

Renal Fonksiyonları Normal Tip 2 Diyabetli Hastalarda Serum Ürik Asit Düzeyleri

[Serum Uric Acid Levels in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Normal Renal Function]

Ramazan Memişoğulları,
Hatice Kurt Yüksel,
Abdurrahman Coşkun,
İbrahim Ethem Şahin,
Özlem Yavuz

Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya
Anabilim Dalı, DÜZCE

Yazışma Adresi
[Correspondence Address]

Yrd.Doç.Dr. Ramazan Memişoğulları

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Biyokimya
Anabilim Dalı, 81620 Düzce
Tel: 0 380 541 4105
Faks: 0 380 541 4107
rmemisogullari@gmail.com

Kayıt tarihi : 15 Mart 2007, Kabul tarihi: 18 Mayıs 2007

[Received: 15 March 2007, Accepted: 18 May 2007]

ÖZET

Bu çalışmanın amacı ürik asidin henüz nefropati gelişmemiş diyabetli hastalarda artıp artmadığını ve serum ürik asit düzeyleri ile hipertansiyon ve renal bozukluk haricinde diyabette glisemi kontrolü ve başka parametrelerle ilişkili olup olmadığını araştırmaktır. Çalışmaya 55 yeni tanı konulmuş tip 2 diyabet hastası ve 41 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Diyabetli grupla kontrol grubu arasında serum kreatinin düzeyleri, total kolesterol düzeyleri, düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol düzeyleri, vücut kitle indeksi, yaş ve arteriyel kan basınçları arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0.05$). Ancak diyabetli grubun ortalama serum ürik asit düzeyleri (4.6 ± 1.5 mg/dL) kontrol grubundan (5.3 ± 1.7 mg/dL) anlamlı şekilde düşük bulundu ($p<0.05$). Ayrıca diyabet grubunda, serum ürik asit düzeyi ile çalışılan diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon bulunamazken, kontrol grubunda serum ürik asit düzeyi ile sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, açlık kan glukozu, hemoglobin A_{1c} ve vücut kitle indeksi arasında pozitif korelasyonlar bulundu ($p<0.05$). Diyabette azalmış ürik asit düzeylerinin pek çok faktöre bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca diyabetteki oksidatif strese ürik asit azalmasının da katkısı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, Ürik asit, Açlık kan glukozu

ABSTRACT

The aim of this study was to investigate whether serum uric acid levels increase in Diabetes Mellitus and if serum uric acid levels were related to factors apart from hypertension and renal failure. Fifty-five newly diagnosed patients with type 2 Diabetes Mellitus and 41 healthy volunteers were included in the study. Serum creatinin level, total cholesterol level, low density lipoprotein-cholesterol level, body mass index, age, and arterial blood pressure was not different in diabetic group, when compared with the control group. However, serum uric acid level (4.6 ± 1.5 mg/dL) was significantly lower than those of the control group (5.3 ± 1.7 mg/dL) ($p<0.05$). In addition, uric acid in the diabetic group did not significantly correlate with the biochemical and clinical variables, whereas in the control group, serum uric acid level was significantly correlated with systolic blood pressure, diastolic blood pressure, fasting blood glucose level, hemoglobin A_{1c} level and body mass index. We think that decreased serum uric acid level in diabetes is dependent on many factors. In addition, the decrease of serum uric acid level may be contributed to oxidative stress in diabetes.

Key Words: Diabetes mellitus, Uric acid, Fasting blood glucose

GİRİŞ

Diyabet, kardiyovasküler hastalık (KVH) ve ateroskleroz gibi makrovasküler; retinopati, nefropati ve nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlara yol açması yönüyle önemli metabolik bir hastalıktır (1,2). Ülkemizde 1999 yılında tamamlanan Dünya Sağlık Örgütü destekli Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesinde % 7.2 oranında diyabet saptanmıştır (3). Tüm dünyada diyabetli hastaların % 65'inin ölüm nedeni KVH ve inmedir. Çünkü diyabetli kişilerde kalp hastalığı nedeniyle ölüm hızı normal kişilere göre 2-4 kat fazladır (4). Bu nedenle diyabet ve komplikasyonlarının patogenezi ile ilgili çalışmalar daha da önem kazanmaktadır. Diyabette çeşitli antioksidan maddelerin azaldığı ve/veya oksidan maddelerin arttığı, kısacası bir oksidatif stres durumu olduğu bilinmektedir (1,2). Ürik asit insanlarda pürin katabolizmasının son ürünüdür ve aynı zamanda oksidatif strese karşı koruyucu bir antioksidandır. Diyabetli hastalarda serum ürik asit düzeylerinin sağlıklı kişilerden daha düşük olduğu yönünde raporlar yer almaktadır (5-9). Bu bilgiye zıt olarak bazı çalışmalarda da diyabetli kişilerde serum ürik asit düzeyinin artmış olduğu bildirilmiştir (10,11). Ayrıca hiperüriseminin hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve renal hastalıklar için diyagnostik bir parametre olduğu vurgulanmaktadır (7-9). Diyabetin nefropati ve ateroskleroz gibi komplikasyonlara yol açtığı ve koroner arter hastalığında bir risk faktörü olduğu düşünülürse aslında bu verilerin birbiriyle çeliştiği görülmektedir. Bu bilgiler ışığında ürik asitin diyabetli hastalarda artıp artmadığını ve serum ürik asit düzeyleri ile hipertansiyon ve renal bozukluk haricinde diyabette glisemi

kontrolü ve başka parametrelerle ilişkili olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 55 yeni tanı konulmuş tip 2 diyabet hastası ve 41 sağlıklı gönüllü katıldı. Hipertansiyon ve renal hastalıkların ürik asitle ilişkisini ekarte edebilmek için hem hasta hem de kontrol grubunda sistolik ve diastolik kan basıncı 150/90'ın üstünde olanlar ve idrarla 300 mg/g kreatininin üstünde albumin atılımı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya katılan tüm bireylerin bir gecelik açlıktan sonra venöz kanları jelli vacutainer tüplere alındı. Pıhtılaşması için 30 dakika beklendikten sonra 1500 x g' de 5 dakika santrifüj edilerek serumlar ayrıldı. Serum örnekleri bölüştürülerek analiz edilinceye kadar - 80 °C'de saklandı. Hemolizli serumlar çalışmaya alınmadı. Veriler *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, version 10.0, Chicago, IL, USA)* programı kullanılarak değerlendirildi. Sonuçlar *ortalama ± SD* olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki farkın anlamlı olup olmadığını belirlemede *independent-samples t testi* ve korelasyonun incelenmesinde *Pearson korelasyon analizi* kullanıldı. *P < 0.05* istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bütün sonuçlar Tablo 1'de görülmektedir. Tabloda görüldüğü gibi diyabetlilerle kontrol grubu arasında serum total kolesterol ile LDL-kolesterol düzeyleri ve vücut kitle indeksi, yaş ve arteriyal kan basınçları arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı. Ancak diyabetli

Tablo 1. Çalışma sonuçları ve çalışmaya katılanların özellikleri

	Diyabetli Grup (n=55)	Kontrol Grubu (n=41)	P
Ürik asit (mg/dL)	4.6 ± 1.5	5.3 ± 1.7	< 0.05*
Trigliserid (mg/dL)	181.6 ± 96.9	109.5 ± 71.4	< 0.05*
Total Kolesterol (mg/dL)	200.2 ± 50.4	184.6 ± 31.5	> 0.05
HDL-Kolesterol (mg/dL)	26.5 ± 5.8	33.3 ± 8.4	< 0.05*
LDL-Kolesterol (mg/dL)	136.8 ± 39.1	126.5 ± 33.7	> 0.05
Kreatinin (mg/dL)	1.07 ± 0.19	1.02 ± 0.17	> 0.05
Açlık Kan Glukozu (mg/dL)	213.2 ± 77.5	98.8 ± 19.0	< 0.05*
HbA _{1c} (%)	9.9 ± 2.5	5.5 ± 0.9	< 0.05*
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	26.0 ± 3.5	25.0 ± 2.7	> 0.05
Yaş (yıl)	52.4 ± 12.1	47.9 ± 11.0	> 0.05
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	132.6 ± 13.5	127.1 ± 15.7	> 0.05
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	83.8 ± 6.4	80.8 ± 8.8	> 0.05

grubun ortalama serum ürik asit düzeyleri (4.6 ± 1.5 mg/dL) kontrol grubundan (5.3 ± 1.7 mg/dL) anlamlı şekilde düşük bulundu.

Korelasyon analizinde diyabet grubunda, serum ürik asit düzeyi ile çalışılan hiçbir parametre arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. Buna karşılık kontrol grubunda serum ürik asit düzeyi ile sistolik kan basıncı ($P<0.001$; $r=0.48$), diyastolik kan basıncı ($P<0.05$; $r=0.37$), açlık kan glukozu ($P<0.01$; $r=0.41$; Şekil 1), HbA_{1c} ($P<0.001$; $r=0.49$) ve vücut kitle indeksi ($P<0.01$; $r=0.41$) arasında anlamlı pozitif korelasyonlar bulundu (tablo 2).

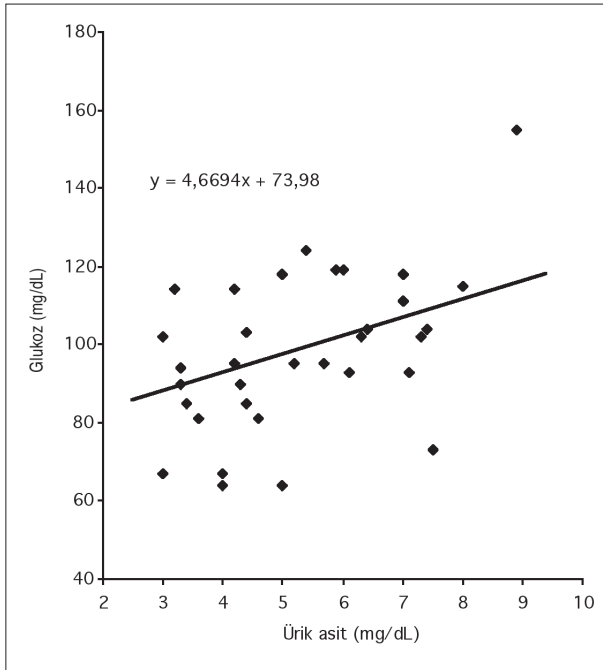
TARTIŞMA

Bu çalışmada normotansif ve renal fonksiyonları bozulmamış diyabetlilerde sağlıklı kontrollerden daha düşük ürik asit düzeyleri bulduk. Serum ürik asit düzeylerinin hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, obezite, renal yetmezlik, preeklampsi ve inme ile ilişkili

olduğu belirtilmektedir (5-14). Diyabet endojen insülinin mutlak veya göreceli eksikliği veya periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkan kronik hiperglisemi durumu olup, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluk ve hızlanmış ateroskleroz ile seyreden bir sendromdur. Normal kişilerde oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki denge, diyabetlilerde oksidanlar lehine bozulmuştur (1,2). Hiperglisemi glukozun oto-oksidasyonu, proteinlerin glikasyonu ve poliyol metabolizmasının aktivasyonuna neden olur. Bu değişiklikler birçok dokuda reaktif oksijen radikallerinin oluşması; lipitler, DNA ve proteinlerde oksidatif kimyasal modifikasyonunun artması ile sonuçlanır (15). Yapılan çalışmalarda diyabette çeşitli antioksidanların azaldığı belirtilmektedir (1,2). Ürik asit insanlarda pürin katabolizmasının son ürünüdür. Ksantin oksidaz enzimiyle hipoksantin ve ksantinden oluşur. Ksantin oksidaz, genellikle ksantin dehidrogenaz/ksantin oksidaz holoenzimi olarak bulunur. Dehidrogenaz formu ürik asit ve NADH oluştururken, oksidaz formu ürik asit ve süperoksit üretir. Ürik asidin normal düzeylerde toksik reaktanları temizlediği ve oksidatif strese karşı koruyucu olduğu rapor edilmektedir (12). Organizmada oksidatif stres olduğunda, örneğin aterosklerotik süreçte, ürik asit düzeyleri artmaktadır (7). Ancak normal düzeylerden 1/3 kat veya daha fazla artacak olursa bir pro-oksidan olarak rol oynadığı rapor edilmektedir (7,16). Diyabette ürik asit düzeylerinin arttığını rapor eden araştırmacılar bunun ya üretimin arttığından veya atılımın azaldığından kaynaklanabileceğini, ancak mekanizmanın tam olarak açık olmadığını belirtmektedirler (10,11). Ancak şu önemli nokta unutulmamalıdır ki hiperürisemide ürik asit pro-oksidan olarak davranmaktadır. Hiperürisemi herhangi bir sebeple oluştuğundan sonra diyabetin önemli komplikasyonlarından biri olan nefropatinin oluşmasına da katkıda bulunabilir. Hiperürisemi durumunda nitrik oksit üretimi azaldığından, endotel fonksiyon bozulmakta ve böylece hipertansiyona da yol açmaktadır (17). Yıldırım ve ark. (12) da pre-eklampsili hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada, en yüksek ürik asit düzeylerine en ağır eklampsili hastalarda rastladıklarını rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda, hipertansifleri çalışma dışı bırakmamıza rağmen, kontrol grubunda hem diyastolik hem de sistolik kan basınçları ile ürik asit düzeyleri arasında pozitif korelasyonlar olduğunu, ancak bu korelasyonların diyabette bozulmuş olduğunu tespit ettik. Ürik asidin diyabette azaldığını rapor eden araştırmacılar bunun diyabette artmış ürik asit klerensinden kaynaklandığını, ancak altta yatan mekanizmanın açık olmadığı belirtilmektedirler (5-9). Bizim çalışmamızda, hastalarımızın hiçbiri nefropatili olmamasına rağmen yine de sağlıklı kontrollerden anlamlı şekilde düşük ürik asit düzeylerine sahiptiler. Dolayısıyla diyabetteki ürik asit azalmasının nefropatiden başka faktörlerle de ilgili olduğunu düşünmekteyiz. Bizim hastalarımızın renal fonksiyonları normal olduğu için ürik asit klerensinde bir değişiklik olmamıştır. Nan H ve ark. (7)

Tablo 2. Kontrol grubunda serum ürik asit düzeyi ile olan korelasyonlar

	P	r
Sistolik kan basıncı	<0.001*	0.48
Diyastolik kan basıncı	<0.05*	0.37
Açlık kan glukozu	<0.01*	0.41
HbA_{1c}	<0.001*	0.49
Vücut kitle indeksi	<0.01*	0.41



Şekil 1. Kontrol grubunda serum ürik asit düzeyleri ile glukoz düzeyleri arasında korelasyon

kan glukozu çok yüksek olmayan kişilerde açlık kan glukozuyla serum ürik asit düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olduğunu, ancak kan glukozunun belli bir düzeyi aştığında (7 mmol/L) ürik asit düzeylerinin düşmeye başladığını belirtmektedir. Ancak bunun sebebinin tam olarak açık olmadığını belirtmişlerdir. Bu bulgular bizim çalışmamızı desteklemektedir. Çalışmamızda kontrol grubunda görülen ürik asit düzeyleri ile hem açlık kan glukozu (Şekil 1) ve hem de HbA_{1c} arasındaki pozitif korelasyonun diyabet grubunda olmadığını gördük. Bunun sebebi diyabette görülen nonenzimatik glikasyonla pürin katabolizmasında yer alan enzimlerin fonksiyonlarını kaybetmeleri olabilir. Bu konuda yapılacak daha ileri çalışmalarla bu konu aydınlatılmalıdır. Normal ve non-diyabetik kişilerde ürik asit glomerülden tam olarak filtre edilir ve tam olarak da proksimal tübüllerden geri emilir. Glukoz, diyabetik kişilerde aynı anatomik pozisyonunda ürik asit geri emilimini inhibe ederek ürik asit atılımını artırır. Bununla birlikte mekanizma tam açık değildir (7). Ancak glukozüri nedeniyle osmotik diürez ürik asitin atılımına yol açabilir. Bu bilgiler kontrol grubunda görülen ürik asit düzeyleri ile arteriyel kan basınçları, vücut kitle indeksleri, glisemi kontrolü gibi korelasyonların diyabet grubunda görülmemesini açıklamakta yardımcı olabilir. Tuomilehto ve ark. (6) diyabetik olmayan kişilerde ürik asit düzeyleri ve vücut kitle indeksi arasında pozitif korelasyon olduğunu rapor etmişlerdir. Çalışmamızda kontrol grubunda ürik asit düzeyleri ile vücut kitle indeksi arasında anlamlı korelasyonlar vardı. Bu çalışmada daha önceki çalışmalarda diyabette azalmış ürik asit düzeylerinin sebebi olarak gösterilen nefropatiyi ekarte ettiğimiz, yani renal fonksiyonları normal olduğu halde, diyabetli hastalarda serum ürik asit düzeylerinin azalmış olduğunu bulduk. Bu yüzden diyabette azalmış ürik asit düzeylerinin pek çok faktöre bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca diyabetteki oksidatif strese ürik asit azalmasının da katkısı olabilir. Ancak bazı soru işaretlerini ortadan kaldırmak için hala daha büyük gruplarda yapılan ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- [1] Memişoğulları R, Taysi S, Bakan E, Çapoğlu İ. (2003) Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus. *Cell Biochem Funct.* 21: 291–296.
- [2] Memişoğulları R. (2005) Diyabette Serbest Radikallerin Rolü ve Antioksidanların Etkisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 3: 30-39.
- [3] Satman I, Yılmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tutuncu Y, Sargin M, Dinccag N, Karsidag K, Kalaca S, Ozcan C, King H. (2002) Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care.* 25: 1551-1556.
- [4] American Diabetes Association. National diabetes fact sheet. 2002. <http://www.diabetes.org/diabetes-statistics.jsp>

- [5] Gotoh M, Li C, Yatoh M, Iguchi A, Hirooka M. (2005) Serum Uric Acid Concentrations in Type 2 Diabetes: Its Significant Relationship to Serum 1,5-Anhydroglucitol Concentrations. *Endocr Regul.* 39: 119–125.
- [6] Tuomilehto J, Zimmet P, Wolf E, Taylor R, Ram P, King H. (1988) Plasma uric acid level and its association with diabetes mellitus and some biologic parameters in a biracial population of Fiji. *Am J Epidemiol.* 127: 321-336.
- [7] Nan H, Dong Y, Gao W, Tuomilehto J, Qiao Q. (2007) Diabetes associated with a low serum uric acid level in a general Chinese population. *Diabetes Res Clin Pract.* 76: 68–74.
- [8] Goldbourt U, Medalie J, Herman J, Neufeld H. (1980) Serum uric acid: correlation with biochemical, anthropometric, clinical and behavioral parameters in 10,000 Israeli men. *J Chron Dis.* 33: 435–443.
- [9] Herman JB, Medalie JH, Goldbourt U. (1976) Diabetes, prediabetes and uricaemia. *Diabetologia.* 12: 47–52.
- [10] Madianov IV, Balabolkin MI, Markov DS, Markova TN. (2000) Main causes of hyperuricemia in diabetes mellitus. *Ter Arkh.* 72: 55-58.
- [11] Wun YT, Chan CS, Lui CS. (1999) Hyperuricaemia in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab.* 12: 286-291.
- [12] Yildirim A, Altinkaynak K, Aksoy H, Sahin YN, Akcay F. (2004) Plasma xanthine oxidase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities and uric acid levels in severe and mild pre-eclampsia. *Cell Biochem Funct.* 22: 213–217.
- [13] Nagahama K, Inoue T, Isekı K, Touma T, Kinjo K, Ohya Y, Takishita S. (2004) Hyperuricemia as a Predictor of Hypertension in a Screened Cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res.* 27: 835-841.
- [14] Gerber Y, Tanne D, Medalie JH, Goldbourt U. (2006) Serum uric acid and long-term mortality from stroke, coronary heart disease and all causes. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation.* 13: 193–198.
- [15] Osawa T, Kato Y. (2005) Protective role of antioxidative food factors in oxidative stress caused by hyperglycemia. *Ann NY Acad Sci.* 1043: 440-451.
- [16] Hayden MR, Tyagi SC. (2004) Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: The urate redox shuttle. *Nutr Metab.* 1: 1-10.
- [17] Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W, et al. (2005) Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int.* 67: 1739–1742.