

**T.C.  
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TIP 2 DİYABET HASTALARINDA KAN ÜRİK ASİT DÜZEYİ İLE  
İDRAR ALBUMİN ATILIM DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Hüseyin İNCİ  
UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS  
2007**

**T.C.  
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TIP 2 DİYABET HASTALARINDA KAN ÜRİK ASİT DÜZEYİ İLE  
İDRAR ALBUMİN ATILIM DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Hüseyin İNCİ  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Mehmet ŞENCAN**

**SİVAS  
2007**

## İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	ii
SUMMARY.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	iv
TABLolar.....	vi
ŞEKİLLER.....	vii
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Diyabet.....	3
2.1.1.Tanım.....	3
2.1.2.Epidemiyoloji.....	3
2.1.3.Sınıflandırılması.....	3
2.1.4.Tanı.....	6
2.1.5.Fizyopatoloji.....	9
2.1.5.1.Glikoz Homeostazının Düzenlenmesi.....	9
2.1.5.2.Tip 1 Diyabet.....	9
2.1.5.3.Tip 2 Diyabet.....	10
2.1.6.Tip 2 Diyabetin Klinik Evreleri.....	12
2.1.7.Tip 2 Diyabetin Akut Komplikasyonları.....	13
2.1.7.1.Hipoglisemi.....	13
2.1.7.2.Hiperosmolar Nonketotik Koma.....	14
2.1.7.3.Ketoasidoz.....	14
2.1.7.4.Laktik Asidoz.....	14
2.1.8.Tip 2 Diyabetin Kronik Komplikasyonları.....	14
2.1.8.1.Makrovasküler Komplikasyonlar.....	15
2.1.8.2.Mikrovasküler Komplikasyonlar.....	18
2.1.9.Diyabet ve Dislipidemi.....	19
2.2.Diyabetik Nefropati.....	20
2.2.1.Epidemiyoloji.....	20
2.2.2.Patogenetik Mekanizmalar.....	22
2.2.3.Klinik.....	25
2.2.4.Mikroalbuminüri Tanımı.....	27
2.3.Ürik Asit.....	30

2.3.1.Biyokimya ve Fizyoloji .....	30
2.3.2.Klinik Anlamlılık.....	33
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	36
4.BULGULAR.....	39
5.TARTIŞMA.....	45
6.SONUÇLAR.....	54
7.KAYNAKLAR.....	57

## ÖZET

Ürik asit pürin metabolizmasının son ürünüdür. Hiperürisemi ile hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık gelişim riskinde artış olduğu bilinmektedir. Ayrıca diyabetik hastalarda yüksek ürik asit düzeyleri, ilerleyici böbrek hastalığı gelişimi için de bir risk faktörüdür. Ürik asit, juksta glomerüler renin artışı ve maküla densa nöronal nitrik oksit sentetaz (NOS) azalmasına yol açar. Hiperürisemi glomerüler hipertansiyona ve renal afferent arteriol duvar kalınlaşmasına da yol açarak renal hasara neden olur.

Bu çalışmanın amacı ürik asidin bu önemli etkilerine dayanarak diyabetiklerde hipertansiyondan bağımsız olarak yükselmiş ürik asit düzeylerinin, böbreklerde yol açtığı hasarın idrar albümin atılım düzeyi ile ilişkisini araştırmaktır.

Çalışmaya 40'ı erkek ve 48'i kadın toplam 88 Tip 2 diyabetik birey ve 14'ü erkek 13'ü kadın toplam 27 sağlıklı birey alındı. Diyabetik bireyler normoalbuminüri, mikroalbuminüri ve makroalbuminüri olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Çalışmaya alınan olguların fizik muayeneleri yapıldı, boy ve kiloları ölçülerek vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Oniki saatlik açlıktan sonra venöz kan örnekleri alındı. Albüminüri için 12 saatlik açlığı takiben 24 saatlik idrar toplandı.

Hastaların serum ürik asit düzeyleri ile proteinüri, TG, VKİ, yaş arasında pozitif bir ilişki, GFR ile negatif bir ilişki bulundu ve bu ilişki istatistiki olarak anlamlıydı. Cinsiyetler arasında yapılan karşılaştırmada erkek ve kadında GFR, VKİ ve albuminüri arasındaki korelasyon önemli bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Erkek ve kadın arasındaki SÜA düzeyleri karşılaştırıldığında erkeklerle ( $5.51 \pm 1.51$  mg/dl), kadınlar ( $4.88 \pm 1.31$  mg/dl) arasındaki farklılık önemli bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

Sonuç olarak ÜA sadece KVS hastalıklarında değil, aynı zamanda idrar albümin atılım düzeyini arttırarak böbrek hasarında da bir risk faktörü olmaktadır. DM hastalarında hiperüriseminin çok yaygın olması ve ilaçlarla SÜA'nın kolayca düşürülebildiği göz önüne alınırse ilerleyici böbrek hasarına gidişin yavaşlatılabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ürik asit, albuminüri, tip 2 diyabet.

## SUMMARY

Uric acid is the end product of purine metabolism. It is a well-known fact that hyperuricemia increases the risk of hypertension and cardiovascular disease development. Also increased uric acid levels is a risk factor for diabetic patients in development of progressive renal disease. Uric acid increases juxtaglomerular renin and decreases neuronal nitric oxide synthetase in macula densa. Hyperuricemia causes renal damage by causing glomerular hypertension and by inducing thickening in renal afferent arterioler wall.

The purpose of this study is to investigate the association of urinary albumin excretion with uric acid levels which increasing independently from hypertension in diabetic patients.

A total of 88 type 2 diabetic patients (40 male, 48 female) and 27 healthy controls (14 male, 13 female) were included in the study. Diabetic patients were divided into 3 groups named as normoalbuminuria, microalbuminuria and macroalbuminuria.

Physical examinations of the patients and the control group were made, their height and body weights were noted. Their serum were obtained after a twelve hours fasting period. Urine was collected for 24 hours after 12 hours of fasting period for albuminuria.

There was a positivately significant correlation of serum uric acid levels with proteinuria, triglyceride, body mass index and age. We also found a statistically significant difference between males and females in their glomerular filtration rate, body weights index and albuminuria levels. Serum uric acid levels between the males ( $5.51 \pm 1.51$ ) and famales ( $4,88 \pm 1,31$ ) were significantly different ( $p < 0,05$ ).

In conclusion, uric acid is not only a risk factor for cardiovascular disease but becomes also a risk factor for renal damage by increasing urinary albumin excretion. Hyperuricemia is common in diabetic patients and we propose that renal progression of renal disease in diabetic patients can be slowed down as serum uric acid can easily be decreased by drugs.

Key words: Uric acid, albuminuria, type 2 diabetes mellitus.

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

- ADA: American Diabetes Association  
ACE-I: Angiotensin Converting Enzim İnhibitörü  
AGE: Advanced Glycating and Product  
AKŞ: Açlık Kan Şekeri  
Anti-GAD: Anti-Glutamik Asit Dekarboksilaz  
ARB: Angiotensin Reseptör Blokeri  
DCCT: Diabetes Control and Complication Trial  
DM: Diabetes Mellitus  
e-NO: Endotelial Nitric Oxide  
e-NOS: Endotelial Nitric Oxide Synthase  
GFR: Glomerül Filtrasyon Hızı  
HbA1c: Glikozillenmiş Hemoglobin A1c  
HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein  
HLA: İnsan Lökosit Antijen  
HOT :Hypertension Optimal Treatment  
IAA: İnsülin Otoantikorları  
ICA: Adacık Hücre Antikorları  
ICSA: Adacık Hücre Yüzey Antikorları  
IGT: Bozulmuş Glikoz Toleransı  
IFG: Bozulmuş Açlık Glikozu  
JNC: Joint National Committee  
KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği  
Kr: Kreatinin  
KVH: Kardiyovasküler Hastalık  
LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein  
MI: Miyokard İnfarktüsü  
MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young  
NO: Nitric Oxide  
NOS: Nitric Oxide Synthase  
OGTT: Oral Glikoz Tolerans Testi  
PAH: Periferik Arter Hastalığı  
ROS: Reaktif Oksijen Radikalleri

SÜA: Serum Ürik Asit

TURDEP: Türk Diyabet Epidemiyolojisi

TG: Trigliserid

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study

ÜA: Ürik Asit

VLDL: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

XO: Ksantin Oksidaz



## TABLOLAR

Tablo 2.1. DM ve glikoz intoleransı tanı kriterleri.....	8
Tablo 2.2. Tip 2 DM’de klinik seyir.....	26
Tablo 2.3. Üriner Albumin atılma kategorilerinin tanımları.....	28
Tablo 2.4. Üriner Albumin atılma hızını etkileyen faktörler .....	29
Tablo 4.1. Çalışmaya alınan Tip 2 DM’li bireylerin temel özellikleri.....	39
Tablo 4.2. Çalışmaya aldığımız gruptaki bireylerin yaş, VKİ, DM süre ve cinsiyet yönünden dağılımının incelenmesi.....	40
Tablo 4.3. Erkek ve kadın arasındaki SÜA değerlerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 4.4. Gruplara ait serum ürik asit değerlerinin karşılaştırılması.....	41
Tablo 4.5. Çalışmaya alınan tip 2 DM’li bireylerin SÜA ile AKŞ, LDL, HDL, TG, VKİ, GFR, proteinüri ve yaş ile ilişkisinin karşılaştırılması.....	42
Tablo 4.6. Cinsiyetler arasında SÜA değerleri ile LDL, HDL, GFR, TG, VKİ ve proteinürinin karşılaştırılması.....	43
Tablo 4.7. HT olan ve olmayan bireylerin SÜA değerlerinin karşılaştırılması.....	43
Tablo 4.8. HT olan ve olmayan bireylerin LDL, HDL, GFR, TG, VKİ ve proteinürinin karşılaştırılması.....	44

**ŞEKİLLER**

Şekil 2.1. Nonenzimatik glikolizasyon.....	23
Şekil 2.2. AGE'lerin diyabetik nefropati patogenezindeki rolü.....	23
Şekil 2.3. Ürik asitin pürinlerden oluşm mekanizması.....	31
Şekil 2.4. Ürik asit yapısında görülen keto-enol tautomeri.....	32
Şekil 4.1. Üriner albumin atılım oranı ile hasta gruplarının ürik asit değerleri.....	41

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ürik asit (ÜA) insanlarda pürin metabolizmasının son ürünüdür ve yaklaşık olarak üçte ikisi böbrek tarafından atılır (1). Böbrek yetmezliği olan hastalarda daha belirgin olmak üzere gastrointestinal sistem atılımı da gözlemlenmiştir (2). Yükselmiş ürik asit düzeyleri, artmış üretim ya da azalmış atılım sonucu da oluşur. Artmış üretim pürinden zengin diyet alımı, alkol, bazı genetik bozuklukları (Lesch-Nyhan sendromu) ya da hücrelerin artmış döngüsü (myeloproliferatif hastalıklar ya da tümör lizis sendromu) sonucunda oluşabilir (1,3). Diğer taraftan azalmış renal atılım; azalmış glomerül filtrasyon hızına, diüretik kullanımı sonrası volüm azalmasına, artmış tübüler reabsorpsiyona, laktat ya da ketoasitler tarafından anyon-exchange transport önlenmesine bağlı olarak oluşabilir (1,3).

Hiperürüsemi, hipertansiyon ve kardiyovasküler olayların artmış riski ile ilişkilendirilmiştir (1,3,4). Son zamanlarda yapılan bir takip çalışması göstermiştir ki ürik asit düzeyleri 8 mg/dl'nin üzerinde olan kişiler 5 mg/dl'nin altında olan kişilerle kıyaslandığında iki yıl içinde böbrek yetmezliği gelişme riski erkeklerde 2.9 kadınlarda ise 10 kat artmıştır (5). Benzer şekilde İtalya'da yapılan bir çalışmada da ürik asit düzeyleri yüksek bulunan diyabetiklerde, ilerleyici böbrek hastalığı riskinin artmış olduğu gösterilmiştir (4). Bu çalışmalar artmış ürik asit düzeylerinin böbreklere zararı olabileceğini ve böbrek hastalıklarının seyrinin belirlenmesinde kullanılabileceğini göstermektedir.

Son zamanlarda geliştirilmiş hayvan modelinde, fareler oxonik asit ile beslenerek akut renal yetmezlik ve urat kristal birikimi olmadan hafif hiperürisemi oluşturulmuştur. Burada kronik hiperüriseminin böbrek yetmezliğine neden olduğu görülmüştür (6). İnsanlarda sadece urat kristal birikiminin böbrek hasarına yol açmadığı hafif hiperüriseminin böbrek hasarı yaptığı görülmüştür (6). Bu farelerde üç haftalık oxonik asit verilmesi sonrası hafif hiperürisemi sağlanarak hipertansiyon da gözlenmiştir. Bunun da mekanizmasının artmış juxtaglomerular renin ve azalmış makula densa nöronal nitrik oksit sentetaz (NOS) aktivitesine bağlı olabileceği düşünülmektedir (7). Ürik asit düzeylerini allopurinol (ksantin oksidaz inhibitörü) ya

da benziadaron (ürikoürük ajan) ile düşürmek bu hayvanlarda hipertansiyon gelişimini önleyebilir (7). Buna ek olarak hafif hiperürisemi glomerüler hipertansiyona (8) ve renal afferent kalınlaşmasına (9) yol açarak renal hastalık ilerlemesini arttırır.

Albuminüri ve glomerüloskleroz altı aylık uzamış bir hiperürisemi dönemi sonrası gelişir (11). Hipertansiyonun hidroklorotiazid ile tedavisi glomerüler hipertrofiyi önlemede başarısız iken, enalapril ile tedavi kan basıncı kontrolünde kıyaslanabilir bir başarı sağladığı halde kısmi olarak glomerüler hipertrofiyi önler. Bu bize hiperüriseminin uyardığı glomerüler hipertrofinin kan basıncından bağımsız olduğunu ve renin-angiotensin sistemi aktivasyonunun ürik asit tarafından oluşturulan glomerüler hipertrofi ile kısmi olarak açıklanabileceğini gösterir (11).

Ürik asitin hayvan modellerinde böbrekler üzerine olan etkilerine dayanarak, diyabetiklerde de hipertansiyondan bağımsız olarak yükselmiş ürik asit düzeylerinin, idrar albumin atılımında artışa yol açabileceği düşünülmektedir (11).

Bu çalışmada Tip II diyabetes mellituslu (DM) hastalarda üriner albumin atılımı ile serum ürik asit düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı planladık.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Diabetes Mellitus

#### 2.1.1.Tanım

Diabetes mellitus, insülin salgısının mutlak veya göreceli eksikliği ve/veya insülin direnci ile oluşan hiperglisemi ile kendini gösteren, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizma bozukluğudur (12). İnsülin yetersizliği insülin salınımının tam ya da kısmi salınım kusuruna ya da göreceli olarak insülin direncine bağlıdır (13,15). Hastalığın seyrinde retinopati, nöropati, nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar ve miyokard infarktüsü (MI), inme, periferik arter hastalığı gibi makrovasküler komplikasyonlar sıklıkla gelişmektedir (14).

#### 2.1.2 Epidemiyoloji

Dünyada 150 milyon civarında diyabet hastasının olduğu ve önümüzdeki on yıl içerisinde bunun iki katına çıkabileceği hesaplanmaktadır. Bu artış özellikle tip 2 DM prevalansının artışına bağlıdır. DM prevalansının dramatik olarak artması genetik faktörler yanında yaşam süresinin uzaması, obezite, fiziksel inaktivitenin önemli bir sonucudur.

Diyabet insidansı farklı etnik gruplar ve ülkeler arasında farklılık göstermekle beraber, genellikle Tip 2 DM ortalama %5-10, Tip 1 DM ise %0.5-1 civarındadır.

Ülkemizde yapılan Türk Diabet Epidemiyolojisi (TURDEP) çalışmasında (18) tip 2 DM prevalansının %7.2 olduğu, 2000 yılı nüfus sayısına göre 4.9 milyon diyabetli hasta olduğu tespit edilmiştir. Türkiye’de Bozulmuş Glikoz Toleransı (IGT) %6.7 olarak bildirilmektedir. Türkiye’de 2.6 milyon diyabetli, 1.6 milyon prediyabetli birey vardır. Yani hastaların 1/3’ü diyabetli olduklarını bilmemektedirler. Diyabet sıklığı, 60 yaş üzerinde %20’yi aşmaktadır (16-18).

Avrupa’da yapılan son çalışmalar, tip 2 DM’tan önce gelen Bozulmuş Açlık Glikozu (IFG) ve IGT’nin giderek arttığına ve özellikle yaş ilerledikçe daha fazla görüldüğüne işaret etmektedir. IGT’nin 20-44 yaş grubunda %3-5 olan prevalansı, 65-74 yaş grubunda %20-30’a yükselmektedir (19).

#### 2.1.3 Sınıflaması

Amerikan Diabet Cemiyetinin (ADA) 1997 raporuna göre diabetes mellitus şu şekilde sınıflandırılır (16,20,21).

##### I. Tip 1 Diyabetes Mellitus

1. Otoimmün nedenli

2. İdiyopatik

## II. Tip 2 Diyabetes Mellitus

1. Periferik insülin direnci ön planda

2. İnsülin sekresyonu yetmezliği ön planda

## III. Diğer spesifik tipler

1. Hücre fonksiyonunun genetik defektleri

- Kromozom 12, HNF-1a (MODY3 Maturity Onset Diyabetes of the Young)
- Kromozom 7, glukokinaz (MODY 2)
- Kromozom 20, HNF-4a (MODY 1)
- Mitokondrial DNA
- Diğerleri

2. İnsülin fonksiyonunda genetik defektler

- Tip A insülin direnci
- Leprechaunizm
- Rabson-Mendenhall Sendromu
- Lipoatrofik diyabet
- Diğerleri

3. Ekzokrin pankreas hastalıkları

- Pankreatitler
- Travmal pankreatektomi
- Neoplaziler
- Kistik fibroz
- Hemakromatoz
- Fibrokalküloz pankreatopati
- Diğerleri

4. Endokrinopatiler

- Akromegali
- Cushing Sendromu
- Glukogonoma
- Feokromositoma
- Hipertiroidi

- Somatostatinoma
- Aldosteronoma
- Diğerleri

#### 5. İlaç ve kimyasal sebepler

- Vakor
- Pentamidin
- Nikotik asit
- Glukokortikoidler
- Tiroid hormonları
- Diazoksit
- Beta-adrenerjik agonistler
- Tiazidler
- Dilantin
- Alfa- interferon
- Diğerleri

#### 6. Enfeksiyonlar

- Konjenital rubella
- Sitomegalovirus enfeksiyonu
- Diğerleri

#### 7. Otoimmün diyabetin nadir formları

- Stiff-man Sendromu
- Anti-insülin reseptör antikorları
- Diğerleri

#### 8. Diğer genetik hastalıklar

- Down Sendromu
- Klinifelter Sendromu
- Turner Sendromu
- Friedreich ataksisi
- Huntington koresi
- Laurence-Moon-Biedl Sendromu
- Wolfram Sendromu
- Myotonik distorfi
- Porfiri

- Prader Willi Sendromu

#### IV. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

##### 2.1.4 Tanı

DM'nin tanı kriterleri 1997 ve 2004 yılında ADA, 1999 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yeniden düzenlenmiştir.

Diyabet tanısı için kan glikoz ölçümü ve Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT) en sık kullanılan testlerdir. Früktozamin ve glukozillenmiş hemoglobin A1c (HbA1c) değerleri henüz tanı testi olarak yer almamışlardır.

Laboratuvarlarda kullanılan otomatik analiz cihazları plazma ve serum ile çalışmakta olduğundan kan glikozu yaygın olarak plazma ve serum örneklerinde ölçülmektedir. Plazma ve serumdaki kan glikozu, tam kan glikozu değerinden %5 kadar fazladır.

ADA'nın 1997 ve WHO'nun 1999 yılı raporlarındaki kriterlere göre:

1. Günün herhangi bir saatinde, aç veya tok olunmasına bakılmaksızın ölçülen plazma glikoz düzeyinin 200 mg/dl (11.1 mmol/L)'ye eşit veya üzerinde olması ve beraberinde poliüri, polidipsi, glikozüri, ketonüri ve açıklanamayan ağırlık kaybı gibi diyabet semptomlarının bulunması.

2. En az 8 saatlik tam açlık sonrası, açlık plazma glikoz düzeyinin 2 kez 126 mg/dl (7,0 mmol/L)'ye eşit veya üzerinde olması.

3. 75 gr'lık oral glikoz tolerans testi sırasında 2. saat plazma glikoz düzeyinin 200 mg/dl'ye eşit veya üzerinde olması.

DM tanısı için yeterli bulunmaktadır.

Hipergliseminin ve metabolik ayarsızlığın belirgin olmadığı durumlarda testler tekrar edilmelidir. 3. kriter olan OGTT'nin rutin olarak uygulanması önerilmez.

Diyabet için yüksek risk taşıyan bireyler, tanı amaçlı olarak OGTT ile değerlendirilmelidir (22-25).

Tip 2 DM'in yüksek risk grupları: (16, 27, 28)

1. Soygeçmişinde diyabet öyküsü
2. Obezite ( $VKİ \geq 27 \text{ kg/m}^2$ , bel/kalça oranı  $> 1.0$  ve/veya android obez)
3. Yaş  $\geq 45$
4. Irk, etnisite (Hispanik Amerikalılar, Pasifik adalılar, vs.)



5. Gestasyonel diyabet veya makrozomi öyküsü ( $\geq 4$  kg)
6. Glikozüri
7. Diyabetojenik ilaç kullanımı
- 8 Sekonder diyabete yol açabilecek hastalığı olanlar
9. Polikistik over sendromu
10. Daha önce IFG veya IGT tanısı alanlar
11. Hipertansiyon (Kan basıncı  $\geq 140/90$  mmHg)
12. Yüksek dansiteli kolesterol (HDL) kolesterol değeri 35 mg/dl'den az ve/veya trigliserid (TG) değeri 250 mg/dl'den fazla olanlar

ADA, 1997 yılında açlık plazma glikoz düzeyinin sınır değerinde bir değişiklik yaparak 140 mg/dl yerine 126 mg/dl değerini diyabet tanısı için sınır değer olarak kabul etmiştir. 2004 yılında yeni bir değişiklikte alt sınır 100 mg/dl'ye indirilmiştir. Açlık plazma glikoz düzeyi artık 100 mg/dl'nin altında ise normal kabul edilir. Ayrıca ADA, 1997 kılavuzunda, açlık plazma glisemisinin 110 mg/dl ile 126 mg/dl arasındaki değeri için IFG adını verdiği yeni bir tanımlama önermiştir. OGTT ile 2. saat plazma glikoz düzeyinin 140-200 mg/dl arasında saptanmasına IGT veya bozulmuş glikoz toleransı adı verilir (22,23).

Standart OGTT protokolü: (28)

- Testten önce en az 3 gün  $> 200$  g karbonhidrat içeren diyet alınmalı
- Enfeksiyon, diğer akut hastalıklar, ağır stres, uzun sürmüş inaktivite, aşırı fizik aktivite bulunmamalı
- Kortikosteroidler, diüretikler, oral kontraseptifler, difenilhidantoin, psikotrop ajanlar, tiroksin, beta-blokerler, nikotinik asit gibi ilaçlar testten en az 1 hafta önce kesilmeli
- Malabsorbsiyonlarda, ağır karaciğer ve böbrek hasarında, hipopotasemi durumunda, Addison Hastalığı, Cushing Sendromu, hipertiroidi, akromegali, feokromositoma gibi hastalıkların aktif dönemlerinde test ertelenmelidir.

OGTT uygulanması: (28)

- 9-16 saatlik açlık sonrası sabah saat 8.00'da teste başlanır (Açlık periyodunda sadece su içilmesine izin verilir).
- 300 ml suda eritilmiş 75 gr glikoz 5 dakikada içirilir.

•0, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda glikoz ölçümü için kan alınır. Plazmada glikoz ölçümleri glikoz oksidaz metodu ile çalışılır.

•Glisemi tayini hemen yapılmayacak ise, kan örnekleri sodyum flüorid (1 ml kan için 6 mg) içeren tüplerde toplanarak santrifüje edilir, plazması ayrılır, glikoz ölçümüne kadar dondurucuda saklanır.

•OGTT esnasında idrarda glikoz bakmaya gerek yoktur.

•Test süresince sigara içilmemeli, dolaşımamalı ve tam bir inaktivite sağlanmalıdır.

Diyabet tanısının basitleştirilmesi ile hatasız bir şekilde diyabet tanısı konulan bireylerin sayısını arttırmak mümkün olabilir (29). Bu hastalığın ileri döneminde gelişebilecek mikro ve makrovasküler komplikasyonların daha iyi önlenmesi tanının erken konulması ve metabolik kontrolün iyi yapılması ile mümkün olacaktır. Yapılan çeşitli çalışmalarda, bozulmuş glikoz toleransı olan hastalarda diyabetin kardiyovasküler komplikasyonlarının görülme riskinin %26, 10 yıl içinde diyabet geliştirme riskinin ise %30 civarında olduğu gösterilmiştir. Bu dönemin de, tanıdan 2-12 yıl önce oluştuğu bildirilmektedir (26). O halde, diyabetin komplikasyonları, klasik semptomların ortaya çıkmasından yıllar önce oluşmaya başlamaktadır. Erken tanı ve erken tedaviyi mümkün kılacak parametreler ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır (17, 28, 30).

**Tablo 2.1:** DM ve glukoz intoleransı tanı kriterleri (17)

	ADA (1997)	WHO (1999)	ADA (2004)
<b>DİYABET</b>			
*Açlık	≥126 mg/dl veya	≥126 mg/dl ve	
**OGTT 2.st	≥200 mg/dl	≥200 mg/dl	
<b>BOZULMUŞ AÇLIK GLUKOZU</b>			
Açlık	110-125 mg/dl	110-125 mg/dl	100-125 mg/dl
OGTT 2.st	-	<140 mg/dl	
<b>BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI</b>			
Açlık	-	<126 mg/dl	
OGTT 2.st	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	

\*Açlık en azından son 8 saattir kalori alınmamasıdır \*\*OGTT (Oral glukoz tolerans testi): Dünya Sağlık Örgütünün tanımladığı şekilde 75 gr glukoz ile yapılır (21).

### **2.1.5.Fizyopatolojisi:**

Diyabetes mellitusun oluşumunda bilinen birincil sebepler; insülin yokluğu, yetersizliği veya insülin reseptörlerinin insüline direncidir. Bu olayların etyolojik nedeni henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Diyabetin genetik ve çevresel etkiler sonucu geliştiği kabul görmektedir.

#### **2.1.5.1.Glikoz Homeostazının Düzenlenmesi**

Kan glikoz düzeyleri, karaciğerde glikoz üretimi ve insüline bağımlı dokular (yağ ve kas) ile insüline bağımlı olmayan dokularda (beyin, böbrek, eritrosit) glikozun kullanımı arasındaki denge sayesinde sağlanır. Bu denge pankreas endokrin hormonları olan insülin ve glukagon tarafından idare edilir (28).

Kan şekerinin kaynaklarından biri besinlerle alınan karbohidrat, diğeri ise karaciğerdir. Açlık halinde karaciğer tek kaynak olmaktadır (31). Sağlıklı insanlarda açken karaciğerde glikoneogenez ve glikojenoliz (sırasıyla aminoasitlerden ve glikojenden glikoz yapılması) üzerinden gerçekleşen glikoz yapımının glikoz kullanımı ile aynı miktarda olması, plazma glikoz düzeylerinin kontrol altında tutulması ile sonuçlanır (25).

Yemek sonrası karaciğerden glikoz çıkışı ile dokular tarafından alınıp kullanılan glikoz miktarı arasındaki bu denge bozulur, kandaki glikoz düzeyi yükselir ve bu durumda, pankreas beta hücrelerinden salgılanan polipeptid yapıli hormon (insülin) glikoz homeostazının devamında esas rolünü üstlenir. İnsülin, karaciğerde glikoz yapımını baskılar (glikojenolizi ve glikoneogenezi), periferik dokularda yağ ve kaslarda glikozun alınımını ve kullanımını artırır (17,25,28).

İnsülin sekresyon evreleri:

1. Erken faz: Erken insülin sekresyonu ilk 8-10 dakikada gerçekleşir. İnsülinin büyük kısmı bu sürede salınır. Bu dönemde depolanmış olan insülinin salındığı düşünölmektedir.

2. Geç faz: Erken fazı takiben uyarı devam ediyorsa ikinci salgı dönemi başlar. 2-3 saat içerisinde artarak devam eder. Bu devrede yeni sentezlenen insülinin de salındığı düşünölmektedir.

3. Üçüncü saatten sonra başlayan ve 24-36 saat süren bu fazda insülin spontan olarak azalmaya devam eder. Bu dönem, bazal insülin salınımı olan fazdır (30, 31).

#### **2.1.5.2.Tip 1 Diyabetes Mellitus**

Pankreas beta hücrelerinin, selektif ve ilerleyici harabiyetine bağlı tüm DM hastalarını kapsamaktadır. Mutlak insülin yetersizliği ile ortaya çıkan tablodur. Diyabet popülasyonunun yaklaşık %10'u tip 1 DM'dir. Etiyolojisinde genetik eğilim ve çevresel faktörler sorumlu tutulmaktadır. Genellikle 35 yaşın altında ortaya çıkar. En yüksek görüldüğü yaş aralığı 8-14 yaşlarıdır. Bununla birlikte ileri yaşlarda da görülebilir (25).

Otoimmün (Tip1A) ve idiopatik (Tip1B) olmak üzere iki alt gruba ayrılmaktadır. Otoimmün tipte, hastalığın başlangıcında ve hastaların çok büyük bir bölümünün serumunda endokrin pankreas hücrelerinin sitoplazmasına adacık hücresi antikorları (ICA) ve/veya glutamik asit dekarboksilaza karşı gelişen antikorlar (anti GAD), insülin otoantikorları (IAA), tirozin fosfataza karşı gelişen antikorlar (IA-2, IA-2 beta) ve adacık hücresi yüzey antikorlarına (ICSA) karşı meydana gelmiş antikorlar vardır. Bu antikorlar pankreas harabiyeti ile birlikte ortadan kaybolurlar. İdiopatik tipte otoimmün beta hücre harabiyeti ve immunolojik bulgular görülmez (32,33).

Tip 1 DM genellikle hızlı gelişir, ancak bazı hastalarda ise yıllar süren yavaş bir gelişim gösterebilir. Böyle hastalarda klinik, tip 2 diyabetes mellitus gibi seyreder, farklı olarak bu hastalar şişman değildirler. LADA (Latent Autoimmün Diabetes of Adults) veya SODA (Slow Onset Diabetes of Adults) olarak adlandırılırlar. LADA veya SODA yetişkindeki geç otoimmün diyabetes mellitustur. İnsülin eksikliği yavaş yavaş artar. Başlangıçta hafif seyirli ve diyetle regüle olabilen bir tablo gösterirken yıllar içinde giderek artan adacık hücre harabiyeti sonucu hastalar insüline bağımlı hale gelir (25,32).

Tip 1 diyabetin ailesel geçiş oranı yüksektir. Kuvvetli İnsan Lökosit Antijen (HLA) ilişkisi vardır. HLA antijenlerinin varlığı tip 1 diyabet riskinin artmış olduğuna işaret eder. Uygun HLA birliktelikleri taşıyan, ICA veya diğer adacık antikorları pozitif bulunan ve intravenöz glukagon verildiğinde C-peptid düzeyi yükselmeyen bir hastada diyabet, büyük olasılıkla tip 1 diyabetidir.

### **2.1.5.3. Tip 2 Diyabetes Mellitus**

Tip 2 DM, 3 ana patolojik bozukluk ile karakterizedir (13):

- 1) Karaciğerde glukoz üretiminin artışı
- 2) Bozulmuş insülin sekresyonu

### 3) Çevresel insülin direnci

#### **Karaciğer glukoz üretiminde artış:**

Diabetli olmayan bir kişide 12 saatlik bir açlıktan sonra sabah kan şekerinin düşük olmamasını sağlayan %70'i glikojenoliz ile %30'u ise glikoneogenez ile karaciğerde üretilen glukozdur (38). İnsülin sekresyonunun erken fazı bozulduğunda, portal vendeki insülin konsantrasyonu yemek yedikten sonra düşük kalır ve hepatik glukoz yapımı baskılanamaz (14). Karaciğerde glikoneogenez ve bunun sonucunda da karaciğer glukoz üretimi artar (39).

#### **Göreceli insülin yetersizliği ile birlikte pankreas beta hücrelerinin fonksiyon bozukluğu:**

İnsülin duyarlılığı, beta hücresinde insülin cevabının belirlenmesinde önemli rol oynar (14). Tip 2 DM hastalarında normal glukoz toleransını sağlamak için insülin sekresyonu ilk başta artar (13). Tip 2 diyabetin gelişmesinde insülin direnci ve insülin salgısı birbirini dengelemeye çalışır. İnsülin salgısı direnç karşısında yetersiz kaldığında IGT ve sonunda DM ortaya çıkar (40). Glukoz tarafından uyarılan pankreas beta hücrelerinin insülin sekresyonu sürecinde biri hızlı ve kısa, diğeri yavaş ve uzun süreli insülin salgısı fazı olmak üzere iki faz dikkati çeker (39). Diyabetiklerde insülin salınımının ilk fazı belirsiz veya ortadan tamamen kalkmış iken ikinci fazı hiperinsülinemiyle sonuçlanacak şekilde artmış ya da uzamıştır (14). Birinci faz insülin cevabı yokluğu, postprandial erken dönemde plazma glukozunun regüle edilmesinde zorluk yaratmaktadır. Geç hiperinsülinemi ise hastalığın klinik olarak aşikar hale gelmesinden önceki dönemlerde gözlenen reaktif hipoglisemi nedenidir (38).

İnkretin hormonları, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), gastrik inhibitör peptidler (GIP-1 ve GIP-2) yemeği takiben ince bağırsaktan salınırlar. Bunlar beta hücrelerini doğrudan uyararak glukoz duyarlılığını arttırırlar (14). Tip 2 DM'de GLP-1, GIP-1, GIP-2 konsantrasyonları düşük bulunmuşlar. Bu da patogeneizde etkili olabilir (38).

Zaman içerisinde beta hücresinde azalma, hastalığın gidişini etkileyen bir faktördür (38). Tip 2 diyabet tanısı konulduğunda beta hücre fonksiyonunun yaklaşık %50'si kaybolmuştur (14). Uzun süreli tip 2 DM'de amylin (adacık amyloid

polipeptid) beta hücreleri tarafından salınır ve pankreas adacıklarında yoğun bir şekilde birikir (13). Bu birikim beta hücresi kaybına neden olabilir (38).

Sürekli kanda glukoz ve serbest yağ asitlerinin yüksekliği beta hücresi üzerine etki ederek, yaygın adı ile glikotoksisite ve lipotoksisite yolu ile tip 2 DM oluşumuna katkıda bulunmaktadır (13,14,38).

### **İnsülin Direnci:**

İnsülin direnci, insülinin etkisinin azalması ve belirli miktarda insülin ile beklenenin altında cevap alınmasıdır. Mutlak insülin direnci yaşarla bağdaşmayacağından bu nisbi bir dirençtir (41). Plazma insülini belirli kan şekeri düzeyine göre bulunması gereken konsantrasyonunun çok üzerinde ise hiperinsülinemi ve insülin direncinden bahsedilir (42). İlk olarak 1939 yılında Himswart tarafından “diyabetik hastalarda dokuların insülin etkilerine karşı duyarlılığını kaybetmesi” şeklinde tanımlanan insülin direnci, bugün egzogen ve endojen insüline vücudun bozulmuş biyolojik cevabı olarak tanımlanmaktadır. Bozulan bu biyolojik cevap, metabolik (karbonhidrad, lipid ve protein metabolizması) veya mitojenik (büyüme, farklılaşma, DNA sentezinde yavaşlama ve gen transkripsiyonunda bozulma gibi) olabilir (43). İnsülin salınışından etkilerinin ortaya çıkmasına kadar geçen her basamakta oluşabilecek bozukluk insülin direncine yol açabilir (44).

### **2.1.6. Tip 2 Diyabetes Mellitusun Klinik Evreleri**

Tip 2 diyabette klinik dönemler, bozulmuş açlık glikozu (IFG), bozulmuş glikoz toleransı (IGT) ve tip 2 diyabet olarak özetlenebilir (26).

IFG ve IGT olan kişiler yüksek DM riski taşırlar, ancak tüm IGT’li kişilerde DM gelişmez ve bazıları normal glikoz toleransına dönüşür. Diğerleri ise yıllarca IGT ile yaşamaya devam ederler. DM gelişmedikçe bu kişilerde DM’a spesifik mikrovasküler komplikasyonlar görülmez. Fakat bir bölümünde, normalden daha fazla makrovasküler komplikasyon görülebilir (45).

IFG; açlık plazma glikoz düzeyi 100-126 mg/dl (ADA 2004 kriterine göre) arasındadır. OGTT ile 2. saat plazma glikoz düzeyi 140 mg/dl’nin altında bulunan bu hastalarda açlık glisemi homeostazı bozukluğu söz konusudur (36). Ancak bu durum diyabet tanısı için yeterli değildir.

IGT; bozulmuş glikoz toleransını tanımlayabilmek için OGTT yapmak gereklidir. OGGT'de 2. saat plazma glikoz düzeyi 140-200 mg/dl (ADA 2004'e göre) tespit edilen vakalarda glikoz toleransı bozukluğu söz konusudur ve IGT olarak adlandırılır. Bu grup hastalarda klinik diyabet henüz ortaya çıkmamıştır. Üstelik çoğu, günlük yaşamlarında öglisemiktirler.

IGT genellikle IFG ile birlikte dir. Ancak IGT'de karaciğerden glikoz çıkışını engelleyerek açlık hiperglisemisi olmayacak kadar insülin etkisi mevcut olduğundan postprandiyal hiperglisemi IGT için daha duyarlı bir göstergedir.

IFG ve IGT'nin görülme sıklığı yaş ilerledikçe artar (45).

IGT ve IFG olan hastaları tanımlamak önemlidir, çünkü bu grup prediyabeti temsil eder (46). Gelecekte tip 2 diyabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörüdürler. Şu andaki ortak fikir, her yıl IFG ve IGT'li kişilerin %2-5'inin açık diyabetes mellitusa ilerlediğidir. Bu oran 10 yıl içinde %30 civarına varmaktadır (45). Bir çalışmada, IGT veya IFG'si olan kişilerin %60'ında 5 yıl içinde diyabetes mellitus gelişebileceği iddia edilmiştir (47).

Beta hücre disfonksiyonu ve insülin direncinin ilerlemesi ile tip 2 DM ortaya çıkar (48). Aşık tip 2 DM'ta ise açlık hiperglisemisi ve postprandiyal hiperglisemide artış karakteristiktir. Bu duruma, hepatik glikoz yapımının baskılanamaması ve periferik glikoz kullanımının azalması neden olmaktadır.

Diyabet tanısı konulduktan sonraki dönemlerde insülin direnci artışı ve beta hücre fonksiyonunda azalma progresif olarak devam etmektedir. Faz I adını alan bu dönemde, yaşam kalitesini arttırıcı yöntemler ve bazı oral ilaçlar uygulanarak glisemik kontrol elde edilmeye çalışılmakta, daha sonraki faz II döneminde glisemik kontrol sağlanması çeşitli oral ilaç kombinasyonları ile mümkün olabilmektedir. Son dönemde ise, insülin replasman tedavileri uygulanması gerekmektedir. Tip 2 diyabetiklerde sekonder direnç adını alan bu döneme geçişin %2-5 hasta/yıl olduğu bildirilmektedir (26).

### **2.1.7. Diyabetes Mellitusun Akut Komplikasyonları**

#### **2.1.7.1. Hipoglisemi**

Diyabetin akut komplikasyonlarından en sık görüleni hipoglisemidir. Diyabetiklerde hipoglisemi hemen daima tedavinin bir yan etkisi olarak ortaya çıkmaktadır. Hipoglisemi, insülin kullanan diyabetiklerde daha sık görülürken sülfonilüre kullananlarda daha nadir olarak ortaya çıkmaktadır. Hipoglisemi masum

bir komplikasyon olmayıp kalıcı nörolojik sekellere sebep olabilir. Trombosit agregasyonunu arttırarak diyabetin vasküler komplikasyonlarını daha da ağırlaştırabilir. Tekrarlayan hipoglisemiler gerçek glisemi kontrolünün sağlanmasını önlemektedir. Dolayısıyla agresif tedaviye rağmen komplikasyonlar gelişebilir (34, 49).

#### **2.1.7.2.Diyabetik Hiperozmolar Non-Ketotik Koma**

Ketoasidoz olmaksızın ileri derecede hiperglisemi, hiperozmolarite, dehidratasyon ve mental değişiklikler ile karakterize, mortalite oranı yüksek ve genelde ileri yaş grubunda görülen bir komplikasyondur (26,50). Bu vakalarda minimal de olsa bir endojen insülin rezervinin varlığı lipolizi engeller ve ketoz gelişmez. Tedavisi, komaya yol açan sebeplerin düzeltilmesi ve sıvı açığının yerine konulmasıdır (26).

#### **2.1.7.3.Diyabetik ketoasidoz**

Ketoasidoz koması, hayatı tehdit eden acil bir tablo olup mortalite hızı yaklaşık %5'tir (49). İnsülin ile insülin karşıtı hormonlar arasında dengenin insülin aleyhine bozulması sonucu oluşan ve ketoasidoz, hipovolemi, dehidratasyon semptom ve bulguları ile kendini gösteren, normalden tam komaya kadar varabilen şuur dağınıklıklarına sebep olabilen akut ve ağır bir metabolik komplikasyondur. Öncelikle tip 1 diyabetik hastalarda ortaya çıkarsa da bazı özel durumlarda (enfeksiyon, travma, ameliyat vs.) tip 2 diyabetiklerde de görülmektedir.

#### **2.1.7.4.Laktik asidoz**

Serum laktat ve hidrojen iyonlarının artmasına bağlı gelişen metabolik asidoz tablosudur. Diyabetik ketoasidozda vakaların yaklaşık %10-15'inde kan laktat düzeyi 5 mmol/l'yi aşabilmektedir. Genellikle ağır doku hipoksisi olan vakalarda ortaya çıkar. Bazan biguanid türevi ilaçlar, salisilat, sodyum nitroprussid, etanol kullanımı da laktik asidoza yol açabilir. Nedeni ne olursa olsun vakaların %50'sinden fazlası mortalite ile sonlanmaktadır (51).

#### **2.1.8 Diyabetin Kronik Komplikasyonları**

Diyabetin kronik komplikasyonları (16, 27)

A. Mikrovasküler komplikasyonlar

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati



## B. Makrovasküler komplikasyonlar

- Hipertansiyon
- Koroner arter hastalığı
- Serebrovasküler hastalık

## C. Diğer kronik komplikasyonlar

- Gastrointestinal (gastroparezi, diyare)
- Genitoüriner (üropati, seksüel disfonksiyon)
- Dermatolojik
- Kemik ve mineral metabolizma bozuklukları
- Diyabetik ayak
- Psikolojik problemler ve psikiyatrik bozukluklar

Son yıllarda hızla artarak global bir halk sağlığı sorunu haline gelen diyabetin klinik önemi zaman içinde ortaya çıkan kronik komplikasyonlarla ilgilidir. Günümüzde son dönem böbrek yetmezliğinin, erişkin körlüğünün, nontravmatik alt ekstremité amputasyonunun en sık nedeni diyabettir. Ayrıca diyabette kardiyovasküler hastalık (KVH) riski de 2-4 kat artmıştır. Tip 2 diyabetiklerde başlıca ölüm nedeni kardiyovasküler komplikasyonlardır. Bir çok çalışmaya göre komplikasyonlar tanıyı izleyen ilk yıllarda ortaya çıkmakta veya tanı konulduğunda etkilenmiş oldukları görülebilmektedir. Diyabetin kronik komplikasyonlarının gelişmesinde asıl nedenin hiperglisemi olduğu bilinmesine rağmen, kan yağlarının niteliği ve yoğunluğu, endotel ve intima değişiklikleri, hiperkoagülabilité, hiperhomosisteinemi, inflamasyon, oksidatif stres, arteroskleroz gelişiminde hızlanma, obezite ve fiziksel aktivite eksikliği, hiperinsülinemi ve insülin direnci, protein glukasyonu, sigara gibi faktörler de rol oynamaktadır. Kronik komplikasyonların gelişmesinde, özellikle mikroanjiopatide genetik faktörlerin de rol oynadığı bildirilmektedir (46, 52-55).

### **2.1.8.1.Makrovasküler Komplikasyonlar**

Diyabetiklerde yapılan ileriye dönük çalışmalarda hipergliseminin derecesi ile mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar ve genel mortalite nedenleri arasında doğrusal bir ilişki olduğu gösterilmiştir (53,56-60). Hiperglisemi, damar disfonksiyonu, dislipidemi ve koagülasyonu arttırarak ateroskleroz oluşumuna katkıda bulunur (61).

DM; aterosklerotik hastalık ve özellikle koroner kalp hastalığı açısından yatkınlık oluşturmaktadır. Diyabetik hastalarda ateroskleroz çok daha erken dönemde ortaya çıkabilmektedir (62). Tip 2 diyabet hastalarının %75 kadarı kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle yaşamlarını yitirmektedir. Diyabetik hastalar, MI'lı hastalar arasında sayıca üstün olmakla kalmaz aynı zamanda diyabetik olmayanlara göre prognozları daha kötüdür (63). MI öyküsü olmayan diyabetik hastaların; geçmişte MI geçirmiş gibi MI geçirme riskinin olduğu bildirilmektedir (64). Diyabetin süresi mevcut risk faktörlerinden bağımsız şekilde koroner kalp hastalığına bağlı mortaliteyi artırır (65). Diyabetik hastalarda asemptomatik koroner hastalık insidansı yüksektir. Sessiz miyokardiyal iskemi oranı diyabetikler için %20'den fazla olarak bildirilmektedir. Kardiyak otonomik disfonksiyon iskemiye karşı ağrı yanıtını bozmaktadır (66).

Diyabet, kadın olmanın kardiyovasküler hastalık konusunda sağladığı avantajı ortadan kaldırmakla kalmaz, kadınlarda MI, klodikasyon ve inme riskini erkeklere göre çok fazla artırır (61). Koroner kalp hastalığı açısından mortalite oranı diyabetik kadınlar arasında diyabetik erkeklere oranla genelde daha yüksektir (67). Bu artış kısmen östrojenin aterosklerozdan koruyucu etkisinin azalmasına dayanır (62).

Çeşitli çalışmalar, kadınlarda ve erkeklerde, semptomatik veya asemptomatik, kronik hipergliseminin diğer risk faktörlerinden (sigara, kan basıncı, serum lipidleri ve lipoproteinleri, mikroalbuminüri, vs.) bağımsız major bir risk faktörü olduğunu doğrulamaktadır (68). Diyabetik hastalarda aterosklerotik lezyonlar daha yaygındır ve birçok koroner arterde hastalık gelişir. 30 yaş üzerinde ve böbrek komplikasyonu gelişen diyabetiklerde mortalite artışı daha yüksektir ve proteinüri olmayan olgulardan 15 kat fazladır (68).

Diyabetik hastalarda ağır koroner arter hastalığı görülmesinin nedeni aterosklerozun erken gelişmesidir. Prediyabetik hastalarda koroner arter hastalığı mortalitesi, diyabetik olmayanların 2-3 katı artmış bulunmaktadır. Tip 2 diyabetin gelişiminden önceki prediyabetik dönemde (IFG ve IGT), metabolik sendromun bileşenleri olan dislipidemi, hipertansiyon, mikroalbuminüri, hemostatik ve inflamatuvar göstergelerin arttığı tespit edilmiştir. Tek başına IFG ve tek başına IGT'ye göre, IFG ve IGT'nin bir arada olduğu vakalarda, kardiyovasküler risk faktörlerinin daha fazla olduğu bildirilmektedir (57, 69-75, 79).

Geniş kapsamlı ileriye dönük 20 çalışmanın metaanalizinde açlık ve 2.saat glisemi değerleri ile kardiyovasküler hastalık ve total mortalite arasındaki ilişki incelenmiştir. Hipergliseminin diyabetik olmayan hastalarda kardiyovasküler hastalıkların riskini yükselttiği gösterilmiştir (71).

Son yıllarda postprandiyal hipergliseminin diyabette bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösteren kanıtlar çoğalmıştır. Tip 2 diyabetik hastalarda gerek glikoz yüklemesinden sonraki konsantrasyonların, gerekse postprandiyal glikoz konsantrasyonlarının kardiyovasküler hastalıklarla açlık glikoz düzeyinden bağımsız olarak doğrudan bir ilişkisi bulunduğu görülmüştür (72,75). Postprandiyal glikoz değerlerinin kontrolü, diyabete bağlı makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları geciktirebilir veya önleyebilir (77).

Yapılan bir çalışmada 2. saat postprandiyal gliseminin bozulmuş açlık değerlerine oranla kardiyovasküler risk açısından daha prediktif olduğu gösterilmiştir (78).

Tip 2 diyabetik hastalarda KVH tedavisinde multifaktöriyel yaklaşım söz konusudur. ADA sadece iyi bir glisemik kontrolün değil, aynı zamanda ilişkili kardiyovasküler risk faktörlerinin de tanımlanmasını, agresif tedavilerini önermektedir. Ayrıca genel popülasyona oranla lipid ve kan basıncı değerlerinin kontrolünde daha sıkı hedefleri öngörmektedir (80).

Birleşik Ulusal Komite'nin (JNC: Joint National Committee) 7. raporunda belirttiği biçimiyle hipertansiyon, kan basıncının 130/80 mmHg'dan büyük olmasıdır (diyabet ya da böbrek hastalığı ile birlikte hipertansiyonu olan kişiler için ) (81). Bu durum, tip 2 diyabetikler arasında %70 oranında görülür ve non diyabetiklere göre 2 kat daha siktir (46). Tip 2 DM'de hipertansiyon, sıklıkla santral obezite ve dislipidemiye de içeren insülin rezistansı, metabolik sendromun bir parçasıdır (83). Arteriyel hipertansiyon, diyabetik mikro ve makroanjyopatinin başlangıcı ve ilerlemesi için bir risk faktörüdür. Hipertansiyon, böbrek ve kalp hastalığına olan katkısı nedeni ile diyabette mortaliteyi 4-6 kat artırır. Diyabeti ve hipertansiyonu olan hastalarda ciddi kardiyovasküler olay gelişme ihtimali, tek başına diyabet ya da tek başına hipertansiyonu olanların 2-3 katıdır (46).

Beyaz önlük hipertansiyonu, izole sistolik hipertansiyon, nokturnal hipertansiyon, diyabetik hastalarda nondiyabetik hastalara oranla daha siktir (82).

Yapılan çalışmalar, diyabetik hastalarda sıkı kan basıncı kontrolünün kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azalttığını göstermiştir (84,86). İngiltere Prospektif Diyabet Çalışması'nda (UKPDS) epidemiyolojik kanıtlar; ortalama sistolik kan basıncında 10 mmHg'lik düşüşün, diyabetle ilgili herhangi bir komplikasyon riskinin %12, diyabetle ilgili ölüm riskinin %15, myokard infarktüsü riskinin %11 ve makrovasküler komplikasyon riskinin %13 oranında azalmasını sağladığını göstermiştir (83).

HOT (Hypertension Optimal Treatment) çalışmasında diastolik kan basıncı hedefinin 90 mmHg'dan, 80 mmHg'ya düşürülmesi ile kardiyovasküler olaylarda %51 azalma olduğu görülmüştür (46).

Hipertansiyon ve tip 2 diyabetli hastaların tedavisinde tansiyon kontrolüne öncelik verilmelidir (84). Bu nedenle ADA ve JNC-7 kan basıncı hedefi olarak 130/80 mmHg ve altını önermektedir (81,83,85). Hedef kan basıncının sağlanması için ilaç Anjiotensin Konverting Enzim İnhibitörleridir (ACE-I). Ek olarak Anjiotensin Reseptör Blokerleri (ARB), beta blokerler, düşük doz tiazid diüretikleri önerilmektedir. Etkinliğinin daha az olduğu şeklindeki endişelerden dolayı, dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri ve alfa blokerler ikinci sırada ve özel endikasyonlarda kullanılabilir ilaçlardır (83,87,88).

### **2.1.8.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar**

Diyabette mikrovasküler sistemde hem yapısal, hem de fonksiyonel değişiklikler meydana gelir. Fonksiyonel değişiklikler kan akımında artış, intravasküler basıncın yükselmesi ve vasküler geçirgenliğin artışı şeklinde iken, en önemli yapısal değişiklik bazal membran kalınlaşmasıdır. Özellikle genetik yatkınlığı olan bireylerde diyabetin süresi uzadıkça büyük küçük bütün kan damarları bozulur (16,25,53).

Diyabetik retinopati: Tüm görme kaybı nedenleri arasında ilk sırayı alır. Diyabetik retinopati görülme sıklığı 15 yıllık insüline bağımlı diyabetiklerde %98, insülin kullanan 30 yaş üzerindeki diyabetiklerde %82, insüline bağımlı olmayan diyabette %58 civarındadır. Retinopatik lezyonlar basit ve proliferatif lezyonlar olarak 2 büyük gruba ayrılır. Diyabetik retinopati için risk faktörleri, diyabet süresi, yaş ve cinsiyet, hiperglisemi, insüline bağımlılık, hipertansiyon, nefropati ve anemi, dislipidemi, alkol ve sigara kullanımıdır (46).

Diyabetik nefropati: Terminal dönem böbrek hastalarının yaklaşık yarısını diyabetik nefropati hastaları oluşturur. Diyabetik nefropati seyri başlıca 5 dönem halinde incelenebilir. 1. Akut böbrek hipertrofisi ve hiperfonksiyonu ile seyreden ilk dönem. 2. Normoalbuminürik sessiz dönem: Mikroalbuminüri 20 mikrogram/dak düzeylerinin altındadır ve geçici olabilir. 3. Başlangıç halinde diyabetik nefropatidir. Mikroalbuminüri 30-300 mg/gün kadardır. 4. Klinik diyabetik nefropati dönemi: Protein atılımı 300 mg/gün'den fazladır. Bu durum makroproteinüri olarak adlandırılır. 5. Üremi dönemidir. Azotemiden önce nefrotik sendrom gelişebilir. Hipertansiyonun eklenmesi ile böbrek hastalığının ilerlemesi hızlanır (53).

Diyabetik nöropati: Periferik ve otonomik nöropati, diyabetin en sık görülen komplikasyonunu oluşturmaktadır. Tip 2 DM vakalarının bazıları doktora ilk defa nöropati ile başvurabilir. Diyabet tanısı konulduğunda hastaların %10'unda nöropati bulunurken ilerleyen yıllarda, örneğin 20 yılın sonunda bu oran %50'ye ulaşmaktadır (53).

Diyabetik ayak: Diyabetik ayak lezyonları, DM'un en çok korkulan, mortalite ve morbiditeyi arttıran en önemli komplikasyonlarından birisidir. Yaşam kalitesini kötüleştiren, ağır işgücü kayıplarına ve organ kaybına neden olan bir durumdur. Diyabetlilerde ayak lezyonlarının gelişmesinde iskemi ve nöropati rol oynar (53).

Tip 2 diyabetiklerde diyabetik komplikasyon riski, daha önceki hiperglisemi ile ilişkilidir. Glikoz regülasyonu için bir gösterge olan HbA1c'deki herhangi bir düşüş, komplikasyon riskinde azalma ile korelasyon göstermektedir (53).

HbA1c'de %1 oranında azalmanın diyabetle ilişkili tüm komplikasyonlarda %21, diyabetle ilişkili tüm ölümlerde %27, myokard infarktüsünde %14 ve mikrovasküler komplikasyonlarda %37 oranında azalma sağladığı gösterilmiştir (53).

Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) çalışmasının sonuçları ve deneysel çalışmalar, iyi glikoz kontrolünün diyabetin komplikasyonlarını azaltıcı etkisinin olduğunu göstermiştir. Uzun süreli olarak HbA1c düzeylerinin %7,1'den az olması, mikroanjiyopatik komplikasyonları (retinopati, nöropati, nefropati), %70 oranında azaltır (89).

### **2.1.9 Diyabet ve Dislipidemi**

Diyabet, kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür ve bu risk beraberindeki dislipidemilerle daha da artar (90). Diyabetik hastalarda TG'lerin artması ve HDL'nin azalması aterosklerozu hızlandırır (46).

Tip 2 DM’de görülen bu dislipidemi formu, genelde diyabet başlamadan önce de vardır (46). Trigliseridten zengin daha düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) artmış hepatik sekresyonu ve VLDL’nin bozulmuş klirensi, diyabetik dislipideminin patofizyolojisinde merkezi rol oynamaktadır. Küçük yoğun düşük dansiteli lipoprotein (LDL) partikülleri, daha büyük VLDL prekürsörlerinin damar içinde özel olarak işlenmesi sonucu yükselmektedirler (91).

Birçok hastada bu anormal değişiklikler, LDL kolesterolün normal serum seviyelerinde bile oluşur. Nitekim, genel olarak tip 2 DM hastalarının LDL düzeyleri normal insanlardan belirgin olarak farklı değildir. Bu hastalarda daha aterojenik olan küçük yoğun LDL miktarı artmış ve kalp açısından koruyucu olan HDL2 alt grubu azalmıştır (46). Tip 2 DM’li hastalarda orta yoğunluklu lipoprotein (IDL) ve küçük yoğun VLDL miktarı da artar; bunlar da aterosklerozla ilişkili bulunmuştur.

Lipoprotein(a), apoprotein(a) adlı yapışma proteini tarafından çevrenmiş LDL globülü olup, damar duvarına bağlanarak aterosklerozu arttırma eğilimindedir. Lipoprotein(a) düzeyinin yükselmesi, KAH riskini LDL yükselmesine göre 10 kat daha arttırır (92).

Yüksek TG düzeylerine sahip bireylerde daha yüksek riskli lipoprotein alt sınıfları gözlemlenir. Böyle bireyler, orantısız miktarda büyük VLDL’ye ve küçük, hatta daha yoğun HDL’ye sahiptir. Yüksek TG düzeylerinde HDL tarafından sağlanan korunma büyük çapta yok olur (HDL2 alt grup azalır) (93).

ADA, lipid düzeylerine yönelik tedavinin diyabetik hastaların tedavisinde başlıca öncelik olduğunu ve kardiyovasküler riski azaltması açısından en yararlı girişim olduğunu kabul etmektedir (94). Tedavide ilk öncelik LDL’nin düşürülmesi, ardından TG’in azaltılması, HDL’nin yükseltilmesi ve kombine hiperlipideminin düzeltilmesidir (46). Diyabetik hastalarda statin tedavisi, ortalamanın altında LDL kolesterol seviyeleri olsa bile, bariz kardiyovasküler hastalıkları olup olmadığına bakmaksızın faydalıdır (89). Bu tedavinin, IFG’li hastalarda bile majör koroner olayların riskini %38 azalttığı, prognozu iyileştirebileceği bildirilmektedir (94).

## **2.2.Diyabetik Nefropati**

### **2.2.1.Epidemiyoloji**

Diyabetik nefropati, diyabetin seyrinde sık görülen bir komplikasyondur. Hem tip 1, hem tip 2 DM için önemlidir ve ikisinde de kronik böbrek yetersizliğine

neden olur. Diyabetle ilgili ölümlerin yaklaşık %10'u böbrekten kaynaklanır. Tip 1 diyabette böbrek kaynaklı ölüm %50 oranındayken, tip 2 diyabette %5 (Avrupa'da %10-30) olarak bildirilmiştir (95,96).

Nefropati sıklığı, diyabet süresi uzadıkça artar. Diyabet süresi 20-40 yıl olan tip 1 olgularda %30-40, 20 yıllık tip 2 diyabetlilerde %50 oranında diyabetik nefropati gelişir. Son dönem böbrek yetersizliği ise, proteinüri başladıktan sonraki 8-10 yıl içinde gelişir (97). Amerika Birleşik Devletleri'nde, son 20 yılda hem diyabet hem son dönem böbrek yetersizliği sıklığının arttığı; 1982-92 arasında, son dönem böbrek yetersizliğini oranının %27'den %36'ya çıktığı bildirilmiştir. Benzer oranda artışlar diğer gelişmiş ülkelerde de görülmektedir (98).

Önceleri böbrek komplikasyonlarının tip 2 diyabette daha az olduğu düşünülmesine karşın, tip 2 diyabette hasta sayısının daha fazla olması, hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı tedavilerinin daha etkin olması nedeniyle yaşlı nüfusun artması, tip 2 diyabette de nefropati oranının yükselmesi sonucunu getirmiştir (98). Son dönem böbrek yetersizliği görülen yeni olguların %42'sinin diyabetli olduğu belirlenmiş; bunlarında 2/3'ünün tip 2 olduğu bildirilmiştir (99).

Diyabette nefropati gelişiminde bağımsız risk faktörleri, hiperglisemi, hipertansiyon, sigara kullanma, ileri yaş, insülin direnci, erkek olma (menopoz öncesi kadınlarda risk düşük), siyah ırktan olma, yüksek proteinli beslenme, ailede kardiyovasküler olay öyküsü bulunması ve genetik faktörler olarak sayılabilir (96,98,100-103).

1.Hiperglisemi: Gliseminin iyi kontrolü albuminüri ilerlemesini azaltır. UKPDS ve DCCT çalışmalarında glisemi kontrolü ile nefropatinin azaldığı gösterilmiştir (98,100).

2.Sigara: Sigara içen tip 2 diyabetlilerde, sigara içmeyenlere oranla mikroalbuminüri riski daha yüksektir ve son dönem böbrek yetmezliği görülme sıklığı iki kat fazladır. Tip 1 diyabette de, sigarayı bırakanlarda renal fonksiyon kaybının yavaşladığı bildirilmiştir (96,98).

3.Protein alımı: Tip 1 diyabette, protein alımının azaltılması ile mikroalbuminüri sıklığının gerilediği ve ilerlemesinin yavaşladığı görülmüştür. Kontrol çalışmalarında, tip 2 diyabette 0.8-1 g/kg/gün'den fazla protein verilmemesi önerilmiştir (98).

4.Hipertansiyon: Diyabetin henüz gelişmemiş olduğu, ancak genetik olarak yüksek risk taşıyan kişilerde hipertansiyon saptanmıştır (98,100). Hipertansiyonlularda normotansiflere oranla 2.5 kat fazla, tip 2 diyabet gelişme riski vardır (104). Belirgin nefropati gelişme riskinin, aileden en az bir kişinin hipertansiyonlu olması ile üç kat arttığı saptanmıştır (101). Ayrıca, erken diyabet döneminde esansiyel hipertansiyonun görülmesi, glomeruloskleroza ve son dönem böbrek yetmezliğinin oluşumunu hızlandırır (97,98).

5.Ailede kardiyovasküler olay ve hipertansiyon öyküsü olması, gebelikte annenin sigara içmesi (hipoksi) nefropatiyi artıran bağımsız risk faktörleri olarak kabul edilmiş ve gliseminin kötü kontrolünün ilerlemeye yol açtığı bildirilmiştir (105).

### **2.2.2.Patogenetik Mekanizmalar**

#### 1.Hiperglisemi

- a. Nonenzimatik glikasyon.
- b. Poliol yolu aktivasyonu.
- c. Protein kinaz C aktivasyonunun artışı
- d. Glikotoksisite.

#### 2.Ekstraselüler matriksin biyokimyasal bozuklukları

#### 3.Hemodinamik faktörler

#### 4.Ailesel ve genetik faktörler

- a. Na-Li transportu.
- b. Na-H antiportu.
- c. İnsülin direnci.

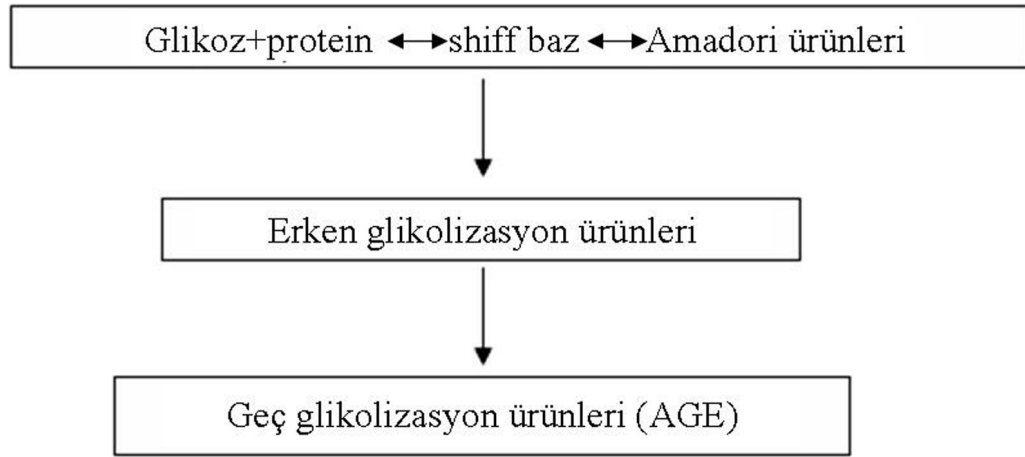
#### **1. Hiperglisemi (101,106)**

Normal glikoz düzeyi sağlandığında mikroanjiopatik lezyonların engellenmesi; diyabetik nefropatide görülen bazal membran kalınlaşması, mezengium genişlemesi olan bir hayvan böbreği histolojisinin normal hayvana transplante edilince düzelmesi; diyabete genetik predispozisyonu olmayan, pankreatite bağlı gelişen hiperglisemisi olan bireylerde yukarıdaki böbrek lezyonlarının görülmesi, fizyopatolojide hipergliseminin önemini göstermektedir. Gliseminin kötü kontrolü, mikroalbuminüriyi artırarak erken dönemde diyabetik nefropatinin ilerlemesine neden olmakta, geç dönemde hipertansiyonun ortaya çıkmasıyla nefropati ağırlaşmaktadır (107). Gerek tip 1, gerekse tip 2 DM'de



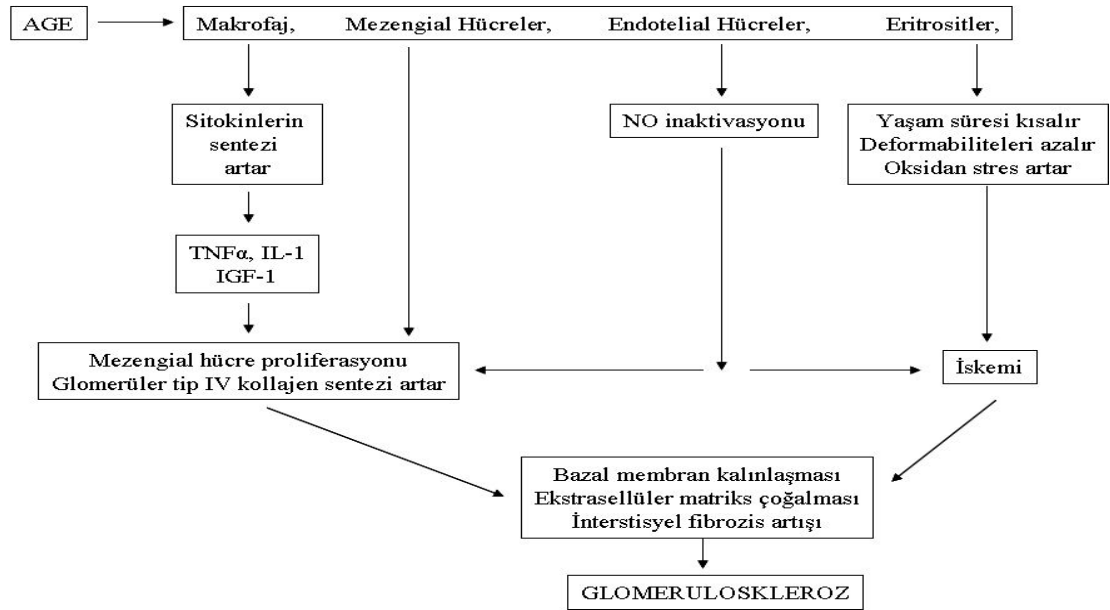
hiperglisemi ile nefropati sıklığı arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır (108). Hipergliseminin tetiklediği aşağıdaki mekanizmaların da diyabetik nefropati gelişiminde önemi vardır.

a. Nonenzimatik glikozilasyon: Glikoz ile dolaşımdaki ve dokuların yapısındaki proteinler arasında gelişen bir reaksiyondur; sonuçta geç glikozilasyon ürünleri (AGE) ortaya çıkar (şekil 2.1.) (95).



Şekil 2.1. Non enzimatik glikolizasyon şeması (95)

Bu reaksiyon, diyabetlilerde normal kişilere göre en az iki kat fazladır ve bu son ürün AGE'ler doku hasarına neden olur (şekil 2.2) (106).



Şekil 2.2. AGE'lerin diyabetik nefropati patogenezindeki rolü (106).

Farelerle yapılan deneylerde, aminoguanidinlerin glisemi kontrolünden bağımsız olarak, albuminüriyi ve erken glikozilasyon ürünlerine geri dönüşsüz bağlanarak AGE'leri, basal membran kalınlaşmasını ve mezengium genişlemesini azalttığı gösterilmiştir; bu konuda, insanlarla ilgili yeterli veri yoktur (101,109).

b.Poliol yolu: Renal glomerüler ve tübüler hücrelerde sorbitol artışı, miyoinozitolü ve Na-K-ATPaze aktivitesini azaltarak osmoregülasyonun bozulması ile hücre şişmesine ve non-enzimatik glikozillenmeye daha uygun olan fruktozun artmasına yol açarak, doku hasarına neden olur. Ayrıca sorbitolün artması ile NADPH azalır ve glutatyon metabolizması bozularak, serbest oksijen radikalleri artar. Bu da vasküler hasarı artırır ve nitrik oksit (NO) vasodilatatör yanıtını azaltır; doku hipoksisi artar (101). Hayvan ve insanda polioli yolu aktivasyonunu inhibe ederek nefropatinin azaltılabileceğini bildiren çalışmalar vardır. Ancak, bu amaçla kullanılan aldoz redüktaz inhibitörlerinin yeri halen tartışmalıdır (95).

c.Protein kinaz C sistemi (101,106): Protein kinazlar, çeşitli hücrelerde uygun uyarının ardından sitozolden plazma membranına yer değiştirir ve aktive edilirler. Hücrelerin uyarılara yanıtını, gelişme hızını, DNA sentezini, hormonlara cAMP yanıtını artırır. Diaçil gliserol ve inositol fosfat düzeyi ile regüle edilirler. Diyabette, hipergliseminin bu mekanizmanın fazla çalışmasına neden olması sonucunda mezengial matriks artışı, bazal membran kalınlaşması, kollajen sentezi artışı, vasküler geçirgenlikte artış gelişir. Sıçanlarda, thiazolid türevi tioglitazonun (110) ve ACE inhibitörü ramiprilin (109) diaçil gliserol ve protein kinaz C aktivitesini ve albuminüriyi azalttığı gösterilmiştir.

d.Glukotoksisite (101): Glukoz, hücrelere doğrudan toksik etkide bulunur. Hücre çoğalmasına, böbrekte ekstraselüler matriksin artmasını gösteren kollajen-fibronektin-laminin artışına yolaçar. Mezengial hücreler daha az heparan sülfat sentez eder ve bazal membrandaki negatif elektrik yükünün azalmasına ve albuminürinin artmasına neden olur.

## **2. Ekstraselüler matriksin biyokimyasal bozuklukları (95,101)**

Hücre dışı matriks ve glomerül bazal membran yapı elemanlarından biri de kollajendir. Diyabette kollajen artışı vardır ve bu artış, insülin ile önlenabilir. Ayrıca, glomerül bazal membran yapısında yeralan glikozaminoglikan heparan sülfatın azaldığı saptanmıştır. Heparan sülfat, sialik asit ile birlikte glomerüler kapiller duvarının negatif elektrik yükünü sağlar. Diyabette saptanan heparan sülfat ve sialik

asit azalmaları ile glomerül kapiller duvarının negatif yükü azalır ve erken dönem nefropati patogeneğinde ve filtrasyon bariyerinin zedelenmesinde rol oynar. Proteinler tübüluslara ve mezengioma geçer, fibrozis artışına yol açar.

### **3. Hemodinamik faktörler (95,101,106)**

Diyabetin erken evrelerinde renal kan akımında ve glomerüler hidrostatik basınçta artma olduğu saptanmıştır. Bu durum, harap edici bazı proteinlerin ve makromoleküllerin kan damar duvarına ve mezengioma filtrasyonuna yol açar. Ayrıca, mezengial ve bazal membran komponentlerinin sentezini uyarır. Daha sonra kapiller zayıflık başlar, fibrosis artar ve glomeruloskleroz gelişir. Diyabetik nefropati, diyabetteki endotel bozukluğunun özgün bir görüntüsü olarak değerlendirilmektedir. Mikroalbuminüri ve ateroskleroz arasında ilişki olduğu, mikroalbuminüri tip 1 ve tip 2 diyabetlilerde Lipoprotein(a), plazminojen aktivasyon inhibitörü, fibrinojen gibi hemostatik faktör anormallikleri olduğu bildirilmiştir (101).

### **4. Ailesel ve genetik faktörler**

Hiperglisemi, nefropati gelişiminde en önemli risk faktörüdür. Ancak, uzun süreli iyi kontrole rağmen nefropati gelişmesi nedeniyle, genetik faktörlerin de önemli olabileceği ve hipertansiyona genetik predispozisyon ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (100). Kan şekeri uzun yıllar yüksek seyreden tip 1 diyabetli hastaların sadece %40'ında nefropati gelişmesi, genetik faktörlerin de önemli olabileceği fikrini ortaya çıkarmıştır (108).

#### **2.2.3.Klinik**

Diyabetin, özellikle tip 1 diyabette belirlenmiş, yıllar içine yayılmış bir seyir şekli vardır. Tip 1 diyabette bu doğal klinik seyri takip etmek pek olanaklı değildir. Ancak, tip 1 diyabet gibi evreler geçirdiği düşünülmektedir (Tablo 2.2) (95,112).

Kliniği ve ilerlemeyi belirleyen mikroalbuminüri ve hipertansiyon eklenmesidir. Bu nedenle üçüncü devre, takip ve tedavi açısından çok önemlidir. Mogensen (112) 1987'de, mikroalbuminürik diyabetlilerde nefropati ve/veya böbrek yetersizlik oranını tip 1 DM'de %80, tip 2 DM'de %20 olarak bildirmiştir. Bu farkın nedeni çok iyi açıklanamamakla birlikte, tip 2 diyabette prematür mortalitenin kardiyovasküler nedenlerden dolayı daha fazla olmasına, tip 1 ve tip 2 DM'de nefropati gelişmesinde farklı faktörlerin rol oynamasına bağlanmıştır (113).

Tip 2 diyabette mikroalbuminüri olmasının, nefropati ve son dönem böbrek yetmezliği gelişme riskini 10 kat artırdığı bildirilmiştir (114). Ayrıca, tip 2 diyabette tipik diyabetik glomerulopati gelişiminin daha çok mikro ve makroalbuminüriklerde olduğu; bu olgularda kan basıncı kontrolüne rağmen, böbrek fonksiyon kaybının hızlı geliştiği belirtilmiştir (113). Tip 1 DM’de mikroalbuminüri-proteinüri olması, hem böbrek yetersizliği, hem de makrovasküler aterosklerotik komplikasyonlar ve özellikle kardiyovasküler hastalıklar için güçlü bir belirleyicidir (96,103). Tip 1 DM’de 10 yıllık izlem süresinde ölüm oranı normoalbuminüriyelerde %15, mikroalbuminüriyelerde %25, makroalbuminüriyelerde %44 düzeyinde bulunmuştur (103).

Mikroalbuminüri riski, HbA1c %10.1’in üzerine çıktıkça, diyabet süresinden bağımsız olarak artmaktadır (115). DCCT çalışmasında HbA1c %8.8 üzerine çıkınca, mikroalbuminüri gelişmesi riskinin arttığı; HbA1c %7’den küçük olursa mikroalbuminürinin geri dönebildiği gösterilmiştir (108).

ACE inhibitörlerinin mikroalbuminüriyi ve nefropati ilerlemesini azaltıcı etkisi birçok çalışmada kanıtlanmıştır (109,116,118). Antihipertansif etkisinin de katkısı ile olumlu etkisi daha çok artmaktadır (108).

**Tablo 2.2** Tip 2 Diyabette klinik seyir

1. Hiperfiltrasyon Dönemi	
Süre	İyi kontrolle düzelebilir
Histopatoloji	Böbrek ve glomerul büyüktür
GFR	Normal GFR’nin %20-50 ‘si kadar artmıştır
Proteinüri	Belirgin albuminüri yoktur.
Kan basıncı	Normaldir.
Tedavi	İnsülin tedavisi ile kesin olarak düzelebilir.
2. Normoalbuminürik Dönem	
Süre	İlk beş yılda gelişir.
Histopatoloji	Bazal membran kalındır ( iki yılda başlar).
GFR	Normaldir veya %20-50 kadar artmıştır.
Proteinüri	15-20 µg/dak albümüniri kadardır.
Kan basıncı	Normaldir, 1mmHg / yıl artmaya başlar
Tedavi	İnsülin ile düzelebilir.

3. Yeni başlayan diyabetik nefropati (Mikroalbuminürik dönem)	
Süre	6-15 yılda gelişir.
Histopatoloji	Diffüz intrakapiller glomeruloskleroz mezangial genişleme.
GFR	Normal veya bazen çok hafif yüksektir.
Proteinüri	20-200 µg/dl veya 30-300 mg/gün kadardır.
Kan basıncı	Artmaya başlar. Tedavi edilmezse 3 mmHg/yıl artar.
Tedavi	Hiperglisemi ve antihipertansif tedavi ile düzelebilir. Tip 2 DM de antihipertansif tedavi ile GFR ve Mikroalbuminin ilerlemesi önlenir.
4. Belirgin Diyabetik Nefropati ( Proteinürik Dönem)	
Süre	15-25 yılda gelişir.
Histopatoloji	Diffüz intrakapiller glomeruloskleroz, mezangial genişleme.
GFR	Azalmıştır (yaklaşık 10 ml/dk /yıl azalır).
Proteinüri	İlerleyici proteinüri görülür (>500 mg/gün).
Kan basıncı	Artmıştır (yaklaşık 5mmHg/yıl artar).
Tedavi	Hiperglisemi ve antihipertansif tedavi ile GFR daha düşük oranda azalır.
5. Son Dönem Böbrek Yetersizliği	
Süre	25-30 yılda gelişir.
Histopatoloji	Belirgin glomeruloskleroz vardır.
GFR	10 ml/dk'dan azdır.
Proteinüri	Glomeruloskleroz gelişince proteinüri azalabilir.
Kan basıncı	Çok yüksektir.
Tedavi	Tüm tedaviye karşın geri dönüşü yoktur.

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

#### 2.2.4.Mikroalbuminüri Tanımı

Glomerüller tarafından filtre edilen az miktardaki albuminin %97'ye yakın bir bölümü böbrekteki proksimal tübülüslerde seçici olmayan bir biçimde geri emilir. Bu geri emilm işlemi neredeyse maksimum kapasitede gerçekleştiği için, filtre edilen protein miktarındaki hafif bir artış idrarla atılan protein miktarında artışa neden olur. Geri emilim işlemi filtre edilen protin miktarı ile orantılıdır; bu nedenle de filtre edilen protein miktarına bağlı olarak idrarla atılan albumin miktarı değişir. Mikroalbuminüri ilerledikçe atılan albumin oranı da artar. Dolayısıyla, klinik

proteinüri bulunan hastalarda albuminin oranı idrardaki toplam proteinin yaklaşık %50'sidir (120). İdrarla 24 saatte atılan albumin miktarının 30 mg kadar (<20 mikrogram/dakika) olması normal kabul edilir ve bu, idrardaki toplam protein miktarının %10'a varan bir bölümünü oluşturabilir. Diyabetik olmayan sağlıklı kişilerde albumin atılım hızı 1.5-20 microgram/dakika arasında değişir ve geometrik ortalama 6.5 mikrogram/dakikadır.

1985'ten beri mikroalbuminüri, 24 saatte idrarla atılan 30-300 mg (20-200 mikrogram/dakika) arasındaki düşük, ancak anormal albumin düzeyleri olarak tanımlanmaktadır. Klinik proteinüri ise albumin atılım hızının değerinin 200 µg/dk ya da 300 mg/24 saat sınırının üzerinde olmasıdır.

Çeşitli çalışmalarda, ilerleme riskinin arttığı bir göstergesi olarak biraz farklı albumin atılım hızı sınır değerleri bildirilmiştir; bu farklar bir ölçüde idrar toplama zamanı ve koşullarına bağlı olabilir. Bununla birlikte, gerek renal, gerekse kardiyovasküler hastalıkta ilerleme ile albumin atılım hızı arasındaki ilişkinin kesintisiz bir süreç olduğu gözden kaçırılmamalıdır (121) (Tablo 2.3).

**Tablo 2.3.** Üriner albumin atılma kategorilerinin tanımları.

Kategori	Nokta idrar* (mg/mmol)	24 saatlik idrar (mg/gün)	Belirli saatler arasında (µg/dk)
<b>Normal</b>			
Erkek	<2.5	<30	<20
Kadın	<3.5	<30	<20
<b>Mikroalbuminüri</b>			
Erkek	2.5-30	30-299	20-199
Kadın	3.5-30	30-299	20-199
<b>Makroalbuminüri</b>			
Erkek ve kadın	≥30.0	≥300	≥200

\*Albumin/kreatinin oranı (mg/mmol)

Albumin atılım hızı tablo 2.4'te belirtilen bir dizi fizyopatolojik faktörden ve

başka faktörlerden etkilenebilir. Ayrıca gündüz albumin atılım hızı değeri gece değerinden yaklaşık %25 daha yüksekken, bir günden diğerine %40-50 bir biyolojik değişkenlik görülür (122,123).

Dolayısıyla, herhangi bir mikroalbuminüri tanımında olası bütün karışıklık etmenleri göz önünde bulundurulmalı ve idrar toplama koşulları standartlaştırılmalıdır. Gece boyunca belirli saatler arasında idrar toplanması durumunda teorik olarak bu faktörlerin bir bölümünün etkisi en aza indirilebilir ve bu yaklaşım geleneksel yirmi dört saatlik idrar toplama yönteminden daha basit ve daha kolay olabilir. Genellikle mikroalbuminüri tanısı koyabilmek için, üç ile altı ayı aşmayan bir zaman dilimi içinde en az üç örnekten ikisinde albumin atılım hızı değerinin mikroalbuminüri atılım aralığı içinde olması gerektiği konusunda görüş birliği bulunmaktadır.

**Tablo 2.4** Üriner albumin hızını etkileyen faktörler

Etkileyen parametreler	Etkileri
Ayakta durma	Artar
Egzersiz	Artar
Diürez artışı	Artar(geçici)
Protein öğünü	Artar
Günün saati	Gündüz artar
Vücut kütle indeksi	Kesin değil artabilir
Yaş	Kesin değil artabilir
Cinsiyet	Kesin değil, erkekte artabilir
İlaç(ACE-İ,NSAİİ)	Azaltır
Konjestif Kalp Yetmezliği	Artar
Ateş	Artar
İdrar yolu enfeksiyonu	Artabilir
Akut Metabolik Kontrol Yetersizliği	Artar

ACE-İ: Anjiotensin Converting Enzim İnhibitörü

NSAİİ: Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaç

## 2.3.Ürik Asit

### 2.3.1.Biyokimya ve Fizyoloji

Ürik asit, nükleer materyalin katabolizması sonucu açığa çıkan adenozin ve guanozin bazlı pürinlerin metabolizmasının son ürünüdür. Vücuttaki ürik asit endojen (özellikle kas hücrelerinin nükleik asitlerinin dönüşümü ile oluşan) ve eksojen (gıdalar) kaynaklı olabilir (124).

Pürin metabolizması DNA ve RNA sentezi açısından önem taşır. Nükleik asitler ve serbest pürin nükleotidlerinden ürik aside kadar giden katabolik aşamalarında, hipoksantin ve ksantin oluşur. Ksantinde ksantin oksidaz enzimi aracılığıyla kataliz edilerek ürik asit meydana gelir (125).

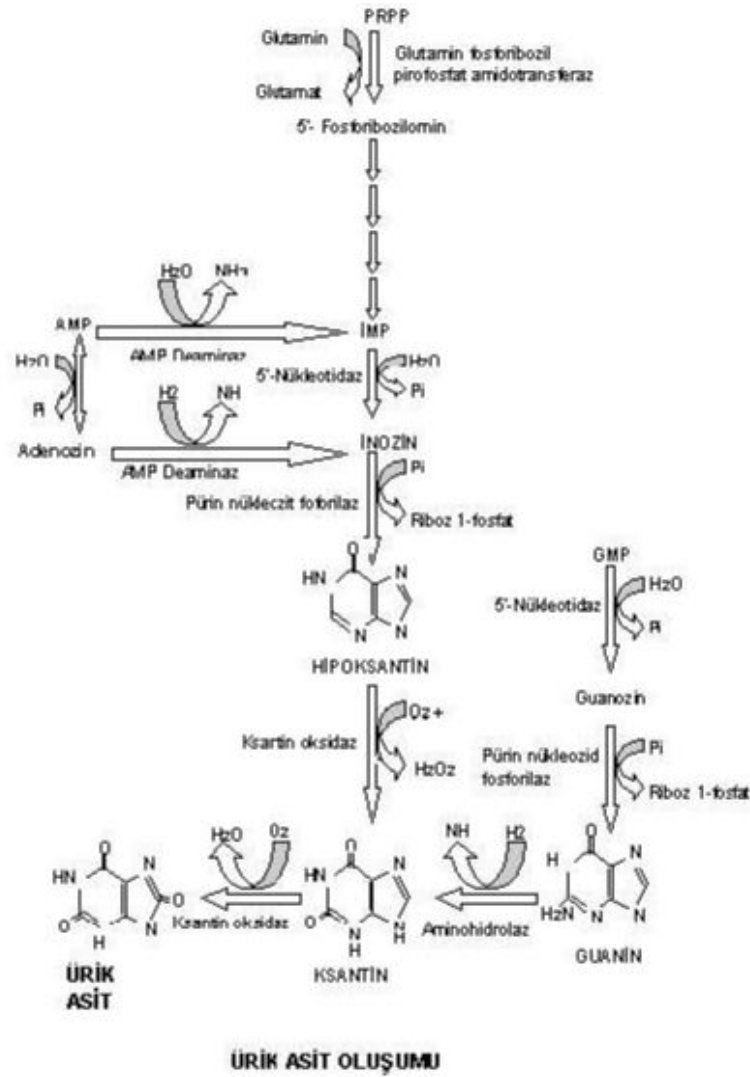
Memelilerde adenin, guanin, ksantin veya hipoksantin yapısındaki azotun çoğu, idrarda ürik asit veya allantoin olarak ortaya çıkmaktadır. Yıkılıma uğramayan pürin halkasından adenin deaminaz ve guanin deaminaz gibi spesifik deaminazlar ile sadece küçük miktarlarda üre veya amonyak oluşmaktadır (126).

Pürin nükleotidler 5'-nükleotidaz aktivitesiyle fosfat grubunun kaybedilmesini sağlayan bir yolla yıkılır (Şekil 2.3). Adenilat adenzini oluşturur, bu adenzin deaminazla inozine deamine edilir ve inozin hipoksantine (kendi pürin bazı) ve D-riboza hidrolizlenir. Hipoksantin aşamalı olarak ksantine ve daha sonra ksantin oksidazla ürik aside oksitlenir (127).

GMP katabolizması da son ürün olarak ürik asit oluşturur. GMP önce guanozine hidrolizlenir, sonra serbest guanine bölünür. Guanin ksantin oluşturmak üzere amino grubunu hidrolitik olarak kaybeder. Ksantinde daha sonra ksantin oksidazla ürik aside dönüştürülür (127).

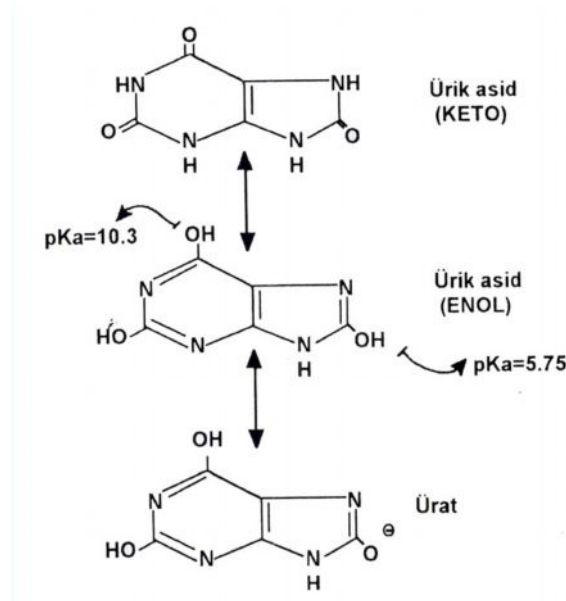
Pürin nükleotidleri; nükleotidi oluşturan bileşenlerin sırayla ayrılması sonucu yıkılır. İnsan organizması ürikaz enzimi içermediğinden bu yıkımın son ürünü ürik asittir. Primatlar dışındaki memelilerde ürik asit; allantoin, üre ve hatta amonyağa kadar parçalanabilir (128).





**Şekil 2.3.** Ürik asitin pürinlerden oluşum mekanizması

İlk kez 1776 yılında idrarda ve mesane taşlarında Scheele ve Bergman tarafından saptanmış olan ürik asit, keto-enol tautomeri göstermektedir (Şekil 2.4). Suda son derece güç çözünen ürik asit, konsantre sülfirik aside çözünmekte fakat su eklenmesi ile tekrar çökelmektedir. Zayıf asidik özellik gösteren ürik asidin bu özelliği imidazol halkasına bağlı hidroksil grubundan gelmektedir. Ortam pH değeri 5.75 ve üzerinde olduğunda ürik asit ürat anyonu, altında ise asit şeklinde bulunmaktadır. İki yapı, pH=5.75 değerindeki bir ortamda eşit miktardadır. Ürat anyonun çözünürlüğü ürik asitten daha yüksektir (126).



**Şekil 2.4.** Ürik asit yapısında görülen keto-enol tautomeri

Besinsel nükleik asit katabolizmasından elde edilen pürinler direkt olarak ürik asite dönüşürler. Ancak, sonunda idrarda ürik asit olarak atılan pürinlerin ana kütlesi, endojen nükleik asit yıkımından kaynaklanır. Ürik asit günlük sentez hızı yaklaşık 400 mg olup, diyetel kaynaklardan da 300 mg'lık bir katkı olmaktadır. Proteinden yoksun diyetlerle beslenen erkeklerde değişik tokuşa uğrayabilen total vücut ürat havuzu 1200 mg; kadınlarda ise 600 mg olarak belirlenmiştir. Aksine gut artriti olan ve dokularında ürat depolanan hastaların ürat havuzları 18000-30000 mg kadar büyük olabilir (126,129).

İnsanlar tarafından ekskrete olan ürik asitin %75'i idrar ile atılıma uğrar (1). Kalanın büyük bir yüzdesi bakteriyel enzimler tarafından allantoin ve diğer bileşiklere yıkıldığı gastrointestinal kanala sekrete olur (130). Böbrek yetmezliği olanlarda gastrointestinal atılım daha belirgindir (2).

Ürik asidin renal atılımı kompleks olup dört ardışık basamağı kapsar:

- Glomerüler filtrasyon
- Proksimal tüplerde %98-100 geri emilim
- Proksimal tüplerin distalinden sekresyon
- Distal tüplerde daha ileri reabsorpsiyon

Ürik asidin net üriner eksresyonu filtre olan miktarın %6-12'si kadardır (125,130).

İtrah edilen üratın tamamı tübüler sekresyon yoluyla atılır (131).

### 2.3.2.Klinik Anlamlılık

Ürik asit ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki en az bir yüzyıldır biliniyor. 1951’de yapılan bir çalışmada kalp hastalığı olanların hiperürisemiye eğiliminin olduğu gösterilmiştir (132). Farklı coğrafik ve etnik toplumlarda hiperürisemisi olan gruplarda hipertansiyon, kalp yetmezliği ve böbrek fonksiyon bozukluğu tespit edilmiştir (133-135).

Hipertansiyonun hiperürsemiyle güçlü bir ilişkisi vardır. Serum ürik asit (SÜA) seviyeleri hipertansiyonda artar. Tedavi edilmeyen hastalarda %25, diüretik alanlarda %50, maling hipertansiyon olanların %75’inde fazlasında SÜA seviyeleri artmıştır.

Hipertansiyon ve hiperürsemiyle ilgili mekanizmalar;

- 1- Ürat reabsorbsiyonunu stümüle eden azalmış renal kan akımı (azalmış glomerül filtrasyon hızı).
- 2- Lokal doku iskemisiyle sonuçlanan mikrovasküler hastalık.
- 3- İskemiyle ilişkili olarak proksimal tübülüste ürat sekresyonuna engel olan laktat oluşum, RNA-DNA yıkımında artış ve artmış pürin metabolizması ile ürik asitin artması.
- 4- İskemi ile ksantin oksidaz (XO) oluşumuna ve dolayısıyla reaktif oksijen radikalleri (ROS) artışına neden olması.

İskemi ve XO arasındaki bu bağlantılar hiperüriseminin preeklampsi ve konjestif kalp yetmezliği (KKY) ile bağlantısını anlamamızda yardımcı olur (136).

Kardiyovasküler ve hipertansiyon hastalarının genelinde endotel disfonksiyonu, lokal oksidan oluşumu sirkülasyondaki sitokinlerin artması ve proinflamatuvar bir patoloji olduğundan vasküler doku içinde oksidatif-redox streste bir artış vardır. Oksidatif-redox stres endotel nitrik oksiti (eNO) baskılar, endotel bağımlı vazodilatasyonu önler. Endotel nitrik oksit sentetaz (eNOS) enzimini artırarak süperoksit ROS oluşumuna neden olur. Bu mekanizma tip 2 DM ve KKY de bulunmaktadır (137,138)

Allopirinol ve oxupürinol (XO inhibitörü) hem KKY de (139-141) hem de tip 2 DM’de (154) bozulan eNO oluşumunu önlemektedir.

Glukotoksisite arteryel damar duvarı ve kapiller endoteliumu üzerinde redox stresin oluşmasına neden olur. Hiperglisemi hem oksidatif stresi hem de redüktif stresi indükler (138,142,143). Bu redox stres doğal oluşan antioksidanları (süper

oksit dizmutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz) tüketir. Bu lokal antioksidanlar tüketildiğinde ürik asitin etkisi paradoksal olarak antioksidan-prooksidan değişimine uğrar (144,145).

SÜA seviyelerindeki anormal artışlar (erkeklerde 6.5 veya 7.0 mg/dl ve kadında 6.0 mg/dl üzerindeki) arteriyel damar duvarında ve kapillerlerde multipl zararlı uyarılara neden olur. Bunu oksidatif redox stresi artırarak endotel disfonksiyonuna ve arteriyel kapiller damar duvarında remodellinge yol açarak yapar (138,146,147). Redox stres nükleer transkripsiyon faktörünü (NF- kappaB) aktive ederek damar duvarında inflamasyonu başlatır (148).

Endotel, birçok biyolojik aktif molekülün sentez ve sekresyonundan sorumlu, düzenli, uyumlu bir yapıdır. Endotel; vasküler tonustan, inflamasyondan, lipid metabolizmasında, anjiogenezis ve arteriogenezisten, arteriyel damar duvarındaki kapiller subendotelyal matrix remodellinginden, koagulasyon ve fibrinolizisin modulasyonundan sorumludur. Endotelyal nitrik oksit sentaz enzimi ve onun ürünü olan endotel nitrik oksit endotelin bu biyolojik aktivitelerini düzenler. Bu enzim sistemi endotel hücresi ve intimal interstisyumun normal fonksiyonunun en önemlisidir. Bu enzim sistemi ayrıldığında endotel; protektif ve antioksidan olan endotel nitrik oksit yerine süperoksit ve ROS oluşumuna neden olur (138,148,149) .

SÜA artışı arteriyel damar duvarı ve kapiler interstisyumunda inflamasyon ve remodelling oluşturabilen bir marker olarak high sensitive C-reaktive protein kadar benzer prediktif etkilere sahiptir (150). Ürik asitin NF-kappaB faktör ve monosit kemotrankt protein (MCP-1) indüklediği biliniyor (151). Olexa ve arkadaşları tarafından SÜA seviyelerinin KKY de tümör nekrotizan faktör alfa (TNF-alfa) konsantrasyonu ile anlamlı olarak korele olduğu ve inflamatuvar reaksiyonu aktive ettiğini gösterdi (152) . Ürik asit, interlökin 1 beta, interlökin 6 ve TNF-alfa oluşumu için insan mononükleer hücrelerini uyarır.

Azalmış glomerüler filtrasyon ve tübüler ekskresyon veya artmış reabsorbsiyon gibi herhangi bir nedenle SÜA seviyesi artabilir. SÜA seviyelerinin artışı ile normal renal fonksiyonlu hastalarda renal yetmezliğin gelişimi önceden tahmin edilebilir (137). Tip 2 diyabette hiperüriseminin metabolik sendrom ve erken başlangıçlı veya aşikar nefropati ile ilişkili olduğu belirlendi. Oysa hipourisemi hiperfiltrasyon ile ilişkili ve geç başlangıçlı veya aşikar nefropatiye gidişi azaltmasıyla ilişkilidir (4). Tip 2 diyabette SÜA düzeylerindeki artış aşikar

nefropatiye gidişin önceden tespiti ve tedavisi için yol göstericidir. Yükselmiş SÜA tübülo interstisyum ve glomerullerde endotel disfonksiyonuna ve artmış oksidatif stresle böbreklerin remodeling fibrozisine neden olur. Bu potolojiden ürik asitin proinflamatuvar ve proaterosklerotik özelliği sorumludur. Bu özelliğiyle afferent arteryolu ve vasküler yapıyı direkt etkiler. Yani glomerül, ürik asitin oksidatif redox stresi artırarak endotel disfonksiyonundan ve remodeling oluşturmaktan direkt olarak etkilenir. Artmış iskemi ksantin oksidazı aktive eder ve böbreklerde remodeling ile sonuçlanan oksidatif stres ve ROS'u artırır.

Hsu ve arkadaşları (153) tarafından yapılan yeni bir çalışmada düşük serum albumini altta yatan diyabetik nefropati ve düşük-yüksek SÜA seviyelerinin yüksek mortaliteye neden olduğu gösterilmiştir. SÜA düzeyleri ile Kardiyovasküler sistem (KVS) olayları arasındaki ilişki de aynı şekilde saptanmıştır (137).

Ürik asitin vasküler hastalık ve hipertansiyondaki rolü antioksidanları prooksidanlara çevirme mekanizması ilelerdir. Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol) ile tedavide ürik asit düzeylerinin 3-4 mg/dl aralığında olması önerilir (137).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Çalışmanın şekli:

Çalışmamız için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 06.12.2005 tarih ve 12/1 numaralı karar ile izin alınmıştır. Yapılan bu çalışma vaka kontrollü kesitsel bir çalışmadır.

#### 3.2 Olgu seçimi:

Bu çalışma Eylül-2005 ile Aralık-2006 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nde yapıldı. Olgular İç Hastalığı Polikliniği'ne başvuran Tip 2 hastalarından seçildi. Çalışmaya alınan olgulara çalışma öncesi bilgi verildi ve katılımları için onay alındı. Toplam 88 (Erkek:40, Kadın:48) hastanın 32'si (Erkek:15, Kadın:17) normoalbuminürlü, 30'u mikroalbuminürlü (Erkek:13, Kadın:17) ve 26'sı makroalbuminürlü (Erkek:12, Kadın:14) idi.

Kontrol grubu olarak, aynı bölgede yaşayan, coğrafi ve kültürel olarak benzer alışkanlığı olan ve hastalar ile yaşları benzer 27 sağlıklı birey (Erkek:14, Kadın:13) çalışmaya dahil edildi.

Hasta seçiminde şu özellikler dikkat edildi.

- 1- Diyabetik ketoasidoz öyküleri olmamaları.
- 2- Tanı sırasında oral antidiyabetik ve/veya insülin kullanmamaları.
- 3- Ürik asit düşürücü ilaç almamaları.
- 4- Diüretik kullanmamaları.
- 5- Alkol kullanmamaları.
- 6- Akut bir hastalık olamaması.
- 7- Malignite olmaması.
- 8- Ateş olmaması.
- 9- Üriner enfeksiyon olmaması.
- 10- Pürinden zengin diyetle beslenmemesi.

Çalışmaya alınan olguların anamnezleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Fizik muayenede boy ve kiloları ölçülerek vücut kitle indeksleri (VKİ), ağırlığın boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile ( $\text{kg/m}^2$ ) hesaplandı.

Hipertansiyon tespiti için anamnezde hipertansiyon ve antihipertansif ilaç kullanımı sorgulandı. Kan basıncı Amerikan Hipertansiyon Cemiyeti'nin önerisine göre en az 20 dakika dinlendikten sonra oturur pozisyonda, sağ koldan mercury

sifingomanometre ile ölçülmüştür. Sistolik kan basıncı 130 mmHg'ye eşit yada büyük, diyastolik kan basınçları 85 mmHg'ye eşit yada büyük hastalar ile antihipertansif ilaç kullanmakta olan hastalar hipertansif olarak kabul edildiler.

Çalışmaya alınan olgular fizik muayeneden sonra en az bir gün öncesinden ağır fiziksel bir aktiviteden ve stresten sakınmaları için uyarıldı ve en az 12 saatlik açlıktan sonra idrar ve kan örnekleri toplandı.

Proteüiniri için hastalara 12 saatlik açlığı takiben sabah ilk idrarı dışarı atıldıktan sonra 24 saatlik idrar toplatıldı.

Olgular albumin atılımına göre üç gruba ayrıldı:

- 1- Normoalbuminüri: <30 mg/gün
- 2- Mikroalbuminüri: 30-300 mg/gün
- 3- Makroalbuminüri: >300 mg/gün

Olguların 12 saatlik açlığı takiben saat 09 00 da venöz kan örnekleri alındı. Açlık kan şekeri (AKŞ), trigliserit (TG), total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, Ürik asit (ÜA), kreatinin (Kr), otomatik biyokimya analizörleri ile ölçüldü. Kreatinin klirensi Cockcroft-Groult formülü:  $[(140 - \text{yaş}) \times \text{kg} / 72 \times \text{kan kreatinin}]$  formülü ile hesaplanmıştır. Bu formül kadınlar için 0,85 ile çarpılarak düzeltilmiştir.

### **3.3. Açlık Kan Şekeri Ölçümü:**

Açlık kan şekeri, Syncihron LX20 otoanalizatöründe, Syneron System Plazma Glukoz kiti kullanılarak Glukoz Oksidaz/O<sub>2</sub> Deplation yöntemiyle çalışıldı.

### **3.4 Lipit parametreleri**

Trigliserid, Syncihron LX20 otoanalizatöründe, Syneron System Triglicerid kiti kullanılarak enzimatic / GPO-Trinder yöntemiyle çalışıldı.

Total kolesterol Syncihron LX20 otoanalizatöründe Syneron System Kolesterol kiti kullanılarak enzimatik yöntemle çalışıldı.

HDL kolesterol Syncihron LX20 otoanalizatöründe Syneron System HDL Kolesterol kiti kullanılarak homegenous calorimetrik yöntemiyle çalışıldı.

LDL kolesterol Friedwold formülü ile  $[\text{LDL} = \text{total kolesterol} - (\text{HDL} + \text{Tg}/5)]$  hesaplandı.

### **3.5 Ürik Asit:**

Ürik asit Syncihron LX20 otoanalizatöründe, Syneron System Uric Acid kiti kullanılarak enzimatik trinder yöntemiyle çalışıldı.

**3.6 Mikroalbuminüri:**

Mikroalbumin Syncihron LX20 otoanalizöründe, Syneron System Microalbuminuria kiti kullanılarak imminoturbidimetric yöntemle çalışıldı.

**3.7 Kreatinin:**

Kreatinin Syncihron LX20 otoanalizatöründe, Syneron System Creatinine kiti kullanılarak kalorimetrik yöntemle çalışıldı.

**3.8 İstatistik:**

Çalışmanın verileri SPSS (ver:13.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde Varyans Analizi, Tukey testi, Khi-kare testi ve korelasyon analizi kullanılmıştır. Veriler tablolarda ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde belirtilip yanılma düzeyi olarak 0.05 alınmıştır.



#### 4.BULGULAR

Çalışmaya toplam 115 birey alınmıştır. Bunların 88'i tip 2 DM olup yaş ortalaması  $56.22 \pm 7.34$  yıl (36-72 yıl), 27'si kontrol grubu olup yaş ortalaması  $54.48 \pm 6.82$  yıl (40-67 yıl) idi. Çalışmaya alınan 88 tip 2 DM'li bireyin 32'si normoalbuminürlü grup olup yaş ortalaması  $54.34 \pm 5.37$  yıl (48-67 yıl), 30'u mikroalbuminürlü grup olup yaş ortalaması  $56.00 \pm 9.49$  yıl (36-72 yıl), 26'sı makroalbuminürlü grup olup yaş ortalaması  $58.80 \pm 5.96$  yıl (44-69 yıl) idi.

Toplam tip 2 DM grubundaki bireylerin 40'ı erkek (%45.5), 48'i kadın (%54.5) idi. Normoalbuminürlü grubundaki bireylerin 15'i erkek (%46.9), 17'si kadın (%53.1); mikroalbuminürlü grubundaki bireylerin 13'ü erkek (%43.3), 17'si kadın (%56.7) makroalbuminürlü grubundaki bireylerin 12'si erkek (%46.2), 14'ü kadın (%53.8); kontrol grubundaki bireylerin 14'ü erkek (%51.9), 13 ü kadın (%48.1) idi. Tip 2 diyabet grubundaki bireylerin diyabet süreleri  $9.50 \pm 6.54$  yıl idi.

Çalışmaya alınan Tip 2 bireylerin temel özellikleri topluca aşağıda verilmiştir (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Çalışmaya alınan tip 2 DM'li bireylerin temel özellikleri

Hasta sayısı	88
Yaş (yıl)	$56.22 \pm 7.34$
VKİ ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$29.62 \pm 4.34$
DM süre (yıl)	$9.50 \pm 6.54$
Sistolik kan basıncı (mmHg)	$134.88 \pm 23.32$
Diastolik kan basıncı (mmHg)	$83.29 \pm 12.72$
Açlık kan şekeri (mg/dl)	$184.46 \pm 65.90$
LDL kolesterol (mg/dl)	$113.09 \pm 47.01$
HDL kolesterol (mg/dl)	$40.42 \pm 10.97$
Trigliserit (mg/dl)	$171.52 \pm 105.58$
Ürik asit (mg/dl)	$5.19 \pm 1.62$
Kreatinin klirensi (ml/dk)	$87.19 \pm 31.52$

Bu bireylerin tanımlayıcı özellikleri incelendiğinde yaş ve cinsiyet yönünden gruplar arasındaki farklılık önemsiz ( $p > 0.05$ ) bulunurken, vücut kitle indeksi (VKİ)

ve DM süresi yönünden gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ( $p<0.05$ ). VKİ yönünden gruplar karşılaştırıldığında her bir hasta ile kontrol grubu arasındaki farklılık önemli ( $p<0.05$ ) bulunurken, hasta grupları arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ( $p>0.05$ ). DM süresi yönünden bakıldığında normoalbuminüri ile makroalbuminüri, mikroalbuminüri ile makroalbuminüri arasında fark bulunurken ( $p<0.05$ ). Normoalbuminüri ile mikroalbuminüri arasında fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2:** Çalışmaya aldığımız gruplardaki bireylerin yaş, VKİ, DM süre ve cinsiyet yönünden dağılımının incelenmesi.

Grup	Yaş (yıl)	VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	DM Süresi (yıl)	Cinsiyet		Toplam n (%)
				Erkek	Kadın	
				n (%)	n (%)	
1	54.34±5,37	28.12±5.03	6.87±5.62	15 (46.9)	17 (53.1)	32 (100)
2	56.00±9.49	29.01±3.64	9.41±6.13	13 (43.3)	17 (56.7)	30 (100)
3	58,80±5.96	30.94±4.03	12.82±6.7	12 (46.2)	14 (53.8)	26 (100)
4	54.48±6.82	24.41±2.9	-	14 (51.9)	13 (41.1)	27 (100)
Sonuç	F=2.31 P=0.080 p>0.05	F=13.71 P=0.000 p<0.05	F=4.42 P=0.006 p<0.05	X <sup>2</sup> =0.42 P=0.935 p>0.05		

1:Normoalbuminüri 2:Mikroalbuminüri 3:Makroalbuminüri 4:Kontrol

Erkek ve kadın arasındaki SÜA değerleri karşılaştırıldığında cinsiyetler arasındaki farklılık önemli bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3:** Erkek ve kadınlar arasındaki serum ürik asit değerlerinin karşılaştırılması.

	Erkek	Kadın	Sonuç
Ürik Asit (mg/dl)	5.51±1.51	4.88±1.31	T=2.00 p=0.048

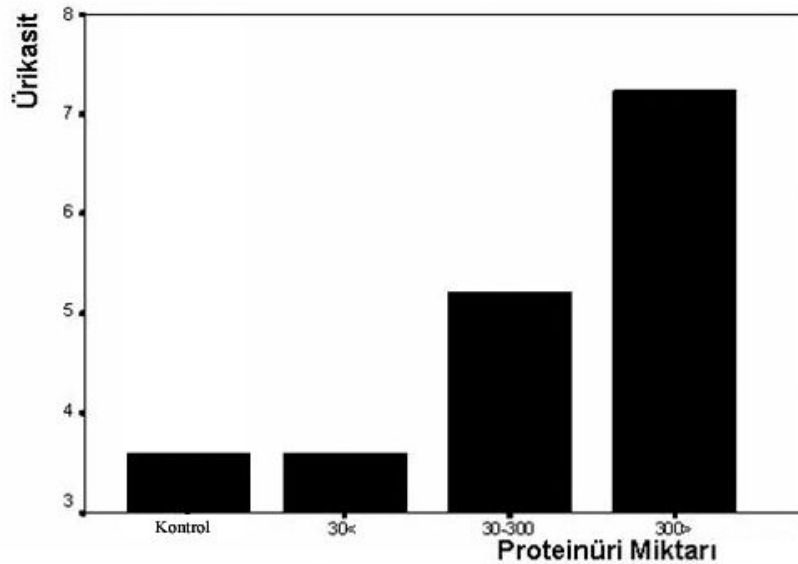
Gruplara ait ürik asit değerleri karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Gruplara ait ürik asit değerleri ikişerli karşılaştırıldığında normoalbuminüri grupla mikroalbuminüri grup, normoalbuminüri grupla makroalbuminüri grup, mikroalbuminüri ile makroalbuminüri grup, mikroalbuminüri ile kontrol grubu ve makroalbuminüri grupla kontrol grubu arasında fark bulunurken ( $p<0.05$ ), normoalbuminüri grupla kontrol grubu arasında

fark bulunamamıştır (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4:** Gruplara ait ÜA, AKŞ, LDL, HDL, TG, GFR değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 1 x ± s	Grup 2 x ± s	Grup 3 x ± s	Grup 4 x ± s	SONUÇ
ÜA(mg/dl)	3.59±0.58	5.18±0.53	7.18±0.98	3.95±0.84	f=129.7p=0.000*
AKŞ(mg/dl)	190.2±5 4.91	163.43±57.74	201.65±81.40	88.62 ±10.53	f=21.84 p=0.00*
LDL(mg/dl)	109.9 ±47.58	120.32±36.04	108.68±57.28	117.6 ±29.55	f=0.49 p=0.689
HDL(mg/dl)	41.03±8.57	39.31±11.15	40.96±13.46	42.77 ±11.63	f=0.45 p=0.715
TG(mg/dl)	134.78±70.22	207.86±131.0	174.80±97.10	100.5±37.59	f=7.49 p=0.000 *
GFR(ml/dk)	108.86±25.60	80.41±24.94	68.96±30.79	108.17±19.94	f=34.78p=0.000*

\* p<0.05 önemli. 1: normoalbuminüri 2: mikroalbuminüri 3: makroalbuminüri 4: kontrol



**Şekil 4.1:** Üriner albumin atılım oranı ile hasta gruplarının ürik asit değerleri

Çalışmaya aldığımız tip 2 DM grubunda ürik asit ile TG ve proteüri arasında aynı yönlü korelasyonlar bulunmuştur. Bulunan bu korelasyonlar önemlidir

( $p<0.05$ ). Buna göre ürik asit yükseldiğinde TG ve proteinüri değerleride artmaktadır. Ürik asit ile kreatinin klirensi arasında ise negatif yönlü korelasyon bulunmuştur. Bu korelasyon önemlidir ( $p<0.05$ ). Buna göre ürik asit değerleri arttıkça kreatinin klirensi düşmektedir (Tablo 4.5).

Ürik asit ile vücut kitle indeksi arasında aynı yönlü bir korelasyon bulunmuştur. Bu korelasyon önemlidir ( $p<0.05$ ) buna göre vücut kitle indeksi arttığında ürik asit değerleride artmaktadır (Tablo 4.5).

Yaş ile ürik asit arasında aynı yönlü korelasyon bulunmuştur. Bu korelasyon önemlidir ( $p<0.05$ ). Bu korelasyona göre yaş arttıkça ürik asit miktarı da artmaktadır (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** Çalışmaya alınan tip2 DM’li bireylerin SÜA ile AKŞ, LDL, HDL, TG,

	AKŞ	LDL	HDL	TG	Proteinüri	GFR	VKİ	Yaş
ÜA	$r=0.12$ $p=0.222$	$R=0.02$ $p=0.797$	$r=0.08$ $p=0.426$	$r=0.22$ $p=0.017^*$	$r=0.57$ $p=0.000^*$	$r=0.48$ $p=0.000^*$	$r=0.35$ $p=0.000^*$	$r=0.26$ $p=0.00$

VKİ, GFR, proteinüri ve yaş ile ilişkisinin karşılaştırılması.

\* $p<0.05$  önemlidir.

Sistolik kan basıncıyla ürik asit arasında aynı yönlü korelasyon bulunmuştur. Bu korelasyon önemlidir ( $r=0.26$ ,  $p<0.05$ ). Buna göre sistolik kan basıncı arttığında ürik asit düzeyleri de artmaktadır. Diastolik kan basıncı ile ürik asit arasında  $r = 0.11$ ’lik aynı yönlü bir korelasyon bulunmasına rağmen bu korelasyon önemsizdir ( $p>0.05$ ).

Cinsiyetler arasında yapılan karşılaştırmada erkek ve kadında kreatinin klirensi, VKİ ve proteüri arasındaki korelasyon önemli bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Erkek bireylerde SÜA ile kreatinin klirensi arasında ( $r=-0.53$ ) negatif yönlü korelasyon vardır. Buna göre SÜA arttığında kreatinin klirensi değeri düşmektedir. Bu grupta ürik asit ile VKİ arasında ( $r=0.443$ ) korelasyon bulunmuştur. Bu korelasyona göre VKİ arttığında SÜA değerleride artmaktadır. Yine bu grupta SÜA ile proteinüri arasında ( $r=0.58$ ) korelasyon bulunmuştur. Bu korelasyona göre SÜA değeri arttıkça proteinüri değeri de artmaktadır.

Kadın bireylerde SÜA ile kreatinin klirensi arasında ( $r=-0.46$ ) negatif yönlü

bir korelasyon bulunmuştur. Bu korelasyona göre kreatinin klirensi düştükçe SÜA değeri artmaktadır. Bu grupta SÜA ile VKİ arasında ( $r=0.38$ ) korelasyon saptanmıştır. Bu korelasyona göre VKİ arttıkça SÜA değerleri artmaktadır. Yine bu grupta SÜA değerleri ile proteinüri arasında ( $r=0.62$ ) korelasyon bulunmuştur. Buna göre SÜA değerleri arttıkça proteinüri artmaktadır ( Tablo 4.6)

**Tablo 4.6.** Cinsiyetler arasında SÜA değerleri ile LDL, HDL, TG, GFR, VKİ ve proteinürinin karşılaştırılması

	Ürik Asit Erkek		Ürik Asit Kadın	
	r	p	r	p
LDL	$r=0.019$	$p=0.234$	$r=-0.13$	$p=0.555$
HDL	$r=-0.30$	$p=0.55$	$r=0.15$	$p=0.285$
TG	$r=0.26$	$p=0.095$	$r=-0.02$	$p=0.876$
GFR	$r=-0.50$	$p=0.000^*$	$r=-0.46$	$p=0.001^*$
VKİ	$r=0.443$	$p=0.005^*$	$r=0.058$	$p=0.008^*$
Proteinüri	$r=0.58$	$p=0.000^*$	$r=0.62$	$p=0.000^*$

\*  $p<0.05$  ( önemli )

Hipertansiyonu olan ve olmayan bireylerin ürik asit değerleri karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.7). Buna göre hipertansiyonu olan tip 2 DM'li bireylerin SÜA değerleri, hipertansiyonu olmayan tip 2 DM'li bireylerden anlamlı olarak daha yüksekti.

**Tablo 4.7.** Hipertansiyon olan ve olmayan bireylerin ürik asit değerlerinin karşılaştırılması

	Hipertansiyon var	Hipertansiyon yok	Sonuç
Ürik Asit (mg/dl)	$5.55 \pm 1.68$	$4.70 \pm 1.42$	T=2.49 $p=0.015$ $p<0.05$

Hipertansiyon olmayan bireylerde SÜA ile GFR arasında ( $r=0.39$ ) negatif yönlü korelasyon vardır. Bu korelasyona göre hipertansiyonu olmayan bireylerde GFR düştüğünde SÜA değeri artmaktadır. Bu grupta SÜA değerleri ile proteinüri arasında ( $r=0.50$ ) korelasyon bulunmuştur. Buna göre hipertansiyon olmayan bireylerde SÜA değeri arttığında proteinüri değeri artmaktadır (Tablo 4.8).

Hipertansiyon olan bireylerde SÜA değerleri ile GFR arasında ( $r= -0.50$ ) negatif yönlü bir korelasyon bulunmuştur. Bu korelasyona göre hipertansiyonu olan bireylerde GFR düştüğünde SÜA değeri de artmaktadır. Bu grupta SÜA değerleri ile proteinüri arasında ( $r=0.57$ ) korelasyon bulunmuştur. Bu korelasyona göre hipertansiyonu olan bireylerde SÜA değerleri arttıkça proteinüri de artmaktadır (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Hipertansiyon olan ve olmayan bireylerin SÜA değeriyle AKŞ, LDL, HDL, TG, GFR, VKİ ve proteinüri arasındaki ilişki.

	AKŞ	LDL	HDL	TG	GFR	VKİ	Proteinüri
HT(+) /ÜA	$r=0.04$ $p=0.773$	$r= 0.08$ $p=0.586$	$r=0.03$ $p=0.862$	$r=0.13$ $p=0.364$	$r=-0.50$ $p=0.000^*$	$r=0.34$ $p=0.019^*$	$r=0.57$ $p=0.000^*$
HT(-) / ÜA	$r=0.07$ $p=0.663$	$r=0.10$ $p=0.511$	$r=0.08$ $p=0.580$	$r=0.22$ $p=0.161$	$r=-0.39$ $p=0.010^*$	$r=0.14$ $p=0.347$	$r=0.51$ $p=0.001^*$

\*  $p<0.05$  (önemli) HT(+): Hipertansiyonu olan bireyler, HT(-): Hipertansiyonu olmayan bireyler

## 5.TARTIŞMA

Ürik asit pürin metabolizmasının en son ürünlerinden biridir. Normal SÜA düzeyleri erkeklerde 6.5-7.0 mg/dl ve kadınlarda 6.0-6.5 mg/dl'dir. Ürik asit öncelikle böbrek yoluyla atılır. Ürik asitin hepsi glomerüllerde filtre olur ve proksimal tübülüste tekrar reabsorpsiyona uğrar. Filtre olan ürik asitin %50'si tekrar proksimal tübüle sekrete olur. Bunun da %40'ı tekrar reabsorbe olarak sonunda geriye kalan %10 ürik asit idrarla atılmış olur. SÜA'nın artışının nedeni, üretim artışından daha çok idrarla atılımının azalmasıdır. Menapoz döneminde de ürik asitin artışı gözlenmiş ancak östrojen tedavisiyle gerilediği görülmüştür. Bunun nedeni de östrojenin ürik asit atılımını arttırmasından dolayıdır (155). İnsülin hem sodyum hem de ürik asitin rearbsorpsiyonunu arttırır (156). Renal kan akımı glomerüler filtrasyon veya tubüler fonksiyon ile ilgili herhangi bir değişiklik SÜA seviyesini arttırır. Yani bozulmuş renal fonksiyonların sonucu olarak ürik asit seviyesi artar (157).

Artmış ürik asit jukstaglomerüler hücrelerden renin ekspresyonunu indükler ve makula densada endotelial Nitrik Oksit Sentaz salınımını inhibe eder (158), endotel fonksiyonunu bozar (159), lokositlerde sitokin üretimini (160), düz kas hücrelerinden kemokin üretimini sitümüle eder (161). Sonuç olarak ürik asit ratlarda hiper tansiyon geliştirir ve glomerüler hipertrofi, intra glomerüler hipertansiyon, ılımlı tübülointerstisyel fibrozis, afferent arteriolopatiye neden olur. Böylece glomerilokleroz ve albuminüriyi içeren renal hasar gelişir (158,162,9-11). Hayvanlarda artmış ürik asit ile indüklenen bu histopatolojik değişiklikler aynı zamanda insanlardaki diyabetik nefropatinin yaygın görünen özellikleridir (163).

Ratlarda ürik asitin neden olduğu bu değişikliklerin çoğu allopürinol ile ürik asit seviyelerinin normal aralıklarda tutulmasıyla önlenmiştir (162,9-11). Fakat hipertansiyonun enalapril (158,9,11) veya losartan (9) ve diüretiklerle (9,11) tedavisinde bu değişikliklerin kısmi olarak önlenebildiği görülmüştür. Bu gözlemler ürik asitin renal patolojideki rolünün kan basıncından bağımsız olduğunu düşündürür. Tip 2 diyabetes mellitusta ürik asitin düşürülmesi yoluyla daha az bir üriner albumin atılım oranı sağlanmıştır. Butler ve arkadaşlarının (154) 2000 yılında yaptığı bir çalışmada ılımlı hipertansiyonu olan tip 2 DM hastalarında allopürinol ile

endotel disfonksiyonunun düzeldiği gösterilmiştir.

Tseng ve arkadaşlarının (6) 2005 yılında Tayvan'da yaptığı bir çalışmada tip DM hastalarındaki ürik asit ile üriner albumin atılım oranları arasında sıkı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları ratlarda ılımlı hiperüriseminin renal hasar ve albuminüriye neden olabileceğini desteklemektedir. Yine bu çalışmada hipertansiyonu olan ve antihipertansif tedavi alan 127 hastada bu sonuçları gözlemediler. Çünkü onlara göre DM'de en çok kullanılan Anjiotensin Konverting Enzim İnhibitörleri (ACE-İ) ve Anjiotensin Reseptör Blokörler (ARB), Renin Anjiotensin Sistemini (RAS) bloke ederek ürik asitin etkilerini önlemektedir. Bu ajanları kullanmayan yetmiş dört hipertansif hastada üriner albumin atılım oranı ile ürik asit arasındaki korelasyon anlamlı idi (6).

Bizim çalışmamızda tüm hastalar karşılaştırıldığında gruplara ait ürik asit değerleri arasında anlamlı bir fark bulundu ( $p<0.05$ ). Çalışmamızda normoalbuminürili grupla mikroalbuminürili grup, normoalbuminürili grupla makroalbuminürili grup, mikroalbuminürili grupla makroalbuminürili grup ve mikroalbuminürili grup ile makroalbuminürili grubun kontrol grubu ile arasında anlamlı korelasyon sağlanmıştır. Yani serum ürik asit değeri arttıkça idrar albumin atılım oranı da artmaktadır. Bu sonuçlar da Tseng ve arkadaşlarının (6) çalışmasının sonuçları ile benzerdi.

Anker (164), konjestif kalp yetmezliği (KKY) olan hastalarda yaptığı bir çalışmada SÜA'nın güçlü bir belirteç olduğunu, sadece yaşam süresini değil hastanede yatış süresini de etkilediğini öne sürmüştür. SÜA düzeyi artışının ejeksiyon fraksiyonu ve oksijen alımında azalmaya neden olduğunu bildirmiştir. SÜA seviyeleri 9.7 mg/dl'den fazla olanlarda oksijen kullanımında azalma, ejeksiyon fraksiyonunda düşme görülmüş ve üç yılda mortalite oranı %77 gibi büyük bir oran olarak bildirilmiştir (164).

SÜA seviyeleri hipertansif hastalarda hipertansif olmayanlara göre daha yüksektir. Hiperürisemili hastalarda hipertansiyon daha şiddetli seyredir. Messerli (165) ve Frohlich (166) tarafından yapılan çalışmalar ürik asitin renal kan akımını azalttığını ve nefroskleroz ile ilişkisinin bulunduğunu gösterdiler. Diüretiklerin hiperürisemi yapmaları nedeniyle gut ataklarını artırdıkları saptanmıştır (167). Hipertansiyon tedavisinde kullanılan diüretiklerin hiperürisemik etkileri doz ile



ilişkilidir. Bu nedenle diüretikler düşük dozda hiperürisemi yapmadığından daha etkin bir hipertansiyon tedavisi sağlamışlardır (165,166).

SÜA'ya ilgi son zamanlarda yeniden başlamıştır. Bir ARB'nin (losartan) ürik asitin tübüler reabsorpsiyonunu inhibe ettiğini ve ürikozürik etkisiyle SÜA seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (168). Framingham çalışmasında dört yıllık izlemde SÜA konsantrasyonu hipertansiyon insidansı ve longütüdünel kan basıncı progresyonunun bağımsız belirleyicisi olarak bulunmuştur (169).

Hipertansiyon hastalarında yapılan birkaç prospektif çalışma SÜA ve kardiyovasküler (KVS) hastalıklar arasında bir ilişki olduğunu gösterdi. Yapılan çalışmalar hipertansiyon hastalarında hem tedavi öncesi, hem de tedavi esnasında SÜA ve kardiyak mortalite ve morbidite arasında güçlü, bağımsız bir ilişki olduğunu gösterdi (170,171).

Multivariable analizlerde SÜA seviyelerinin 1 mg/dl düşüşü, hipertansiyon hastalarında KVS hastalıklarına gidişi % 10 oranında azaltır, sistolik kan basıncında 10 mmHg'lik düşüşe neden olur (170).

Renal hastalıklarda RAS aktivasyonu ile SÜA seviyeleri ve vasküler patolojiler artar. SÜA seviyelerinin artışı renal intertisyum üzerindeki etkisiyle kan basıncının artmasına neden olarak KVS ve serebral vasküler hasara yol açar. Ayrıca ürik asit inflamasyona neden olarak vaskülotoksik bir ajan gibi etki eder. Ürik asit endoteli etkileyerek NO tarafından oluşturulan endotel bağımlı vasküler relaksasyonun azalmasına neden olur (172). Diyabetik hastalarda ürik asit NO'yu azalttığından oksijen radikalleri uzaklaştırılmaz. Ayrıca ürik asit ksantin oksidaz (XO) aktivitesini arttırarak serbest radikallerin oluşumuna neden olur. Bu nedenle KVS hastalıkları ile bağlantısı vardır (173). Ürik asit ve XO seviyeleri sağlıklı damar dokularına göre aterosklerotik damarlarda daha yüksek bulunur. İnsanlarda bir kontrollü çalışma allopürinölün diyabet ve hipertansiyonlu hastalarda hem XO'yu inhibe ettiğini hem de endotel bağımlı vasküler relaksasyonu sağladığını göstermiştir (174). Bu veriler SÜA seviyelerinin artışının, aterosklerozun ilerlemesine neden olduğunu gösteren biyolojik bir belirteç olabileceğini işaret eder.

Bizim çalışmamızda da hipertansiyon olan ve olmayan bireylerin ürik asit değerleri karşılaştırıldığında hipertansiyon olan bireylerin SÜA seviyeleri, hipertansiyonu olmayan bireylerin SÜA seviyelerinden daha yüksek bulundu. Bu

sonuçlar da daha önceki çalışmaların sonuçları ile uyumlu idi (165,166).

Tseng ve arkadaşları (200) tarafından 2004 yılında yapılan bir çalışmada tip 2 DM'li hastalarda periferik arter hastalığı olanlarda, olmayanlara göre SÜA seviyeleri daha yüksekti. Yani tip 2 DM li hastalarda SÜA seviyeleri periferik arter hastalığı için önemli ve bağımsız bir risk faktörüydü.

Hiperüriseminin ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı tartışmalıdır. Ateroskleroz için bir risk faktörü olarak ürik asit üzerine yapılmış birçok çalışma, ürik asitin KVS ile ilişkisi üzerine odaklanmıştır. Framingham Heart Study (175) ve Mehorry Hopkins Study çalışmasına (176) göre ürik asit seviyesi KVS hastalığında bağımsız bir risk faktörü değildi. Bunun aksine First National Healt ve Nutrition Examination çalışması (177) artmış ürik asit seviyesiyle KVS mortalite ve morbidite arasında bir ilişki göstermiştir. Wuhan çalışması (178) ise 40-59 yaş arasındaki Çinli işçilerde yapılmış ve ürik asitin miyokard infarktüsü için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.

Yakın bir zamanda yayınlanan bir makale Avusturalyalı diyabetik popülasyonda periferik arter hastalığı için artmış ürik asit seviyelerinin bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (179). Bununla birlikte UKPDS çalışmasında ürik asit periferik arter hastalığı için bir risk faktörü olarak kabul edilmemiştir (180).

Çalışmamızda hipertansiyon olan ve olmayan bireylerin SÜA değerleriyle kreatinin klirensi ve proteinüri arasındaki farklılık anlamlı bulunmuştur. Buna göre hipertansiyon olmayan bireylerde SÜA değeri proteinüri ile aynı yönde ve GFR ile negatif yönde ilişkiliydi. Hipertansiyon olan ve tedavi alan hastalarda SÜA değerleriyle proteinüri arasında da beklenenin aksine aynı yönlü bir korelasyon görüldü. ACE-İ veya ARB kullanan bu bireylerde bu sonuç beklenmezken, hastaların anamnezlerinden tedavilerini düzenli olarak almadığı öğrenildi. Bundan dolayı ACE-İ ve ARB'nin RAS sistemini düzenli bir şekilde inhibe edemediği ve ürik asitin böbrekler üzerindeki patolojik etkisinin devam ettiği kanaatine varıldı. Zaten hipertansiyon olan bireylerin fizik muayenelerinde tansiyonlarının kontrol altında olmadığı görülmüştü.

Hipertansiyon, vasküler hastalığa ve renal kan akımında azalmaya neden olan renal vasküler dirençte artmaya yol açar (165). Ayrıca mikrovasküler hastalık lokal iskemiye ve laktat salınımına neden olarak ürüt atılımını bloke eder (181). İskemi

adenozinin adenin ve ksantine dönüşümüne neden olarak ksantine oksidaz oluşumunu arttırır (182). Substrat (ksantin) ve enzim (ksantin oksidaz) oluşumunda artış ürik asit miktarını arttırır (183). SÜA düzeylerinin yüksek olması endotele bağımlı vazodilatasyonu ortadan kaldıran serbest radikaller (184) ve oksidatif stres oluşumunda artışla ilişki halindedir ve hipertansiyona neden olur (185). Ürik asit sonuç değil aynı zamanda hipertansiyona neden olan bir mediyatördür (169). Ürik asitin olası proinflamatuvar (151) ve prooksidatif (186) kapasitesi ile birlikte endotel disfonksiyonuna ve bozulmuş NO üretimiyle (140) hipertansiyondaki rolü açıklanabilir. Buna ek olarak geniş ürik asit çalışmaları da yüksek SÜA düzeylerinin hipertansiyon gelişimiyle ilgili renal fonksiyon bozukluğunun göstergesi olabileceğini göstermiştir (186-189).

Teorik olarak hem ürik asit hem de albuminürinin artışı altta yatan insülin direnci patogenezi açıklayabilir. İnsanlarda ürik asit, insülin direnci patofizyolojisinde önemli bir rol oynayan adenzin yıkımının son ürünüdür (242). Adenzin ayrıca renal ürik asit geri emiliminde artışa neden olabilir (242). İnsülin direncinden kaynaklanan hiperinsülinemi, ürik asitin renal atılımını azaltır, reabsorpsiyonunu ve üretimini arttırır (190). Bir çok çalışma insülin direncinin 24 saatlik üriner ürik asit klirensiyle ters ilişkili olduğunu açığa çıkarmıştır (191-193). Bu nedenle hiperinsülinemi ve hiperürisemi ile bağlantılı mekanizmalardan biri ürik asitin renal atılımının azalmasıdır. İnsülin, insanlarda renal tübüler sodyum geri emilimini arttırır (192-194). İnsülin sodyumun renal tübüler reabsorpsiyonunu arttırdığında, ürik asit atılımı da azalmaktadır (193-195). Bunun nedeni ürik asitin proksimal tübüler reabsorpsiyonunun, sodyum tübüler reabsorpsiyonu ile aynı yönde ve bağlantılı olan aktif transport mekanizmasının birlikteliği ile açıklanmıştır (195). İnsülin reseptörleri farklı tübüler segmentlerde bulunur (196). İnsülinin tübüler etkisi nerede olursa olsun, olası mekanizmalar tübüler iyon değişimini doğrudan uyarır ve hücrel metabolizmayı hızlandırır. Bu nedenle insülin, böbreklerin ürik asit kullanımını değiştirebilir ve hiperürisemiye yol açabilir. Ürik asitin neden olduğu mikroalbuminüri de metabolik sendromun bir bileşenidir (197-200).

Hipertrigliseridemi metabolik sendromlardaki temel anormalliklerden biridir. Ürik asit ve insülin direnci arasındaki ilişki SÜA düzeyleri ve hipertrigliseridemi ilişkisine sekonder olabilir. Bir çok çalışma TG ve SÜA düzeylerinin bağımsız ilişkisini vurgulamışlardır (201-206). Bu bağlamda artan TG düzeyleri azalmış ürik

asit renal atılımıyla ilişkili olabilir (204).

Birçok çalışma hipertrigliseridemi ve hiperürisemi arasındaki genel ilişkiyi açığa çıkarmıştır. Apolipoprotein E (APO E) poliformizmi SÜA düzeylerini etkileyebilir; APO E 2 alternatif gen formu bir çalışmada sağlıklı bireylerde artan SÜA düzeyi ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (241). Yakın zamanlarda yapılan bir çalışma; E3/3 genotipi olmayan metabolik sendromlu hastalarda yağ yüklenmesinden sonra büyük oranda hiperürisemi ve postprandial hipertrigliseridemi riski olduğunu göstermiştir (237). Bu bulgular ürik asit ve TG arasındaki ilişkinin kısmi olarak genetik olabileceğini göstermektedir.

Dislipidemi böbrek fonksiyonunu kötüleştirmede önemli bir faktördür (243). Aterojenik dislipidemi (artmış TG, azalmış HDL, artmış VLDL, artmış LDL) metabolik sendromun genel karakteristiğidir. Artmış serum kolesterol düzeyleri glomerüler mezengial hücrelere bağlanır ve renal fonksiyonlarda azalmaya neden olur (205-210). Renal fonksiyonların azalması da SÜA artışına yol açar (211). Bu mekanizmalar dislipidemi ve hiperürisemi arasındaki ilişkiyi kısmi olarak açıklayabilir.

Metabolik sendromun, SÜA düzeylerinde artmayla sonuçlanan böbrek fonksiyon bozukluğu (212) prevalansında artma ile ilişkili olması ilginçtir. Yükselen glikoz düzeyleri (213,214), hipertansiyon (215,216) ve obezite (217,218) kronik böbrek hastalığı ve mikroalbuminüri riskinde artmayla ilişki halindedir. Bu bulgular metabolik sendromdaki yüksek hiperürisemi insidansını açıklar. Bir başka şekilde SÜA düzeylerinin yükselmesi kronik böbrek hastalığı gelişimi için bir risk faktörü olabilir. Bu nedenle SÜA düzeylerini azaltmak metabolik sendromdaki böbrek fonksiyonunda azalmayı önleyebilir.

Bizim çalışmalarımızda Tip 2 DM hastalarında obezite, metabolik sendromun komponentleri ve buna bağlı olarak insülin direnci bulunmaktaydı. VKİ yönünden gruplar karşılaştırıldığında herbir hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki farklılık önemli bulunurken, hasta grupları arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur. Hasta gruplarında VKİ ortalama  $25 \text{ kg/m}^2$ 'nin üstündeydi. Çalışma sonucuna göre tüm hasta grupları arasında ÜA ile TG arasında aynı yönlü korelasyon bulunmuştur. Yani ÜA arttıkça TG düzeyleri de artmaktaydı. Yine tüm hasta grupları arasında ÜA ile

kreatinin klirensi arasında negatif bir korelasyon vardı. Bu korelasyona göre ÜA arttıkça kreatini klirensi azalmaktaydı.

Tseng ve arkadaşları (6) tarafından yapılan çalışmada tüm hasta grubunda ÜA ile TG arasında aynı yönlü ve ÜA ile kreatinin klirensi arasında negatif yönlü bir korelasyon bulunmuştur ve sonuçları bizim çalışmamızın sonuçları ile benzerdir.

Bo ve Cavallo-Perin (4) tarafından 2000 yılında 2115 Tip 2 DM'li bireyde yapılan bir çalışmada SÜA ile TG düzeyi arasında pozitif yönlü bir ilişki ve SÜA düzeyi ile kreatinin klirensi arasında negatif yönlü bir ilişki saptanmıştır. Yine bu çalışmada hiperürisemili hastalarda hipourisemi ve normourisemilere göre makroalbuminüri prevalansı anlamlı olarak yüksekti. Makroalbuminüri, SÜA ile hiçbir faktöre bağımlı olmadan ilişkiliydi. Ayrıca metabolik sendrom varlığı SÜA seviyeleri ile anlamlı olarak koreleydi (4).

SÜA ile kreatinin klirensi değerleri arasındaki negatif korelasyon hipourisemik DM'li hastalardan elde edilen daha önceki sonuçlara benzer şekilde kreatinin klirensinin artmış veya azalmış SÜA seviyelerinden sorumlu ana faktör olabileceğini düşündürmektedir (219,220). Çoklu regresyon analizlerinde kreatinin klirensi veya kan basıncı seviyelerinden bağımsız olarak makroalbuminürinin ÜA ile ilişkisi olması, aşikar nefropatide, Tip 2 DM'de SÜA'in yükselmesi glomerüler permeabilitenin bir belirteci olabileceğini düşündürmektedir. Bu ilişki Tip 2 DM'li hastalarda yapılan bir başka çalışmada mikroalbuminüri için kanıtlanamamıştır (221).

Yapılan bir çalışmada hipourisemili hastalar daha kötü glukoz kontrolü ve HbA1c'ye karşın hiperürisemililerden yalnızca artmış GFR oranı ile değil aynı zamanda metabolik sendromun diğer parametreleriyle de (VKİ, kan basıncı, lipitler, proteinüri) farklıydı. Bu durum düşük C-Peptid seviyeleri ile gösterildiği gibi azalmış beta hücre fonksiyonuna bağlı olarak hiperüriseminin azalmasıyla ortaya çıkar (4). Yine bu çalışmada hipourisemi aşikar nefropati ile olan ilişkisi hiperürisemiden çok daha az olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak bu çalışma Tip 2 DM'de iki farklı fenotipi ortaya çıkarmış görünüyor; 1)Erken açığa çıkan aşikar diyabetik nefropatili, hiperürisemik, insülin rezistanslı hasta. 2)Daha geç açığa çıkan, daha az insülin direnci olan, daha kötü kan glukoz kontrollü, hiperfiltrasyon evresinde diyabetik nefropatili, hipourisemik hasta.

Obezite Tip 2 DM ve metabolik sendromla ilişkili faktörlerinden birisidir ve son on yılda da giderek yaygınlaşmaktadır (138,222). Son yıllarda yapılan çalışmalarda hiperüriseminin artmış VKİ'yle bağlantılı ve bu ilişkinin adolosan gençlerde dahi olduğu görülmüştür (222,238-240). Hiperürisemide visseral obezite ile bağlantılı (223) olan temel mekanizma olarak görünen insülin direnci hariç, yükselen leptin düzeylerinin, SÜA düzeyinde artmaya yol açtığıdır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda hiperürisemide leptinin rolü değerlendirilmiştir (224-226). Leptinin endotel hücrelerinde oksidatif strese neden olduğu ve bunun daha önceden belirtildiği gibi SÜA konsantrasyonunu artırdığı gösterilmiştir (227). Ayrıca leptin ile sodyumun tübüler reabsorpsiyonu ile ilişkisi ratlarda gösterilmiştir (228). Bu ilişkiylede serum sodyum absorpsiyonu ile SÜA aynı yönde geri emilime uğradığından SÜA seviyesinde artma olabilir. Bedir ve arkadaşları insanlarda SÜA düzeyleri ve leptinin ilişkisini araştırmış, leptinle obezite ve hiperürisemi arasında pozitif yönlü bir ilişki olduğunu göstermiştir (224).

Sınırlı sayıdaki sağlıklı Japon erkeklerde yapılan bir çalışmada, bilgisayarlı tomografi ile visseral adipozite saptanan kişilerde SÜA düzeyleri yüksek bulunmuştur. SÜA düzeyindeki yükselmenin nedeninin de endojen ürik asit üretiminin artması ve ürik asit klirensindeki azalmanın olduğu gösterilmiştir (229,223).

Obezite ÜA'ı arttıran bir faktördür (230). Son zamanlarda obezite viseral yağ ve subkutan yağ olarak ayrılmıştır. ÜA'in daha çok viseral yağ obezitesi (223,229) ve insülin direnci ile ilişkisi (231) olduğu bilinmektedir. Takashi ve arkadaşları (229)viseral yağ birikiminin ÜA klirensi ile ters yönlü bir ilişki gösterdiğini ileri sürmüştür. Faccini ve arkadaşları (191) normal gönüllülerde ÜA klirensinin artmış insülin direnciyle orantılı olarak azaldığını ve bunun da SÜA konsantrasyonunda artmaya yol açtığını rapor etmişlerdir. Bu bulgular visseral yağ birikiminin, serbest yağ asitlerinde ve TNF-alfa'da artışa, adiponektinde azalmaya neden olarak insülin direncinin gelişimine katkıda bulunduğunu göstermektedir. İnsülin direnci de ÜA klirensinde azalmaya ve hiperürisemiye yol açar.

Doğu Asya erkeklerinde yapılan çalışmalar hiperürisemi ile VKİ ve serum TG arasındaki bağımsız bir ilişki olduğunu göstermiştir (233,233). Diyabetik olmayan Tayvan'lı erişkinlerde TG, glukoz, kan basıncı ve obeziteden bağımsız olarak hiperürisemi ve hiperinsülinemi arasında cross-sectional bir çalışmada pozitif

bir korelasyon gözlemlenmiştir (234). Bu çalışmaya göre bel çevresindeki artış, SÜA düzeyindeki artış ile paralel gitmektedir. Deneysel kanıtlarla da desteklendiği gibi inflamatuvar ve vasküler mekanizmalarla, visseral adipozite ürik asit düzeylerine önemli katkıda bulunmaktadır (235).

Onat ve arkadaşlarının (236) yaptığı bir çalışmada, Japon ve Türk yetişkinleri arasındaki bir karşılaştırmada; sigara içen Türk yetişkinlerde visseral obezite daha az olduğundan SÜA değerleri daha düşük bulunmuştur.

Bizim çalışmaya aldığımız tip 2 DM'li bireylerde VKİ ile SÜA arasında aynı yönlü bir korelasyon bulunmuştur. Buna göre VKİ arttığında SÜA değerleride artmaktadır. Kadın ve erkek cinsiyet yönünden ayrı ayrı karşılaştırıldığında her iki cinste de VKİ ile SÜA değerleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu korelasyona göre VKİ artınca SÜA değerleri de her iki cinste artmaktadır. SÜA düzeylerinin artması, bireylerin bel çevrelerinin ve buna bağlı olarak adipoz yağ dokusunun fazla olmasıyla meydana gelen inflamatuvar reaksiyonların, insülin direnci ve muhtemelen leptin düzeylerindeki artış ile ilişkili olabileceği düşünüldü. VKİ yönünden gruplar karşılaştırıldığında her bir hasta grubu ile kontrol grubu arasında farklılık önemli bulunurken, hasta grupları arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur. Gruplar arasındaki SÜA düzeyleri buna paralel olarak değerlendirildiğinde de farklılık önemli bulunmuştur. Yani VKİ yüksek olan grupta SÜA düzeyi de yüksek, VKİ normal olan kontrol grubunda SÜA düzeyleri diğer gruplardan anlamlı olarak düşüktü.

Sonuç olarak tip 2 DM'li hastalarda SÜA düzeyleri ile idrar albumin atılım oranı, TG, VKİ ve yaş arasında aynı yönlü, kreatinin klirensi ile ters yönlü bir ilişki bulundu. SÜA düzeyleri arttıkça idrar albumin atılım oranıda artmaktaydı. Bu da bize ürik asitin tip 2 DM görülen ilerleyici böbrek hasarını arttırdığını göstermektedir. Tip 2 DM hastalarında hiperüriseminin çok yaygın olması ve ilaçlarla tedavisinin olması nedeniyle böbrek hasarında ürik asitin patolojik rolünün açıklanması klinik açıdan önemlidir. SÜA'nın kolayca düşürülebildiği göz önüne alınırsa ilerleyici böbrek hasarına gidişin yavaşlatılabileceği düşünülmektedir.

## SONUÇLAR

1. Çalışmaya Tip 2 diyabet tanısı almış oral anti diyabetik ve/veya insülin tedavisi alan 88 hasta ve kontrol grubu olarak 27 sağlıklı birey dahil edildi.
2. Çalışmaya alınan Tip 2 DM'li bireylerin diyabet süreleri  $9.50 \pm 6.34$  yıl idi.
3. Diyabet grubundaki bireylerin 32'si normoalbuminürili, 30'u mikroalbuminürili ve 26'sı makroalbuminürili idi.
4. Normoalbuminürili grubun 15'i erkek (%46.9), 17'si kadın (%53.1), mikroalbuminürili grubun 13'ü erkek (%43.3), 17'si kadın (%56.7), makroalbuminürili grubun 12'si erkek (%46.2), 14'ü kadın (%53.8), kontrol grubununun 14'ü erkek (%51.9) ve 13'ü kadındı (%48.1).
5. Diyabet grubundaki 88 bireyin yaş ortalaması  $56.22 \pm 7.34$  yıl idi. Normoalbuminürili gruptaki 32 bireyin yaş ortalaması  $54.34 \pm 3.37$  yıl, mikroalbuminürili gruptaki 30 bireyin yaş ortalaması  $56.00 \pm 9.49$  yıl, makroalbuminürili gruptaki 26 bireyin yaş ortalaması  $58.80 \pm 5.96$  yıl ve kontrol grubundaki 27 bireyin yaş ortalaması  $54.48 \pm 6.82$  yıl idi.
6. Çalışmaya alınan bireylerin tanımlayıcı özellikleri incelendiğinde yaş ve cinsiyet yönünden gruplar arası farklılık önemsiz ( $p > 0.05$ ) bulunurken VKİ ve DM süresi yönünden gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).
7. VKİ yönünden gruplar karşılaştırıldığında her bir hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki farklılık önemli ( $p < 0.05$ ) bulunurken hasta gurupları arasındaki farklılık önemsiz ( $p > 0.05$ ) bulunmuştur.
8. DM süresi yönünden normoalbuminürili grupla makroalbuminürili grup ve mikroalbuminürili grupla makroalbuminürili grup arasında fark bulunurken ( $p < 0.05$ ) normoalbuminürili grup ile mikroalbuminürili grup arasında fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ).
9. Erkek ve kadın arasındaki SÜA değerleri karşılaştırıldığında cinsiyetler arası farklılık önemli bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).
10. Gruplara ait SÜA değerleri ikişerli karşılaştırıldığında normoalbuminürili grupla mikroalbuminürili grup, normoalbuminürili grupla makroalbuminürili grup, mikroalbuminürili grupla makroalbuminürili grup, mikroalbuminürili grupla



kontrol grubu ve makroalbuminürlü grupla kontrol grubu arasında fark bulunurken ( $p<0.05$ ), normoalbuminürlü grupla kontrol grubu arasında fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

11. Tip 2 DM'li tüm bireylerin SÜA değeri ile TG değeri yönünden karşılaştırıldığında aynı yönlü korelasyon bulunmuştur. Bu korelasyon anlamlıdır ( $p<0.05$ ).
12. Tip 2 DM'li tüm bireyleri SÜA değerleri ile idrar albumin atılım oranı karşılaştırıldığında pozitif bir korelasyon bulunmuştur ve bu korelasyon anlamlıdır ( $p<0.05$ ).
13. Tip 2 DM'li tüm bireylerin SÜA değerleri ile GFR'si karşılaştırıldığında negatif yönlü bir korelasyon saptanmıştır ve bu korelasyon istatistiki olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ ).
14. Tip 2 DM'li tüm bireylerin SÜA değeri ile VKİ karşılaştırıldığında pozitif yönlü bir korelasyon bulunmuştur ve bu korelasyon istatistiki olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ ).
15. Tip 2 DM'li tüm bireylerin SÜA değeriyle AKŞ, LDL, HDL değerleri ayrı ayrı olarak karşılaştırıldığında herhangi bir korelasyon bulunamadı, aralarındaki ilişki istatistiki olarak anlamsızdı ( $p>0.05$ ).
16. Tip 2 DM'li tüm bireylerin SÜA değerleri ile yaş arasında aynı yönlü bir korelasyon bulundu ve bu korelasyon anlamlı idi ( $p<0.05$ ).
17. Tip 2 DM'li tüm bireylerin SÜA değerleri ile kan basınçları karşılaştırıldığında sistolik kan basıncı ile aynı yönlü bir korelasyon saptandı, bu korelasyon önemliydi ( $p<0.05$ ). SÜA değeri ile diyastolik kan basıncı arasında aynı yönlü bir korelasyon bulunmasına rağmen, bu korelasyon önemsizdir ( $p>0.05$ ).
18. Hipertansiyon olan ve olmayan bireylerin SÜA değerleri karşılaştırıldığında farklılık hipertansiyon olan bireylerin lehine önemli bulunmuştur ( $p<0.05$ ).
19. Hipertansiyon olan bireylerin SÜA değerleriyle AKŞ, LDL, HDL, TG, GFR, VKİ ve albuminüri değerleri ikişerli karşılaştırıldığında SÜA değeri ile TG, VKİ ve albuminüri arasında pozitif bir korelasyon, GFR ile negatif bir korelasyon tespit edildi ve bu korelasyonlar anlamlı idi ( $p<0.05$ ). SÜA değeriyle AKŞ, LDL, HDL arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ).

20. Hipertansiyon olmayan bireylerin SÜA değeri ile AKŞ, LDL, HDL, TG, GFR, VKİ ve albuminüri değerleri ikişerli karşılaştırıldığında; SÜA ile TG, VKİ ve albuminüri arasında pozitif ve GFR ile negatif korelasyon saptandı ve bu korelasyonlar istatistiki olarak anlamlı idi ( $p<0.05$ ). SÜA ile AKŞ, LDL, HDL arasındaki korelasyon anlamlı saptanmadı ( $p>0.05$ ).
21. Erkekler arasında SÜA ile AKŞ, LDL, HDL, TG, GFR, VKİ ve albuminüri arasında yapılan ikişerli karşılaştırmada; SÜA ile TG, VKİ ve albuminüri ile aynı yönlü, GFR ile ters yönlü bir korelasyon saptandı ve bu korelasyon anlamlıydı ( $p<0.05$ ). AKŞ, LDL, HDL ile SÜA arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ).
22. Kadınlar arasında SÜA ile AKŞ, LDL ,HDL, TG, GFR, VKİ ve albuminüri arasında yapılan ikişerli karşılaştırmada; SÜA ile TG, VKİ ve albuminüri arasında pozitif, GFR ile negatif bir korelasyon saptandı ve bu korelasyon anlamlıydı ( $p<0.05$ ). SÜA ile AKŞ, LDL ve HDL arasında anlamlı bir korelasyon yoktu ( $p>0.05$ ).

## KAYNAKLAR

1. Johnson RJ, Kang DH. Is there a pathogenetik role for üric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension*, 2003; 41:118-1190.
2. Vaziri ND, Freel RW, Hatch M. Effect of chronic experimental renal insufficiency on urate metabolism. *J Am Soc Nephrol*, 1995; 6:1313-1317.
3. Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim YG. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *Am J Kidney Dis*, 1999; 33:225-234.
4. Bo S, Cavallo-Perin P, Gentile L. Hypouricemia and hyperuricemia in type 2 diabetes: Two different phenotypes. *Eur J Clin Invest*, 2001; 31:318-321.
5. Iseki K, Oshiro S, Tozawa M. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertens Res*, 2001; 24:691-697.
6. Tseng CH. Correlation of uric acid and urinary albumin excretion rate in patient with type 2 diabetes mellitus in Taiwan. *Kidney Int*, 2005; 68: 796-801.
7. Mazzali M, Hughes J, Kim YG. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension*, 2002; 38:1101-1106.
8. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Avila-Casado C. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. *Am J Renal Physiol*, 2002; 283:1105-1110.
9. Mazzali M, Kanellis J, Han L. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2002; 282:991-997.
10. Kang DH, Nakawa T, Feng L. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 2002; 13:2888-2897.
11. Nakagawa T, Mazzali M, Kang DH. Hyperuricemia causes glomerular hypertrophy in the rat. *Am J Nephrol*, 2003; 23:2-7.
12. Gürlek A. Diabetes Mellitus tipleri, sınıflandırılması ve tanısı. Eds: İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Süleymanlar G. *Temel İç Hastalıkları Cilt: 2 (eki)*. Güneş Kitabevi Ankara 1997;1-4.

13. Powers AC. Diabetes mellitus. Eds: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15'th edition (vol 2) McGraw-Hill Company USA 2001; 2109-2137
14. Burant F C. Tip 2 Diabetin Tıbbi Tedavisi. Ed: Özata M Çeviri: Uzel B. 5. Baskı Sigma Publishing Danışmanlık ve Organizasyon İstanbul 2004;1-29
15. Sherwin RS. Diabetes Mellitus. Eds: Goldman LJ, Bennett JC. Cecil Textbook of Medicine. 21'th edition W.B.Saunders Company Philadelphia USA 2000;1263-1285.
16. İmamoğlu S. Diabetes Mellitus.Ed. Dolar E, İç Hastalıkları, Nobel & Günes Tıp Kitabevi İstanbul; 2005: 692-719.
17. Reaven G, Strom T, Tip 2 Diyabet Sorular ve Cevaplar, Çev. ed: Satman İ, Merit Publishing International; 2003: 17-35.
18. Satman I, Yılmaz MT, and TURDEP group. Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). Diabetes Care 2002; 25:1551-1556.
19. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: Comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The Lancet 1999; 354: 617-62.
20. Tüzün M, Yılmaz C, Kabalak T. Endokrinoloji El Kitabı, 3. baskı. İzmir Güven Kitabevi; 2004; 609-700.
21. Labovitz HE. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, In Labovitz HE, Ed. Therapy for diabetes mellitus and related disorders, American Diabetes Association Clinical Education Series, 3th edition, Virginia; 1998; 3:4-7.
22. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2004; 27(Suppl.1).
23. The Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997; 20: 1183-1197.
24. World Health Organization. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its complications, Report of a WHO consultation, Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Geneva: World Health Organization, 1999.
25. Orhan Y. Diabetes Mellitus, Endokrinoloji Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları. Ed: Sencer E, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2001: 247-286.

26. Yılmaz C, Yılmaz MT, İmamoğlu S. Diabetes Mellitus 2000, Mayıs 2000 İstanbul: 17-27.
27. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson J. Diabetes Mellitus. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri, 15. edisyon. Çev.ed: Sağlıker Y. Nobel Tıp Kitabevleri 2004; 2: 2109-2138.
28. Altuntas Y. Diabetes Mellitus'un Tanımı, Tanısı ve Sınıflanması, Her Yönüyle Diabates Mellitus, Ed: Yenigün M, Altuntas Y, Nobel Tıp Kitabevleri; 2001: 51-62.
29. Reaven G, Strom T. Tip 2 Diabet Sorular ve Cevaplar. Çev. ed: Satman İ, Merit Publishing International, 2003; 35-46
30. İmamoğlu S, Yılmaz MT, Yılmaz C. Diabetes Mellitus 2000, Mayıs 2000 İstanbul: 37-47.
31. Molvalılar S, Alp H. Endokrin Hastalıklar. Bayda Yayınları, İstanbul, 1987: 207-296.
32. Tuomi T. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a noninsulin dependent onset of disease. Diabetes 1993; 42: 259-262.
33. Aslan M. Diabetes Mellitusta Tanı ve Sınıflandırma. Đliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları, 2. baskı. Günes Kitabevi, 2003; 2: 2279-2295.
34. Goldstein JB, Müller-Wieland D. Tip 2 Diyabet. (Çev. ed: Akman C), A. Martin Dunitz London and New York, 1. baskı, 2004
35. Reardon W, Ross RJM, Sweeny MG. Diabetes mellitus associated with a pathogenic point mutation in mitochondrial DNA. Lancet 1992; 340: 1376-1379.
36. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care; 28 (Suppliment 1): January 2005
37. De Fonzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: Metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. Diabetes Rev 1997; 5(3): 177-269.
38. Yasevul Ü. Hacettepe İç Hastalıkları Ders Kitabı. Selçuk Kitapevi Ankara 2000; 495-530.
39. Laakso M. Tip 2 diabetin epidemiyolojisi ve tanısı. Ed: Goldstein JB, Wieland DM. Tip 2 Diabet. Çeviri: Dursun AN, Akman M, Akdeniz Z, Sucaklı B, Aksan AD. AND Danışmanlık ve Yayıncılık İstanbul 2003; 1-28

40. İmamoğlu Ş. Beta hücre fonksiyonu. Ed: Kabalak T, Yılmaz C. Endokrinoloji El Kitabı, Güven Kitabevi İzmir 2004; 597-642.
41. Reaven G, Strom T. Tip 2 Diabet Sorular ve Cevaplar. Çeviri: Satman İ. Merit Puplicing International İstanbul 2003; 54.
42. Simonson DC, Rosetti L, Giaccari A. Glucose toxicity. Eds: Alberti KG, De Fronzo RA, Keen H, Zimmet P. International Textbook of Diabetes Mellitus. John Wiley & Sons, Chichester 1992; 23(1): 635-667.
43. Concensus Devolopment Conference Report on Insulin Resistance. American Diabetes Association 5-6 November 1987. Diabetes Care 1998; 21: 310-314.
44. Krentz Y.K, Fortnightly Review. Insulin Resistance. BMJ 1993; 313: 1385-1389.
45. Kumbasar AB. Bozulmuş Glikoz Toleransı, Bozulmuş Açlık Glikozu. Ed: Altuntas Y, Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitabevleri, 2.baskı. 2001: 236-245.
46. Willa AH, Moore L, Bryer-Ash M. Contemporary Diagnosis of and management of type 2 diabetes. (Çev. Ed: Karpuz H, Handbooks in Health Care Co, Avrupa Tıp Kitapçılık, 2004.
47. Unvin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycemia: the current status on definition and intervention. Diabet Med 2002; 19(9): 708-723.
48. Nijpels G. Determinants for the progression from impaired glucose tolerance to NIDDM. Eur J Clin Invest 1998; Suppliment 2: 8-13.
49. Yılmaz C, Saygılı F, Özgen Ag, Bayraktar F. Diyabet ve Hipoglisemi. Vakalarla Diyabet, Servier Arastırma Grubu 2001, 2. baskı.
50. Türk Diyabet Yıllığı. Türk Diabet Cemiyeti ve Türkiye Diabet Vakfı: 2002-2003.
51. Yenigün M, Altuntas Y. Her Yönüyle Diabates Mellitus 2001; 311-314.
52. Sandıkçı S. Diabetin kronik komplikasyonları. Folia, Hipertansiyon, Diyabet ve Ateroskleroz Dergisi 2004; 4(1): 5-12.
53. Stratton MI, Adler IA, Neil WA, Mattheus ND, Manley ES, Cull AC on behalf of the UK Prospective Diabete Group Study. Association of glycemia macrovascular andmicrovascular complications of type 2 diabetes (UKPDS). BMJ 2000; 321: 405-412.

54. Dursunoğlu D, Evrengül H, Kaftan A, Kılıç M, Sormaz Y. Koroner ateroskleroz ve diyabet. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji* 2004; 17: 55-61.
55. Hurst RT, Lee WR. Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus. Mechanism and Management. *Annals of Internal Medicine* 2003; 139: 824.
56. Klin R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18: 258-268.
57. Vegt F, Decker JM, Ruhe HG, Sehovver CDA, Jijpels G, Bouter L. Hyperglycemia is associated with all cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: The Hoorn Study. *Diabetologia* 1999; 42: 926-931.
58. Haffner JS, Cossels H. Hyperglycemia as a cardiovascular risk factor. *The American Journal of Medicine* 2003; 115: 56.
59. Garber JA. Attenuating cardiovascular risk factors in patient with type 2 diabetes. *Kansas City* 2000; 62: 263.
60. Maheux P. Diabetik Hastalarda Glisemi, Kan Basıncı ve Lipidlerin Kontrolü İçin Hedeflere Ulaşmadaki Gerçekler. *Diabetographia Tıp Dergisi* 2002; 2: 5-7.
61. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis epidemiology, pathology and management. *JAMA* 2002; 287: 2570- 2581.
62. Yenigün M. Kardiyovasküler Diyabet. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. *Nobel Tıp Kitabevleri* 2001; 639-697.
63. Miettinen H, Lehto S, Salomaa VV. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. *Diabetes Care* 1998; 21: 69-75.
64. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T. Mortality from coronary disease in subject with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with or without prior myocardial infarction. *New England Journal of Medicine* 1998; 339: 229-234.
65. Fox CS, Sullivan L, Agostino RB, Wilson PWF. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality. *Diabetes Care* 2004; 27: 704-708.
66. Wackers F, Young LH, Inzucchi SH, Chun DA. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects. The DIAD Study. *Diabetes Care* 2004; 27: 1954-1961.
67. Haffner SM. Coronary heart disease in patient with diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2000; 342: 1040-1042.

68. Gök H. Endokrin Hastalıklar ve Kalp. Klinik Kardiyoloji, genişletilmiş 2. baskı. Nobel Tıp Kitabevleri 2002; 745-760.
69. Bjornholt VJ, Erikksen G, Aasar E, Sandvik L. Fasting blood glucose: An underestimated risk factor for cardiovascular death. *Diabetes Care* 1999; 22: 45-50.
70. Protopsaltis DJ, Nikolopoulos G, Melidonis A. Comparative study of prognostic value for coronary disease risk between the UK Prospective Study and Framingham Models. *Diabetes Care* 2004; 27: 1844.
71. Countinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95; 738 individuals followed for 12,4 years. *Diabetes Care* 1999; 2: 233-238.
72. Bonura E, Muggeo M. Tip 2 diyabette kardiyovasküler risk faktörü olarak portprandiyal kan glikozu: Epidemiyolojik kanıtlar. *Diabetologia* 2001; 44: 2107-2114.
73. Nappo F, Esposito K, Croff M. Postprandial endotelial activation in healthy subjects and in type 2 diabetic patients: Role of fat and carbohydrate meals. *American College of Cardiology* 2002; PMID 1220;87-95.
74. Lim SC, Tai ES, Tan BY. Cardiovascular risk profile in individuals with borderline glycemia the effect of 1997 American Diabetes Association dragnostic criteria and the 1998 World Health Organization provisional report. *Diabetes Care* 2000; 23: 278-282.
75. Haffner SM, Stern MP, Hazudo HP, Mitchell BD, Patterson JK. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals: Does the clock for coronary heart disease start tracking before the onset of clinical diabetes. *JAMA*; 263: 2934.
76. Gavin RJ. Pathophysiologic mechanism of postprandial hyperglycemia. *Am J Cardiol* 2001; 88: 32-36.
77. Zimmermann BR. Postprandial hyperglycemia implications for practice. *Am J Cardiol* 2001; 88: 32-36.
78. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354: 617-621.



79. Boron DA. Impaired Glucose Tolerance as a disease. *Am J Cardiol* 2001; 88: 16-19.
80. Solomon GG. Reducing cardiovascular risk in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2003; 348: 457-459.
81. Kozan Ö, Savas İZ. Hangisi Daha Önemli? Diastolik Hipertansiyon, Sistolik Hipertansiyon. *Kardiyoloji ve Aktüalite Dergisi* 2003; (I)2: 6-11.
82. Parving HH. Diabetic hypertensive patients: Is this a group in need of particular care an attention? *Diabetes Care* 1999; (22) Suppl 2: 1376.
83. American Diabetes Association. Diyabetli Olan Yetiskinlerde Hipertansiyon Tedavisi. *Diabetes Care* 2002; 25: 71-73.
84. Snow V. Tip II Diabetes Mellitus Tedavisinde Sıkı Kan Basıncı Kontrolü İçin Temel Kanıt. *Ann Intern Med* 2003; 138: 587-592.
85. Chobanian Av, Bakris GL, Black HR. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Avaluation and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2571.
86. Mehler PS, Coll JR, Estacio R, Esler A. Intensive blood pressure control reduces the risk of cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease and type II diabetes. *Circulation* 2003; 107: 753-758.
87. Tip 2 Diabetes; Cardiovascular Risk Factors Complicate Diabetes Care. *Medical Devices and Surgical Technology Week*. Atlanta Aug 19, 2001; 23.
88. Ruilope LM, Sierra A, Moreno E, on behalf of the EDICTA Study Group. Prospective comparison of therapeutical attitudes in hypertensive type 2 diabetic patients uncontrolled on monotherapy; A randomized trial: The EDICTA Study. *Journal of Hypertension* 1999; 17: 1917-1923.
89. Yenigün M, Altuntas Y. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. *Nobel Tıp Kitabevleri*, 2. baskı. İstanbul 2001: 315-465.
90. Fleal MK. Blood, lipid levels in type 2 diabetes: What are the effect of diet? *Diabetes Care* 1999; 22: 1605-1606.
91. Krauss MR. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1496-1505.
92. Betteridge DJ, Morell MJ. Lipid ve lipoprotein metabolizm. *The basics, Clinical Guide to Lipids and Coronary Heart Disease*. Chapman and Hall Medical, 1st edition. 1998: 3-20.

93. Soydan İ. Plazma trigliseridleri için ideal sınır hangisidir? Türk Kardiyoloji Derneği Arsivi 2001; 29: 308-312.
94. Monte Carlo'da yapılan bağımsız sempozyumdan bir bildiri. Ateroskleroz tedavisinde bilimin klinik uygulamaya geçirilmesi. Merck Sharp-Dohme Türkiye yayını 2000.
95. Bayraktar M. Diabetik nefropati. Aktüel Tıp Dergisi 1997;1:607-12.
96. Forsblom CM, Groop PH, Totterman KJ, Sane T, Saloranta C, Ekstrand A. Predictors of progression from normoalbuminuria to microalbuminuria NIDDM. Diabetes Care 1998;21:1932-1938.
97. Hostetner TH, Jacobson HR, Striker GE. Early renal function in diabetes and risk factors for development of diabetic nephropathy. The principles and practice of nephrology. 1st ed. Philadelphia: BCC Decker; 1991:460-470.
98. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 1999;341:1127-33.
99. Golan L, Birkmeyer JD, Welch HG. The cost-effectiveness of treating all patients with type 2 diabetes with angiotensin-converting enzyme inhibitors. Ann Intern Med 1999;131:660-7.
100. Caramori ML, Gross JL, Pecis M, de Azevedo MJ. Glomerular filtration rate, urinary albumin excretion rate, and blood pressure changes in normoalbuminuric normotensive type 1 diabetic patients: an 8-year follow-up study. Diabetes Care 1999; 22:1512-1516.
101. Pickup J, Williams G. Pathogenesis of diabetic nephropathy. In: Textbook of diabetes. 2nd ed. Edinburg: Blackwell Science; 1997. p. 52.1-52.21.
102. Pickup J, Williams G. Clinical features and epidemiology of diabetic nephropathy. In: Textbook of diabetes. 2nd ed. Edinburg: Blackwell Science; 1997. p. 53.1-53.13.
103. Holl RW, Grabert M, Thon A, Heinze E. Urinary excretion of albumin in adolescents with type 1 diabetes: persistent versus intermittent microalbuminuria and relationship to duration of diabetes, sex, and metabolic control. Diabetes Care 1999; 22:1555-1560.
104. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. N Engl J Med 2000; 342:905-12.

105. Rudberg S, Stattin EL, Dahlquist G. Familial and perinatal risk factors for micro and macroalbuminuria in young IDDM patients. *Diabetes* 1998;47:1121-1126.
106. Unger RH, Foster DW, Williams RH, Kronenberg HM, Larsen PR, Wilson JD. Diabetes mellitus-complications of diabetes. *Williams textbook of endocrinology*. 9th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1998; 1013-22.
107. Nakamura T, Ushiyama C, Shimada N, Sekizuka K, Ebihara I, Hara M. Effect of the antiplatelet drug dilazep dihydrochloride on urinary podocytes in patients in the early stage of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2000;23:1168-71.
108. Hanssen KF. Blood glucose control and microvascular and macrovascular complications in diabetes. *Diabetes* 1997; 46 Suppl 2:101-103.
109. Osicka TM, Yu Y, Panagiotopoulos S, Clavant SP, Kiriazis Z, Pike RN. Prevention of albuminuria by aminoguanidine or ramipril in streptozotocin induced diabetic rats is associated with the normalization of glomerular protein kinase C. *Diabetes* 2000; 49:87-93.
110. Isshiki K, Haneda M, Koya D, Maeda S, Sugimoto T, Kikkawa R. Thiazolidinedione compounds ameliorate glomerular dysfunction independent of their insulin-sensitizing action in diabetic rats. *Diabetes* 2000;49:1022-1032.
111. Kaplan NM. Primer Hipertansiyon: Patogenez. In: Klinik hipertansiyon [Kaplan NM, Clinical hypertension, 7th ed. Baltimore: Williams & Wilkins]. Çeviri: Fako ilaç şirketi. İstanbul: Turgut Yayıncılık; 1998. s. 41-99.
112. Mogensen CE. How to protect the kidney in diabetic patients: with special reference to IDDM. *Diabetes* 1997;46 Suppl 2:S104-11.
113. Nosadini R, Velussi M, Brocco E, Bruseghin M, Abaterusso C, Saller A. Course of renal function in type 2 diabetic patients with abnormalities of albumin excretion rate. *Diabetes* 2000;49:476-84.
114. Lemley KV, Blouch K, Abdullah I, Boothroyd DB, Bennett PH, Myers BD. Glomerular permselectivity at the onset of nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:2095-105.
115. Krolewski AS, Laffel LM, et al. Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 332:1251-1255.

116. Svarstad E, Gerds E, Omvik P, Ofstad J, Iversen BM. Renal hemodynamic effects of captopril and doxazosin during slight physical activity in hypertensive patients with type-1 diabetes mellitus. *Kidney Blood Press Res* 2001; 24:64-70.
117. Pylypchuk G, Beaubien E. Diabetic nephropathy. Prevention and early referral. *Can Fam Physician* 2000;46:636-42.
118. Gilbert RE, Cox A, Wu LL, Allen TJ, Hulthen UL, Jerums G. Expression of transforming growth factor-beta1 and type IV collagen in the renal tubulointerstitium in experimental diabetes: Effects of ACE inhibition. *Diabetes* 1998; 47:414-22.
119. Keen H, Chlouverais C. An immunoassay method for urinary albumin at low concentrations. *Lancet*:1963;2: 913-914.
120. Viberti GC, Keen H. The patterns of proteinuria in diabetes mellitus. Relevance to pathogenesis and prevention of diabetic nephropathy. *Diabetes* 1984; 33:686-692.
121. Mann JF, Gerstein HC, Yi Q. Development of renal disease in people at high cardiovascular risk; results of the HOPE randomised study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:641-647
122. Cohen DL, Close CF, Viberti GC. The variability of overnight albumin excretion in insulin dependent diabetic and normal subjects. *Diabetic Med.* 1987; 4:437-440.
123. Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: Redefining the threshold. *J Hypertension* 2002; 20:353-355.
124. Champe PC, Harvey RA. Nucleotide Metabolism In: *Biochemistry .Lippincott's Illustrated Reviews , Lippincott Company . 1994; 343-356.*
125. Ankara Tıp Fakültesi Romatoloji, Güner Tokgöz, 2000; 223-230.
126. Temel Biyokimya; Taner Onat, Kaya Emerk; 1997; 551-553.
127. Lehninger; Biyokimya İlkeleri, Palme yayınları, 2.baskı;2005; 861-863.
128. Dantzler WH . *Comparative Aspects of Renal Urate Transport , 1996; 49 (6) : 1549-1551.*
129. Becker MA, Roessler BJ ; Hyperuricemia and gout. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS et al (eds):*The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 7 th edition, pp 1655-1677, New York, McGraw-Hill, 1995.*

130. Corl A Burtis, Edward R.Ashwood; Klinik Kimyada Temel İlkeler; 2005;422-424.
131. İliçin G, Biberoğlu K, Akalın S; Temel İç Hastalıkları, Cilt 2; 1996; 1538-1553
132. Gerler MM, Gom SM, Levine SA : serum üric acid in relation to age and physique in healt and in coronary heart disease. AM intern Med 1951, 34:1421-1431.
133. Makashimo M, Vematsu T, Kosuge K, Kayamoru M: Pilot Study of the uricosuric effect of DUP – 753 , a new angiotensin II reseptor antogonist , in healthy subjects. Eurclin pharmacol, 1992,42:333-335.
134. Comon PS, Simpson WD, Damartini FE, Sommers SC, Laragh JH: Hyperuricemia in primary and renal hypertansion . N Engl J Med 1966,275:457-464.
135. Levya F, Anker S, Swan JV, Godslant IF, Wingrove CS, Chuo TP, at al: Serum uric acid as in index of inpaired oxidative metabolizm in chronic heart failure . Eur Heart J 1997:18:858-865.
136. Cannon PS, Stason VB, Demartini FE, Jommers SC, larogth SH: Hyperuricemi in primary and renal hypersion N Eng J Med 1966 :275(9) : 464-468.
137. Johnson RS , Kang DH, a Feig D, Kivlifhn J, Watanabc S, Tutle KR: Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovasculer and renal disease? Hypertansion 2003 41(6):1183-1190.
138. Hayden MR, Tyogi SC. Intimal redox stres; Accelerated atherosclerosis in metabolic syndrome and tip II diabetes mellitus. Atheroscleropathy, Cardiovasc Diabetol 2002 1(1) :3.
139. Oxipurinol: alloxantine, oxyprim, oxypurinol, Drug RD 2004,5(3): 171-175.
140. Farquarson CA, Butler R, Hill A, Bell JJ, Struthers AD. Allopurinol improves endotelial dysfonctinon in chronic heart failure. Circulatinon 2002, 160(2): 221-226.
141. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M. Effects of xanthine oxidaseinhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: Results from 2 placobe-controlled studies. Circulation 2002, 105(22):2619-2624.
142. Williamson JR, Kilo C, İdo Y. The role of cytosolic reductive stres in oxidant formation and diabetic complications. Diabetes Res Clin Pract 1999, 45:81-82.

143. Aronson D, Rayfield EJ. How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms. *Cardiovasc Diabetol* 2002, 1(1):1.
144. Santos CX, Anjos EI, Augustu O. Uric acid oxidation by peroxynitrite: Multiple reactions, free radical formation, and amplification of lipid oxidation. *Arch Biochem Biophys* 1999, 372(2):285-294.
145. Abuja PM. Ascorbate prevents prooxidant effects of urate in oxidation of human low density lipoprotein. *FEBS Lett* 1999, 446(2-3):305-308.
146. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2000, 283(18):2404-2410.
147. Niskanen LK, Laaksonen DE. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern Med* 2004, 164(14):1546-1551.
148. Hayden MR, Tyagi SC. Homocysteine and reactive oxygen species in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and atherosclerosis: the pleiotropic effects of folate supplementation. *Nutr J* 2004, 3(1):4.
149. Hayden MR, Tyagi SC. Is type 2 diabetes mellitus a vascular disease (atherosclerosis) with hyperglycemia a late manifestation? The role of NOS, NO, and redox stress. *Cardiovasc Diabetol* 2003, 2(1):2.
150. Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation* 2004, 109(23):2818-2825.
151. Kannellis J, Watanabe S, Li JH. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension* 2003, 41(6):1287-1293.
152. Olexa P, Olexova M, Gonsorcik J. Uric acid-a marker for systemic inflammatory response in patients with congestive heart failure? *Wien Klin Wochenschr* 2002, 114(5-6):211-215.
153. Hsu SP, Pai MF, Peng YS. Serum uric acid levels show a J-shaped association with all-cause mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004, 19(2): 457-462.
154. Butler R, Morris AD, Belch JJ. Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. *Hypertension* 2001, 35:746-751.

155. Sumino H, Ichikawa S, Kanda T, Nakamura T, Sakamaki T. Reduction of serum uric acid by hormone replacement therapy in postmenopausal women with hyperuricaemia 1999; 354:650.
156. Muscelli E, Natali A, Bianchi S, Bigazzi R, Galvan AQ. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1996, 9:746-752.
157. Saggianni F, Pilati S, Targher G. Serum uric acid and related factors in 500 hospitalized subjects. *Metabolism* 1996; 45:1557-1561.
158. Mazzali M, Hughes J, Kim YG. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2002; 38 :1101-1106.
159. Kang DH, Finch J, Nakagawa T. Uric acid, endothelial dysfunction and pre-eclampsia: searching for a pathogenetic link. *J Hypertens* 2004; 22:229-235.
160. Netea MG, Kullberg BJ, Blok WL. The role of hyperuricemia in the increased cytokine production after lipopolysaccharide challenge in neutropenic mice. *Blood* 1999; 89:577-582.
161. Kannelis J, Watanebe S, Li JH. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension* 2003; 41:1287-1293.
162. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Avilla-Casado C. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. *Am J Physiol* 2002; 283 :F1110.
163. Osterby R. Renal pathology in diabetes mellitus. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2:475-483.
164. Anker SD, Leyva F, Poole-Wilson PA, Coats AJS. Uric acid independent predictor of impaired prognosis in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1988; 31: 154.
165. Messerli FH, Frohlich ED, Dreslinski GR, Solarez DH, Aristimono GG. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. *J Hum Hypertens* 1994, 8 : 677-681
166. Frohlich ED. A risk factor for coronary heart disease. *J Am Med Assoc* 1993, 270 : 378-379.

167. Medical Research Council working party on mild to moderate hypertension: adverse reactions to bendrofluzide and propranolol for the treatment of mild hypertension. *Lancet* 1981, 2: 539-543.
168. Soffer BA, Wright JT, Pratt H, Wiens B, Goldberg AI, Sweet CS . Effects of losartan on a background of hydrochlorothiazide in patients with hypertension. *Hypertension* 1995; 26 :112-117.
169. Sundstrom J, Sullivan L, D' Agostino RB. Relationship of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension* 2005; 45:28-33.
170. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, Kivlighn S. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 34: 144-150.
171. Franse LV, Pahpor M, Di Bari M , Shorr R1 , Wan JY, Somes GW. Serum uric acid ,diurectic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension: The PIUMA Program (SHEP) *J Hypertens* 2000; 18:1149-1554.
172. Bagnati M, Perugini C, Cau C , Bordone R ,Albano E, Bellomo G. When and why a water-soluble antioxidant becomes pro-oxidant during copper-induced low-density lipoprotein oxidation: a study using uric acid. *Biochem J* 1999; 340: 143-152.
173. White CR, Darley O, Usmar V, Berrington WR, Gore MM, Thompson J. Circulating plasma xanthine oxidase contributes to vascular dysfunction in hypercholesterolemic rabbits. *Proc natl Acad Sci USA* 1996, 93: 8745-8749.
174. Linder L, Kiowski W, Buhler FR, Luscher TF. Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in hypertension *Circulation* 1990, 81: 1762-1767.
175. Cullerton 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;131:7-13.
176. Gelber AC, Klag MJ, et al. Gout and risk for subsequent coronary heart disease The Meharry –Hopkins Study. *Arch intern Med* 1997;157:1436-1440.
177. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-92 National Health and Examination Survey. *JAMA* 2000; 283:2404-2410.



178. Bernhardt R, Feng Z, Deng Y, Dai G, Cremer P, Stehle G. Incidence and mortality rates of myocardial infarction in Chinese workers aged 40-59 in relation to coronary risk factors. Result of a Chinese prospective study (Wuhan Study) in comparison to the Gottingen Risk Incidence and Prevalence Study (GRIPS). *Klin Wochenschr* 1991; 69:201-212.
179. Tapp RJ, Shaw JE, de Courten MP, Dunstan CW, Welborn TA, Zimmet PZ. Ausdiab Study Group. Foot complications in Type 2 diabetes; an Australian population-based study. *Diabet Med* 2003; 20:105-113.
180. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJ, Holman RR. Hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular diseases in type 2 diabetes. *Diabetes care* 2002; 25:894-899.
181. Puin JG, Ruilope LM. Uric acid as a cardiovascular risk factor in arterial hypertension. *J Hypertens* 1999; 17:869-72.
182. Fox IH. Metabolic basis for disorders of purine nucleotide degradation. *Metabolism* 1981; 30:616-634.
183. Friedl HP, Till GO. Role of oxygen radicals in tourniquet related ischemia reperfusion injury of human patients. *Klin Wochenschr* 1991; 69:1109-12.
184. Vasquez-Vivar J, Santos AM, Jungueira VB. Peroxynitrite-mediated formation of free radicals in human plasma: EPR detection of ascorbyl, albumin-thiyl and uric acid-derived free radicals. *Biochem J* 1996; 314:869-76.
185. Auch-Schwelk W, Katusic ZS, Vanhoutte PM. Contractions to oxygen-derived free radicals are augmented in aorta of the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension* 1989; 13:859-64.
186. Abuja PM. Ascorbate prevents prooxidant effects of urate in oxidation of human low density lipoprotein. *FEBS Lett* 1999; 44:305-8.
187. Beck JH. Requiem for gouty nephropathy. *Kidney Int* 1986; 30:280-287.
188. Syrjanen J, Mustonen J, Pasternack A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:24-42.
189. Johnson RJ, Segal MS, Srinivas T. Essential hypertension. Progressive renal disease, and uric acid: a pathogenetic link? *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1909-1919.

190. Modan M, Halkin H, Karasik A, Lusky A. Elevated serum uric acid: a facet of hyperinsulinemia. *Diabetologia* 1987; 30:713-718.
191. Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA* 1991; 266:3008-3011.
192. Muscelli E, Natali A, Bianchi S. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension. *Am j Hypertens* 1996; 9:746-52.
193. Quinones A, Baldi S. Effect of insulin on uric acid excretion in humans. *Am J Physiol* 1995; 268:1-5.
194. Ter Maaten JC, Voorburg A, Heine Rj. Renal handling of urate and sodium during acute physiological hyperinsulinaemia in healthy subjects. *Clin Sci* 1997; 92:51-58.
195. Cappuccio FP, Strazzullo E. Uric acid metabolism and tubular sodium handling. Results from a population-based study. *JAMA* 1993;270:354-359.
196. Nakamura R, Emmanouel DS. Insulin binding sites in various segments of the rabbit nephron. *J Clin invest* 1983;72:388-92.
197. Talty R, Tseng CH. Correlating factors associated with hypertension among non-insulin-dependent diabetes- a cross-sectional study of an epidemiological cohort in Taipei city. *Chin J Fam Med* 1991; 1:53-62.
198. Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Sex differences in uric acid and risk factors for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2001; 87:1411-1414.
199. Tseng CH. Independent association between uric acid and coronary artery disease in Chinese type 2 diabetic patients in Taiwan *J Am Coll Angiology* 2004; 1:273-282.
200. Tseng CH. Independent association of uric acid levels with peripheral arterial disease in Taiwanese patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004; 21:724-729.
201. Vuorinen-Markkola H, Yki-jarvinen H. Hyperuricemia and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:25-9.
202. Fox IH, John D, De Bruyne S, Dwosh I. Hyperuricemia and hypertriglyceridemia: metabolic basis for the association. *Metabolism* 1985; 34:741-746.

203. Giacomello A, Di Sciascio N, Quarantino CP. Relation between serum triglyceride level serum urate concentration and fractional urate excretion. *Metabolism* 1997; 46:1085-9.
204. Tinahones JF, Perez-Lindon G, Soriguer C-EJ. Dietary alterations in plasma very low density lipoprotein levels modify renal excretion of urates in hyperuricemic-hypertriglyceridemic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1188-1191.
205. Clausen JO, Borch-johnsen K, Ibsen H. Analysis of the relationship between fasting serum uric acid and the insulin sensitivity index in a population-based sample of 380 young healthy Caucasians. *Eur J Endocrin* 1998; 138:63-69.
206. Matsubara K, Matsuzawa Y, Jiao S. Relationship between hypertriglyceridemia and uric acid production in primary gout. *Metabolism* 1989; 38:689-701.
207. Gin H, Rigalleau V, Aparicio M. Lipids, protein intake, and diabetic nephropathy. *Diabetes Metab* 2000;26:45-53.
208. Elisaf M, Mikhailidis DP. Statins and renal function. *Angiology* 2002;53:493-502
209. Guijarro C, Kasiske BI, Kim Y. Early Glomerular changes in rats with dietary-induced hypercholesterolemia. *Am J kidney Dis* 1995;26:152-61.
210. Liberopoulos E, Siamopoulos K, Elisaf M. Apolipoprotein E and renal disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43:223-233.
211. Vaziri ND, Freel RK, Hatch M. Effect of chronice experimental renal insufficiency on urate metabolism. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6:1313-1374.
212. Chen J, Muntner P, Ham L. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in USE adults. *Ann Intern Med* 2004;140:167-74.
213. Nelson RG, Bennett PH, Beck GJ. Development and progresion of renal disease in Pima Indians with non-insulin dependent diabetes mellitus. Diabetic Renal disease Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:1636-42.
214. Humphrey LL, Ballard DJ, Frognert PP. Crhonic renal failure in non-insulin-dependent diabets mellitus. A population-baset study in Rochester Minnesota. *Ann Intern Med* 1989; 111:788-796.
215. Whelton PK, Perneger TV, He J. The role of blood pressure as a risk factor for renal disease: a review of the epidemiologic evidence. *J Hum Hypertens* 1996;10:683-689.

216. Perneger TV, Nieto FJ, Whelton PK. A prospective study of blood pressure and serum creatinine. Results from the 'Clue' Study and the ARIC Study. *JAMA* 1993; 269:488-493.
217. Hall JE, Brands MW, Henegar J. Mechanisms of hypertension and kidney disease in obesity. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 892:91-107.
218. Kopple JD, Grene T, Chumlea WC. Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate: results from the MDRD study, *kidney Int* 2000;57:1688-1703.
219. Shichiri M, Iwamoto H, Marumo F. Diabetic hypouricemia as an indicator of clinical nephropathy. *Am J Nephrol* 1990; 10:115-122.
220. Golik A, Weissgarten J, Cotariu D, Cohen N, Ramot Y. Renal uric acid in non-insulin dependent diabetic patient with elevated glomerular filtration rates. *Clin Sci* 1993;85:713-716.
221. Bruno G, Cavallo-Perin P, Bargero G, Borra M, Calvi V, D'Errico N. Prevalence and risk factors for micro-and macroalbuminuria in an Italian population-based cohort of NIDDM subjects. *Diab. Care* 1996;19:43-47.
222. Conen D, Wietlisbach V, Bovet P, Shamlaye C, Riesen W, Paccaud F. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. *BMC public health* 2004; 4(I):9.
223. Matsuura F, Yamashita S. Effect of visceral fat accumulation on uric acid metabolism in male obese subjects: visceral fat obesity is linked more closely to overproduction of uric acid than subcutaneous fat obesity. *Metabolism* 1998; 47:929-933.
224. Bedir A, Topbas M, Tanyeri F. Leptin might be a regulator of serum uric acid concentrations in humans. *Jpn Heart J* 2003;44:527-536.
225. Matsubara M, Chiba H, Maruoka S. Elevated serum leptin concentrations in women with hyperuricemia. *J Atheroscler Thromb* 2002; 9:28-34.
226. Fruehwald-Schultes B, Peters A, Kern W. Serum leptin is associated with serum uric acid concentrations in humans. *Metabolism* 1999;48:677-680.
227. Rahmouni K, Haynes WG. Endothelial effects of leptin: implications in health and diseases. *Curr Diap Rep* 2005; 5:260-266.
228. Jackson EK, Li P. Human letin has natriuretic activity in the rat. *Am J Physiol* 1997; 1272:333-338.

229. Takahashi S, Yamamoto S, Tsutsumi Z, Moriwaki Y, Yamakita J. Close correlation between visceral fat accumulation and uric acid metabolism in healthy men. *Metabolism* 1997;46:1162-1165.
230. Yamashita S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Fujioka S, Tarui S. Studies on the impaired metabolism of uric acid in obese subjects: Marked reduction of renal urate excretion and its improvement by a low-calorie diet. *Int J OBES* 1986; 10(4):255-264.
231. Lebovitz HE. The relationship of obesity to the metabolic syndrome. *Int J CLIN Pract Suppl* 2003;134:18-27.
232. Chou P, Lin KC, Lin HY, Tsia ST. Gender differences in the relationships of serum uric acid with fasting serum insulin and plasma glucose in patients without diabetes. *J Rheumatol* 2001; 28:571-576.
233. Nakanishi N, Yoshida H, Nakamura K, Suzuki K, Tatara K. Predictors for development of hyperuricemia: an 8- year longitudinal study in middle aged japanese men. *Metabolism* 2001;50:621-626.
234. Rathman W, Funkhouser E, Dyer AR, Roseman JM. Relation of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: The CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults. Ann Epidemiol* 1998; 8:250-261.
235. Johnson RJ, Kang D-J, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2002; 51:372-375.
236. Onat A, Hüseyin U, Gülay H, Ahmet K, Sinan A, İbrahim S . Serum uric acid is a determinant of metabolic syndrome in a population- based study. *AJH* 2006; 19: 1055-1062.
237. Cardona F, Morcillo S. The apolipoprotein E genotype predicts postprandial hypertriglyceridemia in patients with the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2972-2975.
238. Ogura T, Matsuura K, , Matsumoto Y, Mimura Y, Kishida M, Otsuka F. Recent trends of hyperuricemia and obesity in japanese male adolescents, 1991 through 2002. *Metabolism* 2004; 53(4): 448-453.
239. Pan WH, Flegal KM, Chang HY, Yeh CJ, Lee WC. Body mass index and obesity-related metabolic disorders in Taiwanese and US whites and blacks:

- Implications for definitions of overweight and obesity for Asians. *Am j Clin Nutr* 2004, 79(I): 31-39.
240. Bonora E, Targher G, Zenere MB, Saggiani F, Cacciatoryi V, Tasi F. Relationship of uric acid concentration to cardiovascular risk factors in young men. The role of obesity and central fat distribution, the verona young men atherosclerosis risk factors study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996, 20: 975-980.
241. Liberopoulos EN, Miltiados GA, Athyros VG. Effect of apolipoprotein E polymorphizim on serum uric acid levels in healty subjects. *J Investig Med* 2005;53:116-122.
242. Bakker SJ, Gans RO, Ter JC. The potential role of adenosine in the pathophysiology of the insülin resistance syndrom. *Atherosclerosis* 2001; 155:283-290.
243. Moorhead SF, Chan MK, El Mahus M. Lipid nephrotoxicity in chronic progresive glomerular and tubulo-interstitial disease. *Lancet* 1982; 2:1309-1311.