

T.C.
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DR. RIDVAN EGE HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KOMPLİKASYONSUZ TİP 2 DİABETES MELLİTUS' LU HASTALARDA SERUM ÜRİK
ASİT DÜZEYİNİN İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN, TOTAL OKSİDAN KAPASİTE ve
TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Esat Kıvanç KAYA

UZMANLIK TEZİ

**ANKARA
2015**

T.C.
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DR. RIDVAN EGE HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KOMPLİKASYONSUZ TİP 2 DİABETES MELLİTUS' LU HASTALARDA SERUM ÜRİK
ASİT DÜZEYİNİN İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN, TOTAL OKSİDAN KAPASİTE ve
TOTAL ANTIOKSİDAN KAPASİTE İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Esat Kıvanç KAYA

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İhsan ERGÜN

ANKARA

2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve tecrübeleri ile bana destek olup, yol gösteren değerli tez danışmanım Prof. Dr. İhsan Ergün'e çok teşekkür ederim.

Çalışmanın yürütülmesinde katkılarından dolayı Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Selda Demirtaş, Yrd. Doç. Dr. Tuğba Çandar'a, teşekkür ederim.

Çalışmanın yürütülmesinde desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Gürbüz Erdoğan başta olmak üzere, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim üyelerine, araştırma görevlilerine ve personeline içtenlikle teşekkür ederim.

Çalışmanın hasta seçimi aşamasında yardımcı olan Dr. Fatma Betül Polat, Dr. Çağlar Coşardereioğlu ve tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesinde yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Aslıhan Alhan'a teşekkür ederim.

Çalışmaya dahil olan tüm katılımcılara çok teşekkür ederim.

Çalışma süresince desteği ile hep yanımda olan, hayatıma anlam katan, çok sevgili eşim Dr. Selin Küçükyurt Kaya'ya teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER	viii
TABLolar	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tip 2 Diabetes Mellitus	3
2.1.1. Tanım, Epidemiyoloji, Etiyoloji	3
2.1.2. Patogenez	3
2.1.3 Tip 2 DM'nin Komplikasyonları	5
2.2. Diyabet - Hiperürisemi İlişkisi	7
2.3. İskemi Modifiye Albumin	11
2.4. Total Oksidan Kapasite	15
2.5. Total Antioksidan Kapasite	16
3. BİREYLER VE YÖNTEM	19
3.1. Çalışma Protokolü	19
3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	21
3.3. Biyokimyasal Değerlendirme	21
3.4. Yöntem	22
3.5. Etik	23
3.6. İstatistiksel Analiz	23
4. BULGULAR	24
4.1. Diyabetik Grupların Karşılaştırılması	24
4.2. Tüm Tip 2 DM'li Hastaların Değerlendirilmesi	26
4.3. İskemi Modifiye Albumin Düzeyinin Çalışma Gruplarına Göre Değerlendirilmesi	26

4.4. Diyabetik Gruplarda Total Oksidan Kapasite (TOS) ve Total Antioksidan Kapasite (TAS) Düzeyinin Karşılaştırılması.....	27
4.5. İskemi Modifiye Albumin Düzeyi ile Total Oksidan Kapasite ve Total Antioksidan Kapasite Düzeyinin Karşılaştırılması.....	28
5. TARTIŞMA	29
6. ÖZET	34
7. SUMMARY	35
KAYNAKLAR	36

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABSU	Absorbans Ünitesi
AGE	İleri Glikolizasyon Son Ürünleri
AKS	Akut Koroner Sendrom
Alb / Kr	Albumin - Kreatinin oranı
AMP	Adenozin Monofosfat
AMPD	Adenozin Monofosfat Dehidrogenaz
APG	Açlık Plazma Glukozu
ATP	Adenozin Trifosfat
BUN	Kan Üre Azotu
CKD-EPI	Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyoloji İşbirliği
CMIA	Kemilüminesan Mikropartikül İmmünolojik Test
Co	Kobalt
CRP	C - Reaktif Protein
Cu	Bakır
DM	Diabetes Mellitus
DTT	Ditiotreitol
EKG	Elektrokardiogram
F-1-P	Fruktoz-1-Fosfokinaz
FDA	Food and Drug Administration
Fe	Demir
G - 6 - PDH	Glukoz – 6 - Fosfat Dehidrogenaz
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
H ₂ O ₂	Hidrojen Peroksit
Hb	Hemoglobin
HbA _{1c}	Glikolize Hemoglobin
Hct	Hematokrit
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HPLC	Yüksek Performanslı Lipid Kromatografisi
HT	Hipertansiyon
IMP	İnositol Monofosfat
İMA	İskemi Modifiye Albumin
KHK	Fruktokinaz
KKH	Koroner Kalp Hastalığı
Kr	Kreatinin
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
MPV	Ortalama Platelet Volümü
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
Ni	Nikel
NO	Nitrik Oksit
O ₂	Oksijen
OH	Hidroksil
PAH	Periferik Arter Hastalığı
PKC	Protein Kinaz C
PLT	Trombosit Sayısı
PO ₄	Fosfat
ROS	Reaktif Oksijen Ürünleri
SOD	Süperoksit Dismutaz
SVO	Serebrovasküler Olay
TAS	Total Antioksidan Kapasite
TG	Trigliserid
TİA	Geçici İskemik Atak
TOS	Total Oksidan Kapasite
TURDEP	Türkiye Diabet Epidemiyoloji Çalışması
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
WBC	Beyaz Küre Sayısı
XO	Ksantin Oksidaz

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
2.1	Tip 2 DM Patogenezi	4
2.2	Hipergliseminin İndüklediği Doku Hasarı	6
2.3	Ürik Asit Sentezi (Pürin Metabolizması)	7
2.4	Fruktoz Metabolizması Sonucu Ürik Asit Oluşumu	9
2.5	Ürik Asit ve İnsülin Direnci/Diyabet Gelişimi Mekanizması	10
2.6	Albuminin yapısı	12
2.7	İskemi Modifiye Albuminin Oluşumu	14
2.8	Oksidan - Antioksidan Denge	17

TABLolar

Tablo	Sayfa
4.1 Ürik Asit Düzeyi Yüksek ve Normal Olan Diyabetik Grupların Karşılaştırılması	24
4.2 Ürik Asit Düzeyi Normal ve Yüksek Olan Diyabetiklerin ve Sağlıklı Bireylerin İskemi Modifiye Albumin (İMA) Düzeyleri	26
4.3 Diyabetik Gruplarda Total Oksidan Kapasite ve Total Antioksidan Kapasitenin Karşılaştırılması	27

1. GİRİŞ

Tip 2 Diabetes Mellitus (DM); insülin salınımında, insülin etkisinde veya her ikisinde bozukluk olması sonucunda ortaya çıkan, hiperglisemi ile karakterize kronik, metabolik bir hastalıktır. Tip 2 DM insidansı ve prevalansı hızla artmaktadır ve dünyada milyonlarca insanı etkilemektedir. İnflamatuar sitokinler ve oksidatif stres, Tip 2 DM patogenezinde önemli rol oynayan faktörler arasındadır.

Ürik asit, insanlarda pürin katabolizmasının son ürünüdür. Önemli bir antioksidan molekül olarak bilinmektedir. Hücre dışında, solubl düzeyde iken oksidan moleküller için çöpçü görevi yapmaktadır. Antioksidan moleküllerin, belli durumlarda pro-oksidan olarak rol oynadıkları gösterilmiştir. Ürik asit üretimi esnasında; hipoksantinden ksantin oluşumu ve ksantinden ürik asit oluşumu, ksantin oksidaz (XO) enzimi tarafından katalizlenmektedir. Bu her iki basamakta da bir adet süperoksit radikali oluşmaktadır. Süperoksit radikali, hidrojen peroksit kaynağı ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi olması sebebiyle, oksidan bir moleküldür.

Albuminin, N-terminal kısmı bakır, nikel, kobalt gibi geçiş metallerinin divalent formlarının bağlanma bölgesidir. Oksidatif stres, hipoksi, asidoz ve iskemi varlığında N-terminal bölgesinde değişim meydana gelmekte ve albuminin bu varyant formuna, iskemi modifiye albümin (İMA) denilmektedir. Tip 2 diyabetli hastalarda, İMA düzeyinin yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olup, bu yüksekliğin; hiperglisemi ve oksidatif stresin tetiklediği kronik hipoksik durum, endotelial disfonksiyon ve kronik inflamasyona bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Oksidatif stres, hücrel metabolizma esnasında oluşan reaktif oksijen ve nitrojen derivelere içeren serbest radikal artışı olarak tanımlanır. Oksidatif stres artışının; insülin direnci ve Tip 2 DM patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Total oksidan kapasite (TOS), tüm vücuttaki oksidatif stres düzeyini göstermektedir.

İnsan vücudunda normalde oksidan ve antioksidan sistemler bir denge halindedir. Antioksidan savunma mekanizmaları, enzimatik ve non-enzimatik şekilde görev alır. Her bir antioksidan molekül, oksidatif stresi azaltmak için farklı mekanizmalarla çalışır. Total antioksidan kapasite (TAS), vücuttaki endojen ve ekzojen antioksidan moleküllerin oranını belirlemede kullanılır.

Kronik inflamasyon ve oksidatif stres, Tip 2 diabetes mellitus'un patogeneğinde ve komplikasyonlarının gelişmesinde suçlanan önemli mekanizmalardandır. Ürik asit ise antioksidan bir molekül olmakla birlikte; kardiyovasküler hastalık ve Tip 2 DM'nin komplikasyonları açısından bir risk faktörü olarak bilinmekte ve bazı durumlarda prooksidan bir molekül olarak rol oynadığı düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonu olmayan Tip 2 DM'li hastalarda serum ürik asit düzeyinin; vücuttaki oksidatif durumun belirteçlerinden olan, İMA, TOS, TAS düzeyleriyle potansiyel ilişkisini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tip 2 Diabetes Mellitus

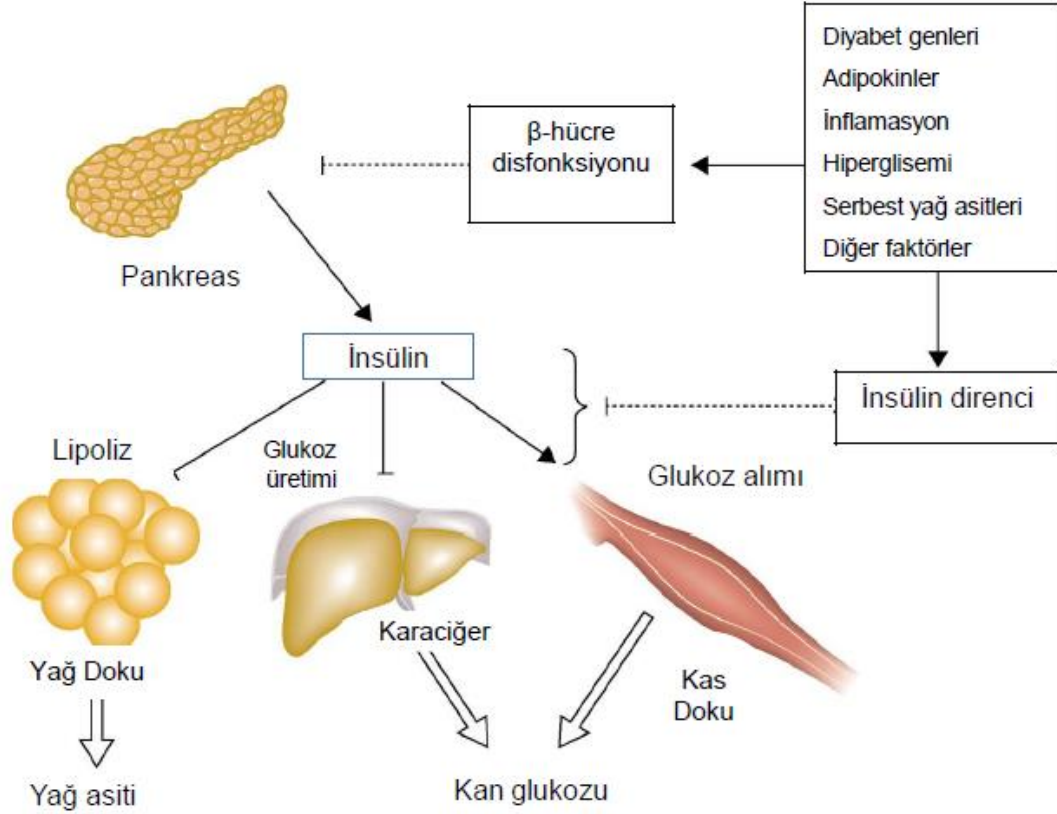
2.1.1. Tanım, Epidemiyoloji, Etiyoloji

Tip 2 Diabetes Mellitus (DM); insülin salınımında, insülin etkisinde veya her ikisinde bozukluk olması sonucunda ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır. Tüm diyabet olgularının yaklaşık %90 - 95' ni Tip 2 DM oluşturmaktadır[1]. Diabetes mellitus insidansı ve prevalansı hızla artmaktadır ve dünyada milyonlarca insanı etkilemektedir[2]. Uluslararası Diabet Federasyonu verilerine göre, 2035 yılında dünyadaki DM' li vaka sayısının 592 milyona ulaşacağı öngörülmektedir[3]. Türkiye' de 1997 - 1998 yıllarında yapılan Türkiye Diabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP)' e göre, ülkemizde 20-80 yaş grubunda diabet prevalansı % 7,2 olarak saptanmıştır; bu çalışmadan on iki yıl sonra yapılan TURDEP-II' de diyabet prevalansı, % 90 artış göstererek, % 13,7' ye ulaşmıştır[4, 5]. Tip 2 diyabet, etiyojisinde genetik ve çevresel faktörlerin rol aldığı multifaktöryel bir hastalıktır[2]. Obezite, cinsiyet, yaş, etnik köken tip 2 diyabet riskinde artış ile ilişkili çevresel faktörlerdir[6]. Tip 2 diyabette belirgin şekilde ailesel yatkınlık vardır. Tip 2 diyabet için aile öyküsü olan bir bireyde diyabet gelişme riski, aile öyküsü olmayanlara göre 2,4 kat daha yüksektir[2].

2.1.2. Patogenez

İnsülin, plazma glukozunun regülasyonunda rol oynayan ana hormondur ve normoglisemi, insülin etkisi ve insülin salınımı arasındaki denge ile sağlanmaktadır[2]. Tip 2 diabetes mellitus patogenezinde, insülin direnci ve/veya göreceli olarak bozulmuş insülin sekresyonu anahtar rol oynamaktadır[8]. Tip 2 diyabetli hastaların büyük bir kısmı obezdir. Obezite ise insülin direncine sebep olmaktadır[9]. İnflamatuvar sitokinler ve oksidatif faktörler de Tip 2 DM patogenezinde rol oynamaktadır[10]. Patogenezde rol oynayan diğer mekanizmalar ise; artmış non-esterifiye yağ asitleri, adipokinler, insülin direncine bağlı mitokondrial disfonksiyon, glukotoksisite, lipotoksisite ve beta hücre disfonksiyonuna yol açan amiloid

formasyonu olarak sıralanabilir[7]. Tip 2 diabetes mellitus patogenezinde rol oynayan mekanizmalar şekil 2.1' de ayrıntılı olarak gösterilmiştir[2].

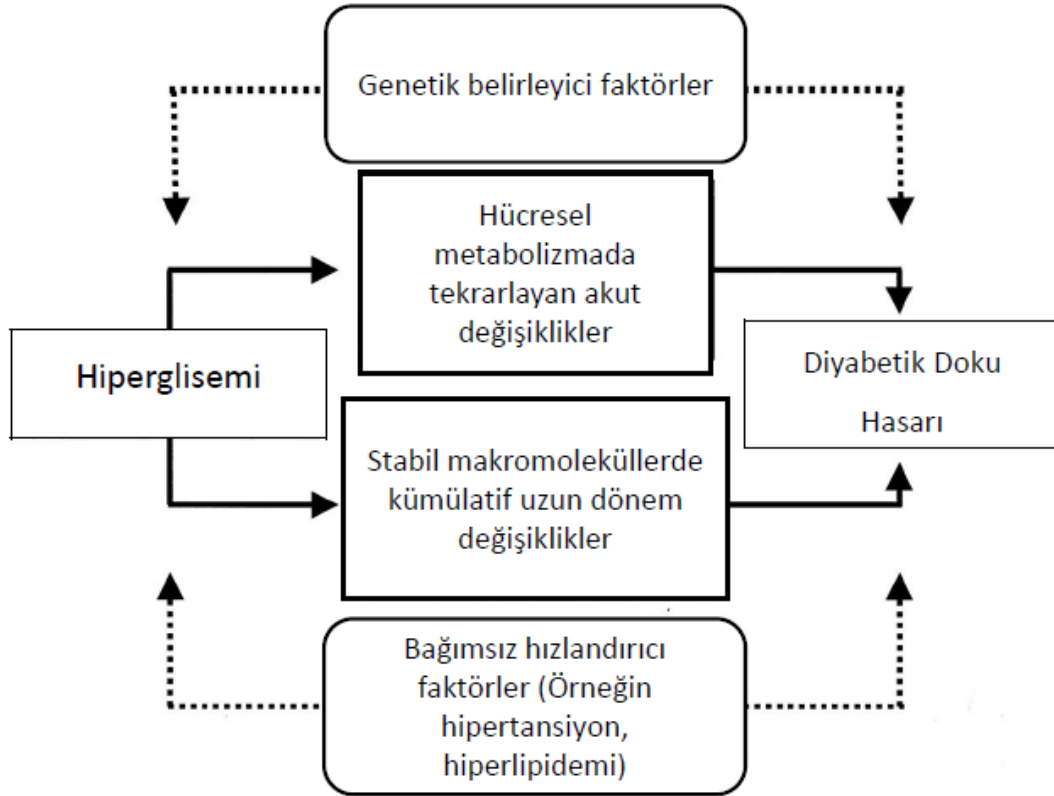


Şekil 2.1 Tip 2 DM' de hiperglisemi ve dolaşımdaki artmış yağ asitlerinin patofizyolojisi. Normalde pankreastan insülin sekresyonu sonucu, karaciğerden glukoz output' u azalırken, iskelet kasında glukoz uptake' i artar ve yağ dokudan yağ asidi salınımı baskılanır. Çeşitli faktörler insülin sekresyonu / insülin etkisi üzerinde rol oynayarak Tip 2 DM' nin patogenezinde rol oynar. İnsülin sekresyonundaki azalma, hedef dokulardaki insülin sinyalinin azalmasıdır. İnsülin direncinin gelişimindeki yollar sonucu hedef dokuların çoğunda insülinin etkisi azalarak dolaşımdaki yağ asidi konsantrasyonu artışı ve hiperglisemi meydana gelir. Dolaşımdaki artmış yağ asitleri ve yüksek plazma glukozu da feedback etkiyle mevcut insülin direnci ve insülin sekresyonundaki azalmayı daha da kötüleştirir (Stumvoll ve Goldstein, 2005' den uyarlanmıştır).

2.1.3. Tip 2 Diabetes Mellitusun Komplikasyonları

Tip 2 diabetes mellitusun komplikasyonları akut ve kronik komplikasyonlar olarak ikiye ayrılır. Akut komplikasyonlar, tedavi ve takipteki tüm gelişmelere rağmen mortaliteye sebep olmaktadır[11]. Tip 2 diyabetin akut komplikasyonları; diyabetik ketoasidoz, non-ketotik hiperosmolar hiperglisemik durum, laktik asidoz ve hipoglisemidir. Diyabetin kronik komplikasyonları çok sayıda organ sistemini etkilemektedir ve Tip 2 DM' e bağlı morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir[12]. Tip 2 diabetes mellitusun kronik komplikasyonları, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olarak ikiye ayrılmaktadır. Makrovasküler komplikasyonlar; koroner kalp hastalığı (KKH), periferik arter hastalığı (PAH) ve serebrovasküler olaydır (SVO). Mikrovasküler komplikasyonlar ise; diyabetik retinopati, nefropati ve nöropati olarak sınıflandırılır.

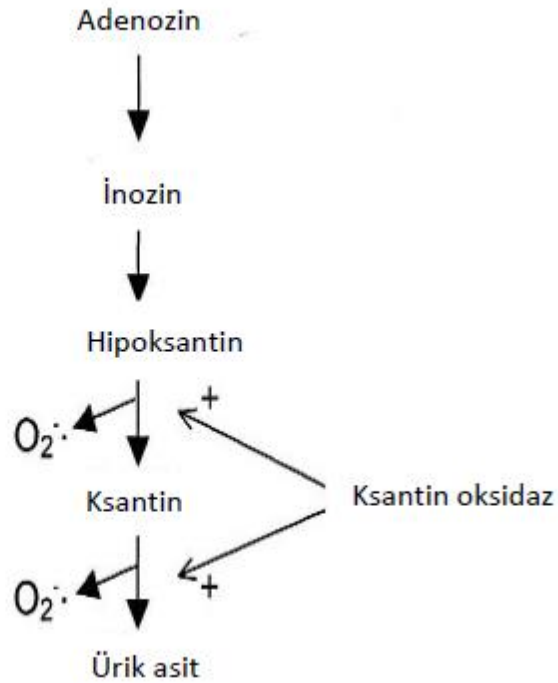
Tip 2 diabetes mellitusun komplikasyonlarından sorumlu esas mekanizma hipergliseminin indüklediği doku hasarıdır. Hiperglisemi tüm hücreleri etkilemesine rağmen, endotelial hücreler ve mesengial hücreler gibi bazı spesifik hücrelerde hasar daha belirgin olarak meydana gelmektedir[13]. Bunun sebebinin; hiperglisemi maruziyetinde çoğu hücrenin hücre içi glukoz transportunu azaltarak, glukoz konsantrasyonunu sabit tutabilmekteyken, endotelial ve mezengial hücrelerin hücre içi glukoz konsantrasyonunu hızlı bir şekilde düşürememesi olduğu düşünülmektedir[14, 15]. Hipergliseminin indüklediği doku hasarının mekanizmaları; polyol yolak aktivasyonunda artış, ileri glikolizasyon son ürünlerinde (AGE, Advanced glycolalalbumintion endproducts) artış, hipergliseminin indüklediği protein kinaz c (PKC) aktivasyonu ve heksozamin yolağının aktivitesindeki artıştır[16-19]. Tüm bu devreye giren mekanizmaların sonucunda oksidatif stres artmaktadır. Oksidatif stres diyabetin kronik komplikasyonlarının gelişiminde esas rol oynamaktadır[20]. Hipergliseminin indüklediği doku hasarının genel özellikleri şekil 2.2'de gösterilmiştir[13].



Şekil 2.2 Hipergliseminin indüklediği doku hasarının genel özellikleri (Brownlee 2005'den uyarlanmıştır).

2.2. Diyabet – Hiperürisemi İlişkisi

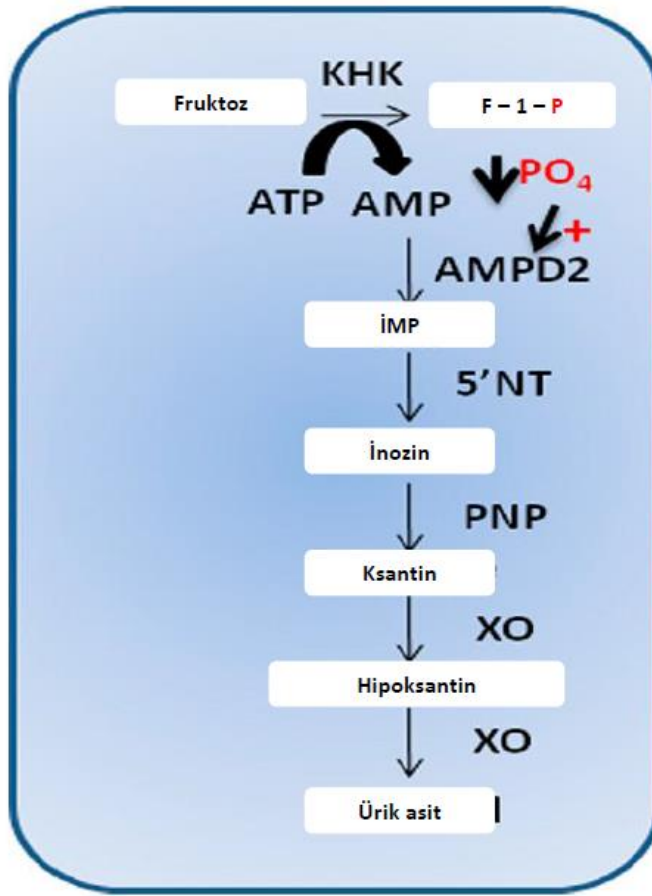
Ürik asit, insanlarda pürin katabolizmasının son ürünüdür. Ürik asit ekskresyonununun 2/3' ü renal, 1/3' ü ise gastrointestinal yoldan sağlanmaktadır. Serum ürik asit düzeyinin yükselmesi için üretiminde artış, atılımında azalma ve/veya her iki durumun birlikte olması gerekmektedir[21]. Ürik asit üretimi esnasında, hipoksantinden ksantin oluşumu ve ksantinden ürik asit oluşumu ksantin oksidaz (XO) enzimi tarafından katalizlenmektedir. Bu her iki basamakta da bir adet süperoksit molekülü oluşmaktadır. Ürik asit sentezi şematik olarak şekil 2.3'de gösterilmiştir[21].



Şekil 2.3 Pürin katabolizması. Ürik asit pürin metabolizmasının son ürünüdür (Joshua ve Richard 2003'den uyarlanmıştır).

Ürik asidin antioksidan bir molekül olduğu düşünülmele birlikte, anti-oksidan moleküllerin belli durumlarda pro-oksidan olarak rol oynadığı bilinmektedir[22]. Aterosklerotik sürecin başlarında ürik asit bir anti-oksidan molekül gibi rol alırken, aterosklerotik süreç ilerlediğinde ve serum ürik asit düzeyi arttığında ürik asit oksidan bir molekül olarak rol oynamaktadır. Bu paradoksal süreci etkileyen çok sayıda faktör olduğu düşünülmele[23].

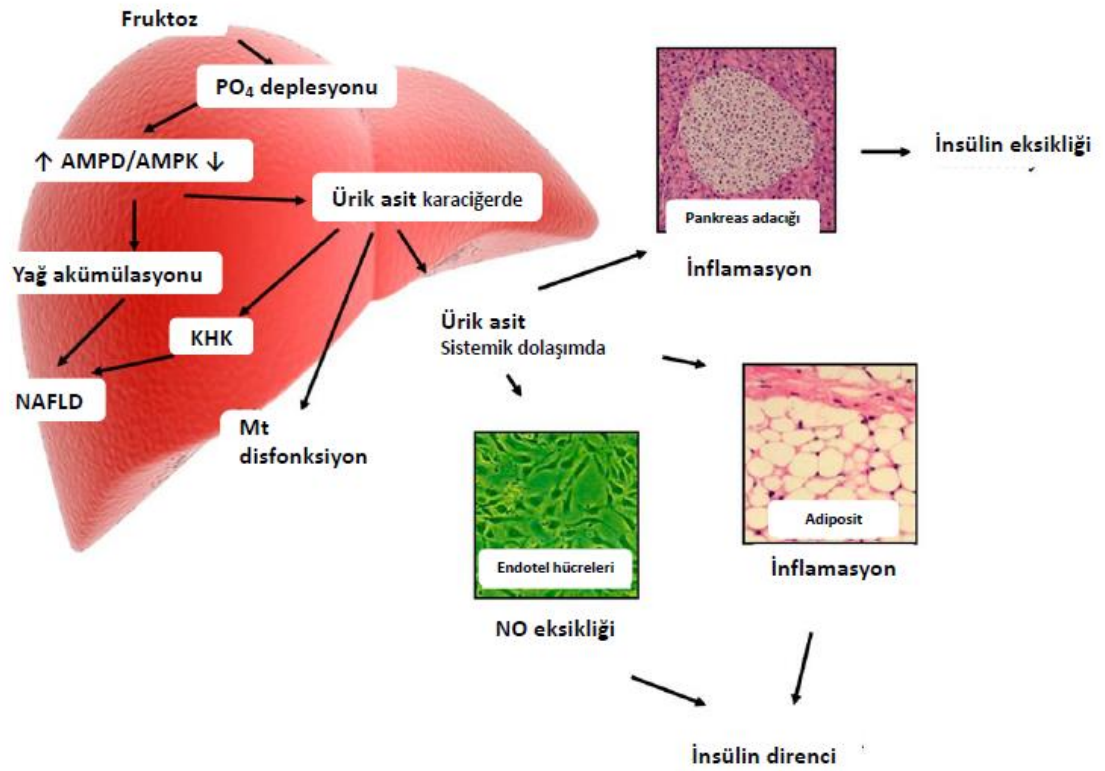
Yapılmış çalışmalarda; serum ürik asit yüksekliği obezite ve insülin direnci ile ilişkilendirilmiş ve hiperürisemi metabolik sendromun bir bileşeni olarak tanımlanmıştır[24, 25]. Kobaylarda yapılmış çalışmalarda, aşırı fruktoz alımının metabolik sendrom, oksidatif stres, yağlı karaciğer hastalığı, mikroalbüminüri ve böbrek hastalığı ile ilişkisi bildirilmiştir[26]. Fruktozun metabolizasyonu başlangıçta glukoz metabolizasyonundan farklıdır. Fruktoz metabolizmasındaki ilk enzim fruktokinaz (KHK) olup, karaciğerde hızlı ve negatif feed-back olmadan fruktozdan fruktoz-1-fosfokinaz (F-1-P) meydana gelmektedir ve hücre içi fosfat ve adenzintrifosfat (ATP) düzeyleri düşmektedir[27, 28]. İntraselüler fosfat miktarındaki düşüş adenzinmonofosfat deaminaz (AMPD) enzimini stimüle etmekte ve AMPD' de AMP' nin inositol ve ürik asite dönüşümünü katalize etmektedir[26]. Hücre içi ürik asit artışı sonucunda ise hepatik salınımla birlikte plazma ürik asit düzeyleri hızla yükselmektedir. Fruktoz metabolizması sonucu ürik asit oluşum mekanizması şekil 2.4'de gösterilmiştir[26].



Şekil 2.4 Fruktozun indüklediği nükleotid dönüşümü. Hepatositte fruktoz hızlı bir şekilde KHK tarafından fosforilize olarak F-1-P'a çevrilir. Bu esnada fosfat vericisi olarak ATP kullanılır ve hücre içi fosfat düzeyleri düşerek AMPD2 aktivitesi uyarılır. AMPD2 AMP' yi inositol monofosfat' a (IMP) çevirir, IMP' de inozine metabolize olur inozinden ise ksantin ve hipoksantin meydana gelir ve ksantin oksidaz (XO) enzimi ile ürik asit meydana gelir (Johnson ve Nakagawa 2013'den uyarlanmıştır) .

Ürik asitin hepatik lipogenezisi uyardığı, altta yatan mekanizmanın ürik asit bağımlı hücre içi ve mitokondrial oksidatif stres olduğu düşünülmektedir[29]. Ekstraselüler çevrede ürik asit potansiyel bir antioksidan gibi davranmada hücre içinde; vasküler düz kas hücreleri, endotel hücreleri, adipositler, adacık hücreleri, renal tübüler hücreler ve hepatositlerde spesifik organik iyon taşınımıyla birlikte oksidatif yanıtı sebep olduğu bildirilmektedir. Ürik asite bağımlı oksidatif stresin,

Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat Oksidaz (NADPH) stimülasyonuna bağımlı olduğu düşünülmektedir[30, 31]. Ürik asit yüksekliği ile yağlı karaciğer hastalığı, insülin direnci ve metabolik sendrom arasında kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir[32, 33]. Ürik asit ve insülin direnci / diyabet arasındaki potansiyel ilişkiler şekil 2.5' de gösterilmiştir[26].

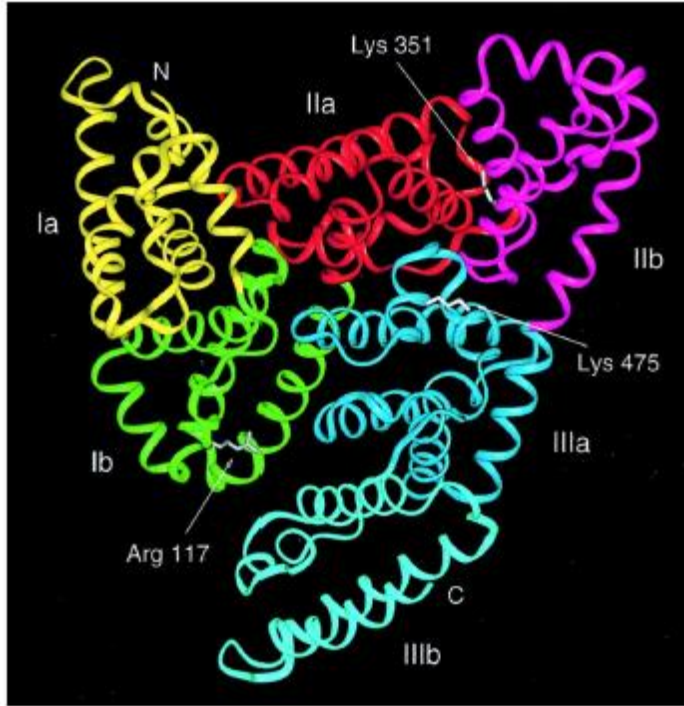


Şekil 2.5 Ürik asit ve insülin direnci / diyabet arasındaki potansiyel mekanizmalar. Ürik asit karaciğerde mitokondrial oksidatif stres ve yağlanmayı artırarak insülin direncine sebep olabilir. Ürik asit ayrıca insülinin kan damarları üzerindeki vasodilatör etkisini bloke eder, böylece iskelet kas hücrelerinin glukoz uptake' i azalır. Adipoz dokuda ise, ürik asit adiponektin üretimini azaltarak lokal inflamasyona sebep olmaktadır. Ürik asite direkt bağlı olarak adacık hücrelerinde lokal oksidatif stres ve adacık hücre disfonksiyonu olabileceği düşünülmektedir (Johnson ve Nakagawa 2010' dan uyarlanmıştır).

Yüksek serum ürik asit düzeyi Tip 2 DM' de vasküler komplikasyonlar ve mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür[34]. Ancak diabetes mellitus ve ürik asit arasındaki ilişki tam olarak açıklanamamıştır. Literatürdeki çoğu çalışmada hiperüriseminin, özellikle insülin direnci gelişimi nedeniyle, DM gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu belirtildi, bazı görüşlerde yeni tanı Tip2 DM' li hastalarda normoglisemik ve prediabetik hastalara göre ürik asit düzeyinin daha düşük olduğu belirtilmiştir[35, 36]. İki bin on yılında yayınlanmış olan prospektif bir çalışmada, serum ürik asit düzeyindeki her 1 mg/dl artışın Tip 2 DM gelişme riskini %20 arttırdığı bildirilmiştir[37]. Literatürde Tip 2 DM' li hastaların ürik asit düzeyleri ile ilgili farklı sonuçlar mevcut olsa da, Tip 2 DM' nin vasküler komplikasyonları, mortalite ve yüksek ürik asit düzeyleri arasındaki ilişki bilinmektedir[4, 14, 33]

2.3. İskemi Modifiye Albumin

Serum insan albümini (Albumin) , insanlarda ve tüm memelilerde kanda en çok bulunan proteindir[38, 39]. Albumin, karaciğerde sentezlenir ve plazma proteinlerinin % 60' nı oluşturur. Albumin, 585 aminoasitten meydana gelen bir primer zincirden oluşmuştur ve 17 disülfid köprüsü ve bir adet serbest sistein aminoasiti ihtiva eder. Serbest sistein aminoasitinin, antioksidan olaylarda rol aldığı bilinmektedir. Albuminin yapısında üç ana bölge (1-2-3) bulunmaktadır ve her üç ana bölgede A ve B alt grupları bulunmaktadır[38, 39]. Albuminde iki ana ligand bağlanma bölgesi bulunmakta ve 'Sudlow's site 1-2' olarak adlandırılmaktadır. Bu iki ana ligand bağlanma bölgesi, alt grup 2A ve 3A'da yer almaktadır[40]. Albumin tek bir gende kodlanmakta olup, bu gen 4.kromozomun uzun kolunda (q13.3) bulunmaktadır [41]. Albuminin yapısı şekil 2.6' da gösterilmiştir[42].



Şekil 2.6 Albuminin yapısı. Albumin 3 ana bölgeden oluşmakta olup her ana bölge A ve B olmak üzere iki alt gruptan oluşmaktadır.

Albumin, plazma onkotik basıncının sürdürülmesinde görev alan temel proteindir. Bunun dışında kan pH'ının tamponlanması, uzun zincirli yağ asitleri, steroid, çinko, bakır, kalsiyum gibi iyonların taşınmasında görev alır[43, 44]. Endojen moleküllerin yanında, ilaçlar gibi çoğu ekzojen molekül de albumine bağlanarak taşınır. Ayrıca albumin, bilirubin gibi toksik son ürünleri de bağlayarak karaciğerden ekskresyonuna katkıda bulunur[42, 44]. Albumin aynı zamanda, yağ asitleri ve lipoproteinleri bağlayarak peroksidatif hasarı önler. Ayrıca, serbest bakırı bağlayıp bakırın redoks aktivitesini ve serbest radikal oluşumunu azaltarak, antioksidan görevi almaktadır[42, 43].

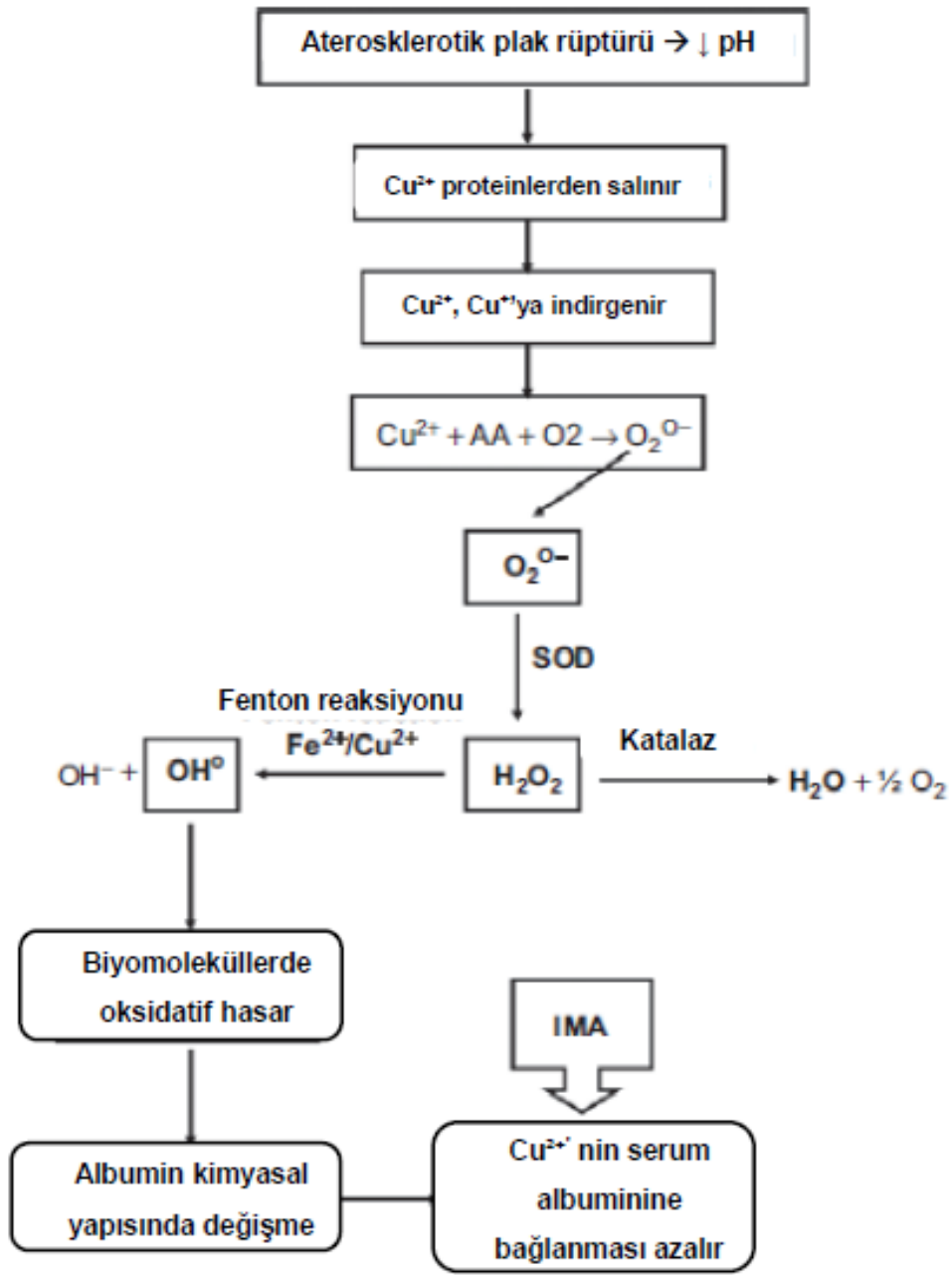
Albuminin N-terminal kısmı bakır (Cu), nikel (Ni), kobalt (Co) gibi metallerin divalent formlarının bağlanma bölgesidir. Oksidatif stres, hipoksi, asidoz ve iskemi varlığında N-terminal bölgede değişim meydana gelmekte ve albuminin bu varyant formuna İskemi Modifiye Albumin (İMA) denilmektedir. Bu moleküler değişim sonucu

N-terminal kısmının metal bağlama oranı azalmaktadır[45-48]. Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, in vivo çalışmalarda N-Asp-Ala-His-Lys (N terminaldeki ilk üç aminoasitin) metal iyonlarını bağlama kapasitesinin azaldığı gösterilmiştir[49].

İskemi modifiye albümin oluşumunda sırasıyla;

1. Vücutta iskemi başladıktan sonra Fe, Cu gibi metaller intraselüler ortamdan veya bağlı oldukları proteinden ayrılarak dolaşımda serbest forma geçerler.
2. Askorbik asit varlığında Cu^{+2} , Cu^{+1} e redükte olur. Oksijenle birlikte olan bu reaksiyon sonucu süperoksit radikali meydana gelir.
3. Süperoksit radikali, süperoksit dismutaz enzimi ile hidrojen peroksite çevrilir.
4. Hidrojen peroksit, katalaz enzimiyle su ve oksijene dönüşür. Ancak Fe, Cu gibi metallerin varlığında; hidrojen peroksit fenton reaksiyonuna girerek hidroksil radikalleri oluşur.
5. Hidroksil radikalleri yüksek oranda reaktif olup; nükleik asitler, lipidler, proteinler ve albümine zarar verirler.
6. Albüminin N-terminal ucundaki aminoasitlerde oluşan bu değişim sonucu Cu, Co, Ni, Fe gibi serbest metallerin N-terminal kısmına bağlanma oranı azalır[50, 51].

İskemi modifiye albuminin detaylı oluşum mekanizması şekil 2.7' de gösterilmiştir[50].



Şekil 2.7 Akut Koroner Sendrom (AKS)' da İMA oluşum mekanizması (Gaze 2009'dan uyarlanmıştır).

İMA, doksanlı yılların sonunda Akut Koroner Sendrom (AKS) lu hastaların kanındaki albuminin, ekzojen kobaltı bağlamasında azalma olduğu tespit edilmesi sonucunda 'albumin kobalt bağlama testi' ile ölçülebilir hale gelmiştir[45]. 'Albumin kobalt bağlama testi' Co iyonlarının albumine bağlanma prensipine dayanır ve indirekt kolorimetrik bir yöntemdir. Kobalt solüsyonu, serum örneğine döküldüğünde; albumin Co iyonlarını bağlar ve serbest Co miktarı azalır. İskemi, hipoksi, asidoz, serbest oksijen radikallerinin arttığı durumlarda; İMA düzeyi artar ve Co iyonlarının bağlanma oranı azaldığı için, serbest Co miktarı artar. Serbest Co iyonlarını renklendirmek için Ditiotireitol (DTT) kullanılır. Ditiotireitol serbest Co iyonları ile reaksiyona girerek, spektrofotometrik olarak ölçülebilen kahverengi bir renk meydana gelir ve İMA düzeyi orantısal olarak hesaplanır[52, 53]. 'Albumin kobalt bağlama testi' FDA tarafından onaylanmıştır[45]. Normal koşullarda, İMA toplam albumin konsantrasyonunun % 1-2' si kadarken, iskemi mevcudiyetinde bu değer % 7-8' e kadar çıkabildiği belirtilmiştir[53]. İskemi modifiye albumin son yıllarda kardiyak iskemi belirteci olarak ön plana çıkmış ve üzerinde çok sayıda çalışma yapılmıştır[45, 46, 54]. Akut koroner sendromda kullanımının yanında; İMA ile ilgili, karaciğer sirozu[55, 56], pulmoner emboli[57], son dönem böbrek yetmezliği[58], serebrovasküler hastalıklar, kanser, çoklu travmalı hastalar, ve polikistik overli hastalar gibi iskemi ile seyreden hasta gruplarında, yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Literatürde İMA' nın diyabet, obezite, hipertrigliseridemi gibi metabolik sendrom komponentlerinde de yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur[49, 59, 60]. Yapılan çalışmalarda diyabetik hastalardaki İMA yüksekliğinin; hiperglisemi ve oksidatif stresin tetiklediği kronik hipoksik durum, endotelial disfonksiyon ve kronik inflamasyona bağlı olduğu belirtilmiştir[48, 49, 61, 62].

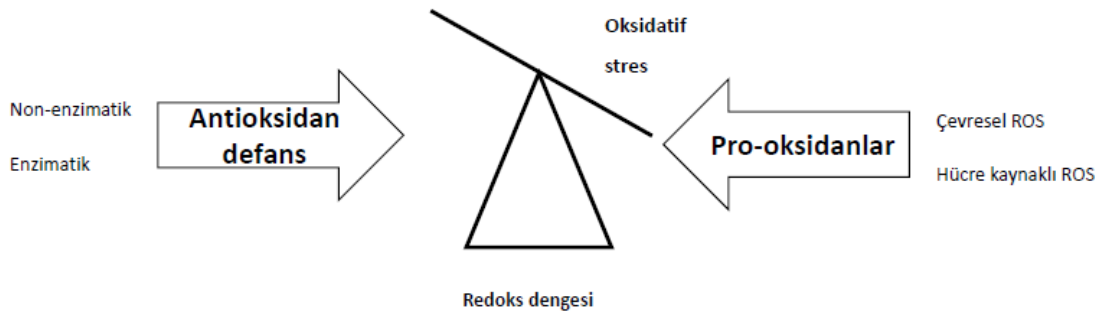
2.4. Total Oksidan Kapasite

Oksidatif stres, hücrel metabolizma esnasında oluşan reaktif oksijen ve nitrojen derivelerini içeren serbest radikal artışı olarak tanımlanır[24, 63]. Serbest radikaller, kimyasal olarak aktif moleküller olup; hücre proteinleri, hücre membranları ve DNA'ya zarar verebilirler. Oksidatif stres artışının; insülin direnci ve Tip 2 DM patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir[64-66]. Hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarda; oksidatif stresin; myotübüller ve adipositlerde insülin aracılı GLUT-4 translokasyonunu etkilediği[64, 65] ve beta hücrelerinde insülin, adipositlerde ise adiponektin gen translokasyonunu baskıladığı gösterilmiştir[24, 67]. Ayrıca reaktif oksijen derivelerinin; endotelden vazodilatör moleküllerin üretimini azaltarak ve vazokonstriktör hormonların üretimini artırarak endotel hasarına sebep olduğu bilinmektedir[68]. Total Oksidan Kapasite (TOS), tüm vücuttaki oksidatif stres düzeyini göstermektedir. Bu nedenden ötürü, oksidan radikallerin ayrı ayrı değerlendirilmesinden daha değerlidir[69]. Total oksidan kapasite ölçümü; serum örneğindeki oksidanların, ferröz iyon-dianisidin kompleksini, ferrik iyon'a okside etmesi prensibine dayanır[70]. Gliserol molekülleri ile, oksidasyon reaksiyonunun şiddeti artırılır ve ferrik iyon asidik ortamda 'xylenol orange' ile renkli bir kompleks oluşturur. Oluşan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülerek, mevcut serum örneğindeki total oksidan moleküllerin oranı belirlenir[70]. Mevcut örnek, hidrojen peroksit ile katalizlenerek her litredeki mikromolar hidrojen peroksit eşdeğeri olarak belirlenir[70]. Literatürde, TOS seviyesinin diyabetik hastalarda yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur[46, 49, 71, 72].

2.5. Total Antioksidan Kapasite

İnsan vücudunda normalde oksidan ve antioksidan sistemler bir denge halindedir. Antioksidan savunma mekanizmaları, enzimatik ve non-enzimatik şekilde görev alır. Önemli antioksidan savunma mekanizmaları; vitamin A - C - E, tripeptid glutatyon, çeşitli enzimler (süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, paroksanaz-1), tiyol grupları, alfa-lipoik asit, karotenoidler, koenzim-Q,

çeşitli bioflavonoidler, çeşitli minareller (bakır, çinko, selenyum) ve koenzimler (folik asit, vitamin b1,b2,b6,b12) olarak sıralanabilir[73]. Her bir antioksidan, oksidatif stresi azaltmak için farklı mekanizmalarla çalışır[74]. Antioksidan moleküllerin, serbest radikallere karşı sinerjistik etkisinin her bir antioksidan molekülün tek başına etkisine göre çok daha kuvvetli koruma sağladığı bilinmektedir[75]. Vücuttaki oksidan ve antioksidan denge şekil 2.8' de gösterilmiştir[76].



Şekil 2.8 Oksidan ve antioksidan denge (Wagener 2013'ten uyarlanmıştır).

Antioksidan moleküllerin ayrı ayrı ölçümü yapılabilmekle birlikte, vücuttaki endojen ve eksojen antioksidan moleküller bir arada sinerjistik olarak etki gösterdiği için, Total Antioksidan kapasite (TAS) ölçümü yapılması önerilmektedir.

TAS ölçümü; Ferröz demir-o-dianisidin kompleksi, hidrojen peroksit ile fenton tipi reaksiyon oluşturarak hidroksil radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü düşük pH' da renksiz o-dianisidin molekülüyle reaksiyona girerek, sarı-kahverengi dianisidil radikallerini oluşturur. Dianisidil radikalleri, ileri oksidasyon reaksiyonlarına girerek renk oluşumunu artırır. Ortamda antioksidan varlığında, bu oksidasyon reaksiyonları azalarak renk oluşumu durmaktadır. Bu mekanizmaya dayanarak TAS

ölçümü spektrofotometrik olarak yapılmaktadır[70, 77]. Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda, oksidatif stres hem patogeneze, hem de komplikasyonların oluşumundan sorumlu tutulmaktadır[78]. Oksidatif stres mevcudiyetinde, vücuttaki oksidan - antioksidan dengenin oksidan tarafa kaydığı bilinmektedir. Literatüre bakıldığında bu mekanizmayla doğru orantılı olarak diyabetik hastalarda TAS' ın azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur[79, 80]. Prediyabetik hastalarda da, TAS düzeyinin düşük olduğu bilinmektedir[71]. Komplike olmayan diyabetik hastalarda, komplike olmayan diyabetik hastalara göre TAS düzeyi daha düşüktür[81-83].

3. BİREYLER ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Protokolü

Araştırma tek merkezli, kesitsel, vaka kontrollü kohort çalışması olarak planlanmıştır. Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege hastanesine, Mart 2015 - Temmuz 2015 tarihleri arasında başvuran 30-70 yaş aralığındaki; 21 ürik asit düzeyi normal olan Tip 2 diyabetik hasta, 20 ürik asit düzeyi yüksek olan Tip 2 diyabetik hasta ve 32 sağlıklı birey olmak üzere, toplam 73 katılımcı çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların anamnez, fizik muayene ve rutin tetkikleri yapılarak aşağıdaki verileri kaydedildi;

- Demografik özellikler (yaş, cinsiyet, medeni durum, öğrenim durumu)
- Hastaların fizik incelemesi, antropometrik ölçümleri (kilo, boy, vücut kitle indeksi) ile kan basıncı ölçümü, nörolojik muayeneleri
- Hastaların açlık kan şekeri, glikolize hemogloblin (HbA1c) düzeyi, lipid profili, açlık insülin düzeyi (açlık kan şekeri ve açlık insülin düzeyi kullanılarak HOMA-IR hesaplandı), kan üre azotu (BUN), kreatinin, ürik asit, tam kan sayımı, CRP, spot idrarda albümin/kreatinin oranı değerleri
- Göz dibi değerlendirmeleri (Hastaların dosyasından tarama yapıldı)
- Elektrokardiyogram

Katılımcıların boy ve vücut ağırlığını içeren antropometrik ölçümleri kaydedildi. Boy ölçümünde standart tekniğe uygun olarak 'Charter tipi' antropometrik set, ağırlık ölçümünde medikal elektronik terazi kullanıldı. Vücut kitle indeksi, $\text{kilo}/(\text{boy})^2$ (kg/m^2) formülü kullanılarak hesaplandı. Kan basıncı sfigmomanometre ile, en az 10 dakika dinlendikten sonra oturur pozisyonda, her iki koldan ölçüldü. Takiben, kan basıncı yüksek ölçülen koldan 5 dakika aralıkla toplam 2 defa ölçüm yapılarak ortalaması kaydedildi.

Tip 2 diabetes mellitus tanısı, Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) kriterlerine göre konuldu[84]. Daha önce diyabet tanısı konulmuş, diyabete yönelik tedavi alan hastalar da çalışmaya dahil edildi. Hiperlipidemi tanısı düşük dansiteli lipoprotein (LDL) değerinin 160 mg/dL' nin üzerinde, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)' nin

kadınlarda 50 mg/dL' nin, erkeklerde 40 mg/dL' nin altında, trigliserid (TG)' nin 150 mg/dL' nin üzerinde olması ile konuldu. Diyabetik hastalarda ise, LDL için sınır değer 100 mg/dL olarak kabul edildi[84]. Daha önce hiperlipidemi tanısı konulmuş, antilipemik tedavi alanlar da hiperlipidemik olarak değerlendirildi. Anemi; hemoglobin değerlerinin kadınlar için 12 g/dL, erkekler için 13 g/dL' den düşük olması durumunda tanımlandı.

Hastalar mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar açısından değerlendirildi. Nefropati varlığı; spot idrarda albumin / kreatinin oranı bakılarak (lökositüri, ateş ve yoğun egzersiz gibi yalancı pozitiflik oluşturabilecek nedenler dışlandı) değerlendirildi. Spot idrarda albumin / kreatinin oranı < 30 mg/gün olması diyabetik nefropati yokluğu olarak kabul edildi. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR); serum kreatinin (Kr) değeri ölçülerek, CKD-EPI (Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyoloji İşbirliği) formülüne göre hesaplandı. Diyabetik retinopati açısından, hasta dosyalarından geçmişe dair göz dibi muayeneleri taranarak değerlendirme yapıldı. Nöropati varlığı; anamnez, klinik bulgular ve nörolojik muayene ile değerlendirildi. Koroner kalp hastalığı varlığı açısından kardiyovasküler risk faktörleri sorgulaması sonrası hastaların klinik bulguları, elektrokardiyografi (EKG) verileri, kardiyolojik muayene ve tetkik sonuçları değerlendirildi. Diyabetik ayak, periferik arter hastalığı (PAH) ve serebrovasküler olay (SVO); anamnez, klinik bulgular ve hasta takip notları ile değerlendirildi[84].

Hastalar ürik asit düzeyine göre; serum ürik asit düzeyi 6.5 mg/dl ve üzerinde olanlar ürik asit yüksek grup, serum ürik asit düzeyi 6.5 mg/dl altında olanlar ise ürik asit düzeyi normal grup olmak üzere, ikiye ayrıldı.

Sağlıklı kontrol grubu bireyler; bölümümüze başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden, hiçbir hastalığı olmayan hastane çalışanları ve hasta yakınlarından seçildi. Sağlıklı kontrol grubundan, İMA düzeyi ölçülerek cut-off değeri hesaplandı ve İMA düzeyindeki karşılaştırmalar bu değere göre yapıldı.

Tip 2 diyabetik hastalardan, Ufuk Üniversitesi Dr.Rıdvan Ege hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalında İMA, TAS, TOS düzeyi için bir tüp (10 ml) venöz kan örneği alındı. Alınan 10 ml kan, serumu ayrılarak çalışma gününe kadar

-80°C de saklandı. Çalışma günü örneklerin tamamı oda sıcaklığına getirildi ve çalışma aynı gün tamamlanarak sonuçlar değerlendirildi.

3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Bilinen koroner kalp hastalığı (KKH) öyküsü
- Dekompanze kalp yetmezliği
- Kronik karaciğer hastalığı
- Kronik böbrek hastalığı
- Diyabetik nefropati varlığı
- Diyabetik retinopati varlığı
- Diyabetik nöropati varlığı
- Geçici iskemik atak (TIA) veya iskemik SVO öyküsü
- Akut ve kronik enfeksiyon (CRP düzeyi anlamlı yüksek saptananlar ve laboratuvar ve fizik muayenede enfeksiyon lehine bulgu saptananlar)
- Vitamin ve antioksidan kullanımı
- Periferik vasküler hastalık öyküsü
- Tanı konmuş herhangi bir malign hastalığı ve paraproteinemisi olanlar
- Yaşı 30-70 arasında olmayanlar
- Gebe olanlar ve laktasyonu devam eden kadınlar
- Diüretik ilaç kullananlar
- Bilgilendirilmiş olur vermeyi kabul etmeyenler çalışma dışı bırakıldı.

3.3. Biyokimyasal değerlendirme

Serum total kolesterol, LDL, HDL ve TG düzeyleri Abbott Architect c 8000 cihazında çalışıldı. Prensipde kolorimetrik olarak kantitatif ölçüm yapıldı.

Plazma açlık glukoz düzeyleri, Abbott Architect c 8000 cihazında çalışıldı. Heksokinaz/G-6-PDH (Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz) metodolojisi ile ölçüm yapılmıştır.

Açlık insulin, Abbott Architect i 2000 cihazında çalışıldı. Bu cihazda, Kemilüminesan Mikropartikül İmmünolojik test (CMIA) teknolojisi kullanılmaktadır.

HOMA-IR, (Açlık plazma glukozu mg/dl x Açlık insülin mü/ml) / 405 formülüyle hesaplanmıştır.

HbA1c düzeyi, yüksek performanslı likid kromatografi (HPLC) yöntemi ile ölçüldü.

Kan üre nitrojeni (BUN), Abbott Architect c 8000 cihazında çalışıldı. Enzimatik çalışmayla kolorimetrik değerlendirme esasına dayalıdır.

Serum kreatinin, Abbott Architect c 8000 cihazında çalışıldı. Bu cihazda kinetik alkalın pikrat metodolojisi ile ölçüm yapılmaktadır.

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. Bu cihazda, immünotürbidimetrik yöntemle, kantitatif ölçüm yapılmaktadır.

Spot idrarda albumin, Abbott Architect c 8000 cihazında çalışıldı. Multigent mikroalbumin tetkiki, insan albüminine karşı poliklonal antikorlar kullanan, türbidimetrik bir immünotetkiktir.

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

3.4. Yöntem

İMA, TAS, TOS düzeyi için bir tüp (10 ml) venöz kan örneği alındı. Alınan 10 ml kan, serumu ayrılarak çalışma gününe kadar -80°C de saklandı. Çalışma günü örneklerin tamamı oda sıcaklığına getirildi ve çalışma aynı gün tamamlanarak sonuçlar değerlendirildi.

İMA; albumine bağlanmayan kobalt(II)'ın ditihioerthreitol ile oluşturduğu kompleks, kolorimetrik metotla 470nm' de HUMAN HUMALYZER 2000b (Human Diagnostics, Weisbaden, Germany) marka spektrofotometre ile ölçüldü. Sonuçlar ABSU (absorbans-unit) olarak verildi[45].

TOS; Rel Assay Diagnostics TOS (total oxidant status) kiti kullanılarak, Humalyzer 2000 (Human Diagnostics, Weisbaden, Germany) spektrofotometre ile 530 nm'de ölçüm yapılmış ve sonuçlar mikromol/L olarak hesaplanmıştır[70].

TAS; Rel Assay Diagnostics TAS (total antioxidant status) kiti kullanılarak, Humalyzer 2000 (Human Diagnostics, Weisbaden, Germany) spektrofotometre ile 660 nm'de ölçüm yapılmış ve sonuçlar mmol/L olarak hesaplanmıştır[77].

3.5. Etik Açısından Değerlendirme

Bu çalışma (21012015-1), Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından tıbbi etik açısından uygun bulunmuştur. Çalışmaya katılan her hastadan aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

3.6. 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 Diyabetik Grupların Karşılaştırılması

Çalışmaya 20 (10 K /10 E) ürik asit düzeyi yüksek diyabetik hasta ile 21 (10 K /11 E) ürik asit düzeyi normal diyabetik hasta olmak üzere toplam 41 (yaş: 60.9±7.1 yıl, 20 K / 21 E, VKİ: 27.9±2.9 kg/m²) birey dahil edildi. Grupların demografik, klinik ve biyokimyasal açıdan karşılaştırması ayrıntılı olarak tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1 Ürik Asit Düzeyi Yüksek ve Normal Olan Diyabetik Grupların 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)	10/11 (48.8/51.2)	
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

Tablo 4.1 (Devamı) Ürik Asit Düzeyi Yüksek ve Normal Olan Diyabetik Grupların Karşılaştırılması

Hct (%)	44.7±5.2	45.3±4.3	0.674
WBC (K/mm ³)	8.397 (10.580/2.970)*	7.395 (10.900/4.440)*	0.684
PLT (K/mm ³)	292.785±77.400	245.000±69.800	0.044
CRP (mg/L)	4±2.6	3.2±2.3	0.317
İMA (ABSU)	0.38±0.16	0.40±0.16	0.846

K/E: Kadın/Erkek, VKİ: Vücut kitle indeksi, APG: Açlık plazma glukozu, HbA1c: Glikolize hemoglobin, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserid, 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

Her iki grupta da hastaların yaş, cinsiyet, VKİ açısından homojen dağıldığı saptanmıştır. Ürik asit düzeyi yüksek gruptaki diyabetik hastaların BUN düzeyi; ürik asit düzeyi normal diyabetik hastalara göre istatistiki olarak anlamlı yüksek bulundu (**p=0.034**). Ürik asit düzeyi yüksek hasta grubunda trombosit sayısı, ürik asit düzeyi normal gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (**p=0.044**). Her iki grup arasında diğer biyokimyasal parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

4.2. Tüm Tip 2 Diabetes Mellitus' lu Hastaların Değerlendirilmesi

Toplam 41 Tip 2 DM' li hastanın değişkenleri arasındaki ilişki Spearman' s korelasyon katsayısı ile değerlendirildiğinde; beklendiği üzere AKŞ-HbA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (**p<0.001**). Hastaların HbA1c düzeyleri ile VKİ arasında, anlamlı pozitif bir korelasyon saptandı (**p<0.001**). HbA1c - CRP (**p=0.041**), VKİ - CRP (**p=0.046**) düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptandı. HDL-HbA1c arasında ise istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon saptandı (**p=0.025**).

4.3. İskemi Modifiye Albumin Düzeyinin Çalışma Gruplarına Göre Değerlendirilmesi

Çalışma gruplarındaki 41 diyabetik hastadaki (21 hasta ürik asit normal/20 hasta ürik asit yüksek) ve 32 sağlıklı kontrol grubundaki, İMA düzeyi değerlendirildi. Grupların İMA düzeyine göre karşılaştırılması ayrıntılı olarak tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2 Ürik Asit Düzeyi Normal ve Yüksek Olan Diyabetiklerin ve Sağlıklı Bireylerin İskemi Modifiye Albumin (İMA) Düzeyleri

	Ürik asit yüksek diyabetikler (n:20)	Ürik asit normal diyabetikler (n:21)	Tüm diyabetikler (n:41)	Sağlıklı bireyler (n:32)
Yaş (yıl)	61.3±7.1	60.5±7.2	60.9±7.1	68±7
K/E (n,%)	10/10 (50.0/50.0)	10/11 (48.8/51.2)	20/21 (48.8/51.2)	12/20 (37.5/62.5)
İMA (ABSU)	0.38±0.16	0.40±0.16	0.39±0.16	0.37±0.08

Diyabetik hastalarda İMA düzeyi, sağlıklı bireylere göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ürik asit düzeyi yüksek diyabetik hastalar ve ürik asit düzeyi normal diyabetik hastalar kıyaslandığında, İMA düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

4.4. Ürik Asit Düzeyi Yüksek ve Normal Diyabetik Gruplarda TOS ve TAS Düzeyinin Karşılaştırılması

Ürik asit düzeyi yüksek olan diyabetik hastalarla, ürik asit düzeyi normal olan diyabetik hastaların TAS-TOS değerleri karşılaştırıldı. Ayrıntılı olarak tablo 4.3’de gösterilmiştir.

Tablo 4.3 Diyabetik Gruplarda Total Oksidan Kapasite ve Total Antioksidan Kapasitenin Karşılaştırılması

	Ürik asit yüksek diyabetikler (n:20)	Ürik asit normal diyabetikler (n:21)	P değeri
Ürik asit (mg/ dL)	7.7±0.7	4.9±0.9	<0.001
TOS (mcmol/L)	49.5±45.5	43±45.4	0.655
TAS (mmol/L)	3.1±0.4	3±0.5	0.461

Tüm diyabetik hastalarda, ortalama TOS düzeyi 46.2 ± 45 $\mu\text{mol/L}$ çıkmış olup; beklendiği üzere referans değerlerden yüksek saptanmıştır. Diyabetik gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında, ürik asit yüksek grupta ortalama TOS düzeyi, ürik asit normal gruptaki TOS düzeyine göre yüksek saptanmıştır. Ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildir. Tüm diyabetik hastalarda ortalama TAS değeri 3 ± 0.5 mmol/L olup, referans değerlere göre yüksek saptanmıştır. Diyabetik gruplar TAS düzeyine göre karşılaştırıldığında; ürik asit düzeyi yüksek olanlar ve ürik asit düzeyi normal olanlar arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

4.5. İskemi Modifiye Albumin Düzeyi İle Total Oksidan Kapasite ve Total Antioksidan Kapasite Düzeyinin Karşılaştırılması

Tüm hasta gruplarındaki değişkenler Spearman' s korelasyon katsayısı ile değerlendirildiğinde, ürik asit düzeyinden bağımsız olarak; İMA-TOS arasında pozitif, İMA-TAS arasında ise negatif bir korelasyon saptanmış olmasına rağmen, bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

5. TARTIŞMA

Hiperürisemi, toplumda çok sık rastlanan bir biyokimyasal anormalliktir. Erişkin erkeklerin %20-25' de gözlenirken, kadınlarda oran biraz daha düşüktür[85]. Asemptomatik hiperürisemi, serum ürat konsantrasyonunda artış olmakla birlikte gut hastalığı gibi monosodyum ürat kristal depozisyonuna bağlı bulguların olmadığı durumu ifade eder[86]. Hiperüriseminin; hipertansiyon, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı gibi hastalıklar ve metabolik sendrom (insülin direnci) gibi durumlar ile birlikteliği gösterilmiştir[34, 87, 88]. Ancak bu hastalıkların gelişimi ile hiperürisemi arasında nedensel bir ilişki ortaya konamamıştır.

Tip 2 DM' in gelişimi ve ilerleme sürecinde ortaya çıkan metabolik anormalliklerin, ürik asit metabolizmasında da değişikliklere yol açabileceği öngörülmüştür ve literatürde bu ilişkiyi değerlendirmeye yönelik pek çok araştırma yapılmıştır. Yapılan hayvan deneyi modellerinde ürik asitin; nitrik oksit (NO) biyoyararlanımını azaltarak, insülin direncini kötüleştirdiği gösterilmiş ve bu durumun DM patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmüştür[89]. Bununla birlikte Sluijs ve ark' nın yaptığı, randomize mendelyan bir çalışmada; ürik asit düzeyi ile diyabet riski arasında bir ilişki olmadığı ve ürik asit düzeyini düşürmeye yönelik tedavilerin diyabet gelişim riski üzerine bir etkisi olmadığı belirtilmiştir[90]. Bu yüzden, serum ürik asit düzeyinin, Tip 2 DM gelişim riski açısından, bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı belirsizlik taşımaktadır.

Tip 2 DM' li hastalarda ürik asit düzeyi ile diyabet komplikasyonları arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda sonuçlar tutarlı olarak yüksek serum ürik asit düzeyi ile komplikasyonların gelişimi arasındaki doğrusal ilişkiyi ortaya koymaktadır. Xu ve ark' nın yapmış oldukları meta-analizde; serum ürik asit düzeyindeki artışın, Tip 2 DM' li hastalarda mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon gelişimi için bir risk faktörü olduğu ve serum ürik asit düzeyindeki 1 mg/dl artışın, vasküler komplikasyon riskini %18, mortalite riskini ise %9 arttırdığı belirtilmiştir[34]. Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda serum ürik asit düzeyinin, diğer risk faktörlerinden bağımsız

olarak diyabetik nefropati için bir risk faktörü olduğu ve koroner arter hastalığı (KAH), serebrovasküler hastalık (SVH), diyabetik nefropati, diyabetik retinopati ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve serum ürik asit düzeyinin Tip 2 DM' li hastalarda komplikasyon gelişimi açısından yakından takip edilmesi gerektiği belirtilmiştir[91].

Çalışmamızda, Tip 2 DM' li hastalarda ürik asit yüksekliğinin bağımsız olarak oksidatif stresin göstergeleri olarak kabul edilen İMA, TOS ve TAS üzerine etkilerini değerlendirdik. Ürik asitin etkisini bağımsız olarak değerlendirebilmek için mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon gelişmiş Tip 2 DM' li hastaları çalışmamıza dahil etmedik. Literatürde HbA1c ve ürik asit düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar olduğu için[91, 92], çalışmamızda HbA1c değerleri istatistiksel olarak benzer iki grup oluşturduk. Yine literatürde beden kitle indeksi ve obezite ile ürik asit arasında pozitif korelasyon olabileceğini gösteren çalışmalar olduğu için[26, 78], beden kitle indeksi benzer gruplar oluşturduk. Tüm çalışma grubu değerlendirmeye alındığında ürik asit düzeyi ile HbA1c ve obezite arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Literatürden farklı olarak korelasyon saptanmamasının nedeni çalışma grubunun beden kitle indeksinin 30 kg/m² nin altında olması ve HbA1c değerlerinin ılımlı yüksek olması (< 7.5) olabilir.

İnflamasyonun, kardiyovasküler ve non kardiyovasküler komplikasyonlarla ilintisi pek çok çalışmada gösterilmiştir[93-96]. Ürik asit etkinliğini değerlendirmede karışıklığa yol açabileceği için CRP düzeyi yüksek hastaları çalışma dışı bıraktık. Çalışmaya CRP düzeyi normal hastaları dahil etmekle birlikte; tüm grup analizlerinde CRP düzeyini değerlendirdiğimizde, literatürle uyumlu olarak CPR düzeyi ve VKİ – HbA1c arasında anlamlı ilişki saptadık.

Ürik asit düzeyini değerlendirirken diğer bir önemli konu da cinsiyettir. Kadınlarda östrojenik bileşiklerin etkisi ile renal proksimal tubuler urat taşıyıcısı inhibe olmaktadır. Bu durumun sonucu olarak menapoz dönemine kadar, kadınlarda ürik asit havuzu ve düzeyi erkeklere göre daha düşük kalmaktadır[97]. Kadınlarda hiperürisemi genellikle menapoz sonrası östrojenik bileşenlerde azalma nedeniyle gözlenmektedir[98]. Netekim; gut hastalığı insidansında artış, erkeklerde 30 yaş

üzerinde gözlenirken kadınlarda 50 yaş üzerinde gözükmetedir. Yaş ve cinsiyete bağlı etkileri ortadan kaldırmak için, her iki grubu yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel fark yaratmayacak şekilde düzenledik.

Ürik asit düzeyi; erkekte $> 6.5 - 7$ mg/dl, kadında ise > 6 mg/dl' yi geçtiğinde, ürik asitin pro-oksidan olarak rol oynadığını gösteren çalışmalar olduğu için[22, 23], ürik asit düzeyi > 6.5 mg/dl olan Tip 2 DM' li hastaları ürik asit yüksek grup olarak sınıflandırdık.

Çalışmamızın sonucunda; serum ürik asit düzeyi yüksek Tip 2 DM' li hastalar ve ürik asit düzeyi normal Tip 2 DM' li hastalar arasında İMA - TOS - TAS düzeyleri arasında anlamlı fark saptamadık.

Tip 2 diyabetli hastalarda, İMA düzeyi ile ilgili ilk çalışmayı Piwowar ve ark. yapmış olup, Tip 2 DM' li hastalarda İMA düzeyini, sağlıklı bireylere göre yüksek saptamıştır[49]. Bizim çalışmamızın sonucunda da tüm Tip 2 DM' li hastalarda İMA düzeyi kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı. Bizim çalışmamızın sonucunu destekler nitelikte Dahiya ve ark' nın yapmış olduğu çalışmada; vasküler komplikasyon olmayan Tip 2 DM' li bireylerin İMA düzeyi ile sağlıklı bireyler arasında anlamlı fark saptanmamıştır[61]. Yine çalışmamızın sonuçlarıyla tutarlı olarak, Shao-Gang ve ark' nın yapmış olduğu çalışmada; periferik arter hastalığı (PAH) olan ve olmayan Tip 2 DM' li bireylerde İMA ölçümü yapılmış ve PAH olmayanlarda İMA düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre farklı olmadığı belirtilmiştir[99]. Mevcut çalışmalar ve bizim çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde; İMA düzeyinin komplikasyon olan Tip 2 DM' li hastalarda, sağlıklı bireylere göre belirgin yüksek olduğu ancak bu farkın komplikasyon olmayan Tip 2 DM' li hastalarda ortadan kalktığı söylenebilir. Bunun sebebinin ise; komplikasyon olan Tip 2 DM' li hastalarda oksidatif stresin, iskeminin, vasküler endotelial hasarın, kronik hipoksik durumun komplikasyon olmayan diyabetik bireylere göre çok daha belirgin olması ve bu sebepten dolayı İMA düzeyinde anlamlı artış olduğu düşünülebilir. Ayrıca, Tip 2 DM' li hastalarda İMA düzeyini yüksek bulan çalışmaların çoğunda, hs-CRP düzeyi ile İMA korele bulunmuştur. Kaefer ve ark. İMA düzeyi yüksek

olan diyabetik hastalarda hs-CRP düzeyinin de belirgin yüksek olduğunu belirtmişlerdir[48], ancak bizim çalışmamızdaki hasta grubu CRP düzeyi normal olan hastalardan seçilmiştir. Bu da İMA düzeyinin anlamlı yüksek bulunmamasında bir etken olabilir. Yukarıda belirtilen çalışmalarda olduğu gibi İMA temelde komplikasyonsuz diyabetik hastalarda diyabetin kendisinden çok inflamasyon belirteci olan CRP ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda yüksek ürik asit düzeyinin bu durum üzerine etkisi olmadığı görülmüştür.

Çalışmamızın sonucunda, tüm Tip 2 DM' li hastalarda, ortalama TOS düzeyinin referans değerlerden yüksek olduğunu saptadık. Literatüre bakıldığında, çok sayıda çalışmada Tip 2 DM' li hastalarda TOS düzeyinin yüksek olduğu belirtilmiş olup[46, 71, 72, 100], çalışmamızın sonucu literatürle uyumludur. Çalışma grupları birbiriyle kıyaslandığında ise ürik asit yüksek grupta TOS düzeyi daha yüksek olmasına rağmen bu yükseklik anlamlı seviyede değildir.

Total antioksidan kapasite açısından bakıldığında; tüm Tip 2 DM' li hastalarda, TAS düzeyi referans değerlerden yüksek saptanmıştır. Literatürde farklı sonuçlar mevcuttur. Bizim çalışmamızın sonuçları Savu ve ark'nın yaptığı çalışmayla uyumludur. Savu ve ark. yapmış olduğu çalışmada; vasküler komplikasyon olmayan, Tip 2 DM' li hastalarda TAS seviyesi yüksek saptanmıştır. Bu çalışmanın ve bizim çalışmamızın sonuçlarının aksine Tupe ve ark. yapmış olduğu çalışmada, Tip 2 DM' li bireylerde, TAS seviyesini düşük bulmuştur. Ancak bu çalışma komplikasyon olan hastaları da içermektedir. Vücutta oksidan / antioksidan sistem bir denge içinde tutulmaya çalışılmaktadır. Oksidatif stres artmaya başladığında, antioksidan denge mekanizmalarının aktivitesi artmaktadır. Oksidatif stres belli bir düzeyin üstüne çıktığında ise endojen ve eksojen antioksidan savunma mekanizmaları yetersiz kalmakta, tükenmekte ve TAS düzeyi azalmaktadır[78]. Bunu göz önünde tutarak çalışma sonuçlarını değerlendirdiğimizde; çalışma grubu vasküler komplikasyon gelişmemiş Tip 2 DM' li hastaları kapsadığı için, oksidatif stresteki artışın hala antioksidan mekanizmalarla dengelenebilecek düzeyde olduğu ve bu nedenle TAS' in yüksek saptandığı düşünülmüştür.

Ürik asit düzeyine göre TAS düzeyleri kıyaslandığında, arada anlamlı fark saptanmamıştır. TAS – TOS ile ilgili sonuçlar bir arada değerlendirildiğinde; ürik asit düzeyinin vasküler komplikasyon olmayan Tip 2 DM' li hastalarda tek başına oksidan / antioksidan denge üzerine etkisinin anlamlı fark yaratacak kadar güçlü olmadığı düşünüldü. Ancak her iki sisteminde aktif olması komplikasyonsuz diyabetik bireylerin hala antioksidan kapasitelerinin oksidatif yanıtta yeterli karşılık verebildiğini göstermektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda; serum ürik asit düzeyi yüksekliğinin tek başına, İMA - TOS – TAS ile direkt bir ilişkisini saptamadık. Bu durumun; komplikasyon olmayan diyabetik hastalarda serum ürik asit yüksekliğinin tek başına oksidatif stres açısından bir fark yaratmadığını ifade etmektedir. Çalışma değerlendirildiğinde, komplikasyonsuz diyabetik hastaların antioksidan kapasiteyi sağlamak için TAS kapasitelerini arttırabildikleri görülmüştür. Ürik asit komplikasyonsuz diyabetik hastalarda bir oksidatif stres belirteci veya oksidatif strese karşı koruyucu bir molekül olarak değerlendirilmemelidir. Ancak, Tip 2 DM' li hastalarda, serum ürik asit düzeyi ve oksidan / antioksidan dengenin daha iyi anlaşılabilmesi için daha geniş kapsamlı ve detaylı çalışmaların yapılması gerektiği ve komplikasyon gelişmemiş diyabetik hastaların, yakın takip edilerek komplikasyon geliştiğinde ürik asit / İMA - TAS - TOS ilişkisini ortaya koyan çalışmalar yapılması gerektiği düşünülmektedir.

6.ÖZET

Kaya EK. Komplikasyonsuz Tip 2 Diabetes Mellitus' lu Hastalarda Serum Ürik Asit Düzeyinin İskemi Modifiye Albumin, Total Oksidan Kapasite ve Total Antioksidan Kapasite İle İlişkisi. Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2015. Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) ; tüm dünya genelinde yaygın olarak görülen ve ciddi sağlık problemlerine yol açan; insülin sekresyonunda, insülin etkisinde veya her ikisindeki defekt sonucu hiperglisemi ile karakterize, metabolik bir hastalıktır. Tip 2 DM' nin gelişiminde, progresyonunda ve komplikasyonların gelişiminde, oksidatif stresin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Serum ürik asit yüksekliğinin, Tip 2 DM' nin vasküler komplikasyonlarının gelişimi açısından bir risk faktörü olduğu ve oksidatif strese katkı sağladığı düşünülmektedir. Çalışmamızın amacı; mikro-makrovasküler komplikasyon gelişmemiş Tip 2 DM' li hastalarda serum ürik asit yüksekliğinin, vücuttaki oksidatif stresin göstergeleri olan İskemi Modifiye Albümin (İMA) - Total Oksidan Kapasite (TOS) – Total Antioksidan Kapasite (TAS) düzeyleri ile direkt bir ilişkisi olup olmadığını incelemektir. Çalışmaya 20 ürik asit düzeyi yüksek Tip 2 DM' li (> 6.5 mg/dl) , 21 ürik asit düzeyi normal Tip 2 DM' li (< 6.5 mg/dl) ve 32 sağlıklı birey olmak üzere, toplamda 73 kişi dahil edildi. Çalışmanın sonuçlarında; ürik asit düzeyi yüksek ve normal olan Tip 2 DM' li hastalarda, ürik asit düzeyi ile İMA - TOS - TAS düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu nedenle; vasküler komplikasyon gelişmemiş Tip 2 DM' li hastalarda, serum ürik asit düzeyinin yüksek olmasının oksidatif stres üzerine direkt bir etkisi olmadığı sonucuna varıldı. Bunun dışında; komplikasyon görülmeyen diyabetik hastaların antioksidan kapasiteyi belirli bir düzeyde tutabilmek için, TAS kapasitelerini arttırabildikleri görülmüştür. Ürik asit, komplikasyonsuz diyabetik hastalarda bir oksidatif stres belirteci veya oksidatif strese karşı koruyucu bir molekül olarak değerlendirilmemelidir. Serum ürik asit düzeyi ve oksidatif stres arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizmaları açıklamaya yönelik daha geniş kapsamlı, ileri çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, Ürik asit, İskemi modifiye albümin, Total oksidan kapasite, Total antioksidan kapasite

7. SUMMARY

Kaya EK. The Relationship Between Serum Uric Acid Levels and Ischemia Modified Albumin, Total Oxidant Status and Total Antioxidant Status In Patients With Uncomplicated Type 2 Diabetes Mellitus, Ufuk University Dr. Rıdvan Ege Hospital, Department of Internal Medicine, Speciality Thesis, Ankara, 2015. Type 2 Diabetes mellitus (DM) ; is a worldwide health problem with potential for significant negative health outcomes, including a group of metabolic diseases characterized by hyperglycemia due to defects in insulin secretion, insulin action, or both. Oxidative stress, plays an important role on the onset, progression and related complications of this disorder. Elevated serum uric acid level, is an independent predictor of vascular complications in diabetic patients and hyperuricemia may contribute to oxidative stress. The aim of this study; is to investigate the association between, higher serum uric acid levels with Ischemia Modified Albumin (IMA) - Total Oxidant Status (TOS) –Total Antioxidant Status (TAS) , which are indicators of oxidative stress, in Type 2 diabetic patients without micro and macro vascular complications. A total of 73 individuals were enrolled in the study; including 20 Type 2 diabetic patient with high serum uric acid level (> 6.5 mg/dl), 21 Type 2 diabetic patient with normal serum uric acid level (< 6.5 mg/dl) and 32 healthy individuals. AS a result of this study; there were no significantly association with serum uric acid and IMA-TOS-TAS levels between serum uric acid level high and uric acid level normal group. Therefore; we concluded that, high serum uric acid level does not directly effect on oxidative stress in Type 2 diabetic patients without vascular complications. Furthermore; in uncomplicated diabetic patients TAS level may raise to keep the antioxidant capacity in a certain level. Uric acid, should not be considered a oxidative stress indicator or a protective molecule for oxidative stress ,in uncomplicated Type 2 diabetic patients. Further comprehensive studies are required to understand the mechanisms leading to association between serum uric acid level and oxidative stress.

Key Words: Diabetes mellitus, Uric acid, Ischemia modified albumin, Total oxidant status, Total antioxidant status

KAYNAKLAR

1. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabetes Care, 2010. **33 Suppl 1**: p. S62-9.
2. Stumvoll, M., B.J. Goldstein, and T.W. van Haeften, *Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy*. Lancet, 2005. **365**(9467): p. 1333-46.
3. *International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 6th Edition*. 2013: <http://www.idf.org>.
4. Satman, I., et al., *Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP)*. Diabetes Care, 2002. **25**(9): p. 1551-6.
5. Satman, I., et al., *Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults*. Eur J Epidemiol, 2013. **28**(2): p. 169-80.
6. Lin, Y. and Z. Sun, *Current views on type 2 diabetes*. J Endocrinol, 2010. **204**(1): p. 1-11.
7. Stumvoll, M., B.J. Goldstein, and T.W. van Haeften, *Type 2 diabetes: pathogenesis and treatment*. Lancet, 2008. **371**(9631): p. 2153-6.
8. Weyer, C., et al., *The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus*. J Clin Invest, 1999. **104**(6): p. 787-94.
9. *(2) Classification and diagnosis of diabetes*. Diabetes Care, 2015. **38 Suppl**: p. S8-s16.
10. Rolo, A.P. and C.M. Palmeira, *Diabetes and mitochondrial function: role of hyperglycemia and oxidative stress*. Toxicol Appl Pharmacol, 2006. **212**(2): p. 167-78.
11. Umpierrez, G.E., et al., *Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis*. Am J Med, 2004. **117**(5): p. 291-6.
12. Booth, G.L., et al., *Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study*. Lancet, 2006. **368**(9529): p. 29-36.
13. Brownlee, M., *The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism*. Diabetes, 2005. **54**(6): p. 1615-25.
14. Kaiser, N., et al., *Differential regulation of glucose transport and transporters by glucose in vascular endothelial and smooth muscle cells*. Diabetes, 1993. **42**(1): p. 80-9.
15. Heilig, C.W., et al., *Overexpression of glucose transporters in rat mesangial cells cultured in a normal glucose milieu mimics the diabetic phenotype*. J Clin Invest, 1995. **96**(4): p. 1802-14.
16. Lee, A.Y. and S.S. Chung, *Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract*. Faseb j, 1999. **13**(1): p. 23-30.
17. McLellan, A.C., et al., *Glyoxalase system in clinical diabetes mellitus and correlation with diabetic complications*. Clin Sci (Lond), 1994. **87**(1): p. 21-9.
18. Koya, D. and G.L. King, *Protein kinase C activation and the development of diabetic complications*. Diabetes, 1998. **47**(6): p. 859-66.
19. Kolm-Litty, V., et al., *High glucose-induced transforming growth factor beta 1 production is mediated by the hexosamine pathway in porcine glomerular mesangial cells*. J Clin Invest, 1998. **101**(1): p. 160-9.
20. Brownlee, M., *Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications*. Nature, 2001. **414**(6865): p. 813-20.
21. Hare, J.M. and R.J. Johnson, *Uric acid predicts clinical outcomes in heart failure: insights regarding the role of xanthine oxidase and uric acid in disease pathophysiology*. Circulation, 2003. **107**(15): p. 1951-3.
22. Patterson, R.A., E.T. Horsley, and D.S. Leake, *Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL: important role of uric acid*. J Lipid Res, 2003. **44**(3): p. 512-21.

23. Naghavi, M., et al., *pH Heterogeneity of human and rabbit atherosclerotic plaques; a new insight into detection of vulnerable plaque*. *Atherosclerosis*, 2002. **164**(1): p. 27-35.
24. Fabbrini, E., M. Serafini, and S. Klein, *Response to Comment on Fabbrini et al. Effect of plasma uric acid on antioxidant capacity, oxidative stress, and insulin sensitivity in obese subjects*. *Diabetes* 2014;63:976-981. *Diabetes*, 2014. **63**(9): p. e19.
25. Yoo, T.W., et al., *Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome*. *Circ J*, 2005. **69**(8): p. 928-33.
26. Johnson, R.J., et al., *Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity*. *Diabetes*, 2013. **62**(10): p. 3307-15.
27. van den Berghe, G., et al., *The mechanism of adenosine triphosphate depletion in the liver after a load of fructose. A kinetic study of liver adenylyate deaminase*. *Biochem J*, 1977. **162**(3): p. 601-9.
28. Bawden, S.J., et al., *Investigating the effects of an oral fructose challenge on hepatic ATP reserves in healthy volunteers: A P MRS study*. *Clin Nutr*, 2015.
29. Lanasa, M.A., et al., *Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and -independent fatty liver*. *J Biol Chem*, 2012. **287**(48): p. 40732-44.
30. Sanchez-Lozada, L.G., et al., *Uric acid-induced endothelial dysfunction is associated with mitochondrial alterations and decreased intracellular ATP concentrations*. *Nephron Exp Nephrol*, 2012. **121**(3-4): p. e71-8.
31. Corry, D.B., et al., *Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system*. *J Hypertens*, 2008. **26**(2): p. 269-75.
32. Choi, H.K. and E.S. Ford, *Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia*. *Am J Med*, 2007. **120**(5): p. 442-7.
33. Facchini, F., et al., *Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration*. *Jama*, 1991. **266**(21): p. 3008-11.
34. Xu, Y., et al., *Hyperuricemia as an independent predictor of vascular complications and mortality in type 2 diabetes patients: a meta-analysis*. *PLoS One*, 2013. **8**(10): p. e78206.
35. Cook, D.G., et al., *Serum uric acid, serum glucose and diabetes: relationships in a population study*. *Postgrad Med J*, 1986. **62**(733): p. 1001-6.
36. Erdberg, A., et al., *Urine uric acid excretion in patients with insulin-dependent diabetes mellitus*. *Nephron*, 1992. **60**(2): p. 134-7.
37. Bhole, V., et al., *Serum uric acid levels and the risk of type 2 diabetes: a prospective study*. *Am J Med*, 2010. **123**(10): p. 957-61.
38. Sugio, S., et al., *Crystal structure of human serum albumin at 2.5 Å resolution*. *Protein Eng*, 1999. **12**(6): p. 439-46.
39. Carter, D.C. and J.X. Ho, *Structure of serum albumin*. *Adv Protein Chem*, 1994. **45**: p. 153-203.
40. Sudlow, G., D.J. Birkett, and D.N. Wade, *Further characterization of specific drug binding sites on human serum albumin*. *Mol Pharmacol*, 1976. **12**(6): p. 1052-61.
41. Kao, F.T., et al., *Assignment of the structural gene coding for albumin to human chromosome 4*. *Hum Genet*, 1982. **62**(4): p. 337-41.
42. Merlot, A.M., D.S. Kalinowski, and D.R. Richardson, *Unraveling the mysteries of serum albumin-more than just a serum protein*. *Front Physiol*, 2014. **5**: p. 299.
43. Evans, T.W., *Review article: albumin as a drug--biological effects of albumin unrelated to oncotic pressure*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002. **16 Suppl 5**: p. 6-11.
44. Kragh-Hansen, U., *Structure and ligand binding properties of human serum albumin*. *Dan Med Bull*, 1990. **37**(1): p. 57-84.
45. Bar-Or, D., E. Lau, and J.V. Winkler, *A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report*. *J Emerg Med*, 2000. **19**(4): p. 311-5.
46. Roy, D., et al., *Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischaemia modified albumin*. *Heart*, 2006. **92**(1): p. 113-4.

47. Cichota, L.C., et al., *Evaluation of ischemia-modified albumin in anemia associated to chronic kidney disease*. J Clin Lab Anal, 2008. **22**(1): p. 1-5.
48. Kaefer, M., et al., *Association between ischemia modified albumin, inflammation and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus*. Clin Biochem, 2010. **43**(4-5): p. 450-4.
49. Piwowar, A., M. Knapik-Kordecka, and M. Warwas, *Ischemia-modified albumin level in type 2 diabetes mellitus - Preliminary report*. Dis Markers, 2008. **24**(6): p. 311-7.
50. Dominguez-Rodriguez, A. and P. Abreu-Gonzalez, *Current role of ischemia-modified albumin in routine clinical practice*. Biomarkers, 2010. **15**(8): p. 655-62.
51. Gaze, D.C., *Ischemia modified albumin: a novel biomarker for the detection of cardiac ischemia*. Drug Metab Pharmacokinet, 2009. **24**(4): p. 333-41.
52. Bhagavan, N.V., et al., *Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction*. Clin Chem, 2003. **49**(4): p. 581-5.
53. Sbarouni, E., et al., *Ischemia modified albumin: is this marker of ischemia ready for prime time use?* Hellenic J Cardiol, 2008. **49**(4): p. 260-6.
54. Lee, D.H., et al., *Change in ischemia-modified albumin and its clinical significance during exercise stress testing*. Circ J, 2010. **74**(3): p. 484-9.
55. Cakir, M., et al., *Ischemia-modified albumin levels in children with chronic liver disease*. Gut Liver, 2012. **6**(1): p. 92-7.
56. Chen, C.Y., et al., *The value of serum ischemia-modified albumin for assessing liver function in patients with chronic liver disease*. Clin Chem Lab Med, 2011. **49**(11): p. 1817-21.
57. Turedi, S., et al., *Ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism: an experimental study*. Am J Emerg Med, 2009. **27**(6): p. 635-40.
58. Turedi, S., et al., *Differences in ischemia-modified albumin levels between end stage renal disease patients and the normal population*. J Nephrol, 2010. **23**(3): p. 335-40.
59. Valle Gottlieb, M.G., et al., *Associations among metabolic syndrome, ischemia, inflammatory, oxidatives, and lipids biomarkers*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(2): p. 586-91.
60. Duarte, M.M., et al., *Association between ischemia-modified albumin, lipids and inflammation biomarkers in patients with hypercholesterolemia*. Clin Biochem, 2009. **42**(7-8): p. 666-71.
61. Dahiya, K., et al., *Type 2 diabetes mellitus without vascular complications and ischemia modified albumin*. Clin Lab, 2010. **56**(5-6): p. 187-90.
62. Ukinc, K., et al., *A novel indicator of widespread endothelial damage and ischemia in diabetic patients: ischemia-modified albumin*. Endocrine, 2009. **36**(3): p. 425-32.
63. Al-Aubaidy, H.A. and H.F. Jelinek, *Oxidative DNA damage and obesity in type 2 diabetes mellitus*. Eur J Endocrinol, 2011. **164**(6): p. 899-904.
64. Maddux, B.A., et al., *Protection against oxidative stress-induced insulin resistance in rat L6 muscle cells by micromolar concentrations of alpha-lipoic acid*. Diabetes, 2001. **50**(2): p. 404-10.
65. Rudich, A., et al., *Prolonged oxidative stress impairs insulin-induced GLUT4 translocation in 3T3-L1 adipocytes*. Diabetes, 1998. **47**(10): p. 1562-9.
66. Furukawa, S., et al., *Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome*. J Clin Invest, 2004. **114**(12): p. 1752-61.
67. Matsuoka, T., et al., *Glycation-dependent, reactive oxygen species-mediated suppression of the insulin gene promoter activity in HIT cells*. J Clin Invest, 1997. **99**(1): p. 144-50.
68. Rodrigo, R., et al., *Oxidative stress-related biomarkers in essential hypertension and ischemia-reperfusion myocardial damage*. Dis Markers, 2013. **35**(6): p. 773-90.
69. Ates, I., et al., *Relationship between oxidative stress parameters and asymptomatic organ damage in hypertensive patients without diabetes mellitus*. Scand Cardiovasc J, 2015: p. 1-8.
70. Erel, O., *A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status*. Clin Biochem, 2005. **38**(12): p. 1103-11.
71. Song, F., et al., *Oxidative stress, antioxidant status and DNA damage in patients with impaired glucose regulation and newly diagnosed Type 2 diabetes*. Clin Sci (Lond), 2007. **112**(12): p. 599-606.

72. Piwowar, A., M. Knapik-Kordecka, and M. Warwas, [*Oxidative stress and endothelium dysfunction in diabetes mellitus type 2*]. *Pol Merkur Lekarski*, 2008. **25**(146): p. 120-3.
73. Rani, A.J. and S.V. Mythili, *Study on total antioxidant status in relation to oxidative stress in type 2 diabetes mellitus*. *J Clin Diagn Res*, 2014. **8**(3): p. 108-10.
74. Wayner, D.D., et al., *The relative contributions of vitamin E, urate, ascorbate and proteins to the total peroxy radical-trapping antioxidant activity of human blood plasma*. *Biochim Biophys Acta*, 1987. **924**(3): p. 408-19.
75. Valkonen, M. and T. Kuusi, *Spectrophotometric assay for total peroxy radical-trapping antioxidant potential in human serum*. *J Lipid Res*, 1997. **38**(4): p. 823-33.
76. Wagener, F.A., C.E. Carels, and D.M. Lundvig, *Targeting the redox balance in inflammatory skin conditions*. *Int J Mol Sci*, 2013. **14**(5): p. 9126-67.
77. Erel, O., *A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation*. *Clin Biochem*, 2004. **37**(4): p. 277-85.
78. Fabbrini, E., et al., *Effect of plasma uric acid on antioxidant capacity, oxidative stress, and insulin sensitivity in obese subjects*. *Diabetes*, 2014. **63**(3): p. 976-81.
79. Firoozrai, M., M. Nourbakhsh, and M. Razzaghy-Azar, *Erythrocyte susceptibility to oxidative stress and antioxidant status in patients with type 1 diabetes*. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007. **77**(3): p. 427-32.
80. Ceriello, A., et al., *Total radical-trapping antioxidant parameter in NIDDM patients*. *Diabetes Care*, 1997. **20**(2): p. 194-7.
81. Aslan, M., et al., *Relationship between total oxidant status and severity of diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2007. **17**(10): p. 734-40.
82. Colak, E., et al., *Parameters of antioxidative defense in type 2 diabetic patients with cardiovascular complications*. *Ann Med*, 2005. **37**(8): p. 613-20.
83. Opara, E.C., et al., *Depletion of total antioxidant capacity in type 2 diabetes*. *Metabolism*, 1999. **48**(11): p. 1414-7.
84. *Standards of medical care in diabetes--2010*. *Diabetes Care*, 2010. **33** Suppl 1: p. S11-61.
85. Zhu, Y., B.J. Pandya, and H.K. Choi, *Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008*. *Am J Med*, 2012. **125**(7): p. 679-687.e1.
86. Inaba, S., et al., *What can asymptomatic hyperuricaemia and systemic inflammation in the absence of gout tell us?* *Rheumatology (Oxford)*, 2013. **52**(6): p. 963-5.
87. Forman, J.P., H. Choi, and G.C. Curhan, *Plasma uric acid level and risk for incident hypertension among men*. *J Am Soc Nephrol*, 2007. **18**(1): p. 287-92.
88. Siu, Y.P., et al., *Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level*. *Am J Kidney Dis*, 2006. **47**(1): p. 51-9.
89. Khosla, U.M., et al., *Hyperuricemia induces endothelial dysfunction*. *Kidney Int*, 2005. **67**(5): p. 1739-42.
90. Sluijs, I., et al., *A Mendelian Randomization Study of Circulating Uric Acid and Type 2 Diabetes*. *Diabetes*, 2015. **64**(8): p. 3028-36.
91. Chuengsamarn, S., S. Rattanamongkolgul, and S. Jirawatnotai, *Association between serum uric acid level and microalbuminuria to chronic vascular complications in Thai patients with type 2 diabetes*. *J Diabetes Complications*, 2014. **28**(2): p. 124-9.
92. Gill, A., et al., *Correlation of the serum insulin and the serum uric Acid levels with the glycated haemoglobin levels in the patients of type 2 diabetes mellitus*. *J Clin Diagn Res*, 2013. **7**(7): p. 1295-7.
93. Keenan, T., et al., *Relation of uric acid to serum levels of high-sensitivity C-reactive protein, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol and to hepatic steatosis*. *Am J Cardiol*, 2012. **110**(12): p. 1787-92.
94. Parrinello, C.M., et al., *Six-year change in high-sensitivity C-reactive protein and risk of diabetes, cardiovascular disease, and mortality*. *Am Heart J*, 2015. **170**(2): p. 380-389.e4.

95. Thiele, J.R., et al., *Dissociation of pentameric to monomeric C-reactive protein localizes and aggravates inflammation: in vivo proof of a powerful proinflammatory mechanism and a new anti-inflammatory strategy*. *Circulation*, 2014. **130**(1): p. 35-50.
96. Lowe, G., et al., *Circulating inflammatory markers and the risk of vascular complications and mortality in people with type 2 diabetes and cardiovascular disease or risk factors: the ADVANCE study*. *Diabetes*, 2014. **63**(3): p. 1115-23.
97. Kashyap, A.S. and S. Kashyap, *Hormone replacement therapy and serum uric acid*. *Lancet*, 1999. **354**(9190): p. 1643-4.
98. Heller, H.J., et al., *Etiological role of estrogen status in renal stone formation*. *J Urol*, 2002. **168**(5): p. 1923-7.
99. Ma, S.G., et al., *Ischemia-modified albumin in type 2 diabetic patients with and without peripheral arterial disease*. *Clinics (Sao Paulo)*, 2011. **66**(10): p. 1677-80.
100. Savu, O., et al., *Increase in total antioxidant capacity of plasma despite high levels of oxidative stress in uncomplicated type 2 diabetes mellitus*. *J Int Med Res*, 2012. **40**(2): p. 709-16.