

T.C.  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA ÜRİK ASİT ARTIŞININ ENDOTEL  
FONKSİYONLARINA ETKİSİ**

**Dr.SEMA SEZGİN GÖKSU**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. M.TUĞRUL SEZER**

**2008 - ISPARTA**

T.C.  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**TIP 2 DİYABETİK HASTALARDA ÜRİK ASİT ARTIŞININ ENDOTEL  
FONKSİYONLARINA ETKİSİ**

**Dr.SEMA SEZGİN GÖKSU**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. M.TUĞRUL SEZER**

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 1241-TU-06 Proje numarası ile desteklenmiştir.**

**2008 - ISPARTA**

## KABUL VE ONAY SAYFASI

Tıp Fakültesi Dekanlığına,

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Uzmanlık tez savunma tarihi: 17/06/2008

Tez danışmanı : Prof. Dr. M. Tuğrul SEZER  
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye : Prof. Dr. M. Numan TAMER  
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye : Prof. Dr. Ülkü SARITAŞ  
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye : Doç. Dr. Mehmet ŞAHİN  
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye : Yrd. Doç. Dr. E. Güçhan ALANOĞLU  
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

ONAY: Bu uzmanlık tezi, Fakülte Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Yıldırım Songür  
Tıp Fakültesi Dekanı

## ÖNSÖZ

Tezimi hazırlarken bana her aşamada destek olan sayın hocam Prof. Dr. M. TUĞRUL SEZER başta olmak üzere eğitim sürecimde emeği geçen hocalarım Prof. Dr. M. NUMAN TAMER, Prof. Dr. MEHMET İŞLER, Prof. Dr. YILDIRAN SONGÜR, Prof. Dr. ÜLKÜ SARITAŞ, Doç. Dr. Ş. ERCAN TUNÇ, Doç. Dr. HASAN ŞENOL COŞKUN, Doç. Dr. M. CEM KOÇKAR, Doç. Dr. MEHMET ŞAHİN, Yrd. Doç. Dr. E. GÜÇHAN ALANOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Z. DİLEK AYDIN, Yrd.Doç..Dr.BANU KALE KÖROĞLU ve Yrd.Doç.Dr. ALTUĞ ŞENOL'a şükranlarımı sunuyorum. Tezin hazırlanması sürecinde bana yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr.HÜSEYİN VURAL, Dr. MEDİNE CUMHUR CÜRE ve Dr. DEMİRCAN ÖZBALCI'ya teşekkür ederim. Çalışmamız sırasında kullandığımız ultrasonografi cihazına internal EKG monitörizasyonuna olanak sağlayan fizyolojik ünite takılması için sponsor olan Türk Nefroloji Derneği Antalya Şubesi'ne teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

Önsöz	i
İçindekiler	ii
Kısaltmalar	iii
Şekiller dizini	iv
Tablolar dizini	v
1.Giriş ve Amaç	1
2.Genel Bilgiler	2
2.1. Endotel	2
2.2. Endotel Disfonksiyonu	2
2.3. Endotel Disfonksiyonu ve Ateroskleroz	4
2.4. Endotel Disfonksiyonu ve Diyabetes Mellitus	5
2.5. Hiperürisemi ve Endotel Disfonksiyonu	6
2.6. Endotel Disfonksiyonunun Değerlendirilmesi	7
3.Materyal ve Metod	9
3.1. Çalışma Dizaynı ve Gruplar	9
3.2. Hastalar	10
3.3. Kan ve İdrar Örneklerinin Toplanması ve Çalışılması	10
3.4. Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi	11
3.5. İstatistik	13
4. Bulgular	14
5. Tartışma ve sonuç	21
6. Özet	27
Summary	28
7. Kaynaklar	29

**KISALTMALAR**

ACE:	Anjiotensin dönüştürücü enzim
Ach:	Asetil kolin
ACR:	Albumin / Kreatinin oranı
ADMA:	Asimetrik dimetil arjinin
AGE:	Glikolizasyon son ürünleri
AKŞ:	Açlık kan şekeri
A2:	Anjiotensin 2
ARB:	Anjiotensin reseptör blokleri
Cre:	Kreatinin
CRP:	C Reaktif protein
DM:	Diyabetes Mellitus
eNOS:	Endotelial nitrik oksit sentetaz
FMD:	Akıma bağlı dilatasyon
HbA1c:	Hemoglobin A1c
hsCRP:	Yüksek sensitif C reaktif protein
HT:	Hipertansiyon
ICAM-1:	İnterselüler hücre adezyon molekülü
IL-6:	İnterlökin 6
MCP-1:	Makrofaj kemotaktik peptid 1
NHANES-1:	1.Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Çalışması
NO:	Nitrik oksit
PDGF:	Platelet kaynaklı büyüme faktörü
PGI2:	Prostoglandin I2
SOR:	Serbest oksijen radikalleri
t- PA:	Doku plazminojen aktivatörü
VCAM-1:	Vasküler hücre adezyon molekülü 1
VKİ:	Vücut kitle indeksi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: FMD ölçümünün şematik gösterilmesi.

Şekil 2: Ürik asit düzeyleri

Şekil 3: Spot idrarda mikroalbumin düzeylerinin karşılaştırılması

Şekil 4: Spot idrarda ACR oranlarının karşılaştırılması

Şekil 5: Akıma bağlı dilatasyonların karşılaştırılması

Şekil 6: FMD - Ürik asit ilişkisi

Şekil 7: FMD – Mikroalbuminüri ilişkisi

Şekil 8: FMD – Sistolik kan basıncı ilişkisi

## **TABLÖLAR DİZİNİ**

Tablo 1: Grupların özellikleri

Tablo 2: Grupların biyokimyasal değerleri ve kan basınçlarının karşılaştırılması

Tablo 3: Grupların renal fonksiyonları

Tablo 4: Brakial arter ultrasonografik ölçümleri

Tablo 5: Grupların oksidatif belirteçlerinin karşılaştırılması



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM) 2010 yılında tüm dünyada yaklaşık 220 milyon kişiyi etkilemesi beklenen metabolik bir hastalıktır (1). Diyabet ve komplikasyonları toplum sağlığını ciddi olarak etkilemektedir.

Tip 2 diyabet; yaygın aterosklerotik damar hastalığına, inflamatuvar ortama ve trombogeneze yatkınlık oluşturması bakımından tam bir vaskülopati durumudur. İskemik olaylar diyabet hastalarında mortalitenin en önemli nedeni olup; kardiyovasküler hastalık Tip 2 diyabetlilerin % 55 inde primer ölüm nedenidir (2). Bu nedenle diyabetli hastaların kardiyovasküler komplikasyonların gelişimi açısından dikkatle izlenmeleri, risk faktörlerinin önceden belirlenerek mümkünse tedavi edilmesi büyük önem taşımaktadır.

Endotel disfonksiyonu aterosklerotik sürecin ilk basamağı olarak kabul edilir. Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalar non-invaziv metodlarla ortaya konan endotel disfonksiyonunun kardiyovasküler hastalıklarla direkt ilişkili olduğunu ve prognostik bir faktör olarak kullanılabileceğini göstermiştir (3). Bu nedenle diyabetik hasta grubunda kardiyovasküler komplikasyonların öngörülmesinde ve takibinde endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesi, endotel disfonksiyonuna yol açan faktörlerin belirlenerek tedavi edilmesi büyük önem taşımaktadır.

Hiperüriseminin hem kardiyovasküler olaylarla hem de kardiyak risk faktörleri ile ilişkili olduğu epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir. Son zamanlarda bu ilişkinin patogenezdaki yeri üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Klinik çalışmaların bir kısmında hiperüriseminin endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu görülmüş (4), deneysel çalışmalarda da ürik asit artışının endotel disfonksiyonuna neden olabileceği gösterilmiştir (5). Tip 2 diyabetik hasta grubunda ise hiperürisemi - endotel disfonksiyonu ilişkisini ortaya koyan kontrollü çalışmalar yoktur.

Bu nedenle biz çalışmamızda Tip 2 diyabetik hasta grubunda serum ürik asit artışı ile endotel disfonksiyonu ilişkisini göstermeyi amaçladık. Böyle bir ilişkinin ortaya konması ürik asit ölçümünün Tip 2 diyabette kardiyovasküler hasarın bir ön belirteci olarak takipte kullanılmasını ve ürik asitin tedavinin yeni bir hedefi olmasını sağlayabilir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Endotel :

Endotel, damar duvarı ve kan arasında tek sıra hücrelerden oluşmuş fonksiyonel bir bariyerdir. Endotel katmanı eskiden düşünüldüğü gibi yalnızca kan damarlarının iç yüzeyini kaplayan pasif yarı geçirgen bir tabaka değil; aksine sentezlediği ve salgıladığı mediatörler ile vasküler homeostasda çok önemli rol oynayan endokrin bir organdır. Endotel hücreleri fizyolojik ve patolojik uyarılara yanıt olarak çeşitli vazoaaktif maddeler salgılayarak damar düz kas hücresinin tonusunu ayarlar ve normal kan akışını devam ettirir. Normal endotel antitrombotik, antikoagulan ve fibrinolitik özelliğe sahiptir (6).

Endotelin esas görevi normal kan akışını korumaktır. Bu prostoglandin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>), nitrik oksit (NO), endotel derive hiperpolarizan faktör ve C tip natriüretik peptid gibi çeşitli vazoaaktif maddelerin salınımı yoluyla gerçekleştirilir. PGI<sub>2</sub> ve NO ana vazodilatatörler olmalarının yanında plateletler üzerinde antiagregan etkiye de sahiptirler. Vazodilatasyonu dengelemek için endotelden endotelin 1, anjiotensin 2 (A<sub>2</sub>), tromboksan A<sub>2</sub> gibi vazokonstriktörler de salınır. Vasküler açıklığın sağlanması ve perfüzyonun devam ettirilmesi esas olarak endotelden NO ve PGI<sub>2</sub> salınımı ile gerçekleşir (1). Ayrıca endotel; vasküler büyümede, lökositlerin adezyonu, ekstravazasyonu ve subendotelial birikiminde, lipoprotein ve eikosanoidlerin metabolizmasında, dolaşım kaynaklı sinyallerin iletiminde görevlidir (6).

### 2. 2 Endotel Disfonksiyonu :

Normal endotel fonksiyonu vasküler açıklık ve perfüzyonun sağlanması, kan basıncının dengelenmesi, trombozun inhibisyonu ve fibrinolizin uyarılması ile karakterize iken; endotel disfonksiyonu çeşitli proinflamatuvar olayların etkisi ile

vazodilatasyonda ve antitrombotik özelliklerde azalma olması şeklinde tanımlanır. Endotel disfonksiyonu hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, diyabet ve obezite gibi pek çok durumla ilişkilendirilmiştir (1).

Endotel disfonksiyonunun patofizyolojisi karmaşıktır ve çeşitli mekanizmalar yoluyla oluşabilir. Bu mekanizmalardan belki de en önemlisi endotelden NO salınımında azalmadır (7).

NO endotelden salınan en önemli vazodilatatör maddedir. Vazodilatasyon yanında düz kas hücrelerinin büyümesini ve inflamasyonu inhibe eder, aynı zamanda plateletler üzerinde antiagregan etkileri de vardır. NO düzeylerinde azalmanın endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu pek çok çalışmada rapor edilmiştir. Bu durum endotelial NO sentetaz (eNOS) enziminin aktivitesinin azalmasından veya NO in biyolojik aktivitesinde azalmadan kaynaklanabilir. Serbest oksijen radikallerinin (SOR) NO ile reaksiyona girerek peroksinitrit oluşumuna neden olduğu, bu sitotoksik oksidanın da proteinlerin nitrasyonu yoluyla hücrel proteinlerin fonksiyonunu bozarak endotel disfonksiyonuna yol açtığı bilinmektedir. Peroksinitrit, LDL nin oksidasyonuna yol açarak proaterojenik rol oynar. Aynı zamanda eNOS un kofaktörü olan tetrahidrobiopterin ile etkileşerek eNOS aktivitesini azaltır. Oksidatif stres artışı eNOS enziminin redüktaz fonksiyonunu aktif hale geçirerek daha fazla SOR oluşumuna neden olur. SOR de damar duvarında proinflamatuvar olayları başlatır. SOR adezyonu (Vasküler hücre adezyon molekülü; VCAM-1 ve interselüler adezyon molekülü; ICAM-1) ve kemotaktik molekülleri (makrofaj kemotaktik peptid; MCP-1) artırır. İnflamasyonun başlaması NO in aktivitesini azaltır. C reaktif proteinin (CRP) de eNOS aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (7). Hipertansif hastalarda oksidatif stres NO düzeylerini azaltır ve endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulma derecesi ile pozitif korelasyon gösterir. Kronik renal yetmezlikli hastalarda da oksidatif stres belirteçlerinin endotel fonksiyonları ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. SOR nin ayrıca apoptozise yol açarak endotel hasarını tetiklediği düşünülmektedir (7).

NO azalmasına yol açan bir diğer mekanizma eNOS enziminin endojen kompetitif inhibitörü olan asimetrik dimetil arjinin (ADMA) düzeylerindeki artıştır. ADMA protein katabolizması sırasında ortaya çıkan bir üründür, böbrekler yoluyla

veya sitrülline metabolize edilerek elimine edilir. Kronik renal yetmezlikli hastalarda eNOS inhibisyonunun artmış plazma ADMA düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hiperkolesterolemik bireylerde ADMA düzeylerindeki artış ile endotele bağımlı vazodilatasyon arasında negatif korelasyon bulunmuş, eNOS enziminin substratı ve ADMA'nın kompetitif inhibitörü olan L-arjinin infüzyonunun endotel fonksiyonlarını düzelttiği gösterilmiştir (7).

A2 nin de endotel disfonksiyonu oluşmasında etkili olduğu düşünülmektedir. Sıçan deneylerinde A2 infüzyonunun endotel disfonksiyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Hipertansif bireylerde anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin veya anjiotensin reseptör blokerlerinin (ARB) endotel fonksiyonlarını düzelttiği,  $\beta$ -blokerlerin ise benzer antihipertansif etki yapmalarına rağmen böyle bir özelliğinin olmadığı görülmüştür (7).

Endotel disfonksiyonuna yol açan başka bir faktör de hiperhomosisteinemidir. Homosistein düzeyi yüksek olan normotansif bireylerde endotel fonksiyonlarının bozulmuş olduğu görülmüştür. Kronik renal yetmezliği olan çocuklarda folik asit verilmesi homosistein seviyelerini düşürerek endotel disfonksiyonunu düzeltmiştir. Hücre, hayvan ve insan çalışmaları homosisteinin NO aktivitesini oksidatif mekanizmalarla azalttığını göstermiştir (7).

### **2. 3 Endotel Disfonksiyonu ve Ateroskleroz :**

Ateroskleroz inflamatuvar, immunolojik ve genetik olayların neden olduğu multifaktöriyel bir hastalıktır (8).

Endotel disfonksiyonu aterosklerotik süreçteki temel mekanizmalardan biridir. Klasik ve yeni belirlenen risk faktörleri endotelde vazodilatatör cevabın azalmasına yol açan kronik hasarlanma yaratırlar. Böylece endotelde oluşan vazokonstriksiyon, inflamatuvar hücrelerin birikimi, düz kas hücrelerinin migrasyonu, sitokin üretiminin artışı gibi faktörler aterosklerotik plak oluşumuna neden olurlar. Endotel disfonksiyonu yalnız plak formasyonuna neden olan aterosklerotik sürecin ilk basamağı olmakla kalmaz, ayrıca oluşan plağın büyümesine, rüptürüne ve trombojenik olayların tetiklenmesine de neden olur (9).

Ludmer ve arkadaşlarının 1986 da asetilkolin (Ach) testi kullanarak yaptıkları çalışma aterosklerozda endotel fonksiyonlarının bozulduğunu ortaya koyan ilk çalışmadır. Koroner arterlere Ach (Ach endotelden NO salınımına neden olur) vererek yaptıkları çalışmada normal koronerlerde Ach ile vazodilatasyon olurken, stenotik koronerlerde paradoksik vazokonstriksiyon olduğunu göstermişlerdir (10). Daha sonra yapılan çalışmalar koroner hastalıklar için risk faktörleri olan ancak anjiyografik olarak kardiyovasküler hastalık bulgusu olmayan bireylerde hem ana damarlarda, hem de mikrovasküler düzeyde endotel disfonksiyonu olduğunu göstermiştir (11). Geleneksel risk faktörlerinden hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sigara, diyabet, pozitif aile öyküsü endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir (11). Bu sonuçlar aterosklerozun prelinik döneminde de endotel disfonksiyonu olduğunu gösterir.

#### **2. 4 Endotel Disfonksiyonu ve Diyabetes Mellitus :**

Tip 2 diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalıklar en önemli morbidite ve mortalite nedenidir (1). Diyabetik hastalarda endotel disfonksiyonunun kardiyovasküler hastalığın gelişiminde ilk basamak olduğu düşünülmektedir (12).

Tip 2 DM ve metabolik sendrom çeşitli hemodinamik ve metabolik bozukluklar ile karakterizedir. Endotel disfonksiyonu bu bozukluklarda santral rol oynar (1). Diyabet ortaya çıkmadan önceki dönemde bile endotel fonksiyonlarının bozuk olduğu gösterilmiştir (12). Yalnızca aşikar diyabetiklerde değil , bozulmuş glukoz toleransı saptanan veya ailesinde Tip 2 DM bulunan fazla kilolu olgularda da endotel fonksiyonları bozulmaktadır (13). Diyabet ve hipertansiyonu olan bireylerde endotel disfonksiyonu kardiyovasküler hastalık riskinin artmasında önemli rol oynar (1).

Diyabette vasküler endotelde meydana gelen başlıca değişiklikler; NO salınımında azalma, NO cevabında azalma, A2 ve endotelin-1 gibi vazokonstriktörlerin salınımında artma, plateletlerin ve monositlerin vasküler endotele adezyonunda artma olarak sayılabilir (1). İnsülin direncinin olduğu Tip 2 DM gibi durumlarda insülin sinyalizasyonunda meydana gelen değişiklikler nedeniyle insülin reseptörlerine bağlı yolaklar farklı biçimlerde etkilenir. Fosfoinozid

3 kinaza bağlı reaksiyonlar sonucu eNOS enziminin fosforilasyonu ve aktivasyonu azalır. Diğer bir yoldan mitojen aktive kinazlar yoluyla gerçekleşen mitojenik etkiler ve büyüme ise etkilenmez (7).

Hiperglisemi glikolizasyon son rnlerinin ( Advanced Glycosylation End Products : AGE) artışına yol açar; bu ürünler de NO aktivitesini baskılayarak endotel disfonksiyonuna neden olurlar. AGE, SOR oluşumunu tetikler, vasküler duvarda inflamasyonu başlatır, interlökin 6 (IL - 6) , VCAM-1 ve MCP-1 gibi faktörlerin düzeyini artırır. Bu durum özellikle renal yetmezlikli hastalarda bir kısır döngüye yol açar; çünkü bu hastalarda AGE atılımı azalmıştır, bu da vasküler ve renal hasarın artmasına yol açar. Akut hiperglisemi de NO düzeyini azaltarak endotel disfonksiyonuna yol açabilir (7).

## **2. 5 Hiperürisemi ve Endotel Disfonksiyonu :**

Ürik asit prin metabolizmasının bir ürünüdür. Memelilerin çoğunda karaciğerde ürik asiti allantoinine eviren rat oksidaz (rikaz) enziminin varlığı sebebiyle ürik asit düzeyleri düşüktür. İnsanda ise bu enzim mutasyona uğramıştır. Bu nedenle insanlarda serum ürik asit seviyeleri daha yüksektir (14).

Serum rik asit düzeyi ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki neredeyse yarım yüzyıldan fazla zamandır bilinmektedir. Pek çok çalışmada hiperürisemi ile koroner kalp hastalığı, kardiyovasküler hastalık ve ölüm arasında ilişki gösterilmiştir (15). 1. Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme alışması (NHANES 1) kadınlarda serum ürik asit seviyesindeki her 60  $\mu\text{mol/L}$ ( yaklaşık 1 mg/dl) artışın iskemik kalp hastalığı riskini %48 artırdığını göstermiştir (15). Framingham gibi kapsamlı çalışmalarda ise aynı ilişki doğrulanamamıştır (16); bu nedenle serum ürik asit artışı kardiyovasküler risk faktörleri arasında yer almaz. Ancak hiperürisemi HT, DM ve dislipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkilidir (16).

Allopürinol verilen diyabetik ve kalp yetmezlikli hasta gruplarında serum ürik asit düzeyine bakılmaksızın endotel disfonksiyonunun düzeldiği görülmüş, bu durum

araştırcılar tarafından ksantin oksidaz inhibisyonunun oksidatif stresi azaltmasına bağlanmıştır (17,18).

Sıçan deneylerinde ürikaz inhibitörü verilerek hiperürisemi sağlanan hayvanlarda hiperüriseminin NO üretimini azaltarak endotel disfonksiyonuna yol açtığı gösterilmiştir (5).

Masahiko K 2005 te kardiyovasküler hastalığı olmayan hiperürisemik 17 hastanın endotel fonksiyonlarının kontrol grubuna göre bozulmuş olduğunu yayınlamıştır (4). Erdoğan D sağlıklı populasyonda referans aralığının üst yarısında serum ürik asit seviyesine sahip bireylerde, aralığın alt yarısındakilere göre koroner akım rezervinin ve endotel bağımlı koroner vazodilatasyonun belirgin azaldığını göstermişlerdir (19). Tip 2 diyabetlilerde hiperüriseminin endotel disfonksiyonu ile ilişkisini gösteren kontrollü çalışmalar yoktur.

## **2. 6 Endotel disfonksiyonunun değerlendirilmesi :**

Endotel fonksiyonları çeşitli şekillerde değerlendirilebilir:

- 1) Plazma ve idrarda nitrik oksitin ve metabolitlerinin ölçümü (6,20)
- 2) NO e bağılı vazomotor aktivitenin değerlendirilmesi
  - a. İnvaziv koroner testi: Kardiyak kateterizasyon esnasında Ach, papaverin gibi NO salınımını uyaran maddeler veya nitrogliserin verilerek vazodilatasyonun değerlendirilmesi esasına dayanan testlerdir (6,7,9).
  - b. İnvaziv ön kol testi: Ön kola yerleştirilen bir pletismograf yardımıyla yapılan testlerdir. Bu testler için inta-arteriyel kateterizasyon ile Ach gibi maddelerin verilmesi gerekir (6,7,9).
  - c. Non-invaziv koroner testi: Pozitron emisyon tomografisi ile koronerlerin değerlendirilmesi (7)
  - d. Non-invaziv ön kol testi: Ön kolda brakial arter üzerinde akıma bağılı dilatasyonun (Flow Mediated Dilatation: FMD) ultrasonografik olarak ölçülmesi esasına dayanan bir yöntemdir (6,7). Bu yöntemle ölçülen brakial arterdeki vazodilatasyonun derecesinin, eş zamanlı yapılan kardiyak kateterizasyondaki koroner arter cevabı ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (9). Yapılan çalışmalarda FMD ile gösterilen

endotel disfonksiyonunun kardiyak hastalıklar için iyi bir prediktör olduğu gösterilmiştir (3).

e. Diğer non- invaziv tetkikler : karotis arter intima-media kalınlığı ölçümü (7)

3) Endotel disfonksiyonunun dolaşımdaki belirteçleri (6,7)

a. ADMA

b. VCAM-1

c. ICAM-1

d. Doku plazminojen aktivatörü (t- PA)

e. E-selektin

f. P-selektin

4) İn vitro olarak endotel disfonksiyonu gluteal doku biyopsilerinden diseke edilen damarlarda miyograf kullanılarak da değerlendirilebilir (7).

Endotel fonksiyonları değerlendirilirken hastanın işlem öncesi en az 8-12 saat aç olması, egzersiz yapmamış ve en az 4-6 saattir kafein, sigara ve vitamin C kullanmamış olması gerekir.



### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1 Çalışma Dizaynı ve Gruplar :

Çalışma kesitsel ve kontrollü olarak planlanmıştır. Çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı alınmış, tüm katılımcılar çalışma hakkında bilgilendirilmiştir.

Çalışma grubuna Tip 2 diyabeti olan ve ürik asit düzeyleri 5,5 mg/dl ve üzerinde saptanan 40 hasta, kontrol grubuna ise Tip 2 diyabeti olan ve ürik asit değerleri 5,5 mg/dl altında olan 40 hasta alındı. Kontrol grubuna hasta seçilirken ürik asit düzeyi dışındaki özelliklerinin (yaş, cinsiyet, diyabet süresi, sigara kullanımı, vücut kitle indeksi(VKİ), hipertansiyon öyküsü) çalışma grubu ile benzer olmasına dikkat edildi.

Hastaların öyküleri alınıp fizik muayeneleri yapılarak yaşları, diyabet süreleri, kullandıkları tedaviler, eşlik eden hastalıklar ve sigara kullanımları not edildi. Kan basıncı ölçümü hastalar poliklinikte 10 dakika dinlendirildikten sonra yapıldı. Hastaların boy ve kiloları poliklinikte ölçüldü . VKİ: kilo (kg) / boy (m<sup>2</sup>) formülüne göre hesaplandı.

Hastaların başvuru sırasında sabah aç olarak serum ürik asit, açlık kan şekeri (AKŞ), hemoglobin A1c (HbA1c), lipidler, BUN, kreatinin (cre); sabah spot idrarında mikroalbumin ve kreatinin düzeyleri çalışıldı. Hastalardan ayrıca glutatyon peroksidaz, katalaz, malondialdehid, süperoksit dismutaz çalışılması için EDTA lı tüpe kan alınarak uygun şekilde saklandı. Daha sonra akıma bağlı dilatasyon yöntemi ile endotel fonksiyonları değerlendirildi.

Kreatinin klirensi Cockcroft- Gault formülüne göre hesaplandı:

$$\text{Kreatinin Klirensi (ml/ dk)} = (140\text{-yaş}) \times (\text{ideal kilo}) / \text{Serum cre ( mg/dl)} \times 72$$

### 3. 2 Hastalar :

Çalışmaya SDÜTF- Dahiliye polikliniklerine başvuran Tip 2 diyabetik hastalar alındı.

Çalışma grubuna dahil olma kriterleri:

1-Tip 2 DM

2-Serum ürik asit düzeyinin 5,5 mg /dl ve üzerinde olması (19, 21, 22)

Dışlanma kriterleri :

1- Serum kreatinin >1,5 mg /dl

2- Tümör lizis sendromuna bağlı hiperürisemi

3- Daha önceden bilinen koroner arter hastalığı, geçirilmiş akut myokard infarktüsü veya serebrovasküler hastalık öyküsü

4- Periferik damar hastalığı olanlar

5- Diüretik kullananlar

### 3. 3 Kan ve İdrar Örneklerinin Toplanması ve Çalışılması :

Hastalardan serum ve idrar örnekleri aç karnına, sabah saatlerinde alındı. Hastaların serum ürik asit düzeyleri, AKŞ, HbA1c, lipidleri, BUN, kreatinin ve spot idrarda kreatinin değerleri Roche -Hytachi P 800 otoanalizör ile enzimatik yöntemle aynı gün içinde çalışıldı. Spot idrarda mikroalbumin düzeyi Immulight 2000 cihazında BIO-DPC kiti ile aynı gün içinde çalışıldı.

Spot idrarda mikroalbumin ve kreatinin çalışılarak albumin / kreatinin oranı (ACR) hesaplandı ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ ).  $\text{ACR}<30$  olması normoalbuminüri, 30-299 arasında olması mikro-albuminüri,  $\geq 300$  olması makroalbuminüri olarak değerlendirildi (23).

Hastalardan süperoksid dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, malondialdehid çalışılması için EDTA'lı tüpte kan ayrılarak hemolizat ve plazma hazırlandı, hazırlanan örnekler  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  de saklandı ve toplu halde çalışıldı.

Hemolizat ve plazma şu şekilde hazırlandı: Tam kan tüpüne alınan kan 4000 rpm de 4 dakika santrifüj edildikten sonra plazması ayrılarak saklandı. Kalan kandan

500 mikrolitre başka bir tüpe aktarıldı. 3 ml %0,9 NaCl eklendi. 2500 rpm de 5 dakika santrifüj edildi. Daha sonra süpernatant atıldı. Kalan eritrositler 2 kere daha aynı işlemden geçirildi. En son süpernatant atıldıktan sonra hemolizat 2 ml soğuk distile su ile dilüe edilerek saklandı. Süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz eritrositte, MDA düzeyi plazmada çalışıldı.

Saklanan örneklerde süpereroksid dismutaz Cayman Chemical Company - Superoxide Dismutase Assay kit (Catalog No: 706002) ile spektrofotometrik yöntemle çalışıldı. Glutatyon peroksidaz Cayman Chemical Company - Glutathione Peroxidase Assay kit (Catalog No: 703102) ile spektrofotometrik yöntemle çalışıldı. Malondialdehid Immundiagnostic firmasının serum MDA HPLC kiti ile HPLC (high performance liquid cromotography) yöntemi ile çalışıldı. Katalaz ise manuel spektrofotometrik yöntemle Aebi metoduna uygun olarak çalışıldı ( 24).

### **3. 4 Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi :**

Akıma bağlı dilatasyonun değerlendirilmesinde 2 boyutlu görüntü veren, yüksek rezolüsyonlu, renkli, spektral doppleri ve 7-12,5 MHz broad band lineer probu olan bir ultrasonografi cihazı kullanıldı (Schimatzu SDU 2200). SDÜ Tıp Fakültesi Dahiliye polikliniklerine ait olan bu cihaza Türk Nefroloji Derneği Antalya Şubesinin sponsorluğu ile internal EKG monitörizasyonuna olanak sağlayan fizyolojik ünite eklendi.

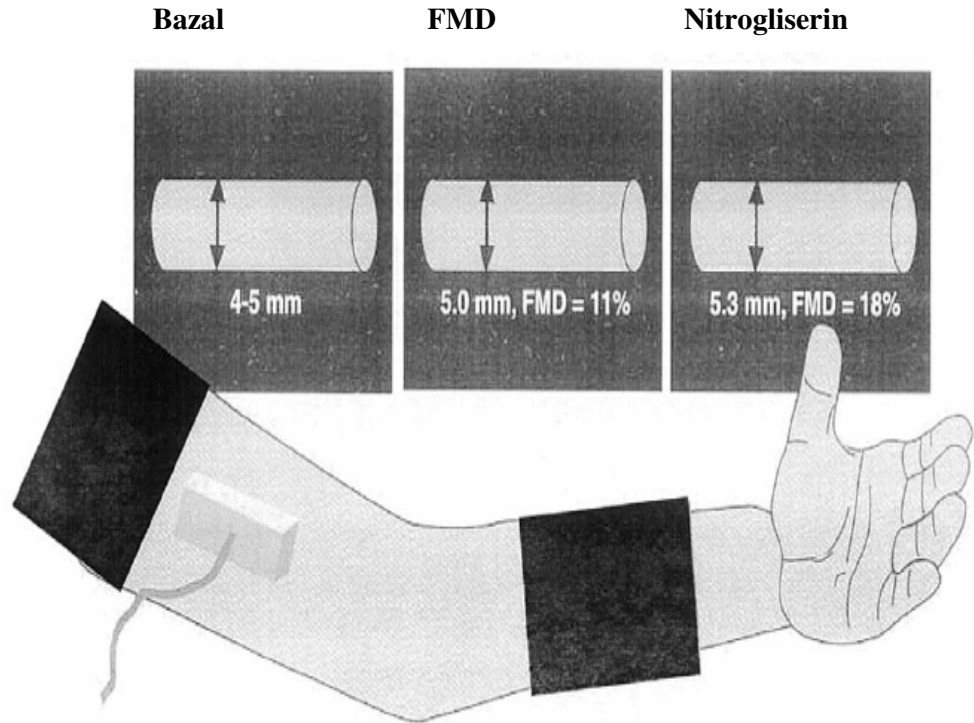
Ölçümün yapılacağı hastaların işlem öncesi en az 8-12 saat aç olması, egzersiz yapmamış ve en az 4-6 saattir kafein, sigara ve vitamin C kullanmamış olması istendi (25).

FMD ölçümü şu şekilde yapıldı: 24°C oda sıcaklığında supin pozisyonda 10 dakika dinlendikten sonra, sağ koldan tansiyon ölçümü yapıldı ve hasta cihaza bağlanarak EKG monitörizasyonuna alındı. Antekübital fossanın 2-5 cm proksimalinde brakial arter atımları palpe edilerek brakial arter longitudinal olarak B- mod yüzeyel prob ile görüntülendi ve doppler ile akım izlendi. Eş zamanlı yapılan EKG monitörizasyonu ile R dalgası anında arter çapının ölçümü yapıldı. Bu ölçüm bazal arter çapı olarak kaydedildi. İkinci ölçüm için alt ucu hastanın bileğinde olacak

şekilde tansiyon aletinin manşonu bağlandı, sistolik kan basıncının 50 mmHg üzerinde olacak şekilde şişirildi ve 5 dakika aynı basınçta kalması sağlandı. El morarma, karıncalanma veya reaktif hiperemi açısından izlendi. Daha sonra manşon indirildi. Manşonun indirilmesinden 45-60 saniye sonra yukarıda tarif edildiği şekilde arter çapı ölçümü tekrar yapıldı. Daha sonra hasta 15 dakika istirahat ettirildi, bazal arter çapı alındıktan sonra 5 mg sublingual nitrat verilerek , 3 dakika sonra ölçümler tekrarlandı (25).

FMD şu şekilde hesaplandı:

$$FMD = \% ( \text{hiperemik akım sonrası bazal çap} - \text{bazal çap} ) / \text{bazal çap}$$
 Sağlıklı insanlarda FMD % 7- 10 arasındadır (26).



**Şekil 1:** FMD ölçümünün şematik gösterimi

### 3. 5 İstatistik :

Veriler normal dağılıma uymadığı için önce kare kök transformasyonu uygulandı. İki grup arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında T testi; kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Ki- Kare testi kullanıldı. Tek yönlü analiz (univariate ) ile 80 hastada tüm değişkenlerin ( yaş, cins, diyabet süresi, sigara, boy, kilo, VKİ, sistolik ve diastolik kan basıncı, ürik asit, AKŞ, HbA1c, BUN, Cre, trigliserid, total kolesterol, idrar cre, idrar mikroalbumin düzeyi, ACR, kreatinin klirensi ) akıma bağlı dilatasyon ile ilişkileri incelendi. Daha sonra FMD ile ilişkili olduğu saptanan parametreler arasında çok yönlü (multivariate) analizler yapıldı.

#### 4. BULGULAR

Çalışma grubunda (grup 1) 24 erkek (%60), 16 kadın (%40) varken; kontrol grubunda (grup 2) 23 erkek (%57,5), 17 (%42,5) kadın vardı. Yaş ortalaması 1.grupta  $54,7 \pm 8,5$ , 2. grupta  $52,9 \pm 5,8$  idi ( $p>0,05$ ). Diyabet süresi 1. grupta  $5,3 \pm 5,0$  yıl, 2. grupta  $5,4 \pm 4,8$  yıl idi ( $p>0,05$ ). VKİ 1. grupta  $32,0 \pm 4,3$   $\text{kg/m}^2$ , 2.grupta  $30,9 \pm 3,6$   $\text{kg/m}^2$  idi ( $p>0,05$ ). Sigara kullananların sayısı 1. grupta 12, 2. grupta 10 kişiydi (Ki-Kare p değeri  $>0,05$ ). Grupların ilaç kullanımları incelendiğinde oral antidiabetik, insülin, statin, asetilsalisilik asit, ACE inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokerleri, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri ve diğer antihipertansif kullanımları arasında fark görülmedi ( $p>0,05$ ). Grupların bazı özellikleri Tablo 1 de gösterilmiştir.

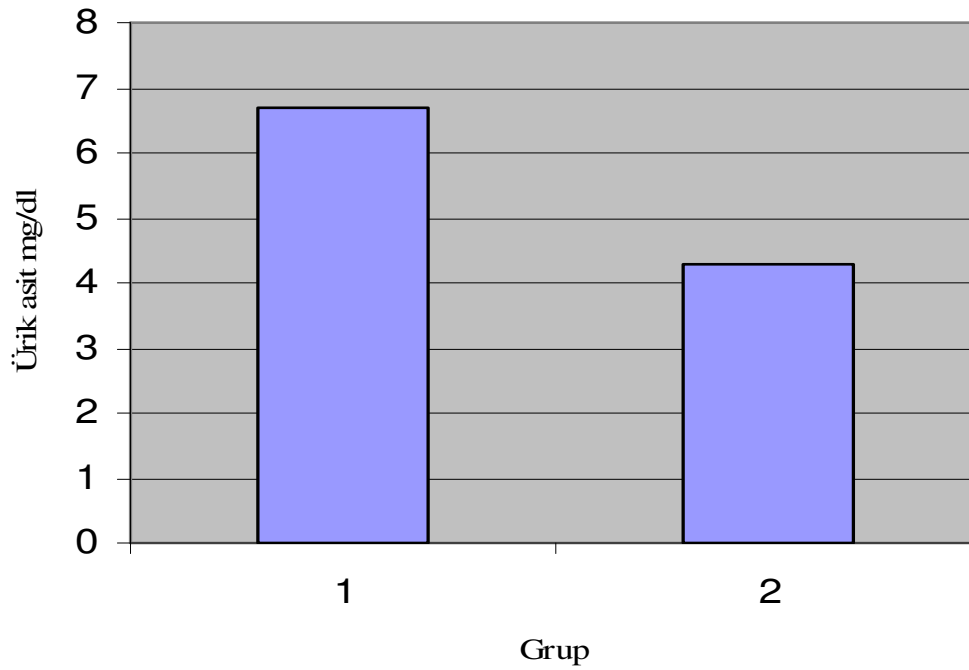
Tablo 1 :Grupların özellikleri

	1.Grup	2.Grup	P değeri
Yaş (yıl)	$54,7 \pm 8,5$	$52,9 \pm 5,8$	$>0,05$
Cinsiyet (E/K)	24/16	23/17	$>0,05$
VKİ ( $\text{kg/m}^2$ )	$32,0 \pm 4,3$	$30,9 \pm 3,6$	$>0,05$
Sigara kullan kişi sayısı	12	10	$>0,05$
Diyabet süreleri (yıl)	$5,3 \pm 5,0$	$5,4 \pm 4,8$	$>0,05$

Sistolik kan basıncı ortalaması 1. grupta  $150,4 \pm 23,5$  mmHg, 2. grupta  $140,5 \pm 16,1$  mmHg di ( $p>0,05$ ). Diastolik kan basıncı ortalaması 1. grupta  $91,4 \pm 12,0$  mmHg, 2.grupta  $86,9 \pm 10,4$  mmHg idi ( $p>0,05$ ). AKŞ düzeyleri 1.grupta  $169 \pm 57,2$  mg/dl, 2. grupta  $162,8 \pm 47,7$  mg/dl idi. Hb A1c düzeyleri 1. grupta  $7,5 \pm 1,7$ , 2.grupta  $7,3 \pm 1,3$  idi. Her iki grubun AKŞ ve Hb A1c düzeyleri benzer saptandı ( $p>0,05$ ). Ürik asit düzeyleri 1. grupta  $6,7 \pm 0,8$  mg/dl, 2. grupta  $4,3 \pm 0,7$  mg/dl idi ( $p<0,0001$ ). (Şekil 1)

Tablo 2: Grupların biyokimyasal değerleri ve kan basınçlarının karşılaştırılması

	1.Grup	2.Grup	P değeri
Açlık kan glukozu <i>mg/dl</i>	169,7 ± 57,2	162,8 ± 47,7	>0,05
HbA1c %	7,5 ± 1,7	7,3 ± 1,3	>0,05
Total kolesterol <i>mg/dl</i>	201 ± 32,2	198,3 ± 41,7	>0,05
HDL kolesterol <i>mg/dl</i>	54,4 ± 13,0	50,7 ± 10,5	>0,05
LDL kolesterol <i>mg/dl</i>	116,5 ± 31,8	120,1 ± 35,2	>0,05
Trigliserid <i>mg/dl</i>	209,5 ± 100,1	165,2 ± 65,9	>0,05
Sistolik kan basıncı <i>mmHg</i>	150,4 ± 23,5	140,5 ± 16,1	>0,05
Diastolik kan basıncı <i>mmHg</i>	91,4 ± 12,0	86,9 ± 10,4	>0,05
Ürik asit <i>mg/dl</i>	6,7±0,8	4,3±0,7	<0,0001



Şekil 2: Grupların ürik asit düzeyleri ( p &lt;0.0001)

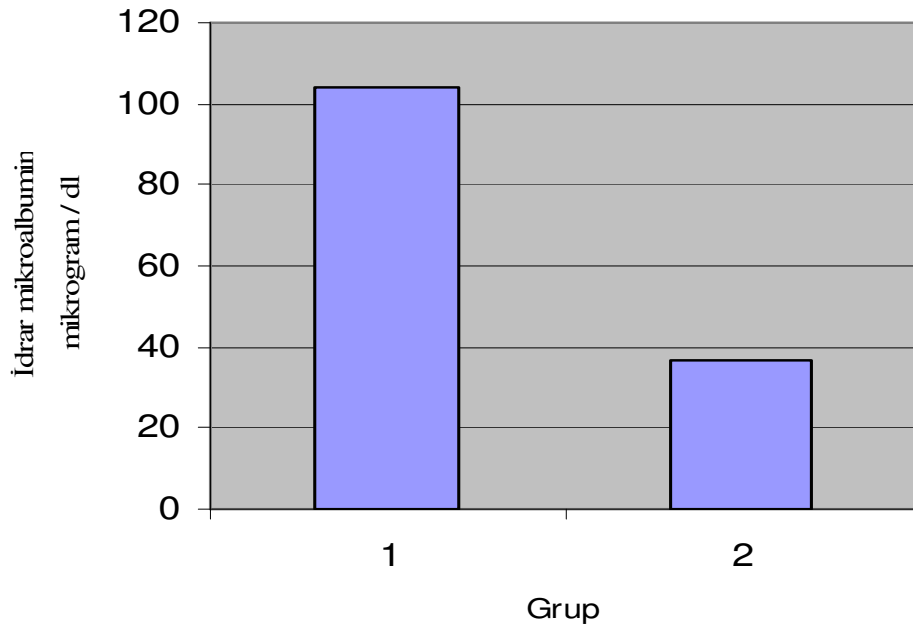
Her iki grupta lipid düzeylerinin değerlendirilmesinde total kolesterol düzeyleri 1. grupta  $201 \pm 32,2$  mg/dl, 2. grupta  $198,3 \pm 41,7$  mg/dl idi ( $p>0,05$ ). HDL düzeyleri 1. grupta  $54,4 \pm 13,03$  mg/dl, 2. grupta  $50,7 \pm 10,5$  mg/dl idi ( $p>0,05$ ). LDL düzeyleri 1. grupta  $116,5 \pm 31,8$  mg/dl, 2. grupta  $120,1 \pm 35,2$  mg/dl idi ( $p>0,05$ ). Trigliserid düzeyleri 1. grupta  $209,5 \pm 100,1$  mg/dl iken 2. grupta  $165,2 \pm 65,9$  mg/dl idi, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). (Tablo 2)

İki grubun renal fonksiyonları karşılaştırıldığında BUN düzeyleri 1. grupta  $19,3 \pm 6,0$  mg/dl, 2. grupta  $17,8 \pm 4,0$  mg/dl; kreatinin düzeyleri 1. grupta  $1,0 \pm 0,1$  mg/dl, 2. grupta  $0,9 \pm 0,1$  mg/dl idi, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Kreatinin klirensi 1. grupta  $101,1 \pm 31,1$  ml/dk, 2. grupta  $101,8 \pm 21,0$  ml/dk idi ( $p>0,05$ ). İdrar cre düzeyleri arasında da fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Birinci grupta spot idrarda mikroalbumin değerleri  $104,4 \pm 107$   $\mu$ g/ml, 2. grupta ise  $36,9 \pm 35,9$   $\mu$ g/ml idi, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ) (Şekil 2). ACR 1. grupta  $105,3 \pm 118,8$   $\mu$ g/mg ve 2. grupta  $29,8 \pm 27,6$   $\mu$ g/mg idi; bu yükseklik de istatistiki olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). (Şekil 3)

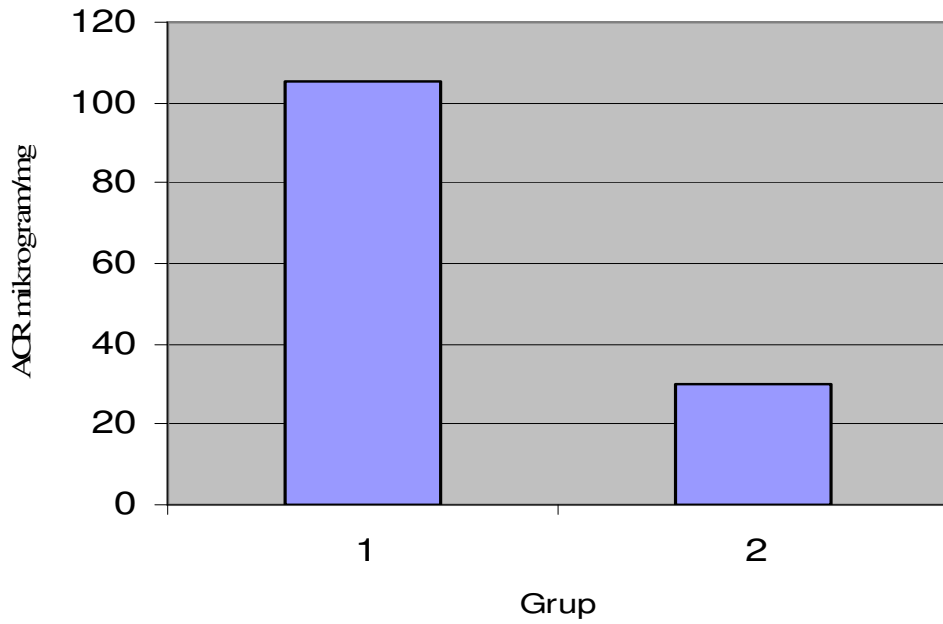
Tablo 3 : Grupların renal fonksiyonları

	1. Grup	2. Grup	P değeri
Kreatin klirensi <i>ml/dk</i>	101,1 $\pm$ 31,1	101,8 $\pm$ 21,0	>0,05
Spot idrar kreatinin <i>mg/dl</i>	145,2 $\pm$ 83,7	129,7 $\pm$ 68,0	>0,05
Spot idrar mikroalbumin <i><math>\mu</math>g/ml</i>	104,4 $\pm$ 107	36,9 $\pm$ 35,9	<0,05
Albumin/Kreatinin <i><math>\mu</math>g/mg</i>	105,3 $\pm$ 118,8	29,8 $\pm$ 27,6	<0,05





Şekil 3: Spot idrarda mikroalbumin düzeylerinin karşılaştırılması (  $p=0.015$ )

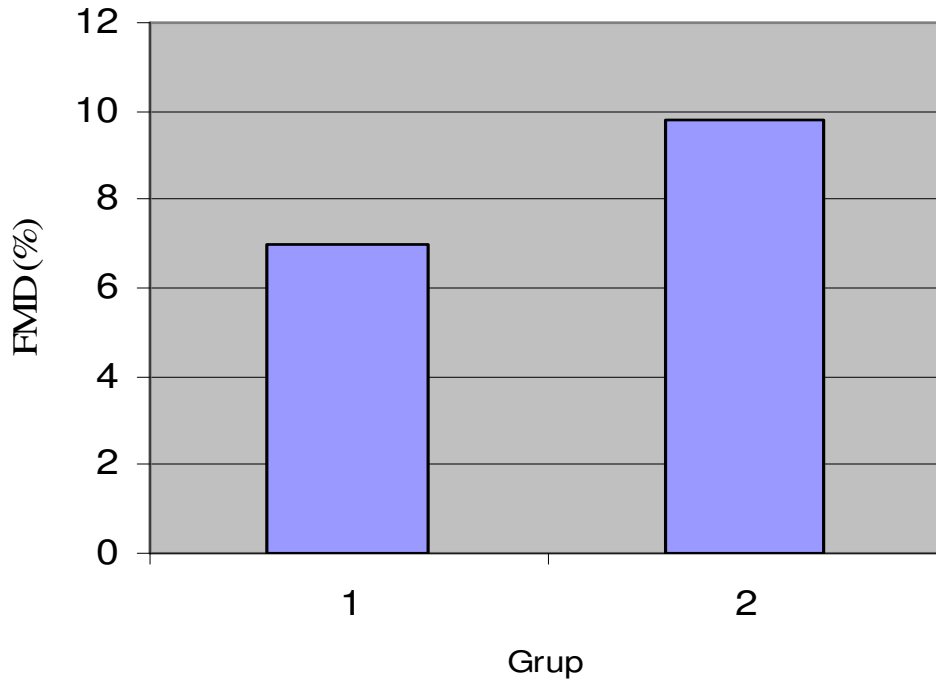


Şekil 4: Spot idrarda Alb/ Cre oranlarının (ACR) karşılaştırılması (  $p=0.018$ )

Endotel disfonksiyonunu değerlendirmek için yapılan ultrasonografik ölçümlerde bazal brakial arter çapı 1.grupta  $4,7 \pm 0,6$  mm , 2. grupta  $4,6 \pm 0,5$  mm idi ( $p>0,05$ ). Akıma bağlı dilatasyon hesaplandığında 1. grupta ortalama  $\%7 \pm 4,5$ , 2.grupta  $\%9,8 \pm 5,1$  olduğu görüldü ve bu fark istatistiki olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ )( Şekil 4). Nitrat verilerek oluşturulan vazodilatasyon 1. grupta  $\%13,6 \pm 5,3$ , 2. grupta  $\%15,5 \pm 5,2$  idi ( $p> 0,05$ ).

Tablo 4: Brakial arter ultrasonografik ölçümleri

	1.Grup	2.Grup	P değeri
Bazal brakial arter çap <i>mm</i>	$4,7 \pm 0,6$	$4,6 \pm 0,5$	$>0,05$
Akıma bağlı dilatasyon %	$7,0 \pm 4,5$	$9,8 \pm 5,1$	$<0,05$
Nitratla dilatasyon %	$13,6 \pm 5,38$	$15,5 \pm 5,2$	$>0,05$



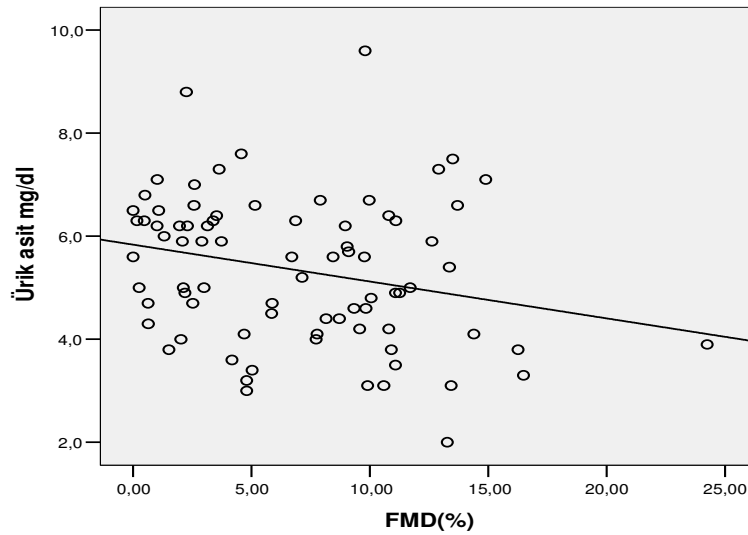
Şekil 5: Akıma bağlı dilatasyonların (FMD) karşılaştırılması (  $p=0,02$ )

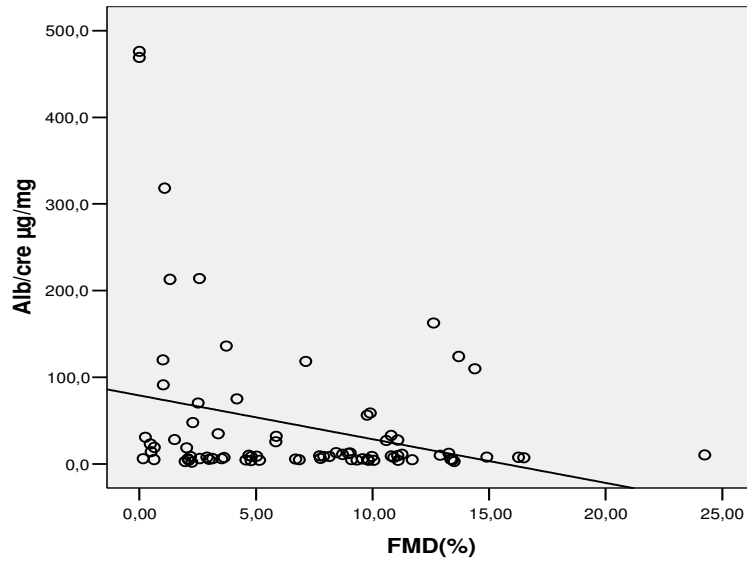
Her iki grubun süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz ve malondialdehid düzeyleri arasında fark saptanmadı ( $p >0,05$ ).

Tablo 5 : Grupların oksidatif stres belirteçlerinin karşılaştırılması

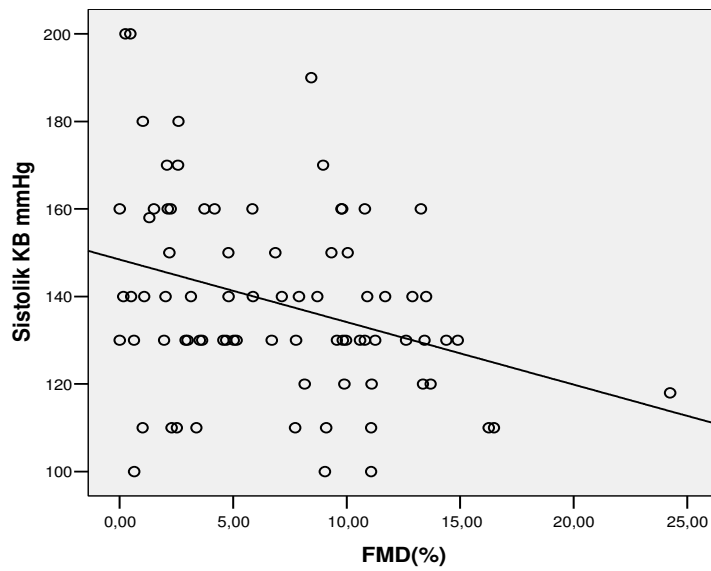
	1.Grup	2.Grup	P değeri
Süperoksid dismutaz U/gHb	67,2 ± 94,8	53,606 ± 63,5	>0,05
Glutasyonperoksidaz U/gHb	10186 ± 3644,9	10633 ± 3229,0	>0,05
Katalaz U/ml	165,87 ± 112,7	221,58 ± 254,0	>0,05
Malondialdehid nmol/mg-protein	8,77 ± 2,4	3,79 ± 1,17	>0.05

Tek yönlü analizlerde 80 hastada tüm değişkenlerin akıma bağlı dilatasyon ile ilişkileri incelendi. Ürik asit, VKİ, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, ACR oranı FMD ile ters ilişkili bulundu ( $p<0,05$ ). FMD ile ilişkili olan bu bileşenler, çok yönlü analiz ile değerlendirildiğinde, sadece ACR ile FMD arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ( $p<0.05$ ).

Şekil 6: FMD - Ürik asit ilişkisi ( $p<0.05$ )



Şekil 7: FMD - mikroalbuminüri ilişkisi (  $p < 0.05$  )



Şekil 8: FMD - sistolik kan basıncı ilişkisi (  $p < 0.05$  )

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Serum ürik asit düzeyi ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki neredeyse yarım yüzyıldan fazla zamandır bilinmektedir. Pek çok çalışmada hiperürisemi ile koroner kalp hastalığı, kardiyovasküler hastalık ve ölüm arasında ilişki gösterilmiştir (16). Ürik asit düzeyinin artmasının hipertansiyon, insülin direnci, diyabet, obezite ve metabolik sendromla ilişkili olduğu bilinmektedir (27). Ancak bu ilişkinin kuvveti ve patogenezdaki yeri açıklanamamıştır: ürik asit artışı bu hastalıklarda bir etken midir, kompensatuar bir artış mıdır, yoksa koinsidental bir durum mudur? Ürik asitin bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu ispatlanamamıştır (28).

Biz çalışmamızda Tip 2 diyabetik hastalarda hiperüriseminin endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğunu gösterdik ( $p<0,05$ ). Hiperüriseminin endotel disfonksiyonu ile ilişkisini gösteren çalışmalar olmasına rağmen, bu ilişkiyi Tip 2 diyabetlilerde araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar mevcuttur.

Tip 2 diyabet ve metabolik sendrom tek başına da kardiyovasküler hastalıklar ve endotel disfonksiyonu (7) ile ilişkili olduğu için hiperüriseminin etkisini gösterebilmek amacıyla her iki grubun diğer kardiyak risk faktörleri açısından denk olması önemlidir. Bu nedenle kontrol grubuna hasta seçilirken ürik asit düzeyi dışındaki özelliklerinin benzer olmasına dikkat edildi. Her iki grup karşılaştırıldığında ; erkek/ kadın oranı, diyabet süreleri, AKŞ ve Hb A1c düzeyleri, sistolik ve diastolik kan basınçları, lipid düzeyleri , VKİ ve sigara kullanan hasta sayıları arasında fark yoktu ( $p>0,05$ ). Ürik asit düzeyleri farklı olan ( $p<0,0001$ ) bu iki grup arasında akıma bağlı dilatasyonun ürik asit düzeyi  $\geq 5,5$  mg/ dl olduğu grupta, ürik asit düzeyi  $< 5,5$  mg/ dl olanlara göre azalmış olduğu saptandı ( $p<0,05$ ).

Ürik asit düzeyi ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiyi araştıran deneylerde oksanik asit verilerek hiperürisemi sağlanan sıçanların endotel fonksiyonlarının bozulduğu gösterilmiştir (5). Klinik çalışmalarda ise birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Erdoğan D ve arkadaşlarının sağlıklı erişkinlerde serum ürik asit düzeyindeki artışın brakial arterlerde endotele bağlı gelişen vazodilatasyonla ters, karotis arter intima- media kalınlığı ile doğru orantılı olduğunu

göstermiştir (29). Masahiko K ve arkadaşlarının çalışmasında kardiyovasküler hastalığı olmayan bireylerde serum ürik asit düzeyindeki artışın endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4). Waring ve arkadaşlarının çalışmasında ise sağlıklı bireylerde yüksek doz ürik asit infüzyonunun endotele bağlı dilatasyonu bozmadığı görülmüştür (30). Aynı araştırmacıların 8 Tip 1 diyabetik üzerinde yaptıkları çalışmada ürik asitin İV olarak verilmesinin tip 1 diyabetiklerde ve sigara içenlerde endotel fonksiyonlarını düzelttiği görülmüş, bu ürik asitin antioksidan özelliğine bağlanmıştır (28).

Konjestif kalp yetmezliği ve hiperürisemisi olan bireylerde allopurinol verilerek ürik asit düzeylerinin azaltılmasının akıma bağlı dilatasyonu düzelttiği gösterilmiştir (31,32). Bu allopurinolün ürik asiti düşüren etkisinden çok allopurinolün ksantin oksidaz inhibisyonu yoluyla hidrojen peroksit üretimini ve oksidatif stresi azaltmasına bağlı olabilir (28). Kardiyovasküler hastalıklar açısından riskli bireylerde hiperüriseminin endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu ve allopurinol infüzyonu ile endotel fonksiyonlarının düzeldiği gösterilmiştir (33). Ancak bu çalışmalar küçük hasta gruplarında yapılan çalışmalardır ve daha büyük çalışmalarla desteklenmeleri gerekir.

Tip 2 diyabette ise ürik asit düzeylerine bakılmaksızın allopurinol verilen 11 hastada Ach ile değerlendirilen endotel cevabının düzeldiği görülmüş, bu etki allopurinolün hidrojen peroksit ve hidroksil radikallerinin üretimini azaltmasına bağlanmıştır (34).

Ürik asitin endotel disfonksiyonuna neden olduğunu gösteren çalışmalarda patogenezele ilgili net bir mekanizma ortaya konamamıştır. Endotel disfonksiyonunun patogenezinde oksidatif stresin önemli olduğu bilinmektedir (27,7). Ürik asitin C vitamini ile beraber plazmadaki önemli antioksidanlardan biri olarak kabul edilmesinden dolayı (14) ürik asit seviyelerinin oksidatif strese karşı kompensatuar bir mekanizma olarak yükselmiş olabileceği düşünülmüştür (27). Bizim çalışmamızda ise ürik asit seviyesinin yüksek olduğu grupla normoürisemik diğer grup arasında oksidatif stres belirteçlerinde bir fark gösterilemedi; süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz ve malondialdehid düzeyleri her iki grupta benzerdi ( $p>0,05$ ). Dolayısıyla ürik asitle endotel disfonksiyonu ilişkisi sadece oksidatif strese karşı gelişen kompensasyonla açıklanamaz.

Yapılan çalışmalarda ürik asit seviyesinin inflamasyonun belirteçleri ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu belirteçlerden kardiyovasküler hastalıklar ile korelasyonu en iyi gösterilmiş olan yüksek sensitif C reaktif proteindir (27,14). CRP in eNOS aktivitesini azaltarak endotelde NO üretimini azalttığı düşünülmektedir (7). Ürik asit infüzyonunun tümör nekrozis faktör gibi sitokinlerin üretimini artırdığı görülmüştür (31). Ürik asit endotelde inflamasyonu tetikleyerek disfonksiyona yol açıyor olabilir.

Oksanik asit (ürikaz inhibitörü) verilerek hiperürisemi sağlanan sıçanlarda düz kas hücrelerinin sayısal olarak artmış olduğu ve damar duvarının daha kalın olduğu gösterilmiştir (33). Ürik asitin vasküler düz kas hücrelerini aktive ederek plateletlerden kaynaklanan büyüme faktörünün A ve C zincirlerini ve reseptörlerini artırdığı, CRP nin de içinde olduğu inflamatuvar medyatörlerin salınımını sağladığı, monosit kemoreaktan protein 1 düzeyini artırarak inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonunu sağladığı görülmüştür (14). Böylece ürik asit vasküler düz kaslarda proliferasyonu ve inflamasyonu tetikler. Hiperürisemi dolaşımdaki plateletlerin aktivasyonu yoluyla da endotel disfonksiyonunu tetikleyebilir (35).

Klinik çalışmalar hipertansif hastalarda renin – anjiotensinojen sistemi ile serum ürik asit seviyeleri arasında kuvvetli ilişkili olduğunu göstermiştir (36). Sıçan deneylerinde ürik asitin vasküler düz kas hücre proliferasyonunu artırdığı, bu etkiden kaptopril ve losartan verilen sıçanların korunduğu görülmüştür. Vasküler düz kas hücrelerinin 48 saat ürik asitle inkübe edilmesi ise A2 nin mesajcı RNA düzeyini ve intraselüler konsantrasyonunu artırmıştır. Bu bulgular ürik asitin vasküler düz kasları RAS üzerinden uyardığını göstermiştir. Ürik asitin bu etkisi RAS sistemi üzerinden etki eden ilaçlarla önlenbilir (37).

Literatürde artmış ürik asit konsantrasyonunun hipertansiyon (35,38,39) obezite, insülin direnci (27,29) ve dislipidemi (29) gibi metabolik sendrom komponentleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise ürik asit düzeyleri  $\geq 5,5$  mg/dl olan gruba, ürik asit düzeyleri  $< 5,5$  mg/ dl olan grubun karşılaştırılmasında kan basınçları, VKİ ve lipid parametreleri arasında fark yoktu ( $p>0,05$ ). Bu sonuç değişkenlerin hiperürisemi ile ilişkisi olmadığı şeklinde yorumlanamaz; çünkü bizim çalışmamızda Tip 2 diyabetiklerde ürik asitin endotel üzerine etkisini net değerlendirebilmek amacıyla, kontrol grubu, mümkün olduğunca özellikleri çalışma grubundaki bireylerin özelliklerine benzer olanlardan seçilmiştir.

Metabolik sendromun yüksek serum ürik asit değerleriyle birlikteliği daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir. Sui X ve arkadaşları 1977-2003 yılları arasında izledikleri 8429 erkek ve 1260 kadın hastada; serum ürik asit düzeyinin erkeklerde 6.5 mg/dl ve üzeri, kadınlarda 4.6 mg/dl ve üzeri olmasının metabolik sendrom riskini erkeklerde 1.6 ve kadınlarda 2 kat artırdığını göstermiştir (40). Serum ürik asitinin metabolik sendrom gelişimini hangi mekanizmalarla artırdığı ise bilinmemektedir. Daha önceki çalışmalarda fruktoz alımı metabolik sendrom ile ilişkilendirilmiştir. Nakagawa Tnin çalışmasında fruktozla beslenen sıçanlarda ürik asit düzeylerini düşürmenin kan basıncını düşürdüğü, serum trigliserid ve insülin seviyelerini azalttığı, kilo alımını önlediği, böylece metabolik sendrom komponentlerini düzelttiği görülmüştür (41). Son dekatlarda fruktoz ve pürinden zengin gıdaların alımına paralel olarak metabolik sendrom olgularında da artış görülmektedir.

Çalışmamızda iki grubun karşılaştırılmasında ortaya çıkan önemli bir bulgu da ürik asit düzeyleri yüksek olan Tip 2 diyabetiklerde mikroalbuminürinin daha fazla olmasıdır ( $p<0,01$ ). Seksen hastanın verileri kullanılarak yapılan tek yönlü analizlerde mikroalbuminürinin endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ).

Mikroalbuminüri hem renal yetmezlik hem de kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörüdür (42). Mikroalbuminüri gelişen hastalarda kardiyovasküler mortalite artar. Diyabetiklerde proteinürinin başlamasından itibaren ortalama ömür 7 yıldır (43). Tip 1 ve Tip 2 diyabetiklerde endotel disfonksiyonu ile mikroalbuminürinin ilişkili olduğu gösterilmiştir (7,44). Sadece diyabetik bireylerde değil; hipertansiflerde ve sağlıklı populasyonda da mikroalbuminürinin kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Hoorn çalışmasında mikroalbuminürinin hem diyabetiklerde hem de sağlıklı erişkin populasyonda endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Endotel disfonksiyonunun mikroalbuminüri gelişiminin habercisi olduğu düşünülmüş, ancak patogenezdeki mekanizma net anlaşılamamıştır (45). Bizim çalışmamız da mikroalbuminürinin endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğunu desteklemektedir.

Ürik asit düzeyindeki artış mikroalbuminüri ile ilişkilidir. Böbreklerinin bir kısmı alınmış sıçanlarda oksanik asit verilerek oluşturulan hiperüriseminin



proteinürüyü anlamlı olarak artırdığı, allopurinol verilerek hiperüriseminin önlendiği sıçanların ise proteinüriden korunduğu görülmüştür . Hiperürisemik sıçanlarda ciddi preglomerüler vaskülopati ve glomeruloskleroz gelişmiş, bu değişiklikler ürik asitin vasküler düz kas hücreleri üzerinde proliferasyonu artırıcı , makrofajlar üzerinde ise kemotaktik etkisine bağlanmıştır (33). Prehipertansif bireylerde serum ürik asit düzeyi ve mikroalbuminüri arasında kuvvetli ilişki bulunmuştur ( 46). Taiwan'lı 343 tip 2 diyabetik hastada yapılan bir çalışma serum ürik asit düzeyi ile mikroalbuminürinin ilişkili olduğunu göstermiştir (23). Bizim çalışmamızda da hiperürisemisi olan grupta ACR oranı normoürisemik gruptan belirgin olarak yüksekti, bu yükseklik istatistiksel olarak da anlamlıydı ( $p<0,01$ ).

Çalışmamızda ürik asiti yüksek olan Tip 2 diyabetik bireylerde mikroalbuminürinin artmış, endotel fonksiyonlarının bozulmuş olduğu görüldü. Bu sonuçlar; literatürdeki sıçan deneylerinin ışığında ürik asitin glomerüler düzeyde endotel fonksiyonlarını bozarak mikroalbuminürüyü artırdığını düşündürebilir, ancak patogenetik mekanizmayı ispatlamak için yeterli olmaz. Ürik asit ve mikroalbuminüri ile endotel disfonksiyonu ilişkisinin beraber incelendiği çok yönlü analizlerde ise ürik asit endotel disfonksiyonu ilişkisi istatistiksel anlamlılığını kaybederken, mikroalbuminürinin endotel disfonksiyonu ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlılığını korudu. Bu sonuç bize mikroalbuminüri-endotel disfonksiyonu ilişkisinin ürik asitten bağımsız ve daha güçlü olduğunu düşündürdü.

Tek yönlü analizlerde endotel fonksiyonları ile ilişkisi olduğu görülen diğer bir faktör obezite idi. Obezite kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi iyi dökümante edilmiş, bağımsız bir risk faktörüdür. VKİ deki artışın akıma bağlı dilatasyonu azalttığı daha önceki çalışmalarda da rapor edilmiştir (47, 48). Tek yönlü analizlerde sistolik ve diastolik kan basıncı artışının da akıma bağlı dilatasyonla ters ilişkili olduğu görüldü. Literatürde pek çok çalışmada hipertansif bireylerde endotel fonksiyonlarının bozulmuş olduğu gösterilmiştir (35,38,39).

Bu çalışmanın zayıf yönleri sağlıklı bir kontrol grubunun bulunmaması, mikroalbuminürisi olan hastalar çalışma dışında bırakılmadığı için endotel fonksiyonları üzerine ürik asitin etkisinin mikroalbuminüriden bağımsız olarak değerlendirilememiş olmasıdır.

Sonuç olarak; çalışmamızda Tip 2 diyabetik bireylerde tek yönlü analizlerde hiperürisemi endotel disfonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur. Bu ilişkinin diyabetin vasküler komplikasyonlarının patogenezindeki yeriyle ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır, böylece vasküler komplikasyonların önlenmesinde ürik asit yeni bir tedavi hedefi olabilir. Aynı zamanda ürik asit düzeylerinin takibi ve FMD ölçümlerinin diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalıkların erken tespitinde de yararlı olacağı kanaatindeyiz.

## 6. ÖZET

### TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA ÜRİK ASİT ARTIŞININ ENDOTEL FONKSİYONLARINA ETKİSİ

Tip 2 diyabetik hasta grubunda endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve endotel disfonksiyonunun geriye çevrilebilmesi kardiyovasküler mortalitenin azaltılması bakımından önem taşımaktadır. Serum ürik asit düzeylerinin hipertansiyon ve vasküler hastalıklarla ilişkili olduğu epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir. Daha az açıklanabilmiş olan nokta hiperüriseminin bu hastalıkların gelişimindeki rolüdür. Bu çalışmada Tip 2 diyabetik hasta grubunda hiperüriseminin endotel disfonksiyonu ile ilişkisi araştırıldı.

Çalışma grubuna Tip 2 diyabeti olan ve serum ürik asit düzeyleri 5.5 mg/dl ve üzerinde olan hastalar alındı. Kontrol grubuna Tip 2 diyabetik, serum ürik asit düzeyi 5.5 mg/dl nin altında olan ve diyabet yaşı, VKİ, HT öyküsü, hiperlipidemi ve sigara kullanımı açısından çalışma grubu ile benzer özelliklere sahip hastalar alındı. Hastaların endotel fonksiyonları ön kolda akıma bağlı dilatasyonun ölçümü ile değerlendirildi.

Her iki grubun erkek- kadın dağılımı, yaş ortalaması, diyabet yaşı, VKİ, kan basınçları, lipid düzeyleri ve sigara kullanımları benzerdi. Her iki grup karşılaştırıldığında serum ürik asit düzeyi 5.5 mg/dl ve üzerinde olan grupta akıma bağlı dilatasyonun diğer gruba göre belirgin azalmış olduğu görüldü ( $7\pm 4,5$  karşı  $9,8\pm 5,1$ ,  $p=0.02$ ). Tek yönlü analizlerde ürik asit düzeylerinin akıma bağlı dilatasyon ile ters ilişkili olduğu görüldü. FMD ile negatif korelasyon gösteren diğer faktörler VKİ, kan basıncı ve mikroalbuminüri idi.

Sonuçta diyabetik hastalarda hiperürisemi endotel disfonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur. Diyabete bağlı komplikasyonların takibinde serum ürik asit düzeyi ölçümünün katkı sağlayacağı, ürik asitin komplikasyonların önlenmesinde tedavinin yeni bir hedefi olabileceği kanaatindeyiz.

**Anahtar kelimeler: Endotel disfonksiyonu, Hiperürisemi, Tip 2 diyabetes mellitus, Ürik asit**

## SUMMARY

### EFFECTS OF HYPERURICEMIA ON ENDOTHELIAL FUNCTION IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS

In type 2 diabetic group it is very important to evaluate the endothelial dysfunction and to return it back to reduce the cardiovascular mortality. It has been shown that the serum uric acid level is associated with hypertension and vascular disease. The point that is not understood well is the role of uric acid in the pathogenesis of the disease. In this study, we aimed to search the effects of hyperuricemia on endothelial function in type 2 diabetic patient group.

We enrolled the patients with type 2 diabetes and serum uric acid level 5.5 mg/dl and higher in the study group. Control group was chosen as type 2 diabetic, serum uric acid level less than 5.5 mg/dl and similar with the study group for diabetic age, body mass index, hypertension, hyperlipidemia and tobacco use. Endothelial function was measured by the fore-arm flow mediated dilatation.

Two groups were similar for sex, age, diabetic age, BMI, blood pressure, serum lipids and smoking. Flow mediated dilatation was lower in patients with serum uric acid level more than 5.5 mg/dl ( $7 \pm 4,5$  versus  $9,8 \pm 5,1$ ,  $p=0.02$ ). Univariate analysis showed a negative relationship between uric acid and FMD. The other factors negative correlated with FMD were BMI, blood pressure and microalbuminuria.

As a result hyperuricemia is associated with endothelial dysfunction in diabetic patients. Serum uric acid level may be a useful marker in the follow of diabetic complications, and uric acid can be a new target of therapy.

**Key words: Endothelial dysfunction, Hyperuricemia, Type 2 Diabetes Mellitus, Uric Acid**

## 7. KAYNAKLAR

1. Hartge M, Pharm B, Kintscher U, Unger T. Endothelial dysfunction and its role in diabetic vascular disease. *Endocrinol Metab Clin N Am* 35 (2006) 551-560
2. Ronald A. Codario. Çeviri : Karşıdağ K, Sağlam H. Tip 2 Diyabet, Pre-Diyabet ve Metabolik Sendrom: Birinci Basamak Tanı ve Tedavi Rehberi- Bölüm 8. Humana Press 2005
3. Yoshida T, Kawano H, Miyamoto S, Moyayama T, Fukushima H, Hirai N, Ogawa H. Prognostic value of flow-mediated dilation of the brachial artery in patients with cardiovascular disease. *Intern Med.* 2006;45(9):575-9
4. Kato M, Hisatome I, Tomikura Y, Kotani K, Kinugawa T, Ogino K, Ihsida K, Igawa O, Shigemasa C, Somers VK. Status of endothelial dependent vasodilation in patients with hyperuricemia. *Am J Cardiol.* 2005 Dec 1;96(11):1576-8.
5. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W, Krotova K, Block ER, Prabhakar RS, Johnson RJ. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int.* 2005 May;67(5):1739-42
6. Önder Remzi, Barutcuoğlu Burcu. *Endotel. Ocak 2005 .İyi İşler Matbaası*
7. Endemenn DH, Schriffirin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Aug;15(8):1983-92
8. Egashira K. Clinical importance of endothelial function in arteriosclerosis and ischemic heart disease. *Circ J.* 2002 Jun;66(6):529-33
9. Esper RJ, Nordaby RA, Vilarino JO, Paragano A, Cacharron JL, Macharado RA. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetol.* 2006 Feb 23;5:4
10. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol.* 1997 Aug;30(2):325-33
11. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation.* 2004 Jun 15;109(23 Suppl 1):III27-32
12. Schalkwijk CG, Stehouwer CD. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. *Clin Sci (Lond).* 2005 Aug;109(2):143-59
13. İkova Hasan, Bölüm 18 : Diyabet, Ateroskleroz , Kardiyovasküler hastalık. *Diabetes Mellitus 2006. İmamoğlu Şazi, Prof. Dr. Deomed Medikal Yayıncılık:413-427*
14. Sanchez-Lozada LG, Nakagawa T, Kang DH, Feig DI, Franco M, Johnson RJ, Herrara-Acosta J. Hormonal and cytokine effects of uric acid. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006 Jan;15(1):30-3
15. Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T. Relation of uric acid to mortality and ischemic heart disease .The NHANES 1 epidemiologic Follow – up study. *Am J epidemiol.* 1995;141:637-44
16. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med.* 1999 Jul 6;131(1):7-13.
17. Farouquarson CA, Butler R, Hill A, Belch JJ, Struthers AD. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation.* 2002 Jul 9;106(2):221-6
18. Butler R, Morris AD, Belch JJ, Hill A, Struthers AD. Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. *Hypertension.* 2000 Mar;35(3):746-51
19. Erdoğan D, Güllü H, Çalışkan M, Yıldırım I, Ulus T, Bilgi M, Yılmaz S, Müderrisoğlu H. Coronary flow reserve and coronary microvascular functions are strongly related to serum uric acid concentrations in healthy adults. *Coron Artery Dis.* 2006 Feb;17(1):7-14
20. Kleinbongard P, Dejam A, Lauer T, Jax T, Kerber S, Gharini P, Balzer J, Zotz RB, Scharf RE, Willers R, Schechter AN, Feelisch M, Kelm M. Plasma nitrite concentrations reflect the degree of endothelial dysfunction in humans. *Free Radic Biol Med.* 2006 Jan 15;40(2):295-302
21. Hayden MR, Tyagi SC. Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: The urate redox shuttle. *Nutr Metab (Lond).* 2004 Oct 19;1(1):10
22. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension.* 2003 Sep;42(3):247-52

23. Tseng CH. Correlation of uric acid and urinary albumin excretion rate in patients with type 2 diabetes mellitus in Taiwan. *Kidney Int.* 2005 Aug;68(2):796-801
24. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol.* 1984; 105:121-6
25. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermayer D, Charboneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R; International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Jan 16;39(2):257-65
26. Meens AL, Goovaerts I, Claeys M, Vrints CJ. Flow mediated dilatation. *Chest* 2005;127:2254-2263.
27. Yoo TW, Sung KC, Shin HS, Kim BJ, Kim BS, Kang JH, Lee MH, Park JR, Kim H, Rhee EJ, Lee WY, Kim SW, Ryu SH, Keum DG. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. *Circ J.* 2005 Aug;69(8):928-33
28. Waring WS, McKnight JA, Webb DJ, Maxwell SR. Uric acid restores endothelial function in patients with type 1 diabetes and regular smokers. *Diabetes.* 2006 Nov; 55(11):3127-32
29. Erdoğan D, Güllü H, Çalışkan M, Yıldırım E, Bilgi M, Ulus T, Sezgin N, Müderrisoğlu H. Relationship of serum uric acid to measures of endothelial function and atherosclerosis in healthy adults. *Int J Clin Pract.* 2005 Nov;59(11):1276-82
30. Waring WS, Adwani SH, Breukels O, Webb DJ, Maxwell SR. Hyperuricaemia does not impair cardiovascular function in healthy adults. *Heart.* 2004 Feb;90(2):155-9
31. Doehner W, Schone N, Rauchhaus M, Leyva-Leon F, Pavitt DV, Reaveley DA, Schuler G, Coats AJ, Anker SD, Hambrecht R. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation.* 2002 Jun 4;105(22):2619-24
32. Farquharson CA, Butler R, Hill A, Belch JJ, Struthers AD. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation.* 2002 Jul 9;106(2):221-6
33. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M, Truong L, Haris R, Johnson RJ. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002 Dec;13(12):2888-97
34. Farquharson Colin A.J, Butler R, Hill A, Belch JJ. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation* 2002; 106; 221-226
35. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, Tuttle KR, Rodriguez ITURBE B, Herrera-Acosta J, Mazzali M. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension.* 2003 Jun;41(6):1183-90
36. Saito I, Saruto T, Kondo K, Nakamura R, Oguro T, Yamagami K. Serum uric acid and the renin angiotensin system in hypertension. *J Am Geriatr Soc* 1978;26:241-247
37. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, Nyby MD, Makino H, Tuck ML. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *Journal of Hypertension* 2008;26:269-75.
38. Johnson RJ, Segal MS, Srinivas T, Ejaz A, Mu W, Roncal C, Sanchez-Lozada LG, Gersch M, Rodriguez-Iturbe B, Kang DH, Acosta JH. Essential hypertension, progressive renal disease, and uric acid: a pathogenetic link? *J Am Soc Nephrol.* 2005 Jul;16(7):1909-19
39. Sundstrom J, Sullivan L, D'agostino RB, Levy D, Kannel WB, Vasan RS. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension.* 2005 Jan;45(1):28-33
40. Sui X, Church TS, Meriwether RA, Lobelo F, Blair SN. Uric acid and the development of metabolic syndrome in women and men. *Metabolism* 2008 Jun;57(6):845-52
41. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O, Ooyang X, Feig DI, Block ER et al. A causal role for uric acid in fructose induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006 March; 290(3):F625-31
42. Garber A. J. Vascular disease and lipids in diabetes. *Medical Clinics of North America.* Volume: 82 Number:4 1998
43. Naidoo DP. The link between microalbuminuria, endothelial dysfunction and cardiovascular disease in diabetes. *Cardiovasc J S Afr.* 2002 Jul-Aug;13(4):194-9

44. Laedia AM, Ladeia-Frota C, Pinho L, Stefanelli E, Adan L. Endothelial dysfunction is correlated with microalbuminuria in children with short-duration type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2005 Aug;28(8):2048-50
45. Steuhowe CD, Henry RM, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM. Microalbuminuria is associated with impaired brachial artery, flow-mediated vasodilation in elderly individuals without and with diabetes: further evidence for a link between microalbuminuria and endothelial dysfunction--the Hoorn Study. *Kidney Int Suppl*. 2004 Nov;(92):S42-4
46. Lee Je, Kim YG, Choi YH, Huh W, Kim DJ, Oh HY. Serum uric acid is associated with microalbuminuria in prehypertension. *Hypertension*. 2006 May;47(5):962-7
47. Singhal A. Endothelial dysfunction: role in obesity-related disorders and the early origins of CVD. *Proc Nutr Soc*. 2005 Feb;64(1):15-22
48. Pasimeni G, Ribaudo MC, Capoccia D, Rossi F, Bertone C, Leonetti F, Santiemme V. Non-invasive evaluation of endothelial dysfunction in uncomplicated obesity: relationship with insulin resistance. *Microvasc Res*. 2006 Mar;71(2):115-20