ سنة اما مجموعة السيطرة فقد تم جمعها من المراجعين لتلك المستشفيات من الاصحاء الخالين من الامراض بواقع ٢٠ عينة من الاناث و٢٠ من الذكور وقد تم إخضاع جميع العينات لقياس ضغط الدم والفحص المختبري لقياس سكر الدم وحامض اليوريك مع اخذ بيانات العمر، أظهرت نتائج الدراسة الحالية وجود علاقة عكسية بين معدلات العمر لأغلب المجاميع مع قيم حامض اليوريك بينت نتائج الدراسة الحالية وجود علاقه بين ضغط الدم الانبساطي ومعدل حامض حامض اليوريك لدى الإناث والذكور في مركز محافظة ميسان والاناث والذكور في بغداد والاناث في قضاء الرميثة و وجود علاقه بين ضغط الدم الانقباضي ومعدل حامض حامض اليوريك لدى الإناث في مركز محافظة ميسان والاناث في قضاء الرميثة في حين لم تبدي أي علاقة معنوية بين سكر الدم العشوائي وحامض اليوريك لدى كل المجاميع في الدراسة.

Study the level of uric acid and its relationship with blood pressure disease.

Lina M. Z. Yosuf, M.Sc.

Department of Medical Laboratory- Technical Institute /Amara- South Technical University
g. mail : lina.m.zeki@stu.edu.iq

Abstract:

The mechanisms involved in the shop uric acid and the fact that it may be a risk factor for diseases of pressure and near and intelligence, where the recent studies have linked the relationship between blood pressure and diabetes The current study of the findings of this hot relationship from December ٢٠١٧ to March ٢٠١٨ has been collected ٢٠٠ samples from the hospital General Hospital in Maysan, Al-Majar Al-Kabeer Hospital / Maysan, as well as from the technical institute / architecture, Neuroscience Hospital / Baghdad and Al-Rumaytha General Hospital / Al-Muthanna. ٨٠ samples of females were ٨٠ male blood pressure patients, aged ٢٥-٦٥ years. Treatment Bone osteo-osteo-skeletal bone for most groups with uric acid values The results of the present study showed a relationship between diastolic blood pressure and uric acid acid rate in females and males in the center of Maysan province and attrakur in Baghdad and females in Al-Rumaitha district and a relationship between systolic blood pressure and rate Acid uric acid in females in the center of the province of Maysan and females in the province of Rumaitha, while there remained nothing significant between random blood sugar and uric acid in all groups in the study.

المقدمة:-

يحدث فرط حمض يوريك الدم عندما يزيد مستوى حمض اليوريك في المصل عن ٧,٠MG/DL ، وعند هذه النقطة يبدأ في البلورة داخل جسم الإنسان. ومع ذلك ، تعتبر زيادة مستوى حمض اليوريك في المصل مصاحبة لارتفاع خطر الإصابة بالأمراض المرتبطة بنمط الحياة لدى البالغين (أمراض نمط الحياة السكري ،ضغط الدم ،امراض القلب) وأحيانا حتى عندما يكون مستوى حمض اليوريك في المصل ≥٧,٠MMG/DL لدى النساء على وجه الخصوص ،حيث يزداد خطر المرض عند مستويات حمض اليوريك أقل مقارنة بالرجال.[١]

غالبًا ما يصاحب فرط حمض يوريك الدم بشكل كبير متلازمة الأيض وارتفاع ضغط الدم والسكري وفرط الدهون والمرض الكلوي المزمن والسمنة ، ومن المعروف أن مستوى حمض اليوريك في المصل يختلف اختلافًا كبيرًا حسب الوجبات وأسلوب الحياة والجنس والاستخدام السابق لمدررات البول [٢]. وبناءً على هذه الحقائق ، يُعتقد أن مستوى حمض اليوريك يعكس جزئياً فقط أصول نمط الحياة للمرض ، وهو يعمل فقط كمؤشر لأمراض القلب والأوعية الدموية. علاوة على ذلك ، بما أن الهرمونات الأنثوية تخفض مستويات حمض اليوريك في المصل ، فإنها تميل إلى الزيادة بعد سن اليأس ، ويصبح تقييم حمض اليوريك أكثر صعوبة.[٣,٤ ٧]

حمض اليوريك هو المستقلب النهائي لعملية استقلاب البيورين في البشر. على الرغم من أن العديد من الثدييات مثل الفئران لديها يوريكاز URICASE ، وهو إنزيم يحطِّم حمض اليوريك إلى الأليانتوين ALLANTOIN ، فقد البشر يوريكاز أثناء التطور. ونتيجة لذلك ، يميل حمض اليوريك إلى التراكم وتشكل المكونات الأساسية للأحماض النووية (DNA، RNA) ADENINE و GUANINE هي البيورينات مع الهياكل العظمية البيورين. على الرغم من وجود طريقين ينشأ فيها البيورين في الجسم البشري ، وذلك أولا من خلال تناوله عن طريق الغذاء (مصدر او منشأ خارجي) وثانيا التخليق الحيوي (مصدر داخلي) ، لذا فإن كمية البيورينات التي يتم أخذها بشكل تخليق حيوي أكبر بكثير من أخذها عن طريق الغذاء.[٥]

أما بالنسبة إلى المنشأ الخارجي ، ونظرا لوجود وحدة الحمض النووي لكل خلية في ، فإن الأطعمة مثل الكبد واللحوم غنية بالبيورينات لأنها تحتوي على المزيد من الخلايا.

يتم امتصاص البيورينات التي دخلت الجسم عن طريق الغذاء في الجهاز الهضمي وتمثيلها إلى حمض اليوريك ، المنتج النهائي لايض البيورينات ومع ذلك ، فإن الكمية منخفضة نسبيا بالمقارنة مع كمية BIOSYNTHESIZED داخل جسم الإنسان.[٦]

من المعروف ان مصدر الطاقة الرئيسي في البشر ، هو الأدينوسين ثلاثي الفوسفات (ATP) ، يركّز على الأدينين ، الذي يتحوّل إلى هيبوكسانثين ، زانثين ، وفي النهاية حمض اليوريك خلال استقلاب ATP ، ويخرج بعد ذلك من الخلية وإلى الدم. خلال هذه العملية ، يتم تحويل HYPOXANTHINE إلى الزانثين و

لاحقا ، حمض اليوريك ، مع تفعيل زانثيناز الأكسجين (XO) وإنتاج الأكسجين التفاعلي أثناء الأيض.[٧] يرتبط هذا الأكسجين التفاعلي بأكسيد النيتريك (NO) ، وهو مادة موسعة للأوعية ، ويثبط وظيفتها ، والتي يفترض أنها واحدة من العوامل المرتبطة بتطور تصلب الشرايين خلال عملية التمثيل الغذائي للفركتوز في المشروبات الغازية والكحول ، حيث يتم استهلاك كمية كبيرة من ATP مما يؤدي إلى زيادة كمية حمض اليوريك ، المستقلب النهائي. وهذا قد يفسر الارتفاع المتزايد في معدلات السمنة وارتفاع ضغط الدم والسكري وأمراض القلب والأوعية الدموية بشكل رئيسي بسبب زيادة تناول السكريات بما في ذلك الفركتوز [٨].

بما أن فرط حمض يوريك الدم يرتبط ارتباطًا وثيقًا ببداية النقرس وأمراض نمط الحياة ، فإن الآثار السلبية لهذا الحامض سيكون تأثيرها سلبي على الجسم .

من ناحية اخرى وفقا لدراسات اجريت حول تاثير حمض اليوريك المنخفض بصورة كبيرة على مستوى حمض الأسكوربيك (فيتامين C) والذي يعمل كمضاد للأكسدة وذلك فعندما تكون مستويات حمض اليوريك منخفضة جدًا ، ينخفض تأثير الاختزال داخل الخلايا أيضًا ونتيجة لذلك ، لا يمكن تحييد الأكسجين التفاعلي المنتج داخل الجسم. وفقا لدراسة [٩] ، عندما ينخفض مستوى حمض اليوريك في المصل إلى ٤,٥MG/DL و ٣,٢ في مرضى ارتفاع ضغط الدم لدى الذكور والإناث على التوالي ، تحدث ظاهرة المنحنى J مع زيادة كبيرة في معدلات أمراض القلب والأوعية الدموية أو حتى الوفيات المرتبطة بأمراض القلب والأوعية الدموية. كما تم الإبلاغ عن ظاهرة J- المنحنى في دراسة اليورو [١٠]. في المرضى المصابين بارتفاع ضغط الدم .

تعريف حمض اليوريك ((URIC ACID)) :

ويُعرف أيضاً باسم "حمض البوليك "وصيغته الكيميائية هي$C^{5}H^{4}N^{4}O^{3}$ ، هو مركّب كيميائي يتواجدُ بصُورةٍ طبيعيّةٍ في الجسم، ويُعتبر الناتج النهائي لعمليّة التمثيل الغذائي (الأيض (لمجموعة مُركّبات البيورين (PURINE):في الإنسان، ويتكوّن هذا الحمض من عناصر الكربون والأكسجين والنيتروجين والهيدروجين، وتُفرزه الكبد إلى الدم، بينما تنقله الكلية إلى البول [١١] توجد مادّة البيورين في بعض أنواع الطعام الغنيّة بالبروتينات مثل اللحوم الحمراء ومُنتجاتها من الكبدة والكلاوي وما سوى ذلك، كما توجد في

لحوم الطيور مثل الدجاج، وفي الحبوب والبقوليات (كالعدس والشوفان والحمص والفول)، وفي بعض المأكولات البحريّة كأسماك السردين وأسماك الماكاريل وغيرها من أنواع الأسماك والمَحار والروبيان، وقد يكونُ للكحول دورٌ خطيرٌ في رفع نِسبة حمض اليوريك أيضاً[١٢].

المستوى الطبيعي لحمض اليوريك في الدم

يصلُ المُعدّل الطبيعي لحمض اليوريك عند الإناث mg/dl ٢,٤-٦ أمّا لدى الذكور فهو mg/dl ٣,٤-٧,٠، مع العلم بأنَّ المُعدّل يختلفُ قليلاً من شخصٍ لآخر، وعندما تختلُّ النسبة الطبيعيّة المُفترض وجودها لدى الإنسان من حمض اليوريك فإنّ ثمة اعتلالاتٍ صحيّة مُختلفة قد تُصيبه،.[١٣]

يؤدّي ارتفاع مُستويات حمض اليوريك فوق المُعدّل الطبيعي في الدم إلى مشاكل صحية؛ بحيث لا تستطيع الكلى تصفيته، فيترسب فيها مُشكّلاً حصاة الكلى، ويؤدّي أيضاً إلى الإصابة بأمراضٍ مثل السكري وانتشار السرطان وأمراض العظام، كما يُساهم في اضطرابات النخاع الحادة، ويذهبُ إلى المفاصل - وخاصّةً مفاصل أصابع القدم - ويترسَّبُ هناك مُسبباً التهاب المفاصل وآلاماً شديدة فيها، مُحدثاً داء النقرس يُعرف داء النقرس بداء الملوك أو داء الأغنياء.[١٤,١٥] كما ان انخفاض مستويات حمض اليوريك تحت المُعدّل الطبيعي مُشكلةً صحيّةً لها أسبابٌ عِدّة، وغالباً ما تكونُ أمراضاً في الكلى أو الكبد تتسبَّبُ بخسارة حمض اليوريك، وقد تُشير إلى وجود أيٍّ من المُشكلات الصحية الآتية[١٦]

- متلازمة فانكوني: داءٌ يُصيب الكلية.
- داء ويلسون: هو مرضٌ وراثيّ يُسبّب تراكمَ النحاس في الجسم
- قد يشير هذا الانخفاض إلى أنّ الشخص يتّبع نظاماً غذائيّاً مُنخفضاً في البيورين.

أسباب ارتفاع حمض اليوريك

هناك العديد من العوامل التي قد تؤدّي إلى مشكلة ارتفاع مستوى اليوريك في الدم، ومنها[١٧]

- السمنة وقلة النشاط والحركة.
- مُقاومة الإنسولين: أي فشلُ الخلايا في الاستجابة لهرمون الإنسولين .
- قصور الغدّة الدرقية .
- قصور الكلية أو الفشل الكلوي، وذلك بسبب قُصور آلية ترشيحه من الجسم .
- تجاهل ضغط الدم المرتفع أو عدم أخذ العِلاج اللازم .
- تناول الكحوليّات .
- تناولُ العقاقير المُسبّبة لإدرار البول .

- تناول الأطعمة الغنية بمركبات البيورين مثل الكبد والكلاوي واللحوم الحمراء .
- العوامل الوراثية .

ارتفاع ضغط الدم لدى البالغين هو الشكل الأكثر شيوعًا لأمراض القلب والأوعية الدموية. انتشار ارتفاع ضغط الدم ينمو مع التقدم في السن ، مما أدى إلى زيادة في معدلات المرض والوفيات من خلال مختلف الأحداث مثل احتشاء عضلة القلب ، وفشل القلب ، والسكتة الدماغية ، والفشل الكلوي [١٨].

وقد اقترح ان فرط حمض يوريك الدم لديه ارتبط مع ارتفاع ضغط الدم في مختلف الدراسات الدراسات القديمة والحديثة.[١٩] حيث تم إثبات أن مستويات حمض اليوريك في الدم (UA) هي مؤشّر مستقل لتطوير ارتفاع ضغط الدم [٢٠] وبغض النظر عن الأصول العرقية المختلفة ، لوحظ وجود علاقة مستمرة بين حامض اليوريك للمصل وضغط الدم (BP) في الأمريكيين من أصل أفريقي والبيض [٢١] وكذلك في الآسيويين [٢١] بما في ذلك الكوريين [٢٢]. لتحديد الدور السببي لحامض اليوريك المصل في تطوير ارتفاع ضغط الدم ، [٢٣] أظهر ارتفاعًا في حامض اليوريك المصلي متبوعًا بزيادة في BP عن طريق آلية مستقلة في نماذج الفئران. وارتبط انخفاض حامض اليوريك المصل مع انخفاض في BP من خلال تنظيم نظام أكسيد الكاردين والأنجيوتنسين [٢٤].

الهدف من الدراسة :-

دراسة العلاقة بين مستويات حامض اليوريك و معدلات ضغط الدم وحامض اليوريك ومعدل سكر الدم بين مجاميع مصابة بمرض ضغط والمقارنة مع غير المصابين بين شريحة من الافراد لمركز محافظة ميسان وقضاء المجر ومحافظة بغداد وقضاء الرميثة في محافظة المثنى .

المواد وطرائق العمل :-

أجريت الدراسة الحالية للفترة من كانون الاول -٢٠١٧ ولغاية آذار ٢٠١٨ وقد تم جمع ٢٠٠ عينة من مستشفى الصدر العام في ميسان ،مستشفى المجر الكبير /ميسان ومستشفى الجملة العصبية ، مستشفى ابن النفيس/بغداد ومستشفى الرميثة العام/ المثنى وبواقع ٨٠ عينة من الإناث ٨٠ عينة من الذكور من المصابين بمرض ضغط الدم وقد تراوحت اعمارهم بين ٦٥ -٢٥ سنة آما مجموعة السيطرة فقد تم جمعها من المراجعين لتلك المستشفيات من الاصحاء الخالين من الامراض بواقع ٢٠ عينة من الاناث و٢٠ من الذكور وقد تم إخضاع جميع العينات لقياس ضغط الدم والفحص المختبري لقياس سكر الدم وحامض اليوريك مع اخذ بيانات العمر، حيث تم جمع العينات وتصميم الدراسة وفق الجدول رقم (١) .

جدول رقم (١) يبين تصميم الدراسة

الجنس	مجموعة السيطرة	مجاميع المرضى المصابين بضغط الدم				المجموع
		ميسان/المركز	قضاء المجر	بغداد	قضاء الرميثة	
الذكور	٢٠	٢٠	٢٠	٢٠	٢٠	١٠٠
الإناث	٢٠	٢٠	٢٠	٢٠	٢٠	١٠٠
المجموع الكلي	٤٠	٤٠	٤٠	٤٠	٤٠	٢٠٠

المواد واجهزة العمل :

١. عدة فحص اليوريك اسيد uric acid

٢. عدة فحص الدهون lipid profile

٣.عدة فحص السكر مع Glucose kit

٤.جهاز ضغط الدم الزئبقي

٥. spectrophotometer جهاز المطياف الضوئي، centrifuge ، balance، water bath

٦. شريط قياس ،سرنجات ، كحول طبي ، قطن ، test tube ، gel tube.

القياسات والفحوص:

تم قياس سكر الدم العشوائي RBS بالطريقة الضوئية بجهاز السبكتروفوتوميتر عند طول موجي قدره ٥٠٥نانوميتر بعد إجراء الترسيب لعينات الدم للحصول على السيرم لغرض الفحص وفق مبدأ الأكسدة الإنزيمية بوجود انزيم Oxidased [٢٥]

قياس ضغط الدم تم بوضع الجلوس حيث تم القياس بعد ١٠ دقائق من جلوس الشخص على مقعد مستند بالظهر إلى الخلف مع مراعاة أن يكون الذراع المراد القياس عليه بمستوى القلب .

طريقة قياس اليوريك اسيد uric acid

تم سحب الدم الوريدي للعينات وتحضير السيرم بعد الفصل عن طريق جهاز السنترفيوج

بعدها تم أخذ ١ مل من كاشف (uric acid) ... وضع في أنوب نضيف غير مستعمل

بعدها أضيف ٢٥ مايكروليتر .. من سيروم المريض وتم مزجه مع الكاشف... و وضعه في water both لمدة ٥ دقائق وتمت القراءة بواسطة جهاز المطياف الضوئي الطول الموجي ٥٢٠ نانو ميتر بعد تصفير الجهاز وقراءة محلول standard.

الإحصاء

تم التعبير عن النتائج بالمعدلات للقيم مع الانحراف المعياري (SD) ، وتحليل التباين بواسطة ANOVA تم تحديد معيار الأهمية الإحصائية عند P <٠,٠٥. تم حساب العلاقة بين المتغيرات باستخدام اختبارات ارتباط بيرسون وسبيرمان أجريت جميع الحسابات باستخدام البرنامج الإحصائي القياسي (SPSS الإصدار ١٩ ، شركة ، شيكاغو ، الولايات المتحدة الأمريكية).

النتائج :-

أولا:-مجموعه السيطرة

١-الإناث :-

بينت نتائج الدراسة الحالية أن معدل الضغط الانقباضي والانبساطي كانت (٧,٢±٠,٦٦) (٦١ ± ١٢,٥) على التوالي أما معدلات سكر الدم العشوائي و Uric acidكانت (١١٠,٩± ١٩,٧٥) (١,٧٤ ± ٢,٨) وحسب الجدول رقم (٢)

لم تبين النتائج وجود علاقه بين كلا من الضغط الانقباضي والانبساطي وسكر الدم مع حامض اليوريك عند أحتماليه P>٠,٠٥

أظهرت نتائج الدراسة الحالية وجود علاقة عكسية بين معدلات العمر لتلك المجموعة مع قيم حامض اليوريك حيث ($p < ٠,٠٠١$, r=-٠,٤٣).

٢-الذكور :-

بينت نتائج الدراسة الحالية بأن معدل الضغط الانبساطي والانقباضي كانت (٠,٩ ± ٧,٧) (١,٢ ± ١٢,٢) على التوالي أما معدلات سكر الدم و Uric acidكانت (١٣,٥ ± ١١٣,٠) (٣,٩ ± ٣,٩) حسب الجدول رقم (٢) لم تظهر الدراسة الحالية وجود علاقه بين كلاً من ضغط الانقباضي والانبساطي وسكر الدم مع حامض اليوريك عند مستوى احتماليه P>٠,٠٥

أظهرت نتائج الدراسة الحالية وجود علاقة عكسية بين معدلات العمر لتلك المجموعة مع قيم حامض اليوريك حيث (r=-٠,٢٣ , P>٠,٠٥)

ثانياً :- المرضى المصابين بضغط الدم

أولاً-مركز محافظه ميسان

١.الإناث

بينت نتائج الدراسة الحالية أن معدل ضغط الانقباضي والانبساطي كانت (١٢,٩± ١,٦) (٧,٨ ± ١,٠) على التوالي أما معدلات سكر الدم و Uric acidكانت (١٣٧,١ ± ٦٤,٤)

(٣,٩ ± ١,٥) على التوالي كما موضح في الجدل رقم (٢)

بينت نتائج الدراسة الحالية وجود علاقه بين ضغط الدم الانبساطي ومعدل حامض حامض اليوريك حيث بلغت قيمه الارتباط r=٠,٢٧عند P<٠,٠٥ أي أظهرت العلاقة وجود ارتباط معنوي بين الضغط الانبساطي واليورك لدى الإناث المرضى في محافظه ميسان الشكل رقم (١) يوضح العلاقة كما بينت النتائج وجود علاقه معنوية بين معدل الضغط الانقباضي وحامض اليورك حيث r=٠,٣٢ عند مستوى احتماليه P>٠,٠٥

الشكل رقم (٢) يوضح العلاقة

فيما لم تظهر النتائج وجود علاقه مع Uric acidوسكر الدم لدى مجموعه الإناث حيث P>٠,٠٥

أظهرت نتائج الدراسة الحالية وجود علاقة عكسية بين معدلات العمر لتلك المجموعة مع قيم حامض اليوريك حيث (r=-٠,٣٦ , P<٠,٠٥)

٢-الذكور (مركز ميسان)

أظهرت نتائج الدراسة الحالية بأن معدلات الضغط الانقباضي والانبساطي كانت (١٣,٨ ± ٢,١) (٠,٧ ± ٨,٧)على التوالي في حين كانت معدلات سكر الدم, Uric acid لدى..المجموعة(١٣٨,٧ ± ٤٠,٥)

(٣,٠ ± ٢,٣) على التوالي كما موضح في الجدول رقم (٢)

أظهرت تلك المجموعة وجود علاقه معنوية بين ضغط الدم الانبساطي وحامض اليوريك حيث r=٠,٤٥٥ عند مستوى احتماليه P=٠,٠١ في حين كانت العلاقة بين ضغط الانقباضي وحامض اليوريك لدى تلك المجموعة ارتباط غير معنوية عند p>٠,٠٥ حيث أن r=٠,١٣كما لم يظهر سكر الدم علاقه مع Uric acidفي أفراد تلك المجموعة عند مستوى أحتماليه P>٠,٠٥

أظهرت نتائج الدراسة الحالية وجود علاقة عكسية بين معدلات العمر لتلك المجموعة مع قيم حامض اليوريك حيث (r=-٠,٨٤ , P=٠,٠٠١)

ثانيا ـ قضاء المجر الكبير

١ـ٠أإناث :ـ

أظهرت نتائج الدراسة الحالية إن معدلات ضغط الدم الانقباضي و الانبساطي كانت (٢,٤ ± ١٦,٢) (١,٤ ± ٩,٤) على التوالي في حين كانت معدل سكر الدم العشوائي ومعدل حامض اليوريك لدى تلك المجموعة كان (١٠٦ ± ٢٣٤,٦) (٢,٥ ± ٤,٤١)على التوالي كما موضح في في الجدول رقم (٢)

لم تظهر النتائج أي علاقه معنوية بين الضغط الانقباضي والانبساطي مع حامض اليوريك أو السكر وحامض اليوريك أو السكري وحمض اليوريك لدى أفراد تلك المجموعة عند معدل احتمال P>٠,٠٥

أظهرت نتائج الدراسة الحالية وجود علاقة عكسية بين معدلات العمر لتلك المجموعة مع قيم حامض اليوريك حيث (r=-٠,٣١ , P<٠,٠٥)

٢ـالذكور قضاء المجر الكبير

أظهرت نتائج الدراسة الحالية معدلات ضغط انقباضي وانبساطي كانت(١٤,٨±١,٢) ، ٨,٧±٢,٥ على التوالي في حين كانت معدلات سكر الدم العشوائي وحامض اليوريك لدى تلك المجموعة هي ٨٥,٤±١٤٠ ، ٥,٩±٢,١ كما في جدول رقم ـ٢ـ

لم تظهر النتائج أي علاقة معنوية بين الضغط الانقباضي والانبساطي مع حامض اليوريك أو السكري وحامض اليوريك لدى أفراد تلك المجموعة عند معدل احتمالية P>٠,٠٥

لم تظهر نتائج الدراسة الحالية وجود علاقة بين معدلات العمر لتلك المجموعة مع قيم حامض اليوريك حيث (P>٠,٠٥)

ثالثا:بغداد

١ـالإناث

أظهرت نتائج الدراسة الحالية معدلات ضغط انقباضي وانبساطي كانت ١٣,١±١,٣٣ ، ٧,٨±١,٠ على التوالي في حين كانت معدلات سكر الدم العشوائي وحامض اليوريك لدى تلك المجموعة هي ١٤٦,٨±١٩,٢ ، ٤,١±٢,٤ كما موضح في جدول رقم-٢ـ

أظهرت نتائج الدراسة الحالية لتلك المجموعة علاقة معنوية بين ضغط الدم الانبساطي مع حامض اليوريك حيث كانت r= ٠,٦٠ حسب المخطط رقم (٣) عند مستوى P=٠,٠٠١في حين لم يبدي أيا من الضغط الانقباضي وسكر الدم علاقة مع حامض اليوريك عند مستوى احتمالية P>٠,٠٥

أظهرت نتائج الدراسة الحالية وجود علاقة عكسية بين معدلات العمر لتلك المجموعة مع قيم حامض اليوريك حيث (r=-٠,٣٠ , P<٠,٠٥)

٢-الذكور بغداد

أظهرت نتائج الدراسة الحالية معدلات ضغط انقباضي وانبساطي كانت ١٣,٥±١,٧ ، ٨,١±١,٢ على التوالي في حين كان معدل سكر الدم العشوائي و حامض اليوريك هو ١٨٦,٥±٤٧,٨ ، ٤,٢±١,٢ على التوالي كما موضح في جدول رقم(٢)

لم تظهر نتائج الدراسة الحالية لتلك المجموعة أي علاقة معنوية بين سكر الدم العشوائي وحامض اليوريك عند مستوى احتمالية P>٠,٠٥ في حين ابدي الضغط الانبساطي علاقة ارتباط r=٠,٤٢١ مع حامض اليوريك عند مستوى احتمالية P<٠,٠٥ وحسب المخطط رقم (٤) أظهرت نتائج الدراسة الحالية وجود علاقة عكسية بين معدلات العمر لتلك المجموعة مع قيم حامض اليوريك حيث (r=-٠,٤٥ , P=٠,٠٠١)

رابعا الرميثة

١-الإناث

أظهرت نتائج الدراسة الحالية معدلات الضغط الانقباضي والانبساطي كانت ١٣,٤±٢,٢ ، ٨,٣±١,٥ على التوالي في حين كان معدل سكر الدم وحامض اليوريك ١٩٣±٤٥,٢ ، ٤,٩±٢,٧ كما موضح في جدول رقم (٢)

أظهرت نتائج الدراسة الحالية لتلك المجموعة علاقة معنوية ربطت بين كلا من الضغط الانقباضي و حامض اليوريك حيث r=٠,٧٣ عند P=٠,٠٠١ الشكل رقم (٥) يوضح العلاقة في حين كانت العلاقة بين الضغط الانبساطي مع حامض اليوريك هي r=٠,٥٢ عند مستوى احتمالية P=٠,٠٠١ الشكل رقم (٦) يوضح العلاقة في حين لم يبدي سكر الدم علاقة مع حامض اليوريك عند مستوى احتمالية P>٠,٠٥

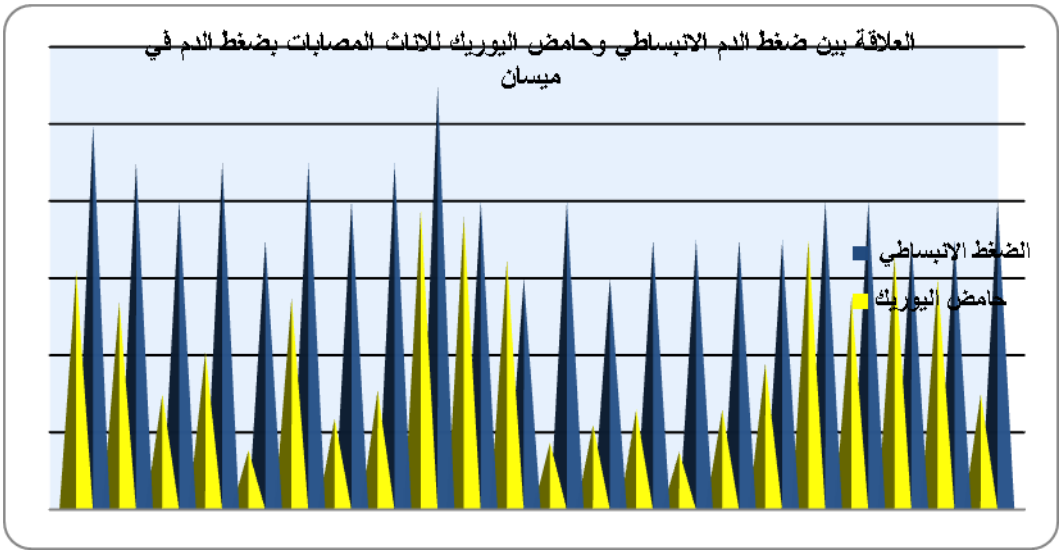
أظهرت نتائج الدراسة الحالية وجود علاقة عكسية بين معدلات العمر لتلك المجموعة مع قيم حامض اليوريك حيث (r=-٠,٢٧ , P<٠,٠٥)

٢-الذكور الرميثة أظهرت نتائج الدراسة الحالية معدلات ضغط انقباضي وانبساطي كانت على التوالي ١٣,٧±١,١ ، ٨,٦±٠,٥٣ أما معدلات سكر الدم وحامض اليوريك فكانت ١١٢,٨±٤١,٤ ، ٤,٨±٠,٨١ على التوالي كما موضح في الجدول رقم(٢)

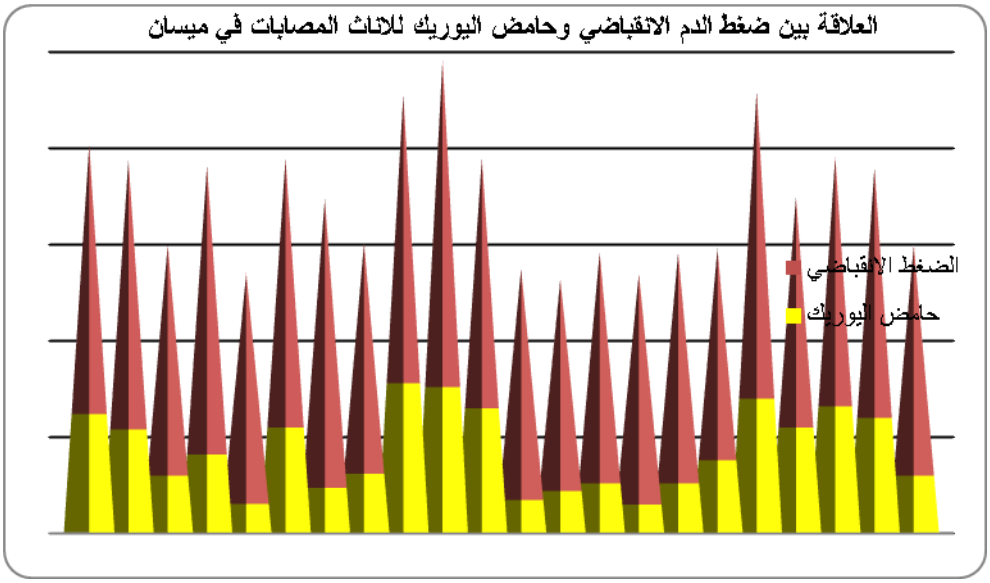
لم تظهر النتائج لتلك المجموعة أي علاقة معنوية بين كلا من الضغط الانقباضي والانبساطي وسكر الدم مع حامض اليوريك عند مستوى احتمالية P>٠,٠٥ أظهرت نتائج الدراسة الحالية وجود علاقة عكسية بين معدلات العمر لتلك المجموعة مع قيم حامض اليوريك حيث (r=-٠,٧٥ , P=٠,٠٠١)

جدول رقم (٢) يوضح المعدلات مع ±SD لكلا من العمر، الضغط الانقباضي ، الضغط الانبساطي، سكر الدم العشوائي، حامض اليوريك U.A لكلاً من الذكور والإناث في مجاميع السيطره والمرضى

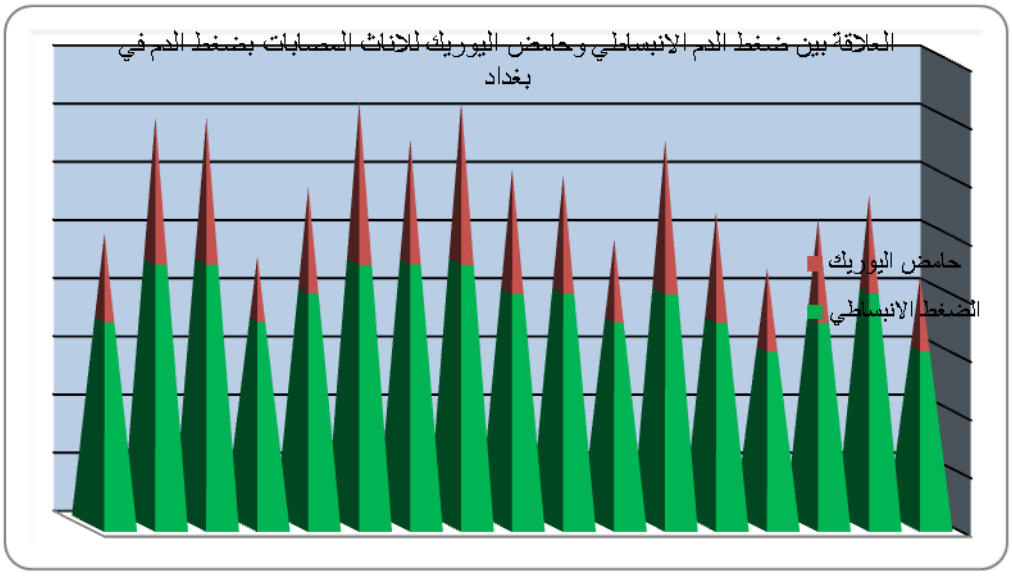
المجموعة	المكان	الجنس	العمر	ضغط الانقباضي mmHg	ضغط الانبساطي mmHg	معدل السكر mg/dl	معدل U.Amg/dl
المرضى	ميسان المركز	ألإناث	٤٤,٤ ± ١٣,٠	١٢,٩ ± ١,٦	٧,٨ ± ١,٠	١٣٧,١ ± ٦٤,٤	٣,٩ ± ١,٥
		الذكور	٥٠ ± ٩,٠	١٣,٨ ± ٢,١	٨,٧ ± ٠,٧	١٣٨,٧ ± ٤٠,٥٤	٣,٠ ± ٢,٣
	قضاء المجر الكبير	الإناث	٥٢,٤ ± ٧,٨	١٦,٢ ± ٢,٤	٩,٤ ± ١,٤٣	٢٣٤,٦ ± ١٠٦	٤,٤١ ± ٢,٥
		الذكور	٥٠,٣ ± ١٠,٩	١٤,٨ ± ١,٢	٨,٧ ± ٢,٥٧	١٤٠ ± ٨٥,٤	٥,٩ ± ٢,١٥
	بغداد	الإناث	٤١,١ ± ١٢,٢	١٣,١ ± ١,٣٣	٧,٨ ± ١,٠	١٤٦,٨ ± ٤٩,٢	٤,١ ± ٢,٤
		الذكور	٤٧,٢ ± ١٢,٨	١٣,٥ ± ١,٧	٨,١ ± ١,٢	٨٦,٥ ± ٤٧,٨	٤,٢ ± ١,٢
	قضاء الرميثه	الإناث	٤٦,٨ ± ١٣,٩	١٣,٤ ± ٢,٢	٨,٣ ± ١,٥	١٩٣ ± ٤٥,٢	٤,٩ ± ٢,٧
		الذكور	٤٢,٦ ± ١٣,٤	١٣,٧ ± ١,١	٨,٦ ± ٠,٥٣	١١٢,٨ ± ٤١,٤	٤,٨ ± ٠,٨١
الأصحاء	الكونترول	الإناث	٤٣,٢ ± ١١	١٢,٥ ± ١,٦	٧,٢ ± ٠,٦	١١٠,٩ ± ١٩,٧	٢,٨ ± ١,٧
		الذكور	٤٠,١ ± ١١,٧	١٢,٢ ± ١,٢	٧,٧ ± ٠,٩	١١٣,٠ ± ١٣,٥	٣,٩ ± ٢٩
المعدلات الطبيعية				١٢±٠,٢	٨±٠,٢	٨٠-١١٠±٨	٢,٤-٦♀ ٣,٤-٧,٠♂



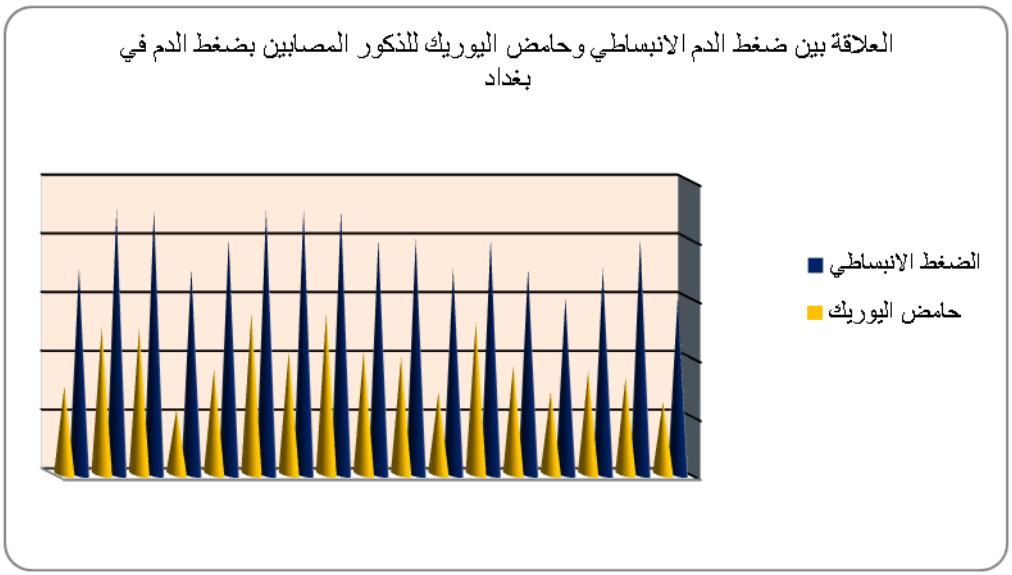
شكل رقم (١) العلاقة بين ضغط الدم الانبساطي وحامض اليوريك للإناث المصابات بضغط الدم في ميسان



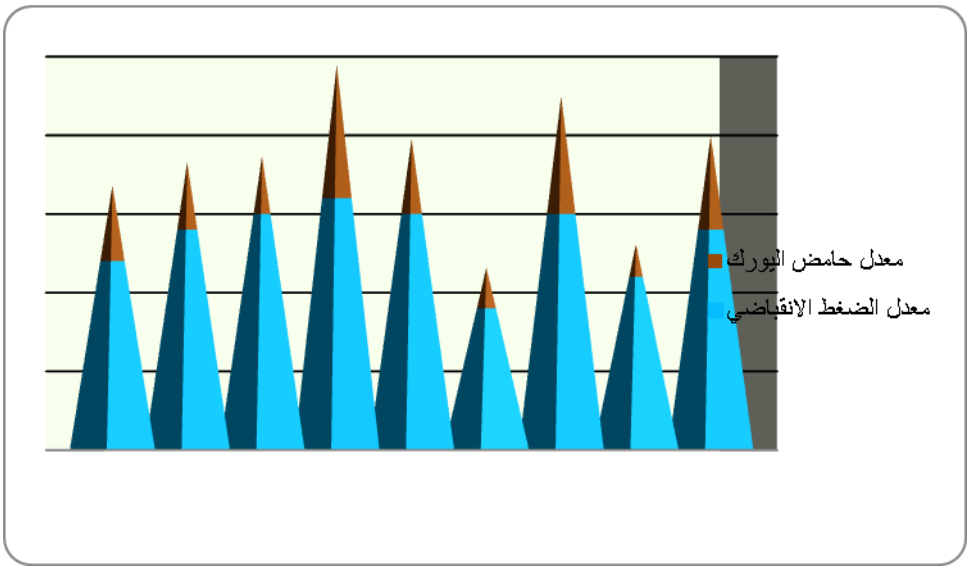
شكل رقم (٢) العلاقة بين ضغط الدم الانقباضي وحامض اليوريك للإناث المصابات بضغط الدم في ميسان



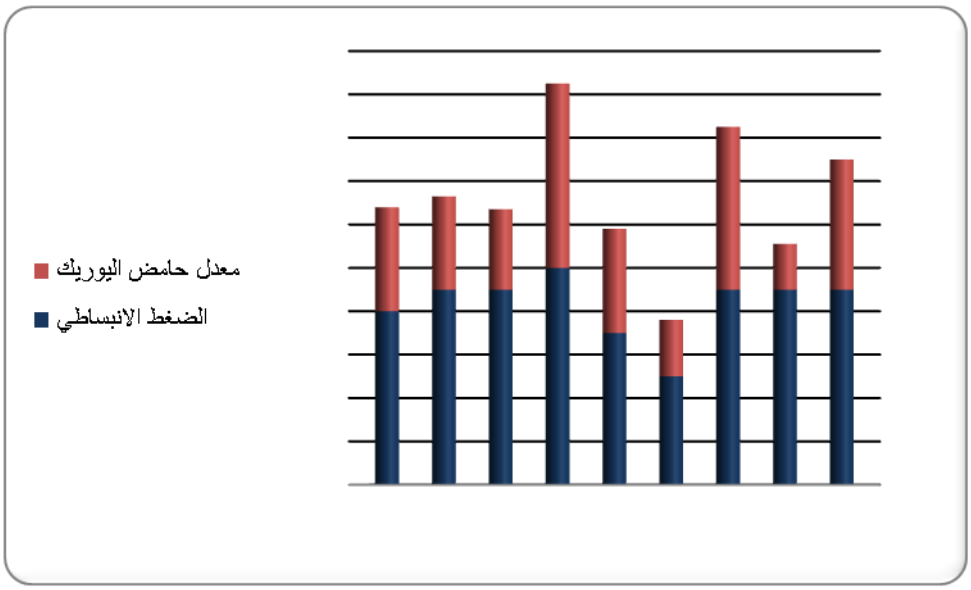
شكل رقم (٣) العلاقة بين ضغط الدم الانبساطي وحامض اليوريك للإناث المصابات بضغط الدم في بغداد



شكل رقم (٤) العلاقة بين ضغط الدم الانبساطي وحامض اليوريك للذكور المصابين بضغط الدم في بغداد



شكل رقم (٥) العلاقة بين ضغط الدم الانقباضي وحامض اليوريك للإناث المصابات بضغط الدم في الرميثة



شكل رقم (٦) العلاقة بين ضغط الدم الانبساطي وحامض اليوريك للإناث المصابات بضغط الدم في الرميثة

المناقشة

من نتائج الدراسة الحالية التي أظهرت وجود علاقة عكسية بين معدلات العمر مع قيم حامض اليوريك UA مع اغلب المجاميع ولكلا الجنسين أي إن معدل UA يقل بتقدم العمر وهذا جاء متوافقا مع دراسات أخرى التي تشير إلى أن قوة العلاقة بين UA المصل هي الأكثر هيمنة في الفئات العمرية الأصغر وينخفض خلال الشيخوخة هذه النتائج تمكننا من تحديد أهمية السن في العلاقة بين UA المصل و العمر[٢٥,٢٧]. وقد حددت تلك الدراسات الزيادة بشكل خاص في النساء الأصغر من ٦٠ عاما والتي معها زيادة حمض يوريك الدم ولم تحدد تلك الدراسات الاسباب المؤدية لتلك العلاقة العكسية بين العمر وUA وفسرت دراسة انتشار فرط حمض يوريك الدم في كبار السن بسبب ارتفاع معدل تناول الأدوية الخافضة للضغط أو المدررة [٢٠].

من نتائج الدراسة الحالية أظهرت وجود علاقة طردية بين معدلات UA ومعدل ضغط الدم الانبساطي لدى اغلب مجاميع الإناث بالمقارنة مع الذكور وهذا جاء متوافقا مع دراسات أخرى [٢٨,٢٩,٣٠] حيث اكدت تلك الدراسات تلك العلاقة بين ضغط الدم ومعدل UA فقد كشفت الدراسات التي تستخدم النماذج الحيوانية ومزارع الخلايا عن آليات يمكن أن تسبب زيادة UA ارتفاع ضغط الدم. باختصار ، تم تفسير الية ارتفاع ضغط الدم بتلك الدراسة عن طريق تضيق الأوعية الكلوية والناتج عن انخفاض في مستويات أكسيد النيتريك من البطانة الكلوية، ومع تفعيل نظام الرينين أنجيوتنسين يؤدي الى ارتفاع ضغط الدم [٣١]. كما ان مرض الاوعية الشعرية الكلوية وبشكل مستقل عن UA مع مرور الوقت يؤدي إلى تطور ارتفاع ضغط الدم [٣١]

من النتائج للدراسة الحالية اظهرت ارتباط ضغط الدم وبالتحديد الانبساطي مع مستوى UA لدى مجاميع الإناث اكثر من الذكور وهذا جاء متوافقا مع دراسة اخرى [٣٢] التي فسرت النتائج بأنه قد يكون هناك اختلاف وراثي كامن بين الجنسين ولكن نتائج هذه الدراسة تثبت وجود ارتباط أقوى بين UA وارتفاع ضغط الدم لدى النساء أكثر من الرجال ويمكن أن يحدث بسبب الاختلاف في مدة التعرض لمستويات UA مرتفعة [٣٢].

ولتفسير العلاقة بين UA الدم وضغط الدم فانه من حيث إفراز حمض اليوريك ، ما يقرب من ثلثي وثلث يفترض أن يحدث في الكلى والجهاز الهضمي ، على التوالي. في الكلى ، يؤدي إعادة امتصاص الناقل بواسطة (urate ١) الموجود في الأنابيب الكلوية القريبة إلى لعب الدور الأكبر [٣٣]. ومع ذلك ، فقد تم الكشف عن ناقلات حمض اليوريك الأخرى مثل (GLUT٩ / URATv١، ABCG٢، NPT١، NPT٤، OAT١، OAT٣). علاوة على ذلك ، فقد ظهر مؤخراً أن ABCG٢ ، وهو ناقل حمض اليوريك الموجود في الجهاز الهضمي ، يشارك في إفراز حمض اليوريك من خارج الكبد [٣٤].

وعند استخدام مثبطات URAT١ مثل benzbromarone و probenecid ، فعالة لعلاج فرط حمض اليوريك خارج الخلية نوع فرط حمض يوريك الدم. وتلك الأدوية تمثل حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (على سبيل المثال ، اللوسارتان) ومضاد بروتين الأدوية المضادة للدهون في الدم تثبط أيضا URAT١ وتسهل إفراز حمض اليوريك في الكلية. في المقابل ، مدرات البول مثل ثيازيدي وفوروسيميد ترفع مستويات حمض اليوريك في المصل[٣٤].

وهناك عوامل مختلفة تشارك في عمليات إنتاج حمض اليوريك والإفراز بما أن الأدوية لها تأثير هائل ، فإن هذه العوامل تعقّد عملية تحديد أسباب تقلب مستويات حمض اليوريك في المصل. من أجل تحديد ما إذا كان سبب فرط حمض يوريك الدم هو الإفراط في الإنتاج أو نقص التركيز ، يتم استخدام حمض اليوريك أو تصفية الكرياتينين لتشخيص المرض الأساسي[٣٤].

وجاءت أهمية الكشف عن معدلات UA وضغط الدم والسكري او معدلات سكر الدم تأتي نتيجة الدراسات التي اكدت الارتباط بينه وبين المتلازمة الايضية والتي فيها سكر الدم والضغط UA وارتفاع الدهون من اهم عوامل الخطر في المتلازمة والتي بدورها تقود الى امراض القلب والشرايين [٣٥,٣٦,٣٧].

حمض اليوريك هو مستقلب زانثين ويلعب دورا كمضاد للأكسدة. خلال نقص تروية الأنسجة ، يمكن أن يحفز أكسيد الزانثين إلى حمض اليوريك ، وحمض اليوريك ظهر كزيادة تعويضية [٣٨-٤٣] أثبتت الدراسات الحديثة أن حمض اليوريك مرتبط بأمراض القلب والأوعية الدموية. تم العثور على المرضى الذين يعانون من الازمات القلبية MI مع ارتفاع مستويات UA وعلى الأرجح أولئك يكونون عرضة للموت اكثر من أولئك الذين لديهم مستويات منخفضة من SU [٤٤,٤٥]لذلك ، قد يكون ارتفاع مستويات حمض اليوريك عامل خطر لأحداث القلب والأوعية الدموية الضائرة الرئيسية (major adverse cardiovascular events MACE) ومعدل الوفيات حتى في المرضى الأصغر سنا (<٣٥ سنة) مع MI [٤٦,٤٧,٤٨]

من المعروف أن مانع مستقبلات الأنجيوتنسين وعقاقير الستاتين مفيد للمرضى الذين يعانون من متلازمة الأيض. تم تحديد متلازمة التمثيل الغذائي كعامل خطر متعددة (ارتفاع ضغط الدم ، والسمنة الحشوية ، و dyslipidemia ، و dysglycemia) لمرض القلب والأوعية الدموية واقترح بعض التعليقات أن فرط حمض يوريك الدم (مع أو بدون ترسب urate) يمكن اعتباره أحد مكونات التمثيل الغذائي [٤٩,٥٠,٥١].

من النتائج للدراسة الحالية لم تظهر وجود ارتباط ايجابي بين UA وسكر الدم وهذا جاء متوافق مع دراسة كشفت عدم وجود علاقة بين UA ومرض السكري [٥٢].

في حين ذكرت بعض الدراسات أن هناك علاقة إيجابية بين ارتفاع مستويات حمض اليوريك في الدم ومرض السكري [٥٣,٥٤,٥٥] ، أيضا ، ذكرت بعض الدراسات أن حمض اليوريك في الدم يرتبط عكسيا مع داء السكري [٥٦,٥٧]. السبب الدقيق لماذا وجدت الدراسات السابقة وجود علاقة إيجابية بين حمض اليوريك ومرض السكري غير واضح. كانت معظم هذه الدراسات محدودة بأحجام صغيرة من العينات ، بما في ذلك الرجال أو النساء وليس كلاهما ، وليس لديهم بيانات عن العوامل المربكة ، أو كانت من مجموعات سكانية مختارة مثل العمال الصناعيين مقابل العينات السكانية العامة.

الاستنتاجات:-

١. أظهرت نتائج الدراسة الحالية وجود علاقة عكسية بين معدلات العمر لأغلب المجاميع مع قيم حامض اليوريك اي ان الارتفاع لحامض اليوريك يشمل الفئات العمرية دون الخمسين من العمر.

٢. بينت نتائج الدراسة الحالية وجود علاقه بين ضغط الدم الانبساطي ومعدل حامض اليوريك لدى الإناث والذكور في مركز محافظة ميسان والاناث والذكور في بغداد والاناث في قضاء الرميثة .

٣. بينت نتائج الدراسة الحالية وجود علاقه بين ضغط الدم الانقباضي ومعدل حامض اليوريك لدى الإناث في مركز محافظة ميسان والاناث في قضاء الرميثة .

٤. لم تظهر نتائج الدراسة الحالية أي علاقة معنوية بين سكر الدم العشوائي وحامض اليوريك لدى كل المجاميع في الدراسة.

التوصيات:-

١. توصي الدراسة الحالية ضرورة زيادة البحوث حول العلاقة بين ضغط الدم وحامض اليوريك والسكري وحامض اليوريك.

٢. من خلال النتائج التي بينت العلاقة بين الضغط الانبساطي وحامض اليوريك وبالتحديد لدى الإناث ضرورة جعل تحليل حامض اليوريك احد المؤشرات أو العلامات التنبؤية بأمراض الضغط والقلب في المستقبل وخصوصا إن العلاقة عكسية مع العمر أي أن التحليل يجب أن يشمل الأعمار دون الخمسين او الفئات العمرية المتوسطة من العمر ويتم علاجه للوقاية من ارتفاع ضغط الدم بعمر مبكران كان السبب هو ارتفاع ضغط الدم.

المصادر:

١. Guideline Revision Committee, JSNM . ed ٢. Tokyo: Medical Review; ٢٠١٠. Guideline for the Management of Hyperuricemia and Gout.

٢. Gavin AR, Struthers AD. Hyperuricemia and adverse outcomes in cardiovascular disease: potential for therapeutic intervention. Am J Cardiovasc Drugs. ٢٠١٤;٣:٣٠٩–٣١٤.

٣. Johnson RJ, Segal MS, Sautin Y, et al. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr. ٢٠١٧;٨٦:٨٩٩–٩٠٦.

٤. Ross EA, Perloff JK, Danovitch GM, Child JS, Canobbio MM. Renal function and urate metabolism in late survivors with cyanotic congenital heart disease. Circulation. ١٩٨٦;٧٣:٣٩٦–٤٠٠.

٥. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. Nature. ٢٠١٦;٤١٧:٤٤٧–٤٥٢.

٦. Ichida K, Matsuo H, Takada T, et al. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. Nat Commun. ٢٠١٢;٣:٧٦ ٤

٧. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Santeusanio F, Porcellati C, Brunetti P. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. Hypertension. ٢٠١٧;٣٦:١٠٧٢–١٠٧٨.

٨. De Leeuw PW, Thijs L, Birkenhager WH, et al. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur trial. J Am Soc Nephrol. ٢٠١٦;١٣:٢٢١٣–٢٢٢٢.

٩. Sugihara S, Hisatome I, Kuwabara M, et al. Depletion of uric acid due to SLC٢٢A١٢ (URAT١) loss-of-function mutation causes endothelial dysfunction in hypouricemia. Circ J.٢٠١٥;٧٩:١١٢٥–١١٣٢.

١٠. Kuwabara M, Niwa K, Nishi Y, et al. Relationship between serum uric acid levels and hypertension among Japanese individuals not treated for hyperuricemia and hypertension.Hypertens Res. ٢٠١٤;٣٧:٧٨٥–٧٨٩.

١١. "Uric acid | Chemical Compound", Britannica, Retrieved ١٧-١١-٢٠١٦.

١٢. Everything You Need To Know About Hyperuricemia: Treatment & Prevention Tips", Gout Diet, Retrieved ١٧-١١-٢٠١٦.

١٣. Uric Acid and the Uric Acid Blood Test", Health Line, Retrieved ١٧-١١-٢٠١٦.

١٤. Sam Z SunEmail, Brent D Flickinger, Patricia S Williamson-Hughes and Mark W Empie, "Lack of association between dietary fructose and hyperuricemia risk in adults" ،BioMed Central, Retrieved ١٧-١١-٢٠١٦.

١٥. Davide Grassi, Livia Ferri, Giovambattista Desideri and others, "Chronic Hyperuricemia, Uric Acid Deposit and Cardiovascular Risk" ،US National Library of Medicine, Retrieved ١٧-١١-٢٠١٦.

١٦. Tomiyama H, Higashi Y, Takase B, et al. Relationships among hyperuricemia, metabolic syndrome, and endothelial function. Am J hypertens. ٢٠١١;٢٤:٧٧٠–٧٧٤.

١٧. Cirillo P, Sato W, Reungjui S, Heinig M, Gersch M, Sautin Y, et al. Uric acid, the metabolic syndrome, and renal disease. J Am Soc Nephrol ٢٠٠٦;١٧:S١٦٥-٨.

١٨. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. Hypertension.٢٠٠٣;٤٢:٢٤٧–٥٢.

١٩. Coresh J, Wei GL, McQuillan G, Brancati FL, Levey AS, Jones C, et al. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (١٩٨٨–١٩٩٤) Arch Intern Med.٢٠٠١;١٦١:١٢٠٧–١٦.

٢٠. Kansui Y, Ohtsubo T, Goto K, Sakata S, Ichishima K, Fukuhara M, et al. Association of serum uric acid with blood pressure in Japanese men. Cross-sectional study in work-site group.Circ J. ٢٠١١;٧٥:٢٨٢٧–٣٢.

٢١. Longo-Mbenza B, Luila EL, Mbete P, Vita EK. Is hyperuricemia a risk factor of stroke and coronary heart disease among Africans? Int J Cardiol. ١٩٩٩;٧١:١٧–٢٢.

٢٢. Kuwabara M, Niwa K, Nishi Y, Mizuno A, Asano T, Masuda K, et al. Relationship between serum uric acid levels and hypertension among Japanese individuals not treated for hyperuricemia and hypertension. Hypertens Res. ٢٠١٤;٣٧:٧٨٥–٩.

٢٣. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a crystal-independent mechanism.Hypertension. ٢٠٠١;٣٨:١١٠١–٦.

٢٤. Mazzali M, Kanellis J, Han L, Feng L, Xia YY, Chen Q, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriolopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. Am J Physiol Renal Physiol. ٢٠٠٢;٢٨٢:F٩٩١–٧.

٢٥. Huggett C;and Nixon D. **(١٩٩٧):** Use of glucose oxidase peroxide and odianisine in the determination of blood and urine glucose. Lancet ٢: ٣٦٨-٧٢.

٢٦. Sundstrom J, Sullivan L, D'Agostino RB, Levy D, Kannel WB, Vasan RS. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence.Hypertension. ٢٠٠٥;٤٥:٢٨–٣٣.

٢٧. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Care Res (Hoboken) ٢٠١١;٦٣:١٠٢–١٠.

٢٨. Johnson RJ, Sanchez-Lozada LG, Mazzali M, Feig DI, Kanbay M, Sautin YY. What are the key arguments against uric acid as a true risk factor for hypertension? Hypertension.٢٠١٣;٦١:٩٤٨–٥١.

٢٩. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. N Engl J Med.٢٠٠٨;٣٥٩:١٨١١–٢١.

٣٠. Forman JP, Choi H, Curhan GC. Uric acid and insulin sensitivity and risk of incident hypertension. Arch Intern Med ٢٠٠٩;١٦٩:١٥٥-٦٢.

٣١. Johnson RJ, Sanchez-Lozada LG, Mazzali M, Feig DI, Kanbay M, Sautin YY. What are the key arguments against uric acid as a true risk factor for hypertension? Hypertension.٢٠١٣;٦١:٩٤٨–٥١.

٣٢. Samimi A, Ramesh S, Turin TC, MacRae JM, Sarna MA, Reimer RA, et al. Serum uric acid level, blood pressure, and vascular angiotensin II responsiveness in healthy men and women. Physiol Rep. ٢٠١٤;٢.

٣٣. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. Nature. ٢٠٠٢;٤١٧:٤٤٧–٤٥٢.

٣٤. Ichida K, Matsuo H, Takada T, et al. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. Nat Commun. ٢٠١٢;٣:٧٦٤.

٣٥. Braga F, Pasqualetti S, Ferraro S, Panteghini M. Hyperuricemia as risk factor for coronary heart disease incidence and mortality in the general population: a systematic review and meta-analysis. Clin Chem Lab Med. ٢٠١٦;٥٤:٧–١٥.

٣٦. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Care Res (Hoboken)٢٠١٠;٦٢:١٧٠–١٨٠.

٣٧. Gavin AR, Struthers AD. Hyperuricemia and adverse outcomes in cardiovascular disease: potential for therapeutic intervention. Am J Cardiovasc Drugs. ٢٠٠٣;٣:٣٠٩–٣١٤.

٣٨. Oh J, Won HY, Kang SM. Uric acid and cardiovascular risk. N Engl J Med.٢٠٠٩;٣٦٠:٥٣٩–٥٤٠. author reply ٥٤٠-٥٤١.

٣٩. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? Hypertension. ٢٠٠٣;٤١:١١٨٣–١١٩٠.

٤٠. George J, Carr E, Davies J, Belch JJ, Struthers A. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. Circulation. ٢٠٠٦;١١٤:٢٥٠٨–٢٥١٦.

٤١. Doehner W, Anker SD. Xanthine oxidase inhibition for chronic heart failure: is allopurinol the next therapeutic advance in heart failure. Heart. ٢٠٠٥;٩١:٧٠٧–٧٠٩.

٤٢. Souza-Junior T, Lorenço-Lima L, Ganini D, Vardaris C, Polotow T, Barros M. Delayed uric Acid accumulation in plasma provides additional anti-oxidant protection against iron-triggered oxidative stress after a wingate test. Biol Sport. ٢٠١٤;٣١:٢٧١–٢٧٦.

٤٣. Nihei H, Kanemitsu H, Tamura A, Oka H, Sano K. Cerebral uric acid, xanthine, and hypoxanthine after ischemia: the effect of allopurinol. Neurosurgery. ١٩٨٩;٢٥:٦١٣–٦١٧.

٤٤. von LTG, Girerd N, Atar D, Agewall S, Lamiral Z, Kanbay M, et al. Serum uric acid is associated with mortality and heart failure hospitalizations in patients with complicated myocardial infarction: findings from the High-Risk Myocardial Infarction Database Initiative.Eur J Heart Fail. ٢٠١٥;١٧:١١٤٤–١١٥١.

٤٥. Levantesi G, Marfisi RM, Franzosi MG, Maggioni AP, Nicolosi GL, Schweiger C, et al. Uric acid: a cardiovascular risk factor in patients with recent myocardial infarction. Int J Cardiol. ٢٠١٣;١٦٧:٢٦٢–٢٦٩.

٤٦. Baumann S, Huseynov A, Koepp J, Jabbour C, Behnes M, Becher T, et al. Comparison of Serum Uric Acid, Bilirubin, and C-Reactive Protein as Prognostic Biomarkers of In-Hospital MACE Between Women and Men With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction.Angiology. ٢٠١٦;٦٧:٢٧٢–٢٨٠.

٤٧. Holme I, Aastveit AH, Hammar N, Jungner I, Walldius G. Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in ٤١٧,٧٣٤ men and women in the Apolipoprotein MOrtality RISk study (AMORIS) J Intern Med. ٢٠٠٩;٢٦٦:٥٥٨–٥٧٠.

٤٨. Tatli E, Aktoz M, Buyuklu M, Altun A. The relationship between coronary artery disease and uric acid levels in young patients with acute myocardial infarction. Cardiol J. ٢٠٠٨;١٥:٢١–٢٥.

٤٩. Elisaf M, Tsimichodimos V, Bairaktari E, Siamopoulos KC. Effect of micronized fenofibrate and losartan combination on uric acid metabolism in hypertensive patients with hyperuricemia. J Cardiovasc Pharmacol. ١٩٩٩;٣٤:٦٠–٦٣.

٥٠. Desager JP, Hulhoven R, Harvengt C. Uricosuric effect of fenofibrate in healthy volunteers. J Clin Pharmacol. ١٩٨٠;٢٠:٥٦٠–٥٦٤.

٥١. Grassi D, Ferri L, Desideri G, Di Giosia P, Cheli P, Del Pinto R, et al. Chronic hyperuricemia, uric acid deposit and cardiovascular risk. Curr Pharm Des. ٢٠١٣;١٩:٢٤٣٢–٢٤٣٨.

٥٢. Y. Taniguchi, T. Hayashi, K. Tsumura, G. Endo, S. Fujii, and K. Okada, “Serum uric acid and the risk for hypertension and type ٢ diabetes in Japanese men: the Osaka health survey,” Journal of Hypertension, vol. ١٩, no. ٧, pp. ١٢٠٩–١٢١٥, ٢٠١٥.

٥٣. A. Dehghan, M. Van Hoek, E. J. G. Sijbrands, A. Hofman, and J. C. M. Witteman, “High serum uric acid as a novel risk factor for type ٢ diabetes,” Diabetes Care, vol. ٣١, no. ٢, pp. ٣٦١–٣٦٢, ٢٠٠٨.

٥٤. C. K. Kramer, D. Von Mühlen, S. K. Jassal, and E. Barrett-Connor, “Serum uric acid levels improve prediction of incident type ٢ diabetes in individuals with impaired fasting glucose. The Rancho Bernardo Study,” Diabetes Care, vol. ٣٢, no. ٧, pp. ١٢٧٢–١٢٧٣, ٢٠٠٩.

٥٥. S. Kodama, K. Saito, Y. Yachi et al., “Association between serum uric acid and development of type ٢ diabetes,” Diabetes Care, vol. ٣٢, no. ٩, pp. ١٧٣٧–١٧٤٢, ٢٠٠٩.

٥٦. E. Oda, R. Kawai, V. Sukumaran, and K. Watanabe, “Uric acid is positively associated with metabolic syndrome but negatively associated with diabetes in Japanese men,” Internal Medicine, vol. ٤٨, no. ٢٠, pp. ١٧٨٥–١٧٩١, ٢٠٠٩.

٥٧. H. Nan, Y. Dong, W. Gao, J. Tuomilehto, and Q. Qiao, “Diabetes associated with a low serum uric acid level in a general Chinese population,” Diabetes Research and Clinical Practice, vol. ٧٦, no. ١, pp. ٦٨–٧٤, ٢٠٠٧.