



T.C.
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**Aşkar Komplikasyonu Olmayan Tip 2 Diabetes Mellitus
Tanılı Hastalarda Serum Ürik Asit Düzeyinin Galectin-3 ve
Küçük Yoğun LDL (sdLDL) ile İlişkisi**

Dr. Funda YILDIRIM

Uzmanlık Tezi

ANKARA

2018



T.C.
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**Aşkar Komplikasyonu Olmayan Tip 2 Diabetes Mellitus
Tanılı Hastalarda Serum Ürik Asit Düzeyinin Galectin-3 ve
Küçük Yoğun LDL (sdLDL) ile İlişkisi**

Dr. Funda YILDIRIM

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı

Prof. Dr. İhsan ERGÜN

ANKARA

2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin hazırlanma sürecinde benden yardım ve bilgilerini esirgemeyen, eğitim sürecim boyunca bana karşı her zaman hoşgörölü yaklaşan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. İhsan ERGÜN' e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince, her türlü sıkıntıda yanımda olduğunu hissettiğim, kendisinden eğitim alabildiğim için onur duyduğum, hekimlik mesleğine ve hayata yaklaşımıyla her zaman örnek aldığım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Gürbüz ERDOĞAN' a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgilerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Halil DEĞERTEKİN'e, Prof. Dr. Fikri İÇLİ'ye, Prof. Dr. Ahmet ÇORAKÇI'ya, Prof. Dr. Nurşen DÜZGÜN'e ve aramızdan ayrılmış ancak uzmalığımnda çok emeği olan Prof. Dr. Meltem AYLI' ya ve Doç. Dr. Irmak SAYIN ALAN'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım, her koşulda bana bir abla gibi destek olan, her zaman kendisini örnek aldığım Doç. Dr. Ceyla KONCA DEĞERTEKİN' e teşekkür ederim.

Çalışmanın hasta seçimi aşamasında yardımcı olan Uzm. Dr. Esat Kıvanç KAYA'ya teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca gösterdikleri anlayış, sabır ve desteklerinden dolayı anneme, babama ve hayatımın her anında olduğu gibi tez yazım sürecinde de benden yardımlarını esirgemeyen ablam Uzm. Dr. Neslihan YILDIRIM AKDOĞAN'a çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLOLAR ve ŞEKİLLER	iii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. DİABETES MELLİTUS.....	4
2.1.1. Diabetes Mellitus' un tanım, sınıflandırma ve epidemiyolojisi	4
2.1.2. Tip 2 Diabetes Mellitus Patogenezi	5
2.1.3. Tip 2 Diabetes Mellitus'un Kronik Komplikasyonları.....	6
2.2. ÜRİK ASİT	7
2.3. GALECTİN 3.....	13
2.4. SMALL DENSE LDL (KÜÇÜK YOĞUN LDL).....	17
3. BİREYLER ve YÖNTEM	19
3.1.Çalışma Merkezi	19
3.2.Çalışmaya Dahil Edilme Kriteri.....	19
3.3. Çalışma dışı bırakılma kriterleri.....	22
3.4. Biyokimyasal Değerlendirme.....	23
3.5. Yöntem.....	24
3.6 Etik.....	24
3.7. İstatistiksel Analiz.....	24
4. BULGULAR.....	25
4.1.Ürik Asit Düzeyi Yüksek ve Normal olan Tip 2 Diyabetik grupların karşılaştırılması	25
4.2. Tüm Tip 2 Diabetes Mellitus tanılı olan Hastaların Değerlendirilmesi	26
4.3. Serum Ürik asit Düzeyinin Diğer Biyokimyasal Parametreler ile ilişkisi.....	27
4.4. Galectin-3 ile biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.....	28
5.TARTIŞMA	30
6.ÖZET	35
7.SUMMARY	37
8.KAYNAKLAR	39

TABLolar ve ŞEKİLLER

Tablo 1. Ürik asit düzeyi yüksek ve normal olan diyabetik grupların demografik bulgularının birbiri ile karşılaştırılması	25
Tablo 2. Ürik asit düzeyi yüksek ve normal olan bireylerde galectin-3 düzeylerinin karşılaştırılması.	28
Şekil 1. de pürin metabolizması ve ürik asit sentezi kısaca Şematize edilmiştir.	9
Şekil 2. Journal of American Society of Nephrology dergisinden uyarlandı	16



KISALTMALAR DİZİNİ

DM: Diabetes Mellitus

LDL: Low Density Lipoprotein (düşük yoğunluklu lipoprotein)

SdLDL: Small Dense LDL (küçük yoğun LDL)

ADA: American Diabetes Association (Amerika diyabet topluluğu)

MODY: Maturity onset Diabetes of young

IL: İnterlökin

TNF- α : Tümör nekroz faktör- α

NO: Nitrik oksit

VEGF: vasküler endotelyal growth faktör

CRP: C reaktif protein

AGE: advanced glycation end products (ileri glikasyon ürünleri)

TGF-B: transforming growth faktör

SGLT-2: Sodyum glukoz taşıyıcı gen-2

NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat

ATP: Adenozin trifosfat

DNA: Deoksiribonükleik asit

RNA: Ribonükleik asit

O₂⁻ : Süperoksit radikali

PRPPS: Fosforibozil pirofosfat sentetaz

HGPRT: Hipoksantin guanin fosforibozil transferaz

AMP: Adenozin mono fosfat

Mg/dl: Miligram/desilitre

FMF: ailevi akdeniz ateşi

GLUT: Glukoz taşıyıcı protein

ÜRAT: Ürik asit taşıyıcı protein

Kda: Kilodalton

CAMP: Siklik adenozin mono fosfat

Pro-BNP: Brain natriüretik peptid

HDL: High density lipoprotein (yüksek yoğunluklu lipoprotein)
IDL: Intermediate density lipoprotein (orta yoğunluklu lipoprotein)
VLDL: Very low density lipoprotein (çok düşük yoğunluklu lipoprotein)
Kg/m² : Kilogram / metrekare
HbA1c: Glikozile hemoglobin
HOMA-IR: Homeostatic model assessment - insulin rezistansı
BUN: Blood ure nitrogen (kan üre nitrojeni)
GFR: Glomerüler filtrasyon hızı
EKG: Elektrokardiyografi
PAH: Periferik arter hastalığı
SVO: Serebrovasküler olay
ML: Mililitre
°C : Derece Celsius
TİA: Trans iskemik atak
G6PDH: Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz
CMIA: Kemilüminesan mikropartikül immünolojik test
TG: Trigliserid
HPLC: Yüksek performanslı likid kromatografi
APG: Açlık plazma glukozu
HB: Hemoglobin
PLT: Platelet
VKİ: Vücut kitle indeksi
HCT: Hematoksit yüzdesi
WBC: Beyaz küre sayısı

1. GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM), insülin salgısı, insülin etkisi veya her ikisinin de kusurlarından kaynaklanan kronik hiperglisemi ile karakterize ve karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasını etkileyen hastalık grubudur. DM kronik böbrek yetmezliği, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gibi önemli komplikasyonlara neden olarak tüm dünyada yüksek mortalite ve morbiditeye yol açar.

Uzun yıllardır DM, insülin sentezinde bozukluk ile ortaya çıkan Tip1 DM ve insülinin dokularda etkisine direnç olması ile ortaya çıkan Tip 2 DM ve gebelikte ortaya çıkan DM olarak sınıflandırılmıştır. Son yıllarda bu sınıflamaya diğer nedenlerle ortaya çıkan DM çeşitleri de eklenmiştir.

Ürik asit, pürin katabolizmasının son ürünüdür. Pürin bazları adenin ve guanin nükleotidleridir. Ksantin oksidoredüktaz enzimi pürin bazlarının hipoksantin ve ksantine dönüşümünü, en son da ürik asite dönüşümünü sağlar. Ürik asit hücre dışı ortamda antioksidan gibi görünse de vasküler düz kas hücreleri ve adipositler başta olmak üzere birçok hücrenin içine girdikten sonra prooksidan gibi davranmaktadır. Ksantin oksidaz aktivitesi ile serum ürik asit sentezlenirken, süperoksit radikali oluşmaktadır. Öte yandan ürik asit süperoksit dismutaz enzimini indükler. Süperoksit dismutaz enzimi ise serbest oksijen radikallerinin daha az toksik olan oksijen ve hidrojen peroksite dönüşümünü sağlayan bir antioksidan enzimdir. Sağlıklı bireylerde serbest radikaller ve antioksidanlar bir denge halindedir. DM'de ise bu denge serbest radikaller lehine bozulmuştur. Ortaya çıkan oksidatif stres hali, insülin direnci ve tip 2 DM patogenezinde rol oynamaktadır. Reaktif oksijen radikalleri ve serbest radikallerin oluşum hızı ile antioksidan savunma kapasitesi arasında dengesizlik olması sonucunda DM'nin komplikasyonları oluşmaktadır.

Galectin-3 karbonhidrat bağlayıcı proteinlerin lektin ailesinden bir üyesidir. Fibroblast, endotel hücreleri, makrofaj ve aktive T lenfositler tarafından sentezlendiği bilinmektedir. Galectin-3 inflamasyon ve fibrozis gibi patolojik olaylarda rol alır. Son yıllarda yapılan birçok çalışmada galectin-3'ün kalp yetmezliği hastalarında prognozu belirlemede kullanılabileceği kanıtlanmıştır. Tip 2 DM tanısı olan bireylerde de inflamasyon ve endotel disfonksiyonunun belirteci olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Kalp yetmezliği olan hastalarda yapılan bir çalışmada galectin-3 düzeyi yüksek olan hastalarda daha yüksek serum ürik asit ve kreatinin düzeyi olduğu saptanmıştır [1].

Hiperlipidemi aterosklerozun en önemli sebeplerinden biridir. Küçük yoğun düşük yoğunluklu lipoprotein (small dense low density lipoprotein [sdLDL]) aterojenik özelliği yüksek olan bir LDL alt tipidir. Yapı olarak diğer LDL türlerine göre daha küçük olduğundan endotelial geçişi daha kolay olduğu için daha aterojenik olduğu düşünülmektedir. Ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Literatüre bakıldığında galectin-3 ile dislipidemi arasındaki ilişkiyi araştıran birkaç çalışma olduğu görülmüştür. Ancak bu çalışmalarda sdLDL ile galectin-3 arasında bir ilişki bulunamamış ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmuştur [2]. Öte yandan aterosklerotik vasküler hastalıklarda daha yüksek galectin-3 düzeyi görülmektedir. Aterosklerozun bilinen en önemli sebebi hiperkolesterolemi olduğundan çalışmamızda galectin-3 ile sdLDL düzeyleri arasındaki ilişkinin ortaya koyulması amaçlanmaktadır.

Ürik asit antioksidan özellikte bilinmesine rağmen, sentezi sırasında artan oksijen radikalleri nedeniyle prooksidan olarak da rol oynadığı bilinmektedir. Bu çalışmada tip 2 DM tanılı hastalarda serum ürik asit düzeyi ile, son yıllarda myokard iskemisi ve kalp yetmezliği olan hastalarda yapılan çalışmalar sonucu prooksidan olduğu ve fibrozise yol açtığı bilinen galectin-3 arasındaki ilişkinin ortaya koyulması amaçlanmıştır. Literatürde galectin-3 düzeyinin kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda serum ürik asit düzeyi ile pozitif ilişkisini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur; ancak aşikar kronik komplikasyonları gelişmemiş Tip 2 DM tanılı hastalarda kronik böbrek hastalığı olmaksızın görülen hiperürisemi ile galectin-3 arasındaki ilişkinin gösterildiği bir çalışma yoktur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

2.1.1. Diabetes Mellitus' un tanım, sınıflandırma ve epidemiyolojisi

DM, insülin salgısı, insülin etkisi veya her ikisinin de kusurlarından kaynaklanan kronik hiperglisemi ile karakterize ve karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasını etkileyen hastalık grubudur [3]. Uluslararası Diyabet Federasyonunun son tahminlerine göre dünyada yetişkinlerin %8,3'ünde DM olduğu (382 milyon) ve bu rakamın 25 yıl içinde 592 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir [4].

Amerikan Diyabet Topluluğu'nun (ADA) öne sürdüğü diyabet kalsifikasyonuna göre;

1. Tip 1 Diyabet (otoimmün β hücre hasarına bağlı)
2. Tip 2 Diyabet (insülin rezistansı zemininde sıklıkla ilerleyici insülin sekresyon azalması)
3. Gestasyonel Diyabet
4. Diğer nedenlere bağlı spesifik Diyabet tipleri (neonatal diyabet, gençlerde görülen erişkin tipi diyabet (Maturity onset Diabetes of young, MODY), ekzokrin pankreas hastalıklarına bağlı diyabet, ilaç veya kimyasal ilişkili diyabet) [5].

2.1.2. Tip 2 Diabetes Mellitus Patogenezi

Tip 2 DM üç patofizyolojik anormallik ile karakterizedir; insülin sekresyonunda bozulma, periferik insülin direnci ve aşırı hepatik glukoz üretimi. Başlangıçta insülin sekresyonu insülin direncine cevap olarak hafif artar. Hiperinsülinizmin glukoneogenezi baskılamakta yetersizliği sonucu karaciğerde insülin direnci meydana gelir [6]. İnflamasyon ve inflamatuvar sitokinler insülin direnci ve tip 2 DM gelişiminde önemli patojenik faktörler olarak rol oynamaktadır [7]. Birçok çalışmada metabolik sendrom, obezite ve tip 2 dm gibi insülin direncinin bulunduğu durumlarda oksidatif stresin rolü olduğu görülmüştür. Oksidatif stres serbest radikaller ve antioksidan kapasite arasındaki dengenin serbest radikaller lehine bozulmasıdır [8]. Artan serbest radikaller pro-inflamatuvar (İnterlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ve anti-inflamatuvar sitokinler (IL-10) üzerinden metabolik değişikliklere yol açmaktadır [9]. Hipergliseminin endotel disfonksiyonuna oksidatif hasar yaparak yol açtığı bilinmektedir. Endotel hücrelerinde heksozamin yolağının aktivasyonu sonucu nitrik oksit sentaz aktivitesi azalmakta, böylece nitrik oksitin (NO) antiaterojenik etkilerinden faydalanılamamaktadır. Glukotoksisite ile birlikte artan ileri glukoz metabolizması ürünleri (AGE,advanced glycation end products) ve sorbitol de bu endotel hasarına katkıda bulunmakta ve ateroskleroza yol açmaktadır [10]. Bu durum DM hastalarında mikrovasküler (diyabetik nöropati, diyabetik retinopati, diyabetik nefropati), makrovasküler (aterosklerotik kalp ve damar hastalıkları, serebrovasküler olaylar) diyabetik ayak, yara iyileşmesinde bozulma, kemik mineralizasyon defekti, tedaviye dirençli enfeksiyonlar gibi birçok komplikasyona yol açar [11].

Son yıllarda yapılan birçok çalışma bağırsak mikrobiyomunun obezite ve DM ile ilişkisini ortaya koymuştur [12]. Tip 2 diyabetik çevresel faktörleri arasında bağırsak

mikrobiyotasının bozulması (disbiyozis) da insülin direnci ve endotel disfonksiyonu yaparak bulunmaktadır [13].

2.1.3. Tip 2 Diabetes Mellitus'un Kronik Komplikasyonları

1. Kardiyovasküler hastalıklar: DM hastalarında mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. diyabetle birlikte görülen kardiyovasküler hastalıklar arasında anjina, myokard infarktüsü, periferik arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği vardır. DM ile birlikte hipertansiyon ve hiperlipidemi varlığı da bu hastalıkların görülme sıklığını artırır [4].
2. Diyabetik nefropati: Kronik böbrek hastalığının önde gelen nedenlerinden biri diyabettir. Hiperglisemiye bağlı afferent arteriolde direncin azalması ile glomerüler hiperperfüzyon ve hiperfiltrasyon olur. Glomerüler ultrafiltratta artan glukoz, sodyum-glukoz taşıyıcı gen-2'yi (SGLT-2) uyararak sodyum ve glukozun proksimal tübülden absorpsiyonunu uyarır. Glukoz emiliminin artması hücre içi glukoz kullanımını artırarak, polyol yolağının aktive olmasına ve fruktoz sentezlenmesine yol açar. Fruktoz metabolizması da intrasellüler ürik asitin artmasına neden olur. Artan ürik asit NADPH oksidaz (nikotinamid adenin dinükleotid fosfat) enzimini uyararak, oksidatif stres, mitokondriyal hasar, ATP (adenozin trifosfat) azalması, endotel hasarı, renin anjiotensin aldosteron sisteminin aktivasyonu ve artan fibroblast nedeniyle interstisyel fibrozise yol açar [14]. Glomerüler hiperfiltrasyon, glomerüler kapiller basınçta artış, fibrozis nedeniyle glomerül yapısında bozulma (ekstrasellüler matrikste artış, bazal membran kalınlaşması, mezengial genişleme, fibrozis) olur [6].
3. Diyabetik nöropati: polinöropati, mononöropati ve/veya otonom nöropati olarak ortaya çıkar. Diyabetin süresi ve glisemik kontrol ile ilişkilidir [6]. Büyük sinir

lifi hasarı parestezi, duyuşal kayıp ve kas gücü azalmasına, küçük sinir lifi hasarı ise ağrı, anestezi, ayak ülseri ve otonomik semptomlarla ilişkilidir [15]. Diyabetik nöropatinin en sık şekli distal simetrik polinöropatidir. En sık distal duyuşal kayıp şeklinde görülür. Genellikle yanma ağrısı, elektrik çarpması ve allodini şeklinde ifade edilir. Ağrı karakteristik olarak geceleri hissedilir [16].

4. Diyabetik retinopati: genel olarak iki tip diyabetik retinopati vardır. Mikroanevrizmalar, leke şeklinde küçük intraretinal kanamalar, yumuşak eksuda ile karakterize nonproliferatif retinopati ve neovaskülarizasyon ve fundus/retina kanamaları ile seyreden proliferatif retinopati görülebilmektedir [17]. Hiperglisemi ile birlikte retina endotel hasarı ve vasküler permeabilite artışı sonrası maküler ödem görülebilir. Retinal iskemi ve hipoksiye bağılı olarak da vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) uyarılarak neovaskülarizasyona sebep olur. Bu durum tekrarlayan retinal hemorajilerle birlikte ileri dönemde körlüğe yol açabilmektedir [18].

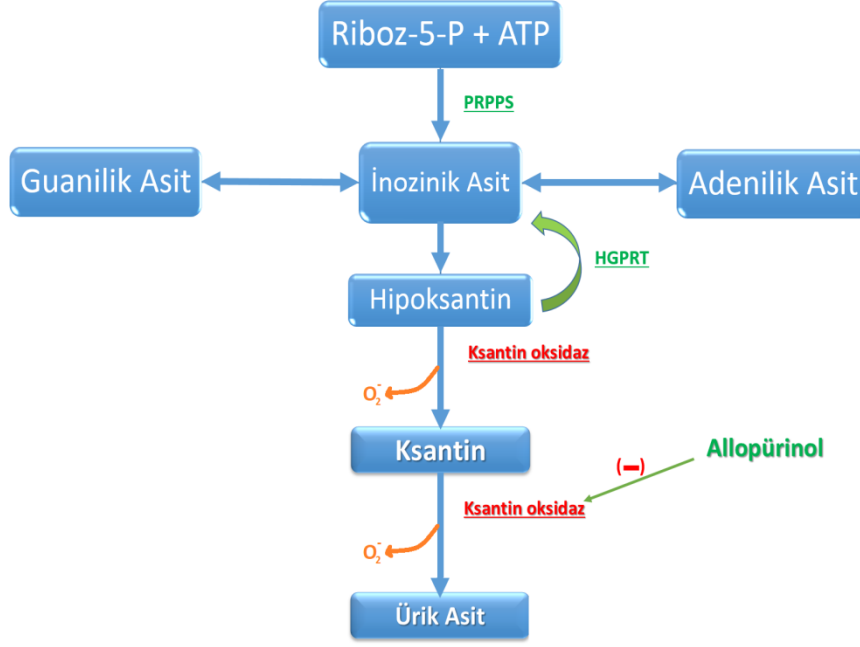
2.2. ÜRİK ASİT

Ürik asit pürin katabolizmasının son yıkım ürünüdür. Adenin ve guanin bazları pürin nükleotidlerdir. Pürin nükleotidleri DNA (deoksiribonükleik asit) ve RNA (ribonükleik asit) yapısında bulunurlar [19]. Pürin nükleotidleri heksoz monofosfat yolu ile önce riboz-5 fosfata dönüşür. Riboz 5 fosfat da hipoksantine dönüştürülür. Ksantin oksidaz enzimi ile hipoksantinden ksantin oluşumu ve ksantinden de ürik asit sentezi gerçekleşir. Bu son iki basamakta birer adet süperoksit radikali açığa çıkar [19]. (şekil 1 de şematize edilmiştir.)

Hiperüriseminin eşik değeri 6.8 mg/dl olarak tanımlanır. Kadınlarda östrojenin ürikozürük etkisinden dolayı erkeklere göre hafif düşük seyretmektedir. Kadınlarda serum ürik asit 2.6 - 6 mg/dl arasındaki değerler normal kabul edilmektedir. Erkeklerde ise 3.5 – 7.2 mg/dl normal serum ürik asit düzeyidir [20].

Ksantin oksidoredüktaz pürin bazlarının hipoksantin ve ksantine, en son da ürik aside dönüşmesini sağlayan enzimdir. Bu enzim normal fizyolojik koşullar altında ksantin dehidrogenaz iken, hipoksi ve oksidatif stresin arttığı durumlarda oksidatif formuna (ksantin oksidaz) dönüşümü artar. Hem ürik asitin hem de reaktif oksijen radikallerinin üretimi ksantin oksidaz tarafından artar. Ürik asidin kendisi de reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu uyarak, nitrik oksit (NO) üretimini inhibe edip trombosit agregasyonunu indükler. Bu mekanizmalarla ürik asit proinflamatuvar aktivitede bulunup kendisi de endotel hasarına katkıda bulunur [21]. Ürik asit IL-1 β , IL-6, TNF- α ve CRP (c reaktif protein) artışına da yol açarak inflamatuvar sürece yol açtığı bilinmektedir [22].

Pürin Metabolizması



Şekil 1. de pürin metabolizması ve ürik asit sentezi kısaca şematize edilmiştir.

Pürin nükleotidleri heksoz monofosfat yolu ile önce riboz-5 fosfata dönüşür. Riboz 5 fosfat da hipoksantine dönüştürülür. Ksantin oksidaz enzimi ile hipoksantinden ksantin oluşumu ve ksantinden de ürik asit sentezi gerçekleşir. Bu son iki basamakta birer adet süperoksit radikali açığa çıkar.

Ürik asit bir antioksidan gibi davranma kapasitesine sahip olduğundan plazma ürik asit konsantrasyonunun oksidatif strese bir yanıt olarak arttığı düşünülmüştür. Ürik asit hücre dışı ortamda antioksidan gibi görünse de vasküler düz kas hücreleri ve

adipositler başta olmak üzere birçok hücre içine girdikten sonra oksidan gibi davranmaktadır [23]. Uzun yıllardır birçok klinik ve epidemiyolojik çalışmalar sonucu serum ürik asit düzeylerinin obezite, insülin direnci, tip 2 DM, hipertansiyon, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir [24]. 2013 yılında Jia ve arkadaşlarının yaptığı bir kohort meta-analizinde serum ürik asit düzeyi ile bozulmuş açlık glukozu ve tip 2 DM arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir [25]. Bazı çalışmalarda bu ilişkinin kadınlarda erkeklere göre daha belirgin olduğu tespit edilmiştir [26].

Biyolojik olarak ürik asitin hayvan çalışmalarında insülin direncinin oluşmasında rol oynadığı kanıtlanmıştır. İnsülin direncinin bir sonucu olarak görülen hiperinsülinemi de hem renal ürik asit sekresyonunu azaltarak, hem de ürik asit üretimi için substrat artırarak ürik asit artışına katkıda bulunur. 2009 yılında yapılan büyük çapta bir meta-analizde serum ürik asit düzeyinin her 1 mg/dl (miligram/desilitre) artışının, tip2 DM riskinde %17 lik bir artışa yol açtığı kanıtlanmıştır [27]. Bazı çalışmalarda ürik asitin AMP (adenozin mono fosfat) aktive protein kinazı bloke ettiği ve glukoneogenezi uyardığı, adipositlerde oksidatif strese yol açarak adiponektin sentezini azaltmak yoluyla da insülin direnci ve tip 2 DM patogenezinde yer aldığı kanıtlanmıştır. Ayrıca ürik asitin pankreas adacık hücrelerinde oksidatif stres oluşturduğu ve beta hücreler üzerinde sitotoksik bir etki oluşturduğu düşünülmektedir [28].

Serum ürik asit mitokondride oksidatif stresin indüksiyonu yoluyla hepatik lipogeneze yol açar ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının patogenezinde rol oynar. Bu durum hepatositlerde yağ sentezi ve yağ birikimine, özellikle santral olmak üzere obeziteye ve beraberinde insülin direncine yol açar [29].

Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucu hiperüriseminin hipertansiyon için bağımsız bir risk faktörü olduğu düşünülmüştür. Aslında yüksek ürik asit seviyeleri hipertansiyonla birlikte görülse de genelde hipertansiyondan önce hiperürisemi olduğu görülmüştür [30]. Tüm bu bulgular ürik asitin ateroskleroz ve metabolik sendromun patogenezinde rol oynadığını kanıtlamaktadır [22]. 2011 yılında 1026 tip 2 DM tanısı olan hastada yapılan bir çalışmada serum ürik asit düzeyleri karotis aterosklerozu ve metabolik sendrom ile ilişkili tespit edilmiştir [22].

Deneysel hiperürisemi sırasında böbrekte interstisyel inflamasyon ve tübüler hasar gözlenmiştir [19]. Artan trombosit adezyonu, vasküler düz kas hücrelerinde anjiyotensin 1 reseptörlerinde up-regülasyon, renin anjiyotensin ve siklooksijenaz 2 sistemlerinin aktivasyonu, glomerüler hipertrofi, glomerüler afferent arteriolde skleroz ve glomerüler otoregülasyonun bozulması, urat nefropatisinin temel mekanizmalarıdır [31].

Serum ürik asit düzeyine yaş, vücut kitle indeksi, sigara ve alkol kullanımı gibi faktörler katkıda bulursa da genetik faktörlerin de ürik asit düzeyine %42 gibi bir oranla katkıda bulunduğu gösterilmiştir [32]. SLC2A9, ABCG2, SLC17A3 serum ürik asit düzeyi ile ilişkisi tespit edilen ilk genlerdir [33]. SLC2A9 glukoz taşıyıcı protein 9'u (GLUT9) kodlar ve GLUT9 ürik asitin yanısıra glukoz ve fruktozun kolaylaştırıcı taşıyıcı proteini olarak görev yapar. Birkaç genom çalışmasında SLC2A9'un genetik varyantlarının serum ürik asit düzeyi ile doğrudan ilişkisi olduğu gösterilmiştir [34].

Gut, hiperürisemiye bağlı olarak oluşan monosodyum urat kristallerinin dokularda birikiminden kaynaklanan sistemik inflamatuvar bir hastalıktır [35]. Ürik asit

kristallerinin oluşması için, serum ürik asitin belli bir düzeyin üstünde olması gerekir; ancak yine de hiperürisemi guttaki temel patolojik bozukluk olmasına rağmen, hiperürisemi olan her hastada gut görülmez. Yapılan çalışmalar gut, tip2 DM, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, böbrek hastalıkları ve obezitenin birbiri ile ilişkisini göstererek hiperüriseminin metabolik sendrom belirtilerinde önemli bir rol oynadığını düşündürmüştür [36].

Ürat, ürik asitin vücutta iyonize haldeki formudur. Serum ürik asit düzeyi diyetle pürin alımı, hücrel turnover ile endojen üretimi ve böbreklerle gastrointestinal sistemden atılım ile dengede tutulur. Yaş ve cinsiyet de serum ürik asit düzeyini etkiler, çocuklarda ürik asit düşükken puberte sonrası yükselmeye başlar. Alkol gut için bir risk faktörüdür, araştırmalar hiperüriseminin, alkolün tüketilen miktarı ve çeşidinden etkilendiğini göstermiştir [20].

Ürik asit atılımının 1/3'ü gastrointestinal yolla olurken 2/3' böbreklerden olmaktadır. Ürik asitin böbrekten atılımı 4 fazda gerçekleşir. Birinci faz bowman kapsülünden geçişi (glomerüler filtrasyon), ardından proksimal tübülde üratların neredeyse tamamı reabsorbe edilir. Üçüncü faz reabsorbe olmuş ürik asitin çok az bir kısmının sekrete edilmesidir. Atılan urat bowman kapsülüne gelen miktarın yaklaşık % 10 udur ve geri kalan kısım vücutta kalır [37]. Ürik asit taşıyıcı protein 1 (ÜRAT1) proksimal tübülden ürik asit emilimini sağlar. Probenesid, sülfipirazon, benzbromaron, losartan gibi bazı ürikozürik ilaçlar, bu taşıyıcı proteinin aktivitesini azaltarak proksimal tübülden ürik asit emilimini azaltırlar [38, 39]. Klinik uygulamada ürik asit düşürücü tedavi olarak ksantin oksidaz inhibitörleri kullanılmaktadır. Allopurinol bu ilaçlar arasında en sık kullanılanıdır. Febuxostat, allopurinolden daha etkin selektif ksantin

oksidaz inhibitörüdür. Ürik asit azaltıcı tedavilerle endotel hasarının ve kardiyovasküler mortalitenin azaldığını gösteren birçok çalışma mevcuttur [40].

Ürik asit antioksidan özellikte bilinmesine rağmen, sentezi sırasında artan oksijen radikalleri nedeniyle prooksidan olarak da rol oynadığı bilinmektedir. Çalışmamızda tip 2 DM tanılı hastalarda serum ürik asit düzeyi ile, son yıllarda myokard iskemisi ve kalp yetmezliği olan hastalarda yapılan çalışmalar sonucu prooksidan olduğu ve fibrozise yol açtığı bilinen galectin-3 arasındaki ilişkinin ortaya koyulması amaçlanmıştır.

2.3. GALECTİN 3

Galectin-3 karbonhidrat bağlayıcı proteinlerin lektin ailesinden bir üyesidir. 25-30 kDa (kilodalton) ağırlığında, N- terminal peptid ve C terminal peptid içerir. N terminal peptid fosforile olarak galectin-3'ün posttranslasyonel modifikasyonunu sağlar [41]. Galectin-3 sitoplazmada, çekirdekte ve ekstrasellüler alanda bulunur. Fibroblast, endotel hücreleri, makrofaj ve aktive T lenfositler tarafından sentezlendiği bilinmektedir [42]. Laminin, fibronektin ve tip 4 kollajene bağlı olarak ekstrasellüler matrikse ve seruma sekrete edilir. Vücutta her organda vardır ancak miktarı değişir [43].

Galectin-3 inflamasyon ve fibrozis gibi patolojik olaylarda rol alır. Kalp, karaciğer ve böbrek fibrozisinde rol oynar [42]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda galectin-3 kardiyovasküler hastalıklar için bir belirteç olabileceği araştırılmış ve kalp yetmezliği olan hastalarda galectin-3 prognostik bir belirteç olarak kullanılabilceği kanıtlanmıştır [44]. Ayrıca kanserli hastalarda ve özellikle metastatik kanseri olan hastalarda dolaşımdaki galectin-3 düzeyinin önemli ölçüde yükseldiği ve prognozda kullanılabilceği bilinmektedir [45]. 2946 hastada yapılan Framingham kalp

çalışmasında galectin-3' ün vücut kitle indeksi, bel çevresi, obezite ve trigliserid düzeyleri ile korele olduğu tespit edilmiştir. Genel popülasyonda ve diyabetik bireylerde inflamasyon, proliferasyon ve aterosklerozla birlikte vasküler yeniden şekillenme ve endotel disfonksiyonunun bir belirteci olabileceği gösterilmiştir [46]. Falcone ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada galectin-3 düzeyinin unstabil anjında stabil anjinaya göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durum galectin-3'ün makrofaj aktivasyonu ile aterosklerotik plak destabilizasyonunda rol oynadığını düşündürmüştür. Yakın zamanda yapılan birçok çalışma galectin-3 ün vasküler kalsifikasyona yol açtığını kanıtlamıştır [42, 47].

Galectin-3 siklin D1'i eksprese ederek siklik adenzin mono fosfat (CAMP) yanıtını güçlendirir ve stabilize eder [43]. Yapılan bir çalışmada umbilikal düz kas hücreleri üzerinde galectin-3'ün okside LDL ile birlikte inflamasyonu indüklediği ve bunu WNT/ β -katenin sinyali üzerinden yaptığı gösterilmiştir. WNT proteinleri tirozin kinazı aktive etmektedir [48]. Düz kas hücrelerinde sinyal aktivasyonu ile anormal proliferasyon sonucu aterosklerozis tetiklenmektedir. Hatta renal ve kardiyak fibrozise yol açan aldosteronun da fibrozis için galectin-3 e ihtiyaç duyduğu bilinmektedir [43]. B-cateninin mide ve kolon kanserlerinde de galectin-3 tarafından regüle edildiği iyi bilinmektedir [49].

2013 yılında 2450 hastada yapılan kesitsel çalışmada galectin-3 yüksek olan bireylerde kronik böbrek hastalığı gelişme riski daha yüksek bulunmuştur. 10 yıllık izlem boyunca galectin-3'ün renal fonksiyonlarda kayıpla güçlü ilişkisi gösterilirken; albüminüri ile galectin-3 arasında bir ilişki saptanmamıştır. Ancak FMF (ailevi akdeniz ateşi) hastalarında yapılan bir çalışmada albüminüri düzeyinin galectin-3 ile anlamlı ilişkisi saptanmıştır. Bu durum FMF hastalarında daha yüksek albüminüri düzeyleri

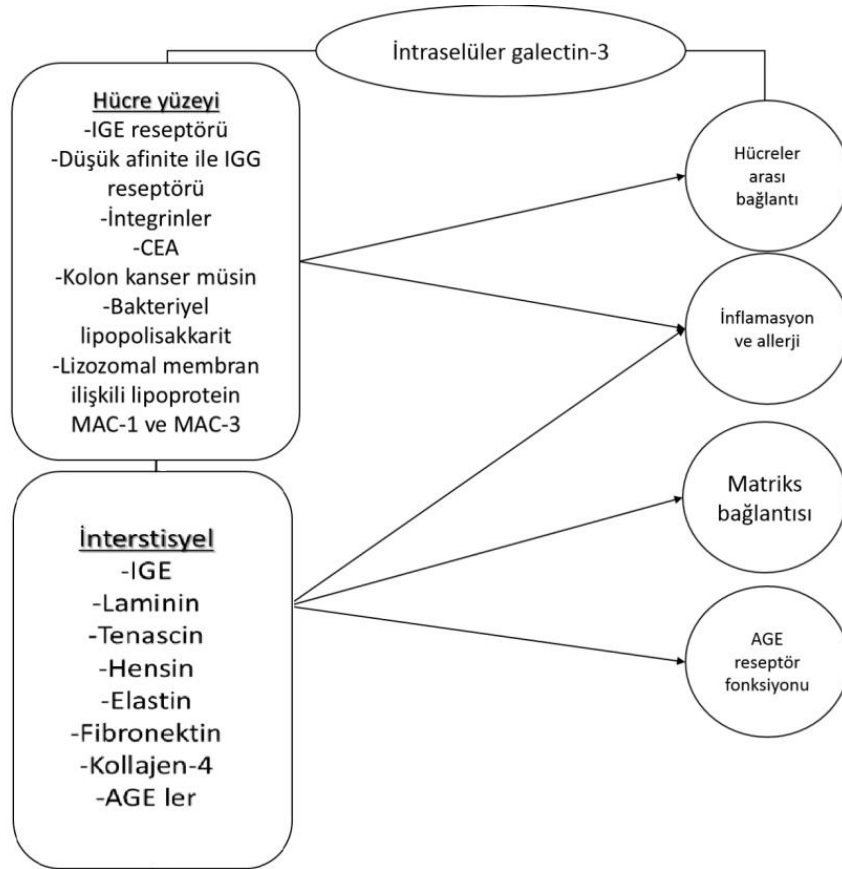
olması ile açıklanabilir [50]. Bu veriler galectin-3'ün kronik böbrek hastalığının klinik başlangıcından uzun yıllar önce hastalık riskini taşıyan bireyleri tanımlayabileceğini ve daha da önemlisi erken fibroziste rol oynadığını göstermiştir [51].

Diyabette hiperglisemi sonucu oluşan ileri glikasyon ürünleri (AGE) diyabetik glomerülopatinin en önemli sebeplerinden biridir. Birkaç AGE bağlayıcı protein tespit edilmiştir ve bunlardan biri de galectin-3'tür [50]. Yapılan fare deneylerinde galectin-3 AGE lerin dokuya yüksek afiniteli bağlanmasını sağlamış ve bu şekilde diyabetin komplikasyonlarının oluşmasına yol açmıştır. Bu etkisi galectin-3'ün AGE ve growth faktörler üzerinden glomerüler hasara katkıda bulunduğunu düşündürmüştür [52]. Yüksek yağlı diyet verilen diyabetik farelerde yapılan bir çalışmada endotel hücrelerinde galectin-3/ AGE reseptör kompleksinde transkripsiyonel artış tespit edilmiştir [50]. Bu durum hiperlipidemi ve diyabetin aterojenik etkisinde galectin-3'ün rolü olduğunu düşündürmüştür.

Ailesel akdeniz ateşi (FMF) hastalarında yapılan bir çalışmada galectin-3 düzeyi proteinüri düzeyi ile korele olduğu gösterildi. Proteinüri olmayan grup ile olan grup arasında belirgin bir galectin-3 farkı olduğu tespit edildi.

Çin' de 272 kalp yetmezliği tanılı hastada yapılan bir çalışmada galectin-3 ile serum kreatinin, pro-BNP (ventrikül natriüretik peptid) ve serum ürik asit arasında pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır [1].

Galectin-3'ün DM komplikasyonları, kalp yetmezliği, adipoz doku, pankreas ve inflamatuvar süreç ile ilişkisi bilinmesine rağmen yapılan birçok çalışma galectin-3 ile glisemik durum arasında bir ilişki olmadığını, açlık plazma glukozu ve hemoglobin A1c ile ilişkisi olmadığını göstermiştir [50].



Şekil 2. Journal of American Society of Nephrology dergisinden uyarlandı

Galectin-3 inflamasyon ve fibrozis gibi patolojik olaylarda rol alır. Tip 2 DM tanısı olan bireylerde de inflamasyon ve endotel disfonksiyonunun belirteci olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Öte yandan aterosklerotik vasküler hastalıklarda daha yüksek galectin-3 düzeyi görülmektedir. Aterosklerozun bilinen en önemli sebebi hiperkolesterolemi olduğundan çalışmamızda galectin-3 ile sdLDL düzeyleri arasındaki ilişkinin ortaya koyulması amaçlanmaktadır.

2.4. SMALL DENSE LDL (KÜÇÜK YOĞUN LDL)

Hiperkolesterolemi aterosklerozun bilinen en önemli sebeplerinden biridir. Dolaşımdaki lipoproteinler boyut, yoğunluk, lipid ve apolipoprotein içeriklerine göre sınıflandırılırlar. Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) aterojenik özelliği en fazla olan lipoproteinken, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) aterojenik değildir [53].

LDL çeşitli laboratuvar yöntemleriyle ölçülebilen, 1006- 1063 g/ml arasında yoğunluğu değişebilen bir lipoproteindir. Bu aralık aynı zamanda orta yoğunlukta lipoprotein (IDL) ve çok düşük yoğunluklu lipoproteini (VLDL) de kapsar. LDL partikülleri büyük (LDL 1), orta (LDL 2), küçük (LDL 3) ve çok küçük (LDL 4) olmak üzere alt gruplara sınıflandırılmıştır. LDL 3 ve LDL 4 küçük yoğun LDL (sdLDL) olarak adlandırılır [54]. Yapılan son çalışmalar sdLDL'nin metabolik bozuklukları olan hastalarda birçok kökeni olduğunu göstermiştir [53].

SdLDL disglisemi, obezite, etnik köken gibi geleneksel risk faktörlerinden bağımsız artmış kardiyovasküler hastalık riskine yol açtığı gösterilmiştir. Diğer LDL çeşitlerine göre okside LDL ve sdLDL'nin daha fazla köpüksü histiyosit oluşturma kapasitesi olduğu bilinmektedir [55]. Prediyabeti olan 39 hastada yapılan 2 yıllık prospektif kohort çalışmasında sdLDL düzeyi ile karotis intima media kalınlığı ve insülin direnci arasında pozitif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Basit steatoz ile karşılaştırıldığında nonalkolik steatohepatit olan hastalarda artan ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık riski ile birlikte daha yüksek sdLDL düzeyleri olduğu saptanmıştır [56].

Lipid alt grupları incelendiğinde sdLDL bakınlığının 2-4 kat daha fazla kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı kanıtlanmıştır. Bu durum sdLDL'nin diğer

LDL tiplerine göre daha küçük olduğundan daha kolay arteriyel doku tarafından alındığı ve endotelial geçişinin daha kolay olduğunu düşündürmüştür [54].

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kardiyovasküler hastalık ilişkili mortalitenin arttığı uzun yıllardır bilinmektedir. Bu durumun dislipidemiye bağlı olmakla birlikte son yıllarda LDL alt grupları ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Savic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SdLDL hemodiyaliz öncesi dönem ile hemodiyaliz sonrası dönemde karşılaştırıldığında düzeyinde belirgin fark saptanmamıştır. Bu da kronik böbrek yetmezliğinde artan kardiyovasküler risk için sdLDL nin çok fazla rolü olmadığını düşündürmüştür [2].

Diyabetik dislipidemi hipertrigliseridemi, düşük HDL ve hafif yüksek LDL ile birlikte artmış sdLDL komponentleri ile olur. Bu durum DM hastalarında artmış kardiyovasküler riskin nedenlerinden biridir [54].

Hipotiroidi de hiperkolesterolemi olduğu bilinmektedir. 100 subklinik hipotiroidi tanıli kadın hastanın incelendiği kesitsel çalışmada sdLDL ve trigliseridin ötroid olan gruba göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Subklinik hipotiroidi sol ventrikül disfonksiyonu, artmış vasküler direnç, endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz gibi kardiyak anormalliklerle birliktelik gösterdiği bilinmektedir [57].

Çalışmamızda aşikar kronik komplikasyonu gelişmemiş tip 2 DM tanıli hastalarda serum ürik asit düzeyi ile, aterojenik olan sdLDL ve profibrotik ve aterojenik olduğu bilinen galectin-3 arasındaki ilişkinin ortaya koyulması amaçlanmıştır.

3. BİREYLER ve YÖNTEM

3.1.Çalışma Merkezi

Araştırma prospektif kohort çalışması olarak planlanmıştır. Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege hastanesine, Mart 2015 - Temmuz 2015 tarihleri arasında başvuran 30-70 yaş aralığındaki 20 ürik asit düzeyi yüksek olan Tip 2 Diyabetik hasta, 20 ürik asit düzeyi normal olan Tip 2 Diyabetik hasta ve 20 sağlıklı katılımcı çalışmaya dahil edildi.

3.2.Çalışmaya Dahil Edilme Kriteri

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan gerekli anamnez bilgileri alındı, ardından fizik muayeneleri yapıldı ve rutin tetkikleri istendi. Çalışma için gerekli olabilecek bilgiler hastalardan alınarak kaydedildi;

1. Hastaların demografik bilgileri : cinsiyet, yaş, öğrenim durumu ve medeni durum
2. Genel fiziksel görünüm ve inceleme: boy, kilo, vücut kitle indeksi ölçüldü
 - Boy ölçümü için Charder tipi standart tekniğe uygun antropometrik set kullanıldı.
 - Kilo ölçümü için elektronik medikal terazi kullanıldı.
 - Boy ve vücut ağırlığı ölçülen hastalarda vücut kitle indeksi hesaplanırken kilo/boy^2 (kg/m^2) formülü kullanılarak hesaplandı.
3. Kan basıncı ölçümü: hastalar en az 10 dakika dinlenmiş haldeyken, oturur pozisyonda her iki koldan sfigmomanometre kullanılarak kan basıncı ölçümü yapıldı.

4. Polikliniğe başvurduğunda önceden DM tanısı var olan hastalar çalışmaya dahil edilirken; yeni tanı Tip 2 DM tanısı Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) kriterlerine göre konuldu. diyabete yönelik gerekli tetkikler istendi:
 - Açlık plazma glukozu, glikozile hemoglobin (HbA1c) düzeyi,
 - Açlık insülin düzeyi ve insülin direnci (açlık kan şekeri ve açlık insülin düzeyi kullanılarak HOMA-IR hesaplandı)
 - Lipid paneli (total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid)
 - Tam kan sayımı
 - Kan üre azotu (BUN) ve kreatinin
 - Ürik asit
 - C reaktif protein (CRP)
 - Spot idrarda mikroalbümin/kreatinin oranı
5. Elektrokardiyogram
6. Retinopati açısından göz dibi değerlendirilmesi dosyadan tarama olarak yapıldı

Hiperlipidemi tanısı :

- LDL >160 mg/dl üzerinde
- HDL erkeklerde < 40 mg/dl , kadınlarda < 50 mg/dl
- Trigliserid >150 mg/ dl olması ile koyuldu.

Daha önceden hiperlipidemi tanısı olan, ancak antihiperlipidemik tedavi almakta olup lipid düzeyleri normal olan hastalarda hiperlipidemik kabul edilerek çalışmaya dahil edildi.

Hastalar diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları açısından incelendi.

Diyabetik retinopati varlığı araştırılmak üzere hasta dosyaları geçmiş göz dibi muayeneleri açısından tarandı.

Diyabetik nöropati varlığı öncelikle anamnez alınıp semptomlar sorgulanarak, ardından klinik nörolojik muayene yapılarak tarandı.

Diyabetik nefropati varlığı serum kreatinin düzeyleri ölçülerek hastanın yaşı da alınıp Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyoloji İşbirliği (CKD-EPI) formülü ile hastaların glomerüler filtrasyon hızı (GFR) hesaplandı. Diyabetik nefropatinin gizli bulgusu olan mikroalbüminüri açısından spot idrarda mikroalbümin/spot idrarda kreatinin oranı hesaplanarak < 30 mg/gün olan hastalarda diyabetik nefropati dışlandı.

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları; koroner kalp arter hastalığı varlığı açısından kardiyovasküler risk faktörleri sorgulandı ve ardından hastaların klinik bulguları, elektrokardiyografi (EKG), kardiyolojik muayene ve laboratuvar sonuçları değerlendirildi.

Vasküler komplikasyonlar olan; diyabetik ayak, periferik arter hastalığı (PAH) ve serebrovasküler olay (SVO) varlığı da anamnez, klinik bulgular , fizik muayene ve hasta dosya notları ile değerlendirildi

Serum ürik asit düzeylerine göre hastalar 2 gruba ayrıldı; ürik asiti 6.5 mg/dl üzerinde olanlar ürik asit yüksek grup, serum ürik asit düzeyi 6.5 mg/dl altında olanlar da ürik asit normal grup olarak adlandırıldı.

Ufuk Üniversitesi Dr.Rıdvan Ege Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniği ile İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran çalışma kriterlerine uygun tip 2 diyabetik hastalardan gerekli bilgiler alındıktan sonra galectin-3 ve sdLDL düzeylerinin çalışılabilmesi için 1 tüp (10 ml) venöz kan örneği alındı. Kan

alındıktan sonra laboratuarda çalışma gününe kadar uygun koşullar sağlanarak, serumu ayrılıp -80°C' de saklandı. Çalışma günü alınan kan örnekleri oda sıcaklığında hazırlanıp uygun şekilde çalışıldı. Çalışma günü içerisinde sonuçlar elde edildi.

3.3. Çalışma dışı bırakılma kriterleri

Hastalardan alınan anamnez ve yapılan fizik muayenede tip 2 DM dışında;

1. Kronik karaciğer hastalığı
2. Kronik böbrek hastalığı
3. Sistemik romatolojik hastalık
4. Diyabetik nefropati varlığı
5. Diyabetik nöropati varlığı
6. Diyabetik retinopati varlığı
7. 2 hafta öncesine kadar geçirilmiş enfeksiyon öyküsü veya travma öyküsü olması
8. Geçirilmiş serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı veya geçici iskemik atak (TİA) öyküsü
9. Konjestif kalp yetmezliği öyküsü olan veya bilinen koroner arter hastalığı tanısı olanlar
10. Plazma ürik asit düzeyini etkileyen ilaç kullananlar (diüretik kullananlar)
11. Gebeler ve emzirenler
12. 30-70 yaş arasında olmayan hastalar
13. Bilgilendirilmiş onam formunu imzalamayı Kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.4. Biyokimyasal Değerlendirme

Plazma açlık glukoz düzeyleri, Abbott Architect c 8000 cihazında çalışıldı. Heksokinaz / G-6-PDH (Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz) metodolojisi ile ölüm yapılmıştır. Açlık insulin, Abbott Architect i 2000 cihazında çalışıldı. Kemilüminesan mikropartikül immünolojik test (CMIA) teknolojisini kullanılmaktadır.

İnsülin direnci: HOMA-IR (Açlık kan şekeri x Açlık insulin)/405 formülüyle hesaplanmıştır.

Serum total kolesterol, LDL, HDL ve TG düzeyleri Abbott Architect c 8000 cihazında çalışıldı. Prensip olarak kolorimetrik olarak kantitatif ölüm yapıldı. Serum kreatinin, Abbott Architect c 8000 cihazında çalışıldı. Kinetik alkalik pikrat metodolojisi ile ölüm yapılmaktadır. Kan re nitrojeni (BUN), Abbott Architect c 8000 cihazında çalışıldı. Enzimatik çalışmayla kolorimetrik değerlendirme esasına dayalıdır. HbA1c düzeyi, yüksek performanslı likid kromatografi (HPLC) yöntemi ile lld. Ürik asit, Abbott Architect c 8000 cihazında çalışıldı. Enzimatik çalışmayla kolorimetrik değerlendirme esasına dayalıdır.

Tam kan sayımı, Abbott CD/Ruby cihazı ile analiz edilmiştir.

C-Reaktif Protein (CRP), Abbott Architect c 8000 cihazında çalışıldı. İmmnotrbidimetrik yöntemle, kantitatif ölüm yapılmaktadır.

Spot idrarda albumin, Abbott Architect c 8000 cihazında çalışıldı. Multigent mikroalbumin tetkiki, insan albüminine karşı poliklonal antikrlar kullanan, türbidimetrik bir immnotektiktir.

Spot idrarda kreatinin, Abbott Architect c 8000 cihazında çalışıldı. Kinetik alkalın pikrat teknolojisi ile ölçüm yapılmaktadır.

3.5. Yöntem

Galectin-3 Abbott Architect c 8000 cihazında çalışıldı. Sonuçlar mg/dl olarak alındı. SdLDL Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda manuel yöntemle ölçüldü. Sonuçlar mg/dl olarak alındı.

3.6 Etik

Bu çalışma (29032017-5), Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından tıbbi etik açıdan uygun bulunmuştur. Çalışmaya katılan her hastadan aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

3.7. İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler IBM SPSS Statistics 20.0, istatistik paket programı ile değerlendirildi. Sürekli veriler ortalama±standart sapma, medyan (minimum-maksimum değer) olarak; kesikli veriler frekans ve yüzde olarak sunuldu. Değişkenler arasında normal dağılım olup olmadığı Shapiro Wilk's testi ile değerlendirildi. Normal dağılımlı iki grup arasındaki karşılaştırma bağımsız gruplar için t-testi ile; normal dağılım göstermeyen, iki grup arasındaki karşılaştırma ise Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Gruplar arası yüzdelik verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman's korelasyon katsayısı ile incelendi. Çalışmada $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Ürik Asit Düzeyi Yüksek ve Normal olan Tip 2 Diyabetik grupların karşılaştırılması

Çalışmaya 10 kadın, 10 erkek olmak üzere toplam 20 ürik asit düzeyi 6.5 mg/dl'nin üzerinde olan tip 2 diyabetli hasta alındı. Hasta gruplarının demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırıldığı tablo 1' de gösterildi.

Tablo 1. Ürik asit düzeyi yüksek ve normal olan diyabetik grupların demografik bulgularının birbiri ile karşılaştırılması

	Ürik asit yüksek diyabetikler (n:20)	Ürik asit normal diyabetikler (n:21)	P Değeri
Yaş (yıl)	61.3±7.1	60.5±7.2	0.715
K/E (n, %)	10/10 (50.0/50.0)	10/10 (50/50)	
VKİ (kg/m ²)	27.3±2.5	28.5±3.2	0.191
Ürik asit (mg/ dL)	7.7 (9/6.8)*	4.9 (6.4/2.9)*	< 0.001
APG (mg/dL)	149 (253/98)*	195,1 * (358/104)*	0.213
HbA1c (%)	7.16±1.34	7.65±1.97	0.359
Total kolesterol (mg/dL)	204.9±62.5	194±43,6	0.518
LDL (mg/dL)	123.7±43.9	115,4±35.8	0.514
HDL (mg/dL)	37.8±7	42.4±11.9	0.142
Trigliserid (mg/dL)	200.5±115.7	191±118	0.817
BUN (mg/dl)	18.2±4.8	15±4.6	0.034
Kreatinin (mg/dl)	0.96±0.18	0.86±0.17	0.076
Spot idrar alb/kr (mg/gün)	14.3±7.9	13.9±6.4	0.867
Hb (g/dL)	14.9±1.8	15.5±1.5	0.566

K/E: Kadın/Erkek,	VKİ: Vücut kitle indeksi,
APG: Açlık plazma glukozu,	HbA1c: Glikolize hemoglobin,
LDL: Düşük dansiteli lipoprotein,	HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein,
TG: Triglisericid,	BUN: Kan üre nitrojeni,
Hb: Hemoglobin,	Alb/kr: Albumin/Kreatinin oranı,
CRP: C-Reaktif protein,	Hct: Hematokrit yüzdesi,
PLT: Trombosit sayısı,	WBC: Beyaz küre sayısı,
±: Standart sapma,	*: Min. – Max. değerler

Tablo 1’de görüldüğü gibi gruplar incelendiğinde yaş, vücut kitle indeksi ve cinsiyet açısından homojen dağılım olduğu görüldü. Her iki grup arasında ürik asit düzeyleri haricinde anlamlı fark saptanmadı. Ürik asiti yüksek olan bireylerde BUN düzeyi daha yüksek olduğu anlamlı saptandı. ($p<0.034$) bu durum hİperürisemi ve kronik böbrek hasarı ilişkisini doğrular nitelikteydi[37].

4.2. Tüm Tip 2 Diabetes Mellitus tanılı olan Hastaların Değerlendirilmesi

Toplam 40 hasta (20 kadın- 20 erkek) spearman korelasyon testleri ile değerlendirildiğinde açlık kan şekeri ile hbA1c arasında anlamlı ilişki saptandı. ($p<0.001$). hastaların açlık kan şekeri ile spot idrarda mikroalbümin arasında anlamlı ilişki saptandı ($p= 0.026$). Diyabetik hastalarda beklenildiği gibi açlık insulin düzeyi ile

hbA1c arasında da anlamlı ilişki saptandı ($p=0.01$). vücut kitle indeksi ile kreatinin düzeyi arasında ($p= 0.014$) ve mikroalbüminüri arasında anlamlı ilişki saptandı. ($p=0.05$)

Tüm tip 2 DM tanılı 40 hasta incelendiğinde üre düzeyi ile ürik asit düzeyi arasında beklendiği gibi anlamlı bir ilişki tespit edildi. ($p=0.005$)

Hastalarda ürik asit düzeyi ile açlık kan şekeri, homa-1r, açlık insulün düzeyi, vki, HbA1c arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

4.3. Serum Ürik asit Düzeyinin Diğer Biyokimyasal Parametreler ile ilişkisi

Çalışmada 20 ürik asit düzeyi yüksek ve 20 ürik asit düzeyi normal olan toplam 40 diyabetik hasta istatistiksel olarak analiz edildiğinde serum ürik asit düzeyi ile beklendiği gibi kreatinin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. ($p=0.034$)

Çalışmanın temel amaçlarından olan serum ürik asit düzeyi ile galectin-3 arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmıştır. ($p=0.036$) bu ilişki erkek hastalar arasında daha güçlü tespit edilmiştir. ($p=0.030$)

Tüm hasta grupları içinde ürik asit ile üre arasında güçlü bir pozitif korelasyon saptanmıştır. ($p=0.005$) ürik asit ile CRP düzeyi arasında da düşük-orta düzeyde pozitif korelasyon sanptanmıştır. ($p=0.042$)

Kadın bireylerde ürik asit yüksek olan ve olmayan gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında serum ürik asit düzeyi ile açlık insulün düzeyi arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır. ($p=0.015$)

Erkek bireylerde ürik asit düzeyi ile LDL arasında pozitif korelasyon tespit edilirken (p=0.019) bu ilişki ürik asit ile sdLDL arasında saptanmamıştır.

Ürik asit ile LDL arasında erkek hastalar arasında pozitif korelasyon tespit edilirken (p= 0.019), kadınlarda anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ürik asit ile sdLDL arasında bir korelasyon saptanmamıştır.

4.4. Galectin-3 ile biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Tüm hasta gruplarındaki değişkenler Spearman's korelasyon katsayısı ile değerlendirildiğinde galectin-3 ile serum ürik asit arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. (p=0.036)

Tablo 2. Ürik asit düzeyi yüksek ve normal olan bireylerde galectin-3 düzeylerinin karşılaştırılması.

	Ürik asit Düzeyi yüksek diyabetikler (n = 20)	Ürik asit düzeyi normal diyabetikler (n= 20)	P değeri
Ürik asit (mg/dl)	7.75 ± 0.7	4.8 ± 0.9	
Galectin-3 (mg/dl)	17.2 ± 4.05	15.8 ± 5.17	P = 0.036

Tüm hasta grupları değerlendirildiğinde galectin-3 ve spot idrarda albümin kreatinin oranı düşük-orta düzeyde negatif korele tespit edilmiştir. (p=0.036)

Kadın hastalar değerlendirildiğinde galectin-3 ile sdLDL rasında düşük düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır. (p=0.039)

Tüm gruplarda olduğu gibi erkek hastalar değerlendirildiğinde galectin-3 ile ürik asit arasında daha güçlü pozitif korelasyon olduğu görülmüştür. (p=0.030)



5.TARTIŞMA

Çalışmamızda, Tip 2 DM' li hastalarda ürik asit yüksekliğinin aterojenik lipoprotein olan sdLDL ve proinflamatuvar özelliği olduğu bilinen galectin-3 ile ilişkisini değerlendirdik. Ürik asitin etkisini bağımsız olarak değerlendirebilmek için mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon gelişmemiş olan Tip 2 DM' li hastaları çalışmamıza dahil ettik.

Hiperürisemi toplumda çok sık görülen bir labaratuvar anomalisidir. Özellikle erkeklerde %20 lere varan oranda saptanabilmektedir. Kadınlarda ürik asitin erkeklere göre daha düşük olması premenapozal dönemde östrojenin ürikozürük etkisinin olmasıdır. Bu durum postmenapozal dönemde erkeklerle kadınlarda eşitlendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur [58]. Son yıllarda yapılan birçok çalışmada hiperürisemi olup gut atağı geçirmeyen hastalarda sistemik inflamasyonun bulunduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur. Bu durum gut olmaksızın asemptomatik hiperüriseminin sistemik inflamasyona ve endotel disfonksiyonuna yol açtığını düşündürmüştür [59].

Ürik asit ile kardiyovasküler hastalık riskini araştıran birçok çalışma vardır. 417.734 hastada yapılan İsveç AMORIS çalışmasına göre akut miyokard infarktüsü, inme ve konjestif kalp yetmezliğinin serum ürik asit düzeyi ile korele olarak arttığı saptanmıştır [60].

Tip 2 diyabetik hastalarda yapılan birçok çalışmada mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların serum ürik asit düzeyi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir [61].

2017 yılında serum ürik asit düzeyinin yeni tanı prediyabet ve diyabet insidansını ortaya koymaya yönelik yapılan Rotterdam çalışmasına göre diğer parametrelerden

bağımsız bir şekilde ürik asit yüksekliğinin 45 yaş üstü hastalarda prediyabet ile ilişkisi olduğu saptanmıştır. Ancak prediyabetli bireylerde tip 2 diyabete ilerleme ile ürik asit arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum serum ürik asitin tip 2 diyabetin geç fazından daha çok erken evre ile daha ilişkili olduğunu düşündürmüştür [62]. Dm ve ürik asit ilişkisi göz önünde tutularak çalışmamızda HbA1c değerleri benzer iki grup oluşturduk. Literatürdeki çalışmalarda vücut kitle indeksi ve obezite ile ürik asit arasında anlamlı ilişki olduğu görüldüğünden ,vücut kitle indeksi birbirine benzer gruplar eşleştirildi. Tüm çalışma grubu istatistiksel olarak değerlendirmeye alındığında ürik asit düzeyi ile açık kan glukozu, HbA1c ve vücut kitle indeksi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Literatürden farklı olarak korelasyon saptanmamasının nedeni çalışma grubundaki hastaların obezite kriterini taşımaması (vücut kitle indeksinin 30 kg/m2 altında) ve HbA1c değerlerinin normalin hafif üzerinde (ortalama < % 7.5) olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü. Ayrıca yapılan çalışmalarda ürik asitin tip 2 diyabetin erken fazında ve prediyabet aşamasında daha etkili olduğu gösterilmiş olduğundan, çalışma grubundaki hastalarda ürik asit ile DM arasında anlamlı ilişki saptanmaması hastaların daha eski DM öyküsü olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Hiperlipidemi endotel hasarı ve aterosklerozun en önemli nedenlerinden biridir. Koroner arter hastalığının temel patolojik sebebidir. Küçük yoğun LDL, LDL alt tiplerinden 3 ve 4 ü kapsamaktadır. Diğer LDL alt tiplerine göre ateroskleroz yapma potansiyeli daha yüksek bir LDL partikülüdür [63]. Diyabetik hastalarda görülen dislipidemi de yüksek trigliserid, azalmış HDL ve hafif artmış LDL görülmektedir. Diyabetik hastalarda LDL artışından genellikle sdLDL sorumludur [64]. Tip 2 diyabetik hastalarda artan sdLDL partikülleri tip 2 diyabetten bağımsız olarak artmış kardiyovasküler hastalık ile ilişkilidir[65]. Çalışmamızda tüm gruplar arasında

karşılaştırma yapıldığında ürik asit düzeyi ile sdLDL arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Erkek gruplar karşılaştırıldığında ürik asit ile LDL arasında anlamlı ilişki saptanırken ($p=0.019$) sdLDL ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. Uzun yıllardır ürik asitin metabolik sendromda hiçbir nedensel rolü olmadığı düşünülürken son yıllarda yapılan deneysel çalışmalar ürik asitin früktoz bağımlı ve bağımsız mekanizmalarla insülin direnci ve dislipidemiye yol açtığını kanıtlamıştır. Ürik asit mitokondrial oksidatif strese yol açarak lipid peroksidasyonunu başlatır ve membran hasarı olur [66]. Çalışmamızda ürik asit ve sdLDL arasında anlamlı ilişki saptanmaması, ürik asitin endotel hasarı ve aterogeneze hiperlipidemi yaparak değil de; perokside lipid oluşturarak yol açtığını düşündürmüştür.

Galectin-3 son yıllarda üzerinde çok çalışılan lektin ailesinin üyesi olan bir proteindir. Lüteratüre bakıldığında kardiyovasküler hastalıklarda prognostik bir parametre olarak kullanılabileceğini gösteren, karaciğer, kalp ve böbrek fibrozisine yol açtığı bilinen ve profibrotik olduğu bilinen bir lektin üyesidir [67].

Çalışmamızda ürik asit yüksekliği ile aterojenik olan sdLDL ve profibrotik galectin-3 arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçlayarak yapılan istatistiksel analizlerde; tüm çalışma grupları karşılaştırıldığında serum ürik asit ile galectin-3 arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($p=0.036$). Bu durum literatürde ürik asitin insülin direnci, oksidatif stres, endotel disfonksiyonu ve inflamasyona yol açtığını gösteren çalışmaları destekler niteliktedir. Yapılan bir çalışmada ürik asitin smad yolunu aktive ederek TGF- β artışına yol açtığı histopatolojik olarak kanıtlanmıştır. TGF- β proksimal tübüler hücrelerde tübülointerstisyel fibrozisin ana mediatörlerinden biridir [68]. Doğrudan olmasa da inflamatuvar sitokinler aracılığı ile ürik asitin fibrozise yol açtığı düşünülmüştür. Çin’ de 272 kalp yetmezliği tanılı hastada yapılan bir

çalışmada galectin-3 ile serum kreatinin ve serum ürik asit arasında pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır, ancak bu çalışmadaki hastalarda kalp yetmezliği bulunması nedeniyle galectin-3 yüksekliğinin yalnızca ürik asit ile ilişkili olduğunu düşünmek zordur. çalışmamıza komplikasyon gelişmemiş diyabetik hastalar dahil edildiği için bu çalışma, asemptomatik hiperürisemi ile galectin-3 arasındaki ilişkiyi daha net ortaya koymaktadır.

Hiperüriseminin dolaylı olarak TGF- β artışı ile tübülointerstisyel fibrozise yol açtığını gösteren histopatolojik çalışma mevcuttur, ancak profibrotik marker olarak kullanılan galectin-3 ile ürik asitin bu ortaya koyulan ilişkisi belki de asemptomatik hiperüriseminin bilinenden daha fazla oksidatif hasara yol açtığını düşündürmüştür.

Ürik asiti yüksek olan diyabetik erkekler ile ürik asit düzeyi normal olan diyabetik erkekler arasında karşılaştırma yapıldığında ürik asit yüksekliği ile galectin-3 arasında anlamlı bir ilişki saptanırken; ($p=0.030$) ürik asit düzeyi yüksek olan diyabetik kadınlar ile ürik asit düzeyi normal olan diyabetik kadınlar arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durumla beraber kadınlarda östrojen etkisi ile renal urat transportunun inhibe edildiği bir arada düşünüldüğünde, muhtemel olarak ; kadınlarda ürik asit, erkeklerle aynı düzeyde yüksek olsa bile östrojenin dislipidemi üzerindeki olumlu etkileri ile daha az inflamatuvar olduğu hipotezini doğurmuştur.

Sonuç olarak çalışmamızda aşikar mikrovasküler veya makrovasküler komplikasyonu olmayan tip 2 DM tanılı hastalarda serum ürik asit düzeyi ile galectin-3 arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu çalışma literatürde galectin-3 ün kardiyovasküler hastalıklarda profibrotik bir belirteç olarak kullanılmasını destekleyen çalışmaların dışında diyabetik hastalarda asemptomatik hiperürisemi ile ilişkisini ortaya

koyan ilk çalışmadır. Ürik asit yüksekliği olan hastalarda endotel hasarı, organ fibrozisi, diyabetin komplikasyon gelişme riskinin daha önceden belirlenebilmesi için bir belirteç olarak galectin-3 kullanılabilmesi söz konusu olabilir.



6.ÖZET

Yıldırım F. Aşkar Komplikasyonu Olmayan Tip 2 Diabetes Mellitus Tanılı Hastalarda Serum Ürik Asit Düzeyinin Galectin-3 ve Küçük Yoğun LDL (sdLDL) ile İlişkisi. Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2018. Diabetes Mellitus (DM) insülin salgısı, insülin etkisi veya her ikisinin birden kusurlarından kaynaklanan kronik hiperglisemi ile karakterize karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasını etkileyen hastalık grubudur. Son yıllarda insidansı gittikçe artmaktadır. Yapılan birçok çalışmada metabolik sendrom, obezite ve tip 2 DM gibi insülin direncinin bulunduğu durumlarda oksidatif stresin arttığı kanıtlanmıştır. Serum ürik asit antioksidan gibi görünse de, ksantin oksidaz enzimi yoluyla sentezi sırasında artan oksijen radikalleri nedeniyle pro-oksidan rolü olduğu bilinmektedir. Serum ürik asit düzeyi ile bozulmuş açlık glukozu ve tip 2 DM arasında pozitif ilişki tespit edilmiştir. Çalışmamızın amacı aşkar komplikasyonu gelişmemiş tip 2 DM tanılı hastalarda serum ürik asit düzeyi ile galectin-3 arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır. Galectin-3'ün miyokard iskemisi ve kalp yetmezliği olan hastalarda yapılan çalışmalar sonucu pro-oksidan olduğu ve fibrozise yol açtığı gösterilmiştir. Çalışmaya 40 katılımcı (20 hasta, 20 kontrol) dahil edildi. Tüm katılımcılar tip 2 DM tanısıyla izlenmekteydi. 20 ürik asit düzeyi yüksek olan hasta (10 kadın, 10 erkek) ve 20 ürik asit düzeyi normal olan kontrol (10 kadın, 10 erkek) çalışmaya alındı. Çalışmanın sonucunda serum ürik asit düzeyi ile galectin-3 arasında anlamlı bir ilişki tespit edilirken ($p = 0.036$), sdLDL ile anlamlı ilişki saptanmadı ($p = 0.512$). Komplikasyon gelişmemiş diyabetik hastalarda serum ürik asit düzeyi yüksek olan bireylerde, kontrol grubuna göre daha yüksek galectin-3 düzeyleri olduğu görüldü. Çalışmamız literatürde galectin-3'ün kardiyovasküler hastalıklarda profibrotik bir

belirteç olarak kullanılmasını destekleyen çalışmaların dışında, tip 2 DM tanılı hastalarda asemptomatik hiperürisemi ile ilişkisini ortaya koyan ilk çalışmadır. Ürik asit yüksekliği olan hastalarda galectin-3' ün; endotel hasarı, organ fibrozisi ve diyabetik komplikasyon gelişme riskinin daha önceden belirlenebilmesi için bir belirteç olarak kullanılabilmesi söz konusu olabilir.

Anahtar Kelimeler: Diabetes Mellitus, ürik Asit, Galectin-3, small dense LDL



7. SUMMARY

Yıldırım F. The association between serum uric acid levels and Galectin-3 and small-dense LDL (sdLDL) in patients with type-2 diabetes mellitus who had no apparent complications. Ufuk University Dr. Rıdvan Ege Hospital, Department of Internal Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2018. Diabetes mellitus (DM) is a group of diseases characterized with chronic hyperglycemia affecting carbohydrate, protein and fat metabolism which is originated from defects of insulin secretion and/or insulin effect. The incidence of the disease has gradually increased in recent years. Many studies demonstrated increased oxidative stress in the presence of insulin resistance such as metabolic syndrome, obesity, and type 2 DM. Although uric acid appears to function as an antioxidant, it can have pro-oxidant activity due to increased oxygen radicals during its synthesis via the xanthine oxidase enzyme. There was a positive correlation between serum uric acid level and impaired fasting glucose and type 2 DM. The aim of this study was to reveal the relationship between serum uric acid levels and galectin-3 in patients with type 2 DM who had no apparent complications. The studies showed that galectin-3 causes progressive pro-oxidation and fibrosis in patients with myocard infarction and cardiac failure. Forty participants (20 patients, 20 controls) were included in this study. All participants had a diagnosis of type 2 DM. Twenty patients (10 women, 10 men) with high serum uric acid levels and 20 controls (10 women, 10 men) with normal serum uric acid levels were enrolled for the study. There was a significant association between serum uric acid and galectin-3 levels ($p = 0.036$), whereas no association was detected between serum uric acid levels and sdLDL ($p = 0.512$). Galectin-3 levels was significantly higher in patient group when compared with controls. This is the first study revealing an association between

asymptomatic hyperuricemia and galectin-3 other than studies supporting the knowledge of galectin-3 as a profibrotic marker in cardiovascular diseases. Galectin-3 may be used as a marker to determine the risk of endothelial damage, organ fibrosis and diabetic complications in patients with high uric acid levels.

Key words: Diabetes mellitus, uric acid, Galectin-3, small dense LDL



8. KAYNAKLAR

1. Wang H, Chen Q, Li Y, Jing X, Liang T, Yang J. Prognostic value of galectin-3 on admission in Chinese patients with heart failure: a prospective observational study. *Acta Cardiol.* 2017 Apr;72(2):188-195.
2. Savic J, Zeljkovic A, Bogavac-Stanojevic N, Simic-Ogrizovic S, Kravljaca M, Stosovic M, Vekic J, Spasojevic-Kalimanovska V, Jelic-Ivanovic Z, Gojkovic T, Spasic S. Association of small, dense low-density lipoprotein cholesterol and galectin-3 in patients with chronic kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest.* 2014 Oct;74(7):637-43.
3. Kharroubi AT, Darwish HM. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World J Diabetes.* 2015;25;6(6):850-67.
4. Diabetes Atlas Sixth edition committee. *IDF Diabetes Atlas 6th Edition.* 2013;1-159.
5. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *The Journal of Clinical and Applied Research and Education.* 2017;40(1):1-135.
6. Powers AC. Diabetes mellitus. In: *Principles of Harrison's Internal Medicine.* Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. (Eds). Vol. 2, 17th Edition. New York: McGraw Hill 2008; 2275-2304.
7. Dash DK, Choudhury AK, Singh M, Mangaraj S, Mohanty BK, Baliarsinha AK. Effect of parental history of diabetes on markers of inflammation, insulin resistance and atherosclerosis in first degree relatives of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr.* 2017; pii: S1871-4021(17)30366-1.

8. Bonomini F, Rodella LF, Rezzani R. Metabolic Syndrome, Aging and Involvement of Oxidative Stress. *Aging Dis.* 2015;6(2):109–120.
9. Sosale B, Chandrashekara S, Aravind SR, Renuka P, Anupama KR. Influence of cytokine status on insulin resistance and circulating endothelial progenitor cells in type 2 diabetes mellitus. *Cytokine.* 2017;99:179-185.
10. Federici M, Lauro R. Review article: diabetes and atherosclerosis--running on a common road. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22 Suppl 2:11-5.
11. Heckler K, Kroll J. Zebrafish as a Model for the Study of Microvascular Complications of Diabetes and Their Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2017;18(9).
12. Sohail MU, Althani A, Anwar H, Rizzi R, Marei HE. Role of the Gastrointestinal Tract Microbiome in the Pathophysiology of Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res.* 2017;2017:9631435.
13. Targher G, Lonardo A, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Feb;14(2):99-114.
14. Sharaf El Din UAA, Salem MM, Abdulazim DO. Diabetic nephropathy: Time to withhold development and progression - A review. *J Adv Res.* 2017;8(4):363-373.
15. Jin HY, Park TS. Role of inflammatory biomarker in diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Investig.* 2017 Dec 26.
16. Nathan HJ, Poulin P, Wozny D, Taljaard M, Smyth C, Gilron I, Sorisky A, Lochnan H, Shergill Y. Randomized Trial of the Effect of Mindfulness-Based Stress Reduction on Pain-Related Disability, Pain Intensity, Health-Related

Quality of Life, and A1C in Patients With Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. *Clin Diabetes*. 2017 Dec;35(5):294-304.

17. Dehdashtian E, Mehrzadi S, Yousefi B, Hosseinzadeh A, Reiter RJ, Safa M, Ghaznavi H, Naseripour M. Diabetic retinopathy pathogenesis and the ameliorating effects of melatonin; involvement of autophagy, inflammation and oxidative stress. *Life Sci*. 2018;193:20-33.
18. Fu D, Yu JY, Yang S, Wu M, Hammad SM, Connell AR, Du M, Chen J, Lyons TJ. Survival or death: a dual role for autophagy in stress-induced pericyte loss in diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 2016 Oct;59(10):2251-61.
19. Boban M, Kocic G, Radenkovic S, Pavlovic R, Cvetkovic T, Deljanin-Ilic M, Ilic S, Bobana MD, Djindjic B, Stojanovic D, Sokolovic D, Jevtovic-Stoimenov T. Circulating purine compounds, uric acid, and xanthine oxidase/dehydrogenase relationship in essential hypertension and end stage renal disease. *Ren Fail*. 2014;36(4):613-8.
20. Ragab G, Elshahaly M, Bardin T. Gout: An old disease in new perspective - A review. *J Adv Res*. 2017 Sep;8(5):495-511.
21. Klisic A, Kocic G, Kavacic N, Jovanovic M, Stanisic V, Ninic A. Xanthine oxidase and uric acid as independent predictors of albuminuria in patients with diabetes mellitus type 2. *Clin Exp Med*. 2017 Dec 6.
22. Li Q1, Yang Z, Lu B, Wen J, Ye Z, Chen L, He M, Tao X, Zhang W, Huang Y, Zhang Z, Qu S, Hu R. Serum uric acid level and its association with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:72.

23. Soltani Z, Rasheed K, Kapusta DR, Reisin E. Potential role of uric acid in metabolic syndrome, hypertension, kidney injury, and cardiovascular diseases: is it time for reappraisal? *Curr Hypertens Rep.* 2013;15(3):175-81.
24. Li LX, Dong XH, Li MF, Zhang R, Li TT, Shen J, Shen J, Bao YQ, Jia WP. Serum uric acid levels are associated with hypertension and metabolic syndrome but not atherosclerosis in Chinese inpatients with type 2 diabetes. *J Hypertens.* 2015 Mar;33(3):482-90; discussion 490.
25. Jia Z, Zhang X2, Kang S3, Wu Y3. Serum uric acid levels and incidence of impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of cohort studies. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;101(1):88-96.
26. Yamada T, Fukatsu M, Suzuki S, Wada T, Joh T. Elevated serum uric acid predicts impaired fasting glucose and type 2 diabetes only among Japanese women undergoing health checkups. *Diabetes Metab.* 2011;37(3):252-8.
27. Kodama S, Saito K, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, Saito A, Sone H. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(9):1737-42.
28. Kanbay M, Jensen T, Solak Y, Le M, Roncal-Jimenez C, Rivard C, Lanasp MA, Nakagawa T, Johnson RJ. Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player. *Eur J Intern Med.* 2016;29:3-8.
29. Anothaisintawee T, Lertrattananon D, Thamakaison S, Reutrakul S, Ongphiphadhanakul B, Thakkinstian A. Direct and Indirect Effects of Serum Uric Acid on Blood Sugar Levels in Patients with Prediabetes: A Mediation Analysis. *J Diabetes Res.* 2017;2017:6830671.

30. Kei A, Koutsouka F, Makri A, Elisaf M. Uric acid and cardiovascular risk: What genes can say. *Int J Clin Pract*. 2017 Dec 18.
31. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, Tuttle KR, Rodriguez-Iturbe B, Herrera-Acosta J, Mazzali M. Hypertension. 2003 Jun;41(6):1183-90. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease?
32. Sun X, Jiang F, Zhang R, Tang SS, Chen M, Peng DF, Yan J, Wang T, Wang SY, Bao YQ, Hu C, Jia WP. Serum uric acid levels are associated with polymorphisms in the SLC2A9, SF1, and GCKR genes in a Chinese population. *Acta Pharmacol Sin*. 2014;35(11):1421-7.
33. Dehghan A, Köttgen A, Yang Q, Hwang SJ, Kao WL, Rivadeneira F, Boerwinkle E, Levy D, Hofman A, Astor BC, Benjamin EJ, van Duijn CM, Witteman JC, Coresh J, Fox CS. Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study. *Lancet*. 2008 Dec 6;372(9654):1953-61.
34. Döring A, Gieger C, Mehta D, Gohlke H, Prokisch H, Coassin S, Fischer G, Henke K, Klopp N, Kronenberg F, Paulweber B, Pfeufer A, Roskopf D, Völzke H, Illig T, Meitinger T, Wichmann HE, Meisinger C. SLC2A9 influences uric acid concentrations with pronounced sex-specific effects. *Nat Genet*. 2008 Apr;40(4):430-6.
35. Jones G, Panova E, Day R. Guideline development for the management of gout: role of combination therapy with a focus on lesinurad. *Drug Des Devel Ther*. 2017 Oct 24;11:3077-3081.

36. Thottam GE, Krasnokutsky S, Pillinger MH. Gout and Metabolic Syndrome: a Tangled Web. *Curr Rheumatol Rep*. 2017 Aug 26;19(10):60.
37. Bobulescu IA, Moe OW. Renal transport of uric acid: evolving concepts and uncertainties. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2012 Nov;19(6):358-71.
38. Mandal AK, Mount DB. The molecular physiology of uric acid homeostasis. *Annu Rev Physiol*. 2015;77:323-45.
39. Bardin T, Richette P. Novel uricosurics. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Jan 1;57(suppl_1):i42-i46.
40. Bove M, Cicero AFG, Borghi C. The Effect of Xanthine Oxidase Inhibitors on Blood Pressure and Renal Function. *Curr Hypertens Rep*. 2017 Oct 25;19(12):95.
41. Gao X, Liu J, Liu X, Li L, Zheng J. Cleavage and phosphorylation: important post-translational modifications of galectin-3. *Cancer Metastasis Rev*. 2017 Jun;36(2):367-374.
42. Bozcali E, Polat V, Aciksari G, Opan S, Bayrak IH, Paker N, Karakaya O. Serum concentrations of galectin-3 in patients with cardiac syndrome X. *Atherosclerosis*. 2014 Nov;237(1):259-63.
43. Tian L, Chen K, Cao J, Han Z, Gao L, Wang Y, Fan Y, Wang C. Galectin-3-induced oxidized low-density lipoprotein promotes the phenotypic transformation of vascular smooth muscle cells. *Mol Med Rep*. 2015 Oct;12(4):4995-5002.
44. Morrow DA, O'Donoghue ML. Galectin-3 in cardiovascular disease: a possible window into early myocardial fibrosis. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Oct 2;60(14):1257-8.

45. de Boer RA, van Veldhuisen DJ, Gansevoort RT, Muller Kobold AC, van Gilst WH, Hillege HL, Bakker SJ, van der Harst P. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. *J Intern Med.* 2012 Jul;272(1):55-64.
46. Berezin AE. Cardiac biomarkers in diabetes mellitus: New dawn for risk stratification? *Diabetes Metab Syndr.* 2017 Nov;11 Suppl 1:S201-S208.
47. Opotowsky AR, Baraona F, Owumi J, Loukas B, Singh MN, Valente AM, Wu F, Cheng S, Veldtman G, Rimm EB, Landzberg MJ. Galectin-3 Is Elevated and Associated With Adverse Outcomes in Patients With Single-Ventricle Fontan Circulation. *J Am Heart Assoc.* 2016 Jan 11;5(1). pii: e002706.
48. Li G, Xu J, Li Z. Receptor for advanced glycation end products inhibits proliferation in osteoblast through suppression of Wnt, PI3K and ERK signaling. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012;423(4):684-9.
49. Kim SJ, Choi IJ, Cheong TC, Lee SJ, Lotan R, Park SH, Chun KH. Galectin-3 increases gastric cancer cell motility by up-regulating fascin-1 expression. *Gastroenterology.* 2010 Mar;138(3):1035-45.e1-2.
50. Yücel N, Çakır Madenci Ö, Bölük A, Köroğlu Dağdelen L, Temel Y, Sargın M, Orçun A. Is galectin-3 associated with urinary albumin excretion in type 2 diabetes? *Endokrynol Pol.* 2016;67(6):580-584.
51. O'Seaghda CM1, Hwang SJ, Ho JE, Vasan RS, Levy D, Fox CS. Elevated galectin-3 precedes the development of CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2013 Sep;24(9):1470-7.
52. Iacobini C, Amadio L, Oddi G, Ricci C, Barsotti P, Missori S, Sorcini M, Di Mario U, Pricci F, Pugliese G. Role of galectin-3 in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2003 Aug;14(8 Suppl 3):S264-70.

53. Ivanova EA, Myasoedova VA, Melnichenko AA, Grechko AV, Orekhov AN. Small Dense Low-Density Lipoprotein as Biomarker for Atherosclerotic Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:1273042.
54. Berneis K, Jeanneret C, Muser J, Felix B, Miserez AR. Low-density lipoprotein size and subclasses are markers of clinically apparent and non-apparent atherosclerosis in type 2 diabetes. *Metabolism*. 2005 Feb;54(2):227-34.
55. Soran H, Schofield JD, Adam S, Durrington PN. Diabetic dyslipidaemia. *Curr Opin Lipidol*. 2016 Aug;27(4):313-22.
56. Gerber PA, Nikolic D, Rizzo M. Small, dense LDL: an update. *Curr Opin Cardiol*. 2017 Jul;32(4):454-459.
57. Saric MS, Jurasic MJ, Sovic S, Kranjcec B, Glivetic T, Demarin V. Dyslipidemia in subclinical hypothyroidism requires assessment of small dense low density lipoprotein cholesterol (sdLDL-C). *Rom J Intern Med*. 2017 Sep 26;55(3):159-166.
58. Jung JH, Song GG, Lee YH, Kim JH, Hyun MH, Choi S. Serum uric acid levels and hormone therapy type: a retrospective cohort study of postmenopausal women. *Menopause*. 2018 Jan;25(1):77-81.
59. Inaba S, Sautin Y, Garcia GE, Johnson RJ. What can asymptomatic hyperuricaemia and systemic inflammation in the absence of gout tell us? *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jun;52(6):963-5.
60. Holme I, Aastveit AH, Hammar N, Jungner I, Walldius G. Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417,734 men and women in the Apolipoprotein MOrtality RISK study (AMORIS). *J Intern Med*. 2009 Dec;266(6):558-70.

61. Sharaf El Din UAA, Salem MM, Abdulazim DO. Diabetic nephropathy: Time to withhold development and progression - A review. *J Adv Res.* 2017 Jul;8(4):363-373.
62. van der Schaft N, Brahimaj A, Wen KX1, Franco OH, Dehghan A. The association between serum uric acid and the incidence of prediabetes and type 2 diabetes mellitus: The Rotterdam Study. *PLoS One.* 2017 Jun 20;12(6):e0179482.
63. Inaku KO, Ogunkeye OO, Abbiyesuku FM, Chuhwak EK, Isichei CO, Imoh LC, Amadu NO, Abu AO. Elevation of small, dense low density lipoprotein cholesterol-a possible antecedent of atherogenic lipoprotein phenotype in type 2 diabetes patients in Jos, North-Central Nigeria. *BMC Clin Pathol.* 2017 Dec 6;17:26.
64. Scicali R, Di Pino A, Ferrara V, Urbano F, Piro S, Rabuazzo AM, Purrello F. New treatment options for lipid-lowering therapy in subjects with type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2017 Dec 19.
65. Katsiki N, Tentolouris N, Mikhailidis DP. Dyslipidaemia in type 2 diabetes mellitus: bad for the heart. *Curr Opin Cardiol.* 2017 Jul;32(4):422-429.
66. Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. Oksidatif stres ve hücre içi lipid, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations.* 2015; 6 (3): 331-336.
67. Wang CH, Cheng ML, Liu MH, Kuo LT, Shiao MS. Metabolic profile provides prognostic value better than galectin-3 in patients with heart failure. *J Cardiol.* 2017 Jul;70(1):92-98.

68. Kim SM, Choi YW, Seok HY, Jeong KH, Lee SH, Lee TW, Ihm CG, Lim SJ, Moon JY. Reducing serum uric acid attenuates TGF- β 1-induced profibrogenic progression in type 2 diabetic nephropathy. *Nephron Exp Nephrol.* 2012;121(3-4):e109-21.

