

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ'NDE
2013-2017 YILLARI ARASINDA SERUM ÜRİK
ASİT DÜZEYİ İLE PREDİYABET VE DİYABET
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. NUBAR RASULOVA

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2018

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ'NDE
2013-2017 YILLARI ARASINDA SERUM ÜRİK
ASİT DÜZEYİ İLE PREDİYABET VE DİYABET
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. NUBAR RASULOVA

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Fırat Bayraktar

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....

TABLO DİZİNİ.....

KISALTMALAR.....

TEŞEKKÜR.....

- 1. GİRİŞ VE AMAÇ.....**
- 2. GENEL BİLGİLER.....**
 - 2.1. DİABETES MELLİTUS TANIMI**
 - 2.1.1. DİABETES MELLİTUS SINIFLANDIRILMASI.....**
 - 2.1.2. EPİDEMİYOLOJİSİ.....**
 - 2.1.3. TANI KRİTERLERİ.....**
 - 2.1.4. TİP 2 DM PATOGENEZİ.....**
 - 2.1.5. KOMPLİKASYONLARI.....**
 - 2.2. ÜRİK ASİT METABOLİZMASI.....**
 - 2.2.1. HİPOÜRİSEMİ.....**
 - 2.2.2. HİPERÜRİSEMİ.....**
 - 2.2.3. ÜRİK ASİT VE BÖBREK.....**
 - 2.2.4. ÜRİK ASİT VE KVS HASTALIKLAR**
 - 2.2.5. METABOLİK SENDROM VE ÜRİK ASİT İLİŞKİSİ**
 - 2.2.6. ÜRİK ASİT VE DM**
- 3. GEREÇ VE YÖNTEM.....**
- 4. BULGULAR.....**
- 5. TARTIŞMA.....**
- 6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....**
- 7. KAYNAKLAR.....**

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflandırılması

Tablo 2. Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri

Tablo 3. Tip 2 DM için risk faktörleri

Tablo 4. Grupların demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.

Tablo 5. Kontrol grubu, prediyabetik grubu ve diyabet grubunda ortalama ürik asit düzeyleri

Tablo 6. Her üç grupta cinsiyete göre ortalama ürik asit düzeyleri

Tablo 7. Ürik asit düzeyi ile demografik ve laboratuvar verilerin korelasyon analizi

Tablo 8. Logistik regresyon analizi.

Tablo 9. Ürik asit prediyabet gelişimi ilişkisi

Tablo 10. Ürik asit düzeyi ile diyabet ilişkisi.

KISALTMALAR

DM:	Diabetes mellitus
T2DM:	Tip 2 diabetes mellitus
T1DM:	Tip 1 diabetes mellitus
PCOS:	Polikistik over sendromu
MetS:	Metabolik sendrom
BAG:	Bozulmuş açlık glukozu
BGT:	Bozulmuş glukoz toleransı
OGTT:	Oral glukoz tolerans testi
HbA1c:	Glikozillenmiş hemoglobin A1c
KVS:	Kardiyovasküler
ÜA:	Ürik asit
SÜA:	Serum ürik asit
SDBY:	Son dönem böbrek yetmezliği
NGSP:	National Glycohemoglobin Standardization Program
İDF:	İnternational Diabetes Federation
DCCT:	Diabetes Control and Complications Trial
APG:	Aclık plazma glukozu
TEMĐ:	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
GDM:	Gestasyonel diabetes mellitus
YRG:	HbA1c'ye göre yüksek risk grubu
LDL-K:	Düşük dansiteli lipoprotein
HDL-K:	Yüksek dansiteli lipoprotein

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim ve öğrenimim süresince her konuda bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen ve tez hazırlama sürecinde çalışmanın seçilmesi, planlanması, uygulanması ve sonuçlandırılmasında sonsuz destek veren tez danışman hocam Prof.Dr. Fırat Bayraktar'a;

Tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen, tüm özverisi ile tıbbi çalışmaların yapılışı ve yönetilişi bakımından ufkumu açan, mesleki bilgi ve tecrübesiyle bana her zaman yol gösteren Uzm. Dr. Mehmet Çalan'a;

İç Hastalıkları ihtisasım sırasında eğitimime ve kişisel gelişimime katkılarından dolayı başta Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Fatoş Önen olmak üzere, tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı Üyelerine;

Başlangıçtan bu yana tezimin her aşamasında yardım eden, hiçbir zaman manevi desteğini esirgemeyen Azerbaycan Tıp Üniversitesinde okuduğum yıllarda da her zaman yanımda olan Dr Gülnar Aliyeva'ya;

Asistanlık süresince hep yanımda olan, varlığı ile hayatıma anlam katan kardeşim kadar sevdiğim Fidan Nasrullayeva'ya;

Son olarak hayatımın her aşamasında sonsuz destek ve sevgileriyle her zaman yanımda olan ve sabırları hiç tükenmeyen annem Çimnaz Rasulova, babam Natig Rasulov, teyzem İrade Mustafayeva ve sevgili kardeşim Dinar Memmedova'ya

sonsuz teşekkür ediyorum.

Dr. Nubar Rasulova

ÖZET

Amaç: Dünyada her 11 yetişkinden 1'inde diabetes mellitus tanısı vardır, bu hastaların %90'nı tip 2 diyabetes mellitusdur. Diyabetes mellitus majör ölüm sebepleri arasında 9.'dur. Prediyabet T2DM gelişimi için artmış risk taşıyan glukoz homeostazının geri dönüşümlü bozulma halidir. Hem normal bireyler, hem de prediyabetlerde ürik asit yüksekliğinin T2DM gelişimi için risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalında yeni tanı alan T2DM'li ve prediyabetik hastalardaki ürik asit düzeylerine bakmak ve bu değeri, HbA1c düzeyi, lipid profili, yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, böbrek fonksiyon testleri ile kıyaslayarak bunlarla arasında bir ilişkinin var olup olmadığını göstermektir.

Hastalar ve yöntem: Ocak 2013-aralık 2017 arasında yeni T2DM ve prediyabet tanısı alan ve tanı anında ürik asit düzeyi bakılan hastalar çalışmaya alınmıştır ve onların verileri retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Çalışma Ocak 2013-Aralık 2017 tarihleri arasında Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalına başvuran 1009 hasta arasında yapılmıştır. Hastaların yaşları 18-87 arasında değişmekte idi. Bu hastalardan 295'i hiçbir glukoz metabolizma bozukluğu olmayan kontrol grubuna, 479'u prediyabetik gruba, 235'i diyabet grubuna dahil edilmiştir. Grupların yaş ortalaması kontrol grubunda 43.19 ± 13.41 , prediyabetik ve diyabetik gruplarda ise sırasıyla 53.57 ± 13.22 ve 54.89 ± 12.26 yaş idi. Hastalardan 700'ü kadın, 309'u erkekti. Ürik asit düzeyleri hem prediyabetik, hem de diyabetik grupta kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Ortalama ürik asit düzeyi kontrol grubunda 4.97 ± 1.27 mg/dl iken prediyabetik grupta 5.70 ± 1.45 mg/dl, diyabet grubunda ise 5.47 ± 1.52 mg/dl idi. Kontrol grubuna kıyaslandığında, ürik asit düzeyiyle hem prediyabet, hem de diyabet gelişimi arasında ilişki saptanmıştır. Odd ratio sırasıyla 1.728, 1.188 idi. (p değeri sırasıyla <0.001 ve 0.016 .) Prediyabet gelişme riski ürik asit 4,3-5,3 mg/dl arasında olanlarda 1,84 kat, 5,3-6,4 mg/dl arasında olanlarda 2,74 kat, 6,4-10,6 mg/dl arasında olanlarda 5,65 kat artmış saptanmıştır. Diyabet gelişimiyle ise sadece ürik asit düzeyi 6,4-10,6 mg/dl olan hastalarda anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Ürik asit düzeyi 6,4-10,6 mg/dl arasında olanlarda diyabet gelişim 2,035 kat artmıştır.

Sonuç: Dünya çapında erken hastalık ve ölümün önde giden sebeplerinden olan DM ve diyabetes mellituslu hasta sayısı giderek artmaktadır. Hastalığın gelişmesinde rol oynayan fizyopatolojik mekanizmaların araştırılması hastalığın önlenmesi ve tedavisinin düzenlenmesi için çok önemlidir. Bu yüzden biz de DM gelişiminde rolü olduğu düşünülen ürik asitle DM ilişkisini araştırmağı amaçladık. Çalışma sonucunda ürik asitin hem prediyabet, hem de yeterince yükselince, diyabet gelişiminde rolü olduğunu saptadık. Ürik asit düzeyi yüksek saptanan bir hastada gut, böbrek hastalığı, aterosklerotik kalp ve damar hastalığı riski ile birlikte glukoz metabolizma bozukluğu olabilmesi de beklenmektedir.

Anahtar sözcükler: ürik asit, prediyabet, diyabet, hiperürisemi

ABSTRACT

Objective: One in 11 adults in the world have diabetes mellitus and 90% of these patients are type 2 diabetes mellitus. Diabetes mellitus is the 9th most common cause of death. Prediabetes is the reversible disruption of glucose homeostasis, which carries increased risk for T2DM development. Elevated uric acid in both normal individuals and prediabetes is thought to be a risk factor for the development of T2DM. The aim of this study was to look at uric acid levels in newly diagnosed T2DM and prediabetes patients in Dokuz Eylül University Hospital Endocrinology and Metabolism Department and compare this value with HbA1c level, lipid profile, age, sex, body mass index, and to show whether there is a relationship between them.

Patients and method: patients diagnosed with T2DM and prediabetes between January 2013 and December 2017 and uric acid levels measured at the time of diagnosis were included in the study and their data were retrospectively reviewed.

Results: The study was conducted between January 2013 and December 2017 among 1009 patients which applied to Dokuz Eylül University Hospital Endocrinology and Metabolism Department. The age of patients ranged from 18 to 87 years. 295 of these patients were included in the control group with no glucose metabolism disorder, 479 in the prediabetes group, and 235 in the diabetes group. The mean age of groups were 43.19 ± 13.41 in the control group, in the prediabetic and diabetes groups 53.57 ± 13.22 and 54.89 ± 12.26 ages accordingly. 700 patients were female, 309 patients were male. Uric acid levels both in prediabetic and diabetic patients were higher than the results of the control group. Mean uric acid level was 4.97 ± 1.27 mg/dl in the control group, while in prediabetic group it was 5.70 ± 1.45 mg/dl and 5.47 ± 1.52 mg/dl in diabetic group. When we compared with the control group we found that the uric acid level was associated with both prediabetes and diabetes development. Odd ratio was 1.728, 1.188 respectively (p value <0.001 and 0.016 respectively). In our study we found that the risk of prediabetes development is 1.84 times more in uric acid levels between 4.3-5.3 mg / dl, 2.74 times in those between 5.3-6.4 mg / dl, 5.65 times in 6.4-10.6 mg / dl uric acid levels. Significant result for diabetes development was found only in patients with uric acid levels of 6.4-10.6 mg / dl. Diabetes mellitus development risk has increased 2.035 times in uric acid levels between 6.4-10.6 mg / dl.

Conclusion: The number of DM, which is leading causes of early illness and death worldwide and diabetes mellitus patients are increasing rapidly. Investigating the pathophysiological mechanisms that play a role in the development of the disease is crucial for the prevention and treatment of the disease. Therefore, we aimed to investigate the DM relationship with uric acid, which is thought to play a role in the development of DM. As a result of the study, we found that uric acid plays a role in the development of diabetes, and also in the prediabetes development, when increased at a certain level. The risk of the glucose metabolism disorder development in a patient with a high uric acid level, is as high as to gout, kidney disease, atherosclerotic heart and vascular disease development risk.

Key words: uric acid, prediabet, diabet, hyperuricemia

1. Giriş ve amaç

Diabetes mellitus (DM) dünyada en yaygın kronik hastalıklardan biridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde son dönem böbrek yetersizliğinin (SDBY), nontravmatik alt ekstremitte amputasyonlarının ve erişkinlerdeki körlüğün en sık nedenidir. (*Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th, n.d.*) DM tüm dünyada 425 milyon insanı etkilemektedir. (Francis D Sheski, 2018a) TURDEP-II çalışmasına göre Türkiye'de erişkin nüfusta diyabet sıklığı %13,7'dir. (Satman et al., 2010) DM, dünya genelinde 5. ölüm nedeni olup, yıllık yaklaşık 3 milyon ölümden sorumludur. (*Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th, n.d.*)

DM, insülin sekresyonu ve insülinin etki mekanizmasının bozulması nedeniyle karbonhidrat, yağ, protein metabolizmasının bozulmasıyla karakterize bir kronik hastalıktır. Prediyabet, tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) gelişimi için artmış risk taşıyan glukoz homeostazının geridönüşümlü bozulma halidir. Prediyabet, kan şekerinin normalden daha yüksek olduğu, ancak yüksekliğin, diyabet tanı kriterlerine ulaşmadığı durumları tanımlar. T2DM patogeneğinde insülin sekresyonunda bozulma, periferik insülin direnci artışı, aşırı hepatik glukoz üretimi rol oynamaktadır. DM genetik, çevresel, yaşam tarzı değişikliklerinin kompleks etkileşimi ile ortaya çıkmaktadır. (*Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th, n.d.*)

DM gelişiminde çeşitli risk faktörleri saptanmıştır. Klinik risk faktörleri arasında aile öyküsü, etnik köken, obezite vardır. Hayat tarzı faktörlerine örnek olarak egzersiz, sigara, uyku rejimi verilebilir. Batı tipi beslenme, şekerli içecekler, D vitamin eksikliği ve selenyum'un da risk faktörleri arasında olduğu iddia edilmektedir. Gestasyonel diyabet (GDM), kardiyovasküler (KVS) hastalıklar, polikistik over sendromu (PKOS) ve metabolik sendromda (MetS) da DM gelişimi artmıştır. (Francis D Sheski, 2018b)

Bazı prospektif çalışmalarda ürik asit yüksekliği ile DM gelişimi arasında ilişki olduğu saptanmıştır. On bir prospektif çalışmanın metaanalizi sonucunda her 1 mg/dl ürik asit artışının diyabet riskini %17 artırdığı görülmüştür. Bununla birlikte ürik asitin DM için bağımsız risk faktörü olup olmadığı konusu tartışmalıdır. Ürik asit konsantrasyonu alkol alımı, metabolik sendrom gibi DM risk faktörleri ile de ilişkilidir. Bu da ürik asitin bağımsız risk oluşturma düşüncesini zorlaştırmaktadır. (Sluijs et al., 2013)

Ürik asit, pürin metabolizmasının son ürünü olup, ekzojen ve endojen pürin yıkımının sonucu oluşmaktadır. İnsanlarda urati daha çözünür madde olan allantoina çeviren urikaz enzimi olmadığından ürik asit düzeyleri diğer memelilere göre daha yüksektir. Ürik asit zayıf asittir, monosodyum urat şeklinde vücutta bulunmaktadır ve 2/3'ü böbreklerden, 1/3'ü ise bağırsaklardan atılmaktadır. (Shani et al., 2016) Ürik asidin normal miktarı vücutta antioksidan etki gösterirken, yüksek düzeyleri ise prooksidan etki göstermektedir. Prooksidan etkisi nedeniyle de oksidatif strese ve endotelial disfonksiyona sebep olmakta ve bu nedenle KVS hastalıklar ile arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Diyabet ve ürik asit ilişkisi de bu prooksidan etkisinin, beta hücrelerde disfonksiyona sebep olması olarak (Anothaisintawee et al., 2017) gösterilmektedir. Öte yandan, insülin direnci sonucu oluşan hiperinsulineminin proksimal tubuluslardan ürik asit atılımını azalttığı da gösterilmiştir. (*Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th, n.d.*) Yine kontrolsüz diyabette, idrarla glukoz atılımı artışının, ürik asidin atılımını da artırdığı gösterilmiştir. Yani glukozuri hipourisemiye yol açmaktadır. (Caliceti, Calabria, Roda, & Cicero, 2017)

DM ve hiperürisemi arasındaki ilişki hala tartışmaya açıktır. Bazı çalışmalarda, özellikle insülin direnci bağlamında, DM gelişimi için bir risk faktörü olarak hiperürisemi bildirilmiş olmasına rağmen, diğerleri yeni tanı konmuş diyabet hastalarının prediyabetik veya normoglisemik olanlara göre daha düşük serum ürik asitlerine sahip olduklarını öne sürmüşlerdir. (Cook, Shaper, Thelle, & Whitehead,

1986) Biz de bu çalışmada, yeni tanı alan diyabetlilerde ve prediyabetiklerde ürik asit düzeylerini inceleyerek, bu düzeyleri hastaların metabolik parametreleri ile (glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c), böbrek fonksiyon testleri, lipid paneli ve vücut kitle indeksleri) ile kıyaslayarak aralarındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.



2. Genel bilgiler

2.1 Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus hiperglisemi ve geç dönemde oluşan vasküler ve nöropatik komplikasyonlarla giden kronik bir hastalıktır. Tip 2 DM, insülin direnci temelinde gelişen insülin salgı bozukluğunun yarattığı klinik tablodur. Diyabetle ilişkili metabolik bozukluklarda primer sorumlu yetersiz insülin etkisidir, ancak hastalıkla ilişkili komplikasyonlarda en önemli rol oynayan etken hiperglisemidir. (*goldman's Cecil Medicine, 24th edition, 2016, n.d.*)

DM'taki metabolik düzensizlikler birçok organ sisteminde patofizyolojik değişikliklerle sonuçlanır ve diyabetik bireylerin sağlık sistemine olağanüstü bir yük biner. Amerika Birleşik Devletleri'nde ve bir çok ülkede DM SDBY, nontravmatik alt ekstremitte amputasyonlarının ve erişkinlerdeki körlüğün en sık nedenidir. Diabetes mellitus dünya çapında artan yayılımı ile muhtemelen gelecekte de en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden olmaya devam edecektir.

2.1.1 Diabetes Mellitusun sınıflandırılması

Diabetes Mellitus hiperglisemiyle sonuçlanan patojenik sürece bağlı 2 büyük sınıfa: tip 1 DM ve tip 2 DM ayrılır. Tip 1 DM tam ya da tama yakın insülin eksikliğinin sonucudur. Tip 2 DM, çeşitli derecelerde insülin direnci, bozulmuş insülin sekresyonu ve artmış glukoz üretimi ile karakterize bir grup heterojen hastalıktır. (*Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th, n.d.*)

Tip 1 diyabetli hastalar mutlak insülin eksikliği nedeniyle genellikle hiperglisemi ve hiperketonemiye bağlı semptom ve bulgularla başvururlar. İnsulin eksikliğinin şiddeti ve akutluğu ile hastanın içinde bulunduğu durum (hastalık, başka stressler vs) osmotik ve ketotik fazlalığın şiddetini belirler.

Tip 2 diyabetli birçok hastada başlangıçta sinsi ve asemptomatik bir hiperglisemi vardır. Tanı, sadece rutin laboratuvar çalışmaları sırasında glukozüri veya hiperglisemi saptanmasıyla konulur. Kronik cilt enfeksiyonları yaygındır. Tüm vücutta pruritus ve kandida vajinit semptomları sıklıkla tip 2 diyabetli kadınların ilk şikayeti olabilir. Erkekler genital bölgede kaşıntılı döküntülerden şikayet edebilirler. Bazı hastalar uzun yıllardan beri tanı konulamamış olabilirler ve ilk prezentasyon retinopatiye bağlı görme bozukluğu veya periferik nöropatiye bağlı ayak ağrısı veya enfeksiyon gibi komplikasyonlar olabilir. Daha şiddetli insülin yetmezliği olan hastalarda klasik poliüri, susuzluk, bulanık görme, parestezi ve yorgunluk semptomları ola bilir. Bu, özellikle susuzluğa tepki olarak büyük miktarlarda karbonhidrat açısından zengin sıvı tüketen bireylerde görülür. (*Greenspans Basic and Clinical Endocrinology 10th edition 2018, n.d.*)

Amerikan Diyabet Cemiyetinin (ADA) 2018 kılavuzunda DM genel 4 sınıfta incelenir:

- 1) Tip 1 DM (otoimmün form Tip1a ve idiyopatik β hücre yıkımı sonucu mutlak insülin eksikliği ile giden Tip1b)
- 2) Tip 2 DM (insülin direnci ile birlikte β hücre insülin salgısının azalması)
- 3) Gestasyonel diyabet (gebelik öncesi diyabet yoktur, gebelik sırasında diyabet tanısı konur.)

- 4) Diğer sebeplerden gelişen spesifik tip DM (monogenik diyabet sendromları (neonatal devirde gelişen DM ve MODY), ekzokrin pankreas hastalıkları – kistik fibrozis, pankreatit, ilaç veya kimyasal sonrası gelişen (glukokortikoidler, anti-retroviral ilaçlar, organ transplantasyonu sonrası kullanılan ilaçlar)) (*IDF Diabetes Atlas 8th edition 2017, 2017*)

Tablo 1-de DM'in etiolojik sınıflandırılması verilmiştir.

Tip 1 DM (β hücre yıkımı mutlak insülin yetmezliğine sebep olur)	A. İmmün-aracılı tip 1a B. İdiyopatik tip 1b
Tip 2 DM (insülin direnci ile nisbi insülin yetmezliği veya insülin sekretuar bozukluğu ve minimal insülin direncinin sebep olduğu)	
Monogenik DM	A. β hücrelerin otosomal dominant genetik bozuklukları 1. MODY 2. İnsulin gen bozuklukları 3. ATP bağımlı potasyum kanalı bozuklukları B. β hücrelerin diğer genetik bozuklukları 1. Otozomal resesif genetik bozukluklar 2. Mitokondriyal DNA bozuklukları 3. Ketoza yatkın diyabet C. İnsulin etkisindeki genetik bozukluklar 1. İnsulin reseptör mutasyonları 2. Lipoatrofik diyabet D. Neonatal diyabet 1. Geçici 2. Kalıcı E. Monogenik otoimmün sendromlar 1. İPEX: immundisregulator poliendokrinopati enteropati X bağımlı 2. Tip 1 otoimmün poliendokrinopati sendromu 3. Diğer otozomal resesif poliendokrinopatiler 4. Diğer otozomal dominant poliendokrinopatiler F. Diyabetle ilişkili diğer genetik sendromlar 1. Kromozom bozuklukları (Down, Klinefelter, Turner sendromları) 2. Nöro-muskuler sendromlar (Friedreich ataxia, Huntington chorea, miyotonik distrofi, porfiri ve s.) 3. Obezite sendromları (Laurence-

	Moon-Biedl, Bardet-Biedl, Prader-Willi sendromu ve s.) 4. Wolfram sendromu
Sekonder DM	A. Ekzokrin pankreas hastalıkları 1. Pankreatit 2. Travma, pankreatoektomi 3. Neoplazi 4. Kistik fibrozis 5. Hemokromatozis 6. Fibrokalküloz pankreatopati B. Endokrinopatiler 1. Akromegali 2. Cuşing sendromu 3. Glukagonoma 4. Feokromasitoma 5. Hipertiroidi 6. Somatostatinoma 7. Aldosteronoma C. İlaç ilişkili 1. β hücre toksisitesi : pentamidin vakor, siklosporin 2. β hücre otoimmunitesi: α-interferon, anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4 3. β hücre disfonksiyonu: tiyazid ve loop diuretikleri, diazoksid, α agonist, β blokerler, fenitoin, opiyatlar 4. İnsulin direnci: glukokortikoidler, progesteron, nikotinik asit, tiroid hormonlar, atipik anti-psikotik ilaçlar, β blokerler, anti-retroviral proteaz inhibitörleri D. Enfeksiyonlar 1. Konjenital rubella 2. Diğer virüsler: sitomegalovirus, B koksakivirüs, adenovirüs E. Nadir immunaracılı diyabet tipleri 1. Stiff-Person sendromu 2. İnsulin reseptör antikorları 3. POEMS sendromu
Gestasyonel diabetes mellitus	

Tablo 1. Diabetes mellitus'un etiyolojik sınıflandırılması.

2.1.2 Epidemiyoloji

DM tüm dünyada prevalansı artmakta olan hastalıklardandır. Küresel sağlık harcamalarının %12'si diyabet için harcanmaktadır. DM dünyada 20-79 yaş grubunda tüm ölüm nedenlerinin %10,7'den sorumludur. Ulusal Diyabet Federasyonunun (İDF) 2017 güncellenmiş verilerine göre 424,9 milyon kişi diyabetlidir. 2010 yılında yapılan TURDEP-II çalışmasına göre Türkiye'de erişkin toplumunda DM sıklığı %13,7 ulaşmıştır. (Satman et al., 2010). İDF'ye göre 2045 yılında 628,6 milyon diyabetli hasta olması beklenmektedir. Tüm dünyada diyabet prevalansı %8,8 (7,2-11,3)'dir. 20-79 yaş arası kadınların %8,4'ü, erkeklerin %9,1'i diyabetlidir. Bu durumda dünyada her 11 yetişkinden 1'i diyabetlidir. Daha ürkütücü olan husus, her 2 diyabetli yetişkinden birinin diyabetli olduğunun farkında olmamasıdır. (İDF Diabetes Atlas 8th edition 2017, 2017)

Bozulmuş glukoz toleransı ise dünya yetişkin nüfusunun % 7,3 (4,8-11,9)'ünü etkilemektedir.

İDF'ye göre 2017 yılında dünya üzerinde canlı doğum yapan kadınların %16,2'sinde (21,3 milyon) gebelikte hiperglisemi saptanmıştır. Bu vakaların %86,4'ü gestasyonel diyabetlidir. (İDF Diabetes Atlas 8th edition 2017, 2017).

Birçok ülkede çocuk ve ergenler arasında artan obezite ve fiziksel inaktivite nedeniyle çocukluktaki T2DM, ciddi sağlık sonuçlarına yol açan küresel bir halk sağlığı sorunu haline gelmektedir. IDF, diyabetin bu yönü ile ilgili daha fazla ilgilenilmesi gerektiğinden bahsetmektedir. (İDF Diabetes Atlas 8th edition 2017, 2017)

2.1.3 Tanı kriterleri.

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için güncel tanı kriterleri tablo 2'de görülmektedir.

	Aşkar DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG+BGT	DM riski yüksek
APG (≥8 st açlıkta)	≥126mg/dl	100-125mg/dl	<100mg/dl	100-125mg/dl	-
OGTT 2. st PG (75 g glukoz)	≥200mg/dl	<140mg/dl	140-199mg/dl	140-199mg/dl	-
Rastgele PG	≥200mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C(**)	≥%6,5 (≥48mmol/mol)	-	-	-	%5,7-6,4 (39-47mmol/mol)

(*) Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşkar DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG + BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. (**) Standardize metotlarla ölçülmelidir. DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance)

Tablo 2.: Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri^(*)

DM tanısı için plazma glukoz düzeyi (açlık plazma glukozu, rastgele plazma glukozu), oral glukoz tolerans testi (OGTT) ve Hba1c testlerinden biri kullanılabilir. Çok ağır diyabet semptomlarının bulunmadığı durumlar dışında, tanının daha sonraki bir gün, tercihen aynı (veya farklı bir) yöntemle doğrulanması önerilir.

Tanı için 75 g glukoz ile standart OGTT yapılması, en az 8 saat süreyle açlık sonrası sabah ölçülen açlık plazma glukoz (APG) düzeyine dayalı tanı yöntemine göre daha sensitif ve spesifiktir. Ancak bu testin aynı kişide günden güne değişkenliğinin yüksek olması, yoğun emek ve maliyet gerektirmesi rutin kullanım için uygun olmayabilir. Diğer taraftan, APG'nin daha kolay uygulanabilmesi ve ucuz olması klinik pratikte kullanımını kolaylaştırır. Hastalığın aşikar klinik başlangıcı nedeniyle, T1DM tanısı için çoğu kez OGTT yapılması gerekmemektedir.

HbA1c'nin açlık plazma glukozu ve OGTT'den üstünlükleri vardır: açlık gerekmez, stress ve hastalık durumundan etkilenmez, günlük değişiklik göstermez. Son yıllarda tüm dünyada standardizasyonu yönündeki çabaların olması ve prognostik önemine dair kanıtların artması sonucu , A1C'nin de diyabet tanı testi olarak kullanımına geçilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm laboratuvarların kullandıkları A1C ölçüm yöntemlerinin 'Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı' (NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program) tarafından sertifikalandırılması ve sonuçların DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) çalışmasında kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen HPLC (yüksek performanslı likid kromatografi) yöntemine göre kalibre edilmesi gerekmektedir. Diyabeti teşhis etmek için A1C kullanırken, A1C'nin, kan şekeri düzeylerinin dolaylı bir ölçüsü olduğunu ve glisemiden bağımsız olarak glikolizasyonu etkileyebilecek yaş, ırk / etnisite ve anemi / hemoglobinopatiler dahil olmak üzere diğer faktörler dikkate alınmalıdır. (Care & Suppl, 2018)

T2DM tanısı için tarama testi olarak APG'nin yaygın olarak kullanılması önerilmektedir. ADA 45 yaşın üzerindeki her bireyin üç yılda bir; ilave risk faktörleri olan asemptomatik bireylerin ise daha erken bir yaşta taranmasını önermektedir. TEMD'in önerisine göre ülkemizde 40 yaş üzeri toplumun %10'dan fazlasında diyabet bulunduğu için kilosu ne olursa olsun, 40 yaşından itibaren üç yılda bir, tercihen APG ile diyabet taraması yapılmalıdır. Daha önce prediyabet (BAG, BGT veya YRG) saptanan bireylerde yılda bir kez diyabet taraması yapılmalıdır. Daha önce GDM tanısı almış kadınlarda üç yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır . T2DM için risk faktörleri tablo 2'de verilmiştir.

T2DM'daki duruma karşılık, T1DM tanısı öncesinde uzun bir asemptomatik dönem olması nadirdir, bu yüzden tarama için endikasyon yoktur. Diyabeti akut veya kilo kaybı ile başlayan, zayıf, ailesinde T1DM olan kişiler erişkin yaşta da olsalar T1DM bakımından araştırılmalıdır. (TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA DERNEĞİ, 2018)

T2DM için risk faktörleri
Birinci ve ikinci derece yakınlarında diyabet bulunan kişiler
DM prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler
Makrozomik (doğum tartısı 4.5 kg veya üzerinde olan) bebek doğuran veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar
Hipertansif bireyler (KB $\geq$ 140/90 mmHg)
Dislipidemikler (HDL-K < 35mg/dl veya trigliserid $\geq$ 250mg/dl)
Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlar

İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları (akantozis nigrikans) bulunan kişiler
Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar
Düşük doğum tartılı doğan kişiler
Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler
Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar
Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler
Solid organ (özellikle renal) transplantasyonu yapılmış hastalar
Uzun süreli kortikosteroid ya da antiretroviral ilaç kullanan hastalar

Tablo 3. Tip 2 DM için risk faktörleri . BKİ ≥ 25 kg/m² olan asemptomatik kişilerin, yukarıdaki risk gruplarından birine mensup olmaları halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık (örneğin yılda bir kez) diyabet yönünden araştırılmaları gerekir. (*Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th, n.d.*)

Prediyabet diyabet tanı kriterlerini karşılamayan glukoz metabolizma bozukluğudur. Prediyabet (bozulmuş açlık glukozu (BAG), bozulmuş glukoz toleransı (BGT), artmış HbA1c düzeyi) saptanan hastaların %25'inde 3 ila 5 yıl boyunca diyabet gelişmektedir. Diyabet gelişim riski en yüksek bozulmuş açlık glukozu olan hastalardadır, en düşük ise artmış HbA1c düzeyi (%5,7-6,4) olanlarda saptanmıştır.

Bozulmuş açlık glukozu (BAG) açlık şekerinin 100-125 mg/dl arası saptanması ve OGTT'de ikinci saat plazma glukozunun normal sınırlarda bulunması durumudur. Bu vakalarda diyabet gelişme riski artmıştır. Bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ise oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 2. saat plazma glukozu 140-199mg/dl saptanan hastaları içerir. Bu hastalar diyabetin makrovasküler komplikasyonları (koroner arter hastalığı) gelişimi için normal glukoz metabolizması olan bireylerden daha yüksek riske sahiptirler. Yine bu bireylerde diyabete özgü olduğu düşünülen kronik mikrovasküler komplikasyonların da (retinopati, nöropati) %5-10 görülebildiği son dönemlerde gösterilmiştir. Bazı bireylerde BAG, bazılarında da BGT gelişmesi glukoz homeostazının farklı patofizyolojik mekanizmalarla geliştiğini düşündürmektedir. İzole BAG'ında hepatik insülin direncinin olduğu, izole BGT'inde ise kas dokusunda insülin direnci olduğu ve hepatik insülin duyarlılığının normal veya hafifçe azaldığı düşünülmektedir. Hem BAG, hem de BGT sahip bireylerde ise hepatik ve kas insülin direnci vardır ve onlar diyabet gelişimi açısından daha yüksek risk taşımaktadırlar. HbA1c uzun süre boyunca ortalama plazma glukoz konsantrasyonunu tanımlanması için kullanılan bir hemoglobin formudur. HbA1c'nin % 5,7-6,4 arası saptanması diyabet gelişimi için risk faktörü sayılır. (Nichols, Hillier, & Brown, 2007; Q. Zhang et al., 2016; X. Zhang et al., 2010)

2.1.4 T2DM'un patogenezi

T2DM insülin direnci, hiperglisemi ve insülin sekresyonunda göreceli bozulma ile karakterizedir. T2DM'un altta yatan metabolik olayları karışıktır, onu açıklayacak tek bir mekanizma yoktur, T2DM'ta insülinin hem sekresyonunda ve hem de etkisinde sorunlar vardır. Bu sorunlar hem genetik, hem de çevresel faktörlerin birlikte oluşması ile görülür. İnsulin sekresyonunda ve etkisindeki bozukluklar bir dönem sonra hiperglisemi - T2DM kliniğinin oluşmasıyla sonuçlanır. Hiperglisemi kendisi de pankreatik beta-hücre fonksiyonunu bozabilir ve insülin direncini arttırabilir. Böylelikle hipergliseminin kısır döngüsüne yol açar ve bu da kötüleşen metabolik duruma neden olur. (*goldman's Cecil Medicine, 24th edition, 2016, n.d.; Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th, n.d.; C Ronald Kahn, 1994*)

T2DM'un güçlü genetik komponenti vardır: tek yumurta ikizlerde görülme sıklığı %70-90 arasındadır, ebeveynlerinde T2DM olan bireylerde DM gelişme riski yüksektir. Diyabetin monogenik formları (MODY 1-6) tanımlanmış olsa da, çoğu hastada poligenik gelişmesi daha muhtemeldir. Multipl genler ve predispozan çevresel faktörler T2DM gelişmesine birlikte katkı sağlar. Hastalığa zemin hazırlayan genler henüz kesin olarak tanımlanmamış olmakla birlikte, DM gelişim riski taşıyan bazı gen mutasyonları bulunmuştur. T2DM'un patogenezinde rol alan aday poligenik gen mutasyonlarına insülin genini kodlayan bölgedeki transkripsiyon faktör 7 benzer 2 (TCF7L2) geni, PPAR- α reseptör, β hücresi adenosin trifosfat duyarlı potasyum kanalı, intestinal yağ asidi bağlayıcı protein 2, calpain 10 ve β 3-adrenerjik reseptör mutasyonları aittir. (*goldman's Cecil Medicine, 24th edition, 2016, n.d.; Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th, n.d.*)

T2DM prevalansı, son yirmi yılda önemli ölçüde artmıştır. Son yıllar toplumda en dikkat çekici özellikler kilo alımı ve fiziksel aktivitenin azalmasıdır, bunların her biri diyabet riskini artırır. Obezite, insülin aracılı glukoz alımına karşı periferik direnç neden olur ve ayrıca beta hücrelerinin glukozla olan duyarlılığını azaltabilir. (C Ronald Kahn, 1994)

Normal glukoz toleransından aşık diyabet gelişmesinde en önemli faktör insülin sekresyon kapasitesindeki progressif kayıptır. T2DM hastalarında otopsilerde β hücrelerde %50 kayıp olduğu görülmüştür. İnsulin sekresyon defekti genellikle açlık hiperglisemisinin ciddiyeti ile koreledir. Ancak T2DM'de insülin sekresyon kapasitesindeki azalmanın sebebi bilinmemektedir. İnsulin direncinin üzerine eklenen genetik değişikliklerin β hücre yetersizliğine yol açtığı düşünülmektedir. Uzun süreli T2DM olan hastaların pankreas adacık hücrelerinde yapılan patolojik incelemelerde amilinden oluşan amiloid birikimi saptanmıştır. Amilin adacık hücrelerinden insülinle sekrete edilir, ancak amiloid birikiminin primer mi yoksa sekonder bir olay mı olduğu bilinmemektedir. Metabolik çevre örneğin hiperglisemi ve hiperlipidemi de adacık hücrelerine etki edebilir, Lipotoksiste ve glukotoksistenin β hücre fonksiyonunu kötüleştirdiği gösterilmiştir. (*goldman's Cecil Medicine, 24th edition, 2016, n.d.; Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th, n.d.*)

T2DM gelişiminde en önemli patofizyolojik olaylardan biri de insülin direncidir. İnsülin direnci, endojen ve/veya ekzojen insüline subnormal bir glukoz cevabı olarak tanımlanabilir. İnsulin direnci multipl sebepler sonucu gelişebilir. (C. R. Kahn & Rosenthal, 1979; MOLLER, 1991; Semple, Savage, Cochran, Gorden, & O'Rahilly, 2011)

- 1) Obeziteyle ilişkili
- 2) Stres durumuna bağlı (kontregulator hormonların (kortizol, GH, glukagon, katekolaminler) artması sonucu)
- 3) İlaçlar (glukokortikoidler, HIV tedavisinde kullanılan anti-retroviral ilaçlar, kontraseptifler)
- 4) Gebelik (placental lactogen)
- 5) Lipodistrofi ilişkili
- 6) İnsulin antikorları
- 7) İnsulin sinyal yolağındaki defektler – Tip A insülin direnci
- 8) İnsulin reseptörlerine karşı oluşan antikorlar – Tip B insülin direnci

İnsulin direnci bir çok hastalığın patogenezinde rol oynayabilir: Bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı, T2DM, T1DM'de artmış insülin ihtiyacı, MetS, PCOS, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, koroner arter hastalığı, obeziteyle ilişkili maligniteler (örn endometrium kanseri). İnsulin direnci gelişiminde en önemli rolü adipoz doku üstelenmektedir. Adipositlerde insülin duyarlılığına etki eden sitokinler: Adiponektin, leptin ve rezistin'dir. Adiponektin, leptin düzeyi ile insülin direnci ters orantılıdır. Rezistin artması adipositlerde glukoz alımını azaltır, hipotalamusta diğer glukoz düzenleyici hormonlardan bağımsız glukoz sentezini artırır. Rezistin, obeziteyi diyabetle bağlayan bir

hormon olabilir. Çalışmalar açlık plazma serbest yağ asitleri ile insülin duyarlılığı arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir. Hücre içindeki trigliseridler ve yağ asidi metabolizmasının ürünleri insülin iletilsinin kuvvetli engelleyicileri olduğundan obezitede insülin direncine yol açar. (Ziemke & Mantzoros, 2010)

T2DM’de insülin direncinin yoksa insülin sekresyon kusurunun primer defekt olduğu tartışmalıdır. Yüksek riskli gruplarda yapılan çalışmalarda insülin direncinin primer defekt olduğunu düşündürmektedir. Ancak insülin direncinin insülin eksikliğinden çok önce başladığı düşünülse de, tek başına insülin direnci hastalığı oluşturmak için yeterli değildir. (*goldman’s Cecil Medicine, 24th edition, 2016, n.d.*)

DM komplikasyonlarının gelişmesinde kronik hipergliseminin rolü vardır. Hipergliseminin birkaç mekanizmayla hücre ve organ disfonksiyonuna sebep olduğu düşünülmektedir. Bunlardan biri kronik hiperglisemi sonucu intrasellüler non-enzimatik glikozilasyonun olması ve hücrelerde glikozilasyon son ürünlerinin birikerek endotelial disfonksiyona, ateroskleroza, ekstrasellüler matriks yapısının değişimine sebep olmasıdır. İkinci mekanizma hücre içi glukozun fazla olması onun aldoz reduktaz enzimi ile sorbitola çevrilip oksidatif stresse sebep olmasıdır. (Robbins, n.d.)

2.1.5 DM komplikasyonları.

DM’un hızlı müdahale edilmesi gereken ve aksi takdirde mortal seyir eden akut ve bir çok organ sistemi etkileyen hastalığın morbiditesinden sorumlu kronik komplikasyonları var. Akut komplikasyonlara aittir:

- 1) Diyabetik ketoasidoz
- 2) Hiperglisemik hiperosmolar durum
- 3) Laktik asidoz
- 4) Hipoglisemi

DM’in kronik komplikasyonları ikinci dekattan sonra ortaya çıkar. Ancak T2DM uzun süren asemptomatik hiperglisemi dönemi olduğundan tanı anında kronik komplikasyonların saptanması veya komplikasyonla kendini belirtmesi mümkündür. Diyabetle ilişkili kronik komplikasyonların çoğu, erken teşhis, agresif glisemik kontrol ve komplikasyon riskini en aza indirme çabaları ile önlenabilir veya geciktirilebilir. Hem T1DM, hem de T2DM’da kronik komplikasyonlar 2 gruba bölünür: vasküler ve non-vasküler komplikasyonlar.

Vasküler komplikasyonlar

Mikrovasküler (retinopati, nefropati, nöropati)

Makrovasküler (koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar)

Non-vasküler komplikasyonlar

Gastrointestinal (gastroparezi, ishal)

Genitoüriner (uropati, seksüel disfonksiyon)

Enfeksiyon

Dermatolojik

Glaukom

İşitme kaybı

Makrovasküler komplikasyonlar non-diyabetiklerdekine benzerdir, ancak ateroskleroz diyabette multisegmenter tutulumludur, daha erken ortaya çıkar, daha sık görülür ve daha yaygındır. Özellikle de peroneal arter ve distalini daha şiddetle tutmaktadır. (*goldman's Cecil Medicine, 24th edition, 2016, n.d.; Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th, n.d.*)

2.2 Ürik asit

Ürik asit pürin metabolizmasının son ürünüdür. Urat pürin mononükleotidleri, guanilik asit (GMP), inosinik asit (IMP) ve adenilik asidin (AMP) en sonunda purin bazlarına, guanine ve hipoksantine parçalandıktan sonra ksantinoksidaz enzimi ile ksantine ve ürik aside çevrilmesi ile oluşur. Ksantinoksidaz ksantindehidrogenaz/ksantinoksidaz haloenzimi şeklinde bulunur. Dehidrogenaz formu ürik asit ve NADH, oksijenaz formu ürik asit ve superoksit üretir. İnsanlardan farklı olarak diğer memelilerde ürik asit suda daha çözünür ürün olan allantoina çevrilir, o yüzden memelilerde ürik asit düzeyleri daha düşüktür – 1mg/dl. Ürik asiti allantoina çeviren enzim ürikazı (urat oksidaz) kodlayan gen insanlarda pseudogen şeklinde olup enzim üretmiyor. Fizyolojik pH'da 5,8 pK'lı, zayıf asittir, monosodyum şeklinde plazma ve tüm vücut sıvılarında bulunur. Ürik asit düzeyi 6,8mg/dl ve daha üzeri olduğunda çözünürlüğü kayıp olur ve eklemlere, damar duvarlarına, böbreklere çökebilir. Ürik asit endojen ve ekzojen kaynaklıdır. Endojen kaynağı karaciğer, böbrek, kas, ince barsak, damar endoteli gibi organlarda sentezi oluşturmaktadır. Ekzojen olarak hayvansal gıdalarla vücuda dahil olmaktadır. (Fathallah-shaykh & Cramer, 2014; Glantzounis, Tsimoyiannis, Kappas, & Galaris, 2005; Mandal & Mount, 2015)

Ürat atılımının %30'u barsaklardan pasif süreçle yapıldığı düşünülmektedir, ancak tam mekanizma aydınlatılamamıştır. Ürik asitin %70'i böbreklerle atılmaktadır. Ürik asitin renal ekskresyonu 4 aşamadan oluşmaktadır: 1) glomerüler filtrasyon, 2) presekretuar reabsorbsiyon, 3) tubuler sekresyon, 4) postsekretuar reabsorbsiyon. Neredeyse tama yakın ürik asit glomerüllerden filtre olmaktadır (1), ancak bunun %99 proksimal tubullerin S1 segmentinde reabsorbsiyona uğrar. Proksimal tubullerin S2 segmentinde ise ürik asitin %50'si sekrete edilir (3). S3 segmentinde ise postsekretuar reabsorbsiyon gerçekleşir ve salgılanan ürik asitin %40'ı reabsorbsiyona uğrar. Ürik asitin metabolizmasında birkaç membran transporter proteinleri yer alır : urat anion transporter 1 (URAT 1), organik anion transporter (OAT 1, OAT 3), ATP bağımlı urat taşıyıcılar (multi drug resistance protein 4). URAT 1 transporter proksimal tubuluslarda olup filtre olan ürik asitin geri emiliminden sorumludur. Organik anionlarla (asetoasetat, hidroksibutirat, laktat, suksinat gibi) ürik asidin translokasyonunu sağlar, o yüzden bu anyonların arttığı durumlarda hiperurisemi görülmektedir. Fruktoz transporter GLUT 9 da proksimal tubullerde ürik asit reabsorbsiyonundan sorumludur. URAT 1 ve GLUT 9 probenesid ve benzobromaron inhibe edilebilir. Anjiyotensin 2 reseptör blokörü (ARB) losartan da URAT 1'i bloke eder. Sağlıklı bireylerin idrarında bulunan uromodulin (UMOD) proteini veya Tamm-Horsfall glukoproteini de mekanizması tam bilinmese de urat metabolizmasında yer almaktadır. Uromodulin mutasyonu sonucu ailesel juvenil hiperurisemi nefropatisi gelişmektedir. (Fathallah-shaykh & Cramer, 2014)

Ürik asitin antioksidan ve prooksidan özellikleri saptanmıştır. Antioksidan olarak askorbik asitten daha güçlüdür ve insan plazmasında antioksidan özelliğın yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. Ürik asit, tekli oksijen, oksijen radikalleri, peroksinitrit, geçiş metallerin şelatlarının temizlenmesinde rol oynar. Bundan başka LDL'yi Cu aracılı oksidasyondan korur, bu reaksiyon ateroskleroz önlenmesinde çok önemlidir. Bu antioksidan etkileri ürik asitin kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve yaşlanmadan koruyucu özelliklerini oluşturur. (Mandal & Mount, 2015)

Ürik asitin antioksidan mı yoksa prooksidan mı etki göstereceğı, kimyasal mikroçevreye bağılıdır. Mesela, LDL'nin Cu aracılı oksidasyondan korunması için ortamda geçiş metalleri olması önemlidir. Ürik asit peroksinitritle okside olduğunda prooksidan etki gösteren urat radikalleri oluşur, ancak bu moleküller askorbik asit etkisi ile hemen inaktifleşir. NO (azot 2 oksit) endotelial hücrelerde bulunan ve kardiyovasküler sistemin düzenleyici faktörlerindendir, onun azalması hipertansiyon ve insülin direnci ile ilişkilidir. Aerobik ortamda ürik asit NO ile reaksiyona girerek stabil olmayan nitrozlaşmış ürik asit radikalleri ve glutatyon oluşturur. Anaerobik ortamda NO ile reaksiyondan stabil 6 aminourasil molekulu oluşur. Doz bağımlı olarak ürik asit NO'in biyoyararlılığını azaltır. Ürik asitin bir prooksidan etkisi de 373L1 hücrelerin adiposite çevrildiğı zaman görölmüşür, bu zaman ürik asit reaktif oksijen radikallerinin oluşmasına ve adipositlerde inflamasyona ve insülin direnci gelişmesine sebep olur. (Mandal & Mount, 2015)

Ürik asitin prooksidan etkisi onun NO azaltmasına bağılı olup, KVS hastalıklar, MetS ve insülin direnci ile ilişkisi bununla izah edilmektedir. (Guimarães et al., 2004)

Ürik asitin normal düzeyleri premenopauzal kadınlarda 2,6-6mg/dl, erkeklerde ve postmenopauzal kadınlarda 3,5-7,2 mg/dl'dir. Bu değerler gut kliniğı olmayan sağlıklı bireylere uygun kabul edilmiştir. Kadınlarda ürik asit düzeylerinin daha düşük olmasının sebebi östrojenin urikozurik etkisidir. Ancak çalışmalar gösterdi ki, kliniğın olmaması ürik asitle ilişkili hasarın olup-olmadığını gösteremez. Monosodyum urat kristallerinin farklı dokulara çökmesi, ürik asidin kardiyovasküler, metabolik, nefrolojik hastalıklarla ilişkisi yüksek ürik asit değerleri saptanmadan da görölmüşür. O yüzden ürik asit için 6mg/dl altı değerlerin patolojik değışikliklerin gitmediğı normal değerler olarak kabul edilmesi daha düzgündür. (Desideri et al., 2014)

2.2.1 Hipourisemi

Hipourisemi serum urik asit düzeyinin 2mg/dl ve daha düşük olması ile tanımlanır. Toplumun %0,5'inde görölmektedir. Hipourisemi ürik asit üretiminin azalması, renal ekskresyonun artması, urikaz enzimi ile tedavi sırasında olabilir. Üretimin azalmasına sebep, kalıtsal purin metabolizma bozuklukları ve kazanılmış ksantin oksidaz eksikliği (karaciğer yetmezliğinde, allopurinola bağılı) ola bilir. Ürik asit atılımının artması Fankoni sendromunda, ailesel renal hipourisemide (URAT1, GLUT9 gen mutasyonlarına bağılı), ekstrasellüler sıvının arttığı uygunsuz ADH sendromu gibi durumlarda ve bazı ilaçlara bağılı ola bilir. İlaçlardan losartan, yüksek doz salisilat, yüksek doz trimetoprim-sulfometaksazol hiperurikozuriye sebep olabilir. Hipourisemi sonucu akut böbrek hasarı, nefrolitiazis, posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES) gelişebilir. (Son et al., 2014)

2.2.2 Hiperurisemi

Hiperurisemi serum ürik asit düzeyinin 7mg/dl üzerinde olmasıdır. Ürik asit vücutta 6,8mg/dl üzeri değerlerde farklı dokulara kristalize olarak çökmektedir. Bu durumda Gut hastalığı, urat nefropatisi gibi klinikler oluşmaktadır. Son zamanlar hiperuriseminin KVS hastalıklar, MetS gibi durumlarla da ilişkisi saptanmıştır. Bundan başka hiperuriseminin Parkinson hastalığı, multiple skleroz, Alzheimer/demans gibi nörodejeneratif hastalıklarda protektif etkileri de mevcuttur. Yüksek ürik asit düzeyi Parkinson gelişim riskini, hem de hastalığın progresyonunu azaltmaktadır. Bunun tam mekanizması bilinmese de ürik asidin antioksidan etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir. (Fathallah-shaykh & Cramer, 2014; Guimarães et al., 2004)

Hiperuriseminin sebepleri:

1. Ürik asit atılımının arttığı durumlar
 - 1.1. Hücre dönüşümünün arttığı durumlar (malignite, rabdomiyoliz, sitotoksik tedaviler, psoriasis, orak hücreli anemi ve s.)
 - 1.2. Glukojen depo hastalıkları (tip I, III, V ve VII)
 - 1.3. Enzim eksiklikleri
 - 1.3.1 Hipoksantin-guanin fosforiboziltransferaz eksikliği (HGPRT)- Lesch-Nyhan sendromu, Kelley-Seegmiller sendromu
 - 1.3.2 Fosforibozil-pirofosfat sentetaz enziminin (PRPP) hiperaktifliği
2. Böbrekten ürik asit atılımının azaldığı durumlar
 - 2.1. Böbrek yetmezliği
 - 2.2. Metabolik asidoz (diyabetik ketoasidoz, laktik asidoz)
 - 2.3. Diabetes insipidus
 - 2.4. Sıvı hacminin azalması/diuretikler
 - 2.5. Hemolitik üremik sendrom (HÜS)
 - 2.6. Ailesel juvenil hiperurisemik nefropati (AJHN)
 - 2.7. Otosom dominant medüler böbrek polikistik hastalığı
 - 2.8. İlaçlar (diuretikler, siklosporin, levadopa, etambutol, pirazinamid ve s.)

2.2.2.1 Gut hastalığı

Gut monosodyum urat kristallerinin eklem sıvısında ve periartiküler dokuda birikmesi sonucu inflamatuvar reaksiyonla giden ağrılı bir hastalıktır. En çok 40-60 yaş arası erkeklerde görülmektedir. Kadınlarda postmenopauzal dönemde görülmektedir. En sık tutulan eklem ayak başparmağının metatarsofalangeal eklemidir, bundan başka tarsal eklemler, ayak bileği, diz eklemi de etkilenebilir. Akut atak gece eklemde ağrı, şişlik, kızarıklık şeklinde başlar, alkol alımı, ilaçlar, travma atağı indükleyebilir. Artrit kendiliğinden 7-10 gün içinde iyileşebilir, sonrasında tekrarlayan ataklar olabilir. Tekrarlayan artritler, eklemlerde deformiteler, tofuslarla karakterize kronik gut artriti gelişir. (Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th, n.d.)

2.2.3 Ürik asit ve böbrek

Urat kristalleri böbrekte akut böbrek hasarına, kronik urat nefropatisine ve nefrolitiazise sebep olabilir. Akut urat nefropatisi ürik asidin tubuluslerde birikerek hasara sebep olduğu

oligurik/anurik seyir eden akut böbrek yetmezliği tablosudur. Genelde serum ürik asit düzeyi 15mg/dl ve üzerindedir. Buna sebep olarak ürik asidin akut yükseldiği hematolojik/onkolojik hastalıklarda görülen tümör lizis sendromu ve nadir görülen Lesh-Nyhan sendromu ve Fanconi sendromu olabilmektedir. Önceleri kronik böbrek yetmezliğinin hiperurisemiye neden olduğu düşünülmekte idi. Ancak monosodyum urat kristalleri de böbrek intersitisyumunda birikerek interstisiyel fibroze ve kronik urat nefropatisi ve böbrek yetmezliğine sebep olmaktadır. Kronik urat nefropatisi gutu olan hastalarda görülebilir. Ürik asit taşları nefrolitiazis olan hastaların %5-10'unu oluşturmaktadır. Hiperurisemisi olan hastalarda görülür, gut hastalığı ile birlikte ve onsuz saptana bilir. (Francis D Sheski, 2018b)

2.2.4 Ürik asit ve kardiyovasküler hastalıklar

Hiperurisemi ile hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, serebrovasküler hastalıklar arasında ilişkisi olduğu birçok çalışmada gözlemlenmiştir. Ancak ürik asitin KVS hastalıklar için risk faktörü mü yoksa risk belirteci mi olduğu tam aydınlatılmamıştır. Buna sebep ürik asidin diğer iyi bilinen KVS risk faktörleri – insülin direnci, MetS, kronik böbrek yetmezliği, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ile ilişkisinin olmasıdır. Ksantinoksitreduktaz (KOR) enzimi ateroskleroz gelişiminde yer alması ve ürik asidin KOR faaliyetinin son ürünü olması onu kardiyovasküler hastalığın gelişiminde risk belirteci olduğunu düşündürmektedir. Ancak ürik asidin prooksidan etkisi – NO'nin tüketmesi, endotelial disfonksiyona, damarlarda vazokonstriksiyona ve proliferatif değişikliklere sebep olması kardiyovasküler hastalık riskinin temelini oluşturur. (Guimarães et al., 2004; Vadakedath & Kandi, 2018)

2.2.5 Metabolik sendrom ve ürik asit ilişkisi

Artık hiperurisemi metabolik sendromun komponentlerinden biri sayılmaktadır. MetS patogenezinde ürik asidin rolü adipoz dokudaki değişikliklere bağlıdır. Adipositlerde de URAT 1 transport enzimi saptanmış olup hücre içine ürik asit geçişini sağlamaktadır. Ürik asidin proksidan etkisi adipogenezde preadiposit 3T3-L1 hücrelerinde başlamaktadır. Adipoz dokuda ürik asidin yaptığı oksidatif stres ve inflamasyon, adiposit spesifik hormonların ve sitokinlerin (adipokinlerin) üretiminde bir dengesizliğe neden olur. Sentez olunan adipokinler insülin direncinin ve obezite ile ilişkili kardiyovasküler riskin gelişimine önemli ölçüde katkıda bulunur. (Sautin, Nakagawa, Zharikov, & Johnson, 2007; Vadakedath & Kandi, 2018)

2.2.6 Diyabet ve ürik asit

Diyabette ürik asidin hem yükseldiğini, hem de azaldığını gösteren çalışmalar var. Diyabette ürik asidin azaldığını gösteren yazarlar bunu ürik asidin ekskresyonunun artmasına bağlı olduğunu düşünmektedir. Glomerüllerde tamamen filtrasyona uğrayan ürik asit proksimal tübüllerde reabsorbe edilir, glukoz ürik asitin proksimal tubullerden reabsorbsiyonunu rekabetçi şekilde inhibe eder, o yüzden hiperglisemik durumlarda ürik asit ekskresyonunun artması görülmektedir. Hiperuriseminin diyabet gelişimindeki rolü onun endotelial disfonksiyona, oksidatif strese sebep

olup insülin direncine neden olmasına bağlanmıştır. Aynı zamanda insülin direncinin hiperurisemiye sebep olduğu düşünülmektedir. İnsulin proksimal tübüllerde URAT1 enzimini aktifleştirerek ürik asit geri emilimini artırıyor. Böbreklerden ürik asit atılımında rol alan GLUT9 enzimi aynı zamanda β hücrelerden glukoz bağımlı insülin sekresyonundan sorumludur. Bu enzimin mutasyonları hiperurisemiye ve diyabetes mellitus gelişimine sebep olabilir. (Nan, Dong, Gao, Tuomilehto, & Qiao, 2007; Vadakedath & Kandi, 2018)

Amaç

Bu çalışmada, ürik asit ve glukoz metabolizmasına ilişkin bozukluklar arasındaki ilişkinin retrospektif olarak araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla, Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim dalına başvuran hastaların ürik asit düzeyleri ve glukoz metabolizması ile ilgili metabolik parametreleri incelenmiştir. Diyet, ilaç gibi faktörlerin etkisini ortadan kaldırmak için sadece yeni tanı alan prediyabet ve T2DM'li hastalar çalışmaya alınmıştır.

Gereç ve yöntem

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde 2013-2017 yılları arasında serum ürik asit düzeyi ile prediyabet ve diyabet ilişkisinin araştırılması isimli bu çalışma kesitsel türde bir çalışmadır. Dokuz Eylül Üniversitesi Sistem Analiz biriminde 2013-2017 yılları arasındaki 4 yıllık sürede Dokuz Eylül Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim dalına başvuran 18 yaş ve üzeri hastaların biyokimya tetkiklerinde serum ürik asit ve Hba1c düzeyleri alınmıştır.

2013-2017 yılları arasında Dokuz Eylül Tıp Fakültesi hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim dalına başvuran hastaların sonuçları incelenmiş. OGTT veya HbA1c düzeyine göre T2DM, prediyabet tanısı konulan ve hiçbir glukoz metabolizma bozukluğu saptanmayan hastalar arasında karaciğer yetmezliği, son dönem böbrek yetmezliği, psikiyatrik ilaç alma öyküsü, organ nakil öyküsü olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Bu süreç içerisinde 5660 hastanın biyokimya sonuçlarına bakılmış, yeni tanı tip 2 diabetes mellitus, prediyabet olan ve hiçbir glukoz metabolizma bozukluğu saptanmayan hastalar arasından da tanı anında ürik asit bakılmayan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır.

Çalışmaya 1009 hasta dahil edilmiştir. Bunlardan 295'i hiçbir glukoz metabolizma bozukluğu olmayan kontrol grup, 479'u Hba1c değeri 5,7-6,4 arası olan prediyabetik grup, 235'i tip 2 diyabetes mellitus tanısı konulan hastalar olarak bölümlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların Hastane Bilgi Yönetimi Sistemi, Probel üzerinden yaş, cinsiyet, boy, kilo, diüretik kullanımı kaydedilmiştir. Boy, kilo değerlerine göre vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplanmıştır. Dokuz Eylül Üniversitesi Merkez Laboratuvarı'nda çalışılan ürik asit, Hba1c, kreatinin, eGFR (tahmini glomerüler filtrasyon hızı, eGFR), LDL-K, HDL-K, trigliserid düzeyleri Probel sistemi üzerinden retrospektif olarak incelenmiştir. Biyokimyasal veriler, Beckman Coulter cihazında çalışılmıştır. eGFR, merkez laboratuvar otomasyon sistemi tarafından MDRD formülü ile hesaplanarak verilmiştir. Ürik asit Beckman Coulter cihazında, HbA1c TOSOH HLC cihazında HPLC yöntemi ile kalibre edilerek çalışılmıştır.

Tüm analizler Statistical Package for the Social Sciences software version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) programı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenler normal dağılım göstermiştir. Sürekli değişkenlerin sonuçları ortalama $\pm$ standart hata olarak verildi. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi kullanıldı. 3 grup arasında fark saptanması durumunda farkın hangi gruptan kaynaklandığını anlamak için Bonferroni testi ile post-hoc analiz yapıldı. Ürik asit düzeyinin gruplar içinde cinsiyete göre karşılaştırılmasında ise t-testi kullanıldı. Ürik asit ile diğer sürekli değişkenler arasındaki ilişki Pearson's korelasyon analizi ile incelendi. Tip 2 diyabet ve prediyabet gelişme riski ile ürik asit arasındaki ilişki binary logistik regresyon analizi ile incelendi. Araştırmamızda analizler %95 güven aralığında yapıldı ve istatistiksel olarak $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Bu çalışma 24.05.2018 tarihli, 2018/13-25 karar numarası ile Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul tarafından onaylanmıştır.

Bulgular

Çalışma Ocak 2013-Aralık 2017 tarihleri arasında Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim dalına başvuran 1009 hasta arasında yapılmıştır. Hastaların yaşları 18-87 arasında değişmekte idi. Bu hastalardan 295'i hiçbir glukoz metabolizma bozukluğu olmayan kontrol grubuna, 479'u prediyabetik gruba, 235'i diyabet grubuna dahil edilmiştir. Grupların yaş ortalaması kontrol grubunda 43.19 ± 13.41 , prediyabetik ve diyabetik gruplarında uygun olarak 53.57 ± 13.22 ve 54.89 ± 12.26 yaş idi. Gruplar yaş ortalaması açısından karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. Yapılan post-hoc analizde bu farkın kontrol grubundaki bireylerden kaynaklandığı anlaşıldı. Kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalaması diğer her iki gruptaki bireylere göre daha düşük idi.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 700'ü kadın, 309'u erkekti. Gruplar arasındaki cinsiyet dağılımı kontrol grubunda 216 kadın, 79 erkek, prediyabetik grupta 361 kadın, 118 erkek, diyabet grubunda ise 123 kadın, 112 erkek şeklinde idi. Grupların cinsiyet dağılımı ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel fark olduğu görüldü. Yapılan ikili karşılaştırmada bu farkın diyabetik gruptan kaynaklandığı görüldü. Diyabetik grupta erkek birey dağılımı diğer gruplara göre daha yüksek saptandı.

Grupların demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması tablo 4-de özetlenmiştir.

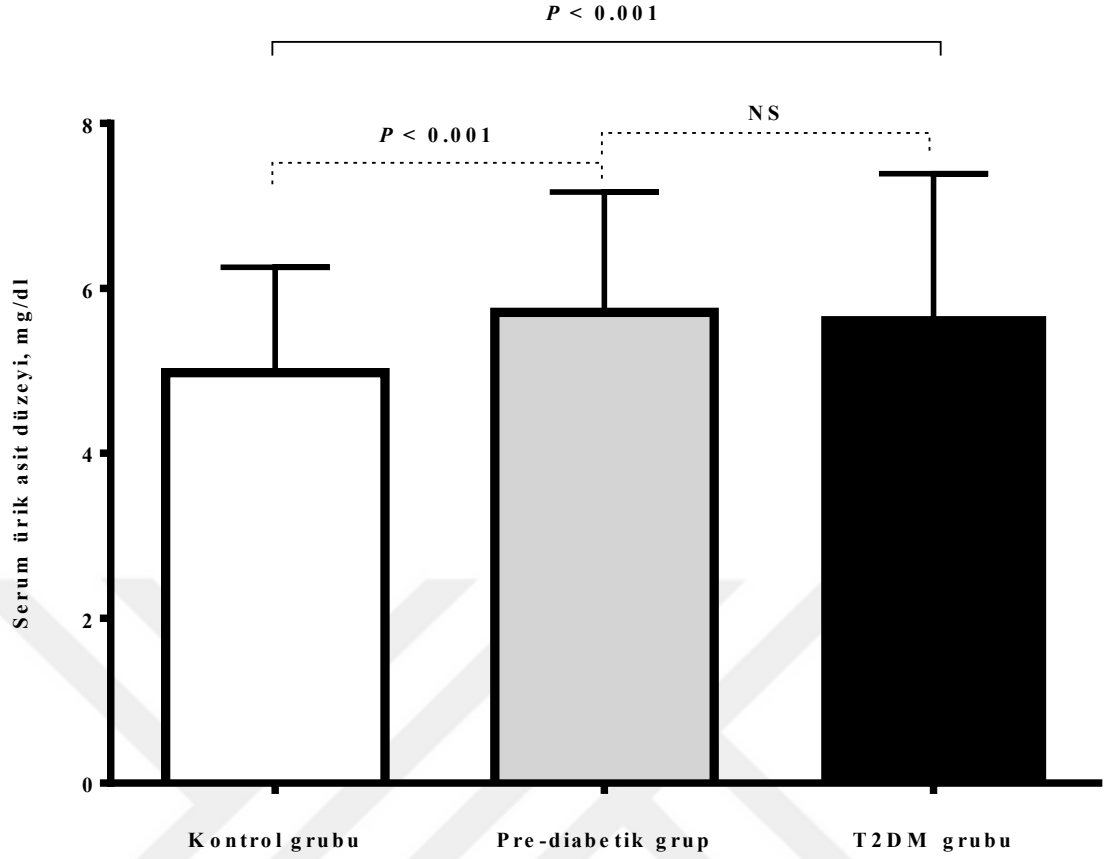
Değişkenler	Kontrol grubu n=295	Pre-diyabetik grup n=479	T2DM grubu n=235	P ^a
Yaş, yıl	43.19 ± 13.41	53.57 ± 13.22	54.89 ± 12.26	<0.001*
Kadın/Erkek	216/79	361/118	123/112	<0.001*
A1c, %	5.37 ± 0.21	5.99 ± 0.20	8.93 ± 2.84	<0.001*
Total kolesterol, mg/dl	209.72 ± 48.45	221.70 ± 47.92	224.68 ± 64.45	0.001*
LDL-K, mg/dl	129.39 ± 38.05	137.58 ± 39.59	133.26 ± 38.29	0.016*
HDL-K, mg/dl	55.28 ± 15.56	53.38 ± 13.96	47.36 ± 17.77	<0.001*
Trigliserid, mg/dl	125.25 ± 13.29	153.64 ± 96.19	248.13 ± 39.07	<0.001*
GFR	103.14 ± 19.14	91.41 ± 19.05	91.67 ± 21.08	<0.001*
Kreatinin, mg/dl	0.71 ± 0.15	0.76 ± 0.18	0.80 ± 0.19	<0.001*
Ürik asit, mg/dl	4.97 ± 1.27	5.70 ± 1.45	5.47 ± 1.52	<0.001*

Tablo 4. Grupların demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.

Her 3 grubun böbrek fonksiyon testleri benzerdi, kreatinin kontrol grubunda 0.71 ± 0.15 mg/dl, prediyabetik grubunda 0.76 ± 0.18 mg/dl, diyabet grubunda 0.80 ± 0.19 mg/dl saptandı. ($p < 0.001$) GFR düzeyleri de her 3 grup için sırasıyla 103.14 ± 19.14 , 91.41 ± 19.05 , 91.67 ± 21.08 düzeylerinde idi. ($p < 0.001$)

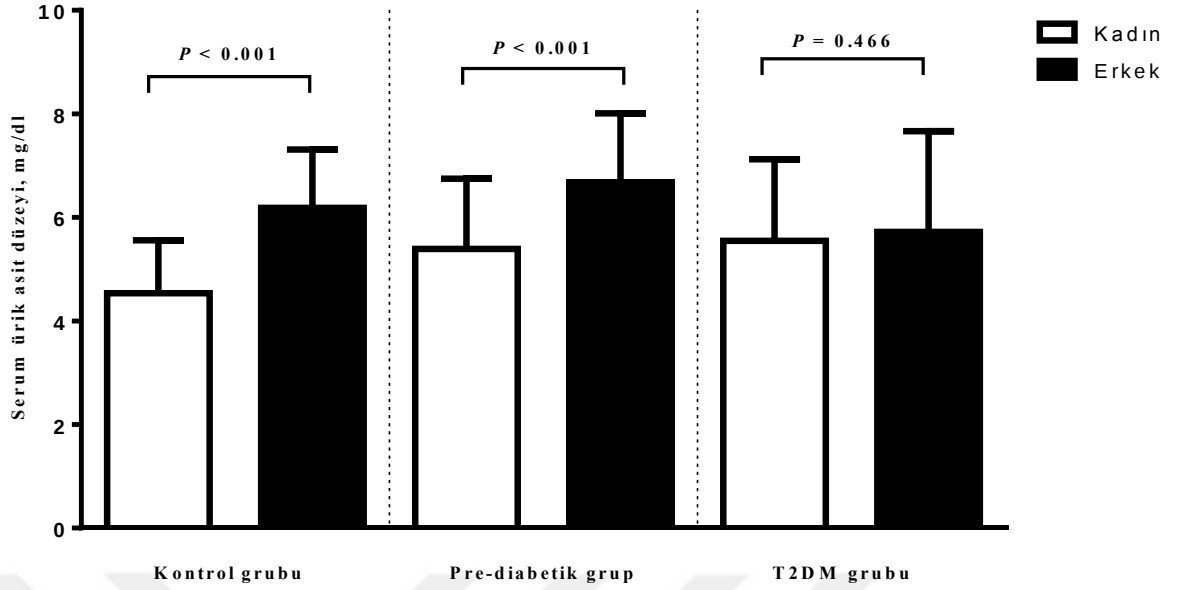
Diyabetik grupta trigliserid daha yüksek, HDL kolesterol daha düşüktü, LDL kolesterol her 3 grupta benzer düzeylerde idi. Kontrol grubunda total kolesterol 209.72 ± 48.45 mg/dl, LDL-K 129.39 ± 38.05 mg/dl, HDL-K 55.28 ± 15.56 mg/dl, trigliserid 125.25 ± 13.29 mg/dl saptandı. (p sırasıyla =0.001, =0.016, <0.001, <0.001) Prediyabetik grubunda total kolesterol 221.70 ± 47.92 mg/dl, LDL-K 137.58 ± 39.59 mg/dl, HDL-K 53.38 ± 13.96 mg/dl, trigliserid 153.64 ± 96.19 mg/dl saptandı. (p sırasıyla =0.001, =0.016, <0.001, <0.001) Diyabet grubunun lipid değerleri: total kolesterol 224.68 ± 64.45 mg/dl, LDL-K 133.26 ± 38.29 mg/dl, HDL-K 47.36 ± 17.77 mg/dl, trigliserid 248.13 ± 39.07 mg/dl düzeyde idi. (p sırasıyla =0.001, =0.016, <0.001, <0.001)

Ürik asit düzeyleri hem prediyabetik, hem de diyabetik grupta kontrol gruba göre yüksek saptandı. Ortalama ürik asit kontrol grupta 4.97 ± 1.27 mg/dl, prediyabetik grupta 5.70 ± 1.45 mg/dl, diyabet grubunda 5.47 ± 1.52 mg/dl idi. ($p < 0.001$) (tablo 5)



Tablo 5. Kontrol grubu, prediyabetik grubu ve diyabet grubunda ortalama ürik asit düzeyleri

Kontrol grupta kadınlarda ürik asit düzeyi ortalama 4,53 mg/dl, erkeklerde 6,18mg/dl saptanmıştır. Prediyabet grupta kadınlarda ürik asit düzeyi 5,39 mg/dl, erkeklerde 6,68 mg/dl, diyabet grubunda sırasıyla 5,54 mg/dl ve 5,71 mg/dl saptanmıştır. (tablo 6)



Tablo 6. Her üç grupta cinsiyete göre ortalama ürik asit düzeyleri

Ürik asit düzeyi ile demografik ve laboratuvar verilerin korelasyon analizi. Analizin sonuçları tablo 7’de verilmiştir.

	Ürik asit düzeyi	
	r	P
Yaş	0.090	0.004*
Kreatinin	0.453	<0.001*
GFR	-0.285	<0.001*
A1c	0.239	<0.001*
Total kolesterol	0.012	0.713
LDL-K	-0.038	0.231
HDL-K	-0.251	<0.001*
Trigliserid	0.170	<0.001*

Tablo 7. Ürik asit düzeyi ile demografik ve labarotuar verilerin korelasyon analizi

Bunun için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. r: Pearson korelasyon katsayısı. P değeri < 0.05 anlamlı olarak kabul edildi (*).

Serum ürik asit düzeyi ile yaş arasında anlamlı pozitif bir korelasyon saptandı.

Serum ürik asit düzeyi ile serum kreatinin arasında anlamlı pozitif bir korelasyon saptandı. Serum ürik asit düzeyi ile GFR arasında anlamlı negatif bir korelasyon saptandı.

Serum ürik asit düzeyi ile HbA1c arasında anlamlı pozitif bir korelasyon saptandı.

Serum ürik asit düzeyi ile HDL-K arasında anlamlı negatif, trigliserid arasında anlamlı pozitif bir korelasyon saptandı.

Logistik regresyon analizi ile ürik asit, yaş, cinsiyet ve kreatinin düzeyinin prediyabet ve diyabet geliştirme riskine bakıldı. Çoklu doğrusal regresyon analizi kullanıldı. P değeri <0.05 anlamlı olarak kabul edildi (*).

Kreatinin düzeyi ile prediyabet ve diyabet gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Yaşla hem prediyabet, hem de diyabet arasında anlamlı ilişki saptandı, yaş arttıkça prediyabet gelişimi %6, diyabet gelişimi %6,8 artmakta. (p değeri <0.001). Hem diyabet, hem prediyabette kadın cinsiyet hastalık gelişimi için risk oluşturdu. Kadın cinsiyet prediyabet gelişimini 2.506 kat (p<0.001), diyabet gelişimini 1.896 kat (p<0.009) artırdığı görüldü. Ürik asitle de hem prediyabet, hem de diyabet gelişimi arasında ilişki saptandı, Odd ratio uygun olarak 1.728, 1.188 idi . (p değeri <0.001, 0.016)

Sonuçlar tablo 8’de gösterilmiştir.

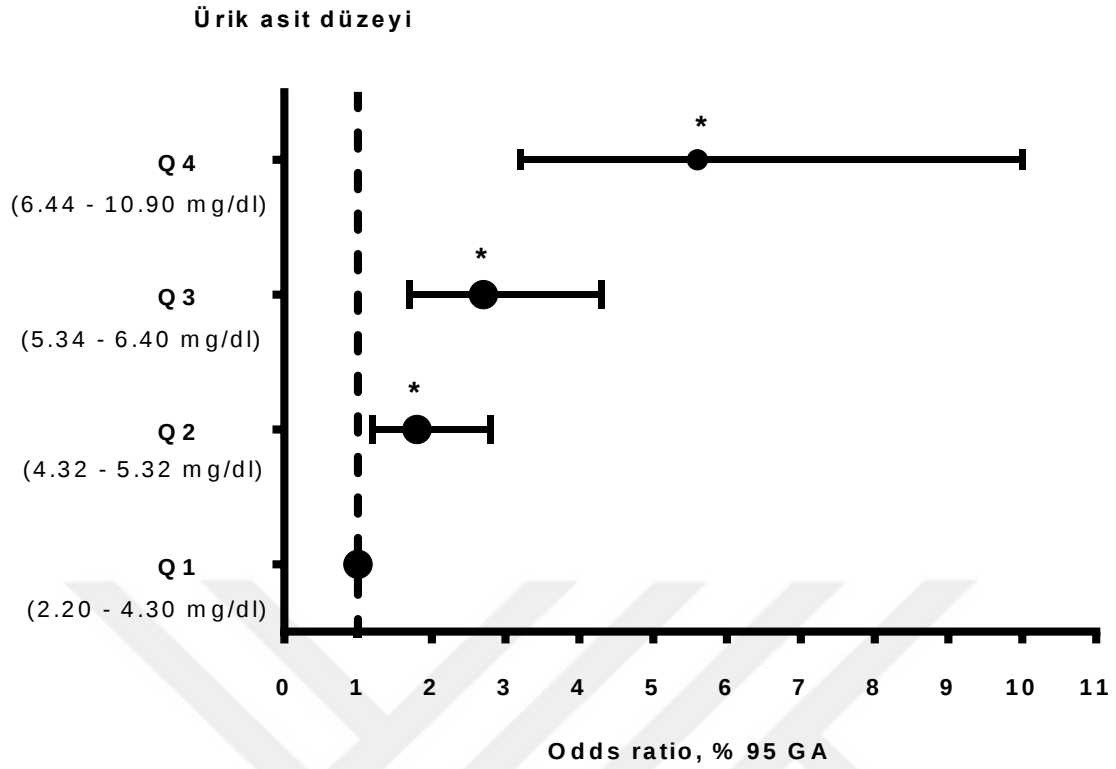
	Pre-diabetik grup				T2DM grubu			
	OR	95% CI	P		OR	95% CI	P	
Değişkenler								
Ürik asit	1.728	1.486	2.009	<0.001*	1.188	1.033	1.367	0.016*
Yaş	1.060	1.047	1.074	<0.001*	1.068	1.051	1.085	<0.001*
Cinsiyet (kadın)	2.506	1.540	4.077	<0.001*	1.896	1.177	3.055	0.009*
Kreatinin	0.963	0.245	3.786	0.957	1.432	0.318	6.455	0.640

Tablo 8. Logistik regresyon analizi.

Ürik asit ile prediyabet ve diyabet arasındaki ilişkini saptamak için hastalar ürik asit düzeylerine göre gruplara bölündü. Prediyabetik grup için:

Q 1 - 1,5-4,3 mg/dl
Q 2 - 4,3-5,3 mg/dl
Q 3 - 5,3-6,4 mg/dl
Q 4 - 6,4-10,6 mg/dl

Prediyabet gelişme riski ürik asit 4,3-5,3 mg/dl arasında olanlarda 1,84 kat, 5,3-6,4 mg/dl arasında olanlarda 2,74 kat, 6,4-10,6 mg/dl arasında olanlarda 5,65 kat artmış saptandı. Sonuçlar tablo 9'da gösterilmiştir.



Tablo 9. Ürik asit prediyabet gelişimi ilişkisi

Diyabet grubu için

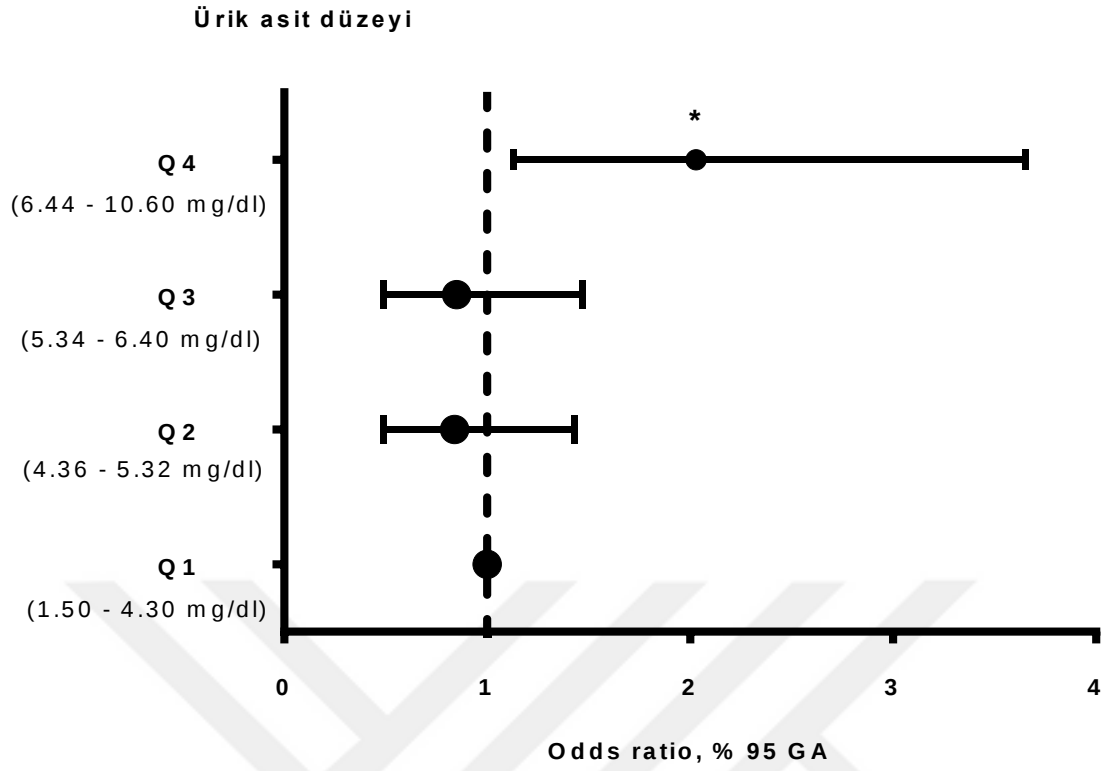
Q1 - 2,2-4,3 mg/dl

Q2 - 4,3-5,3 mg/dl

Q3 - 5,3-6,4 mg/dl

Q4 - 6,4-10,6 mg/dl

Diyabetle sadece ürik asit düzeyi 6,4-10,6 mg/dl olan hastalarda anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Ürik asit düzeyi 6,4-10,6 mg/dl arasında olanlarda diyabet gelişim 2,035 kat artmıştır. Sonuçlar tablo 10'da gösterilmiştir.



Tablo 10. Ürik asit düzeyi ile diyabet ilişkisi.

Tartışma

Tüm dünyada en yaygın kronik hastalıklardan biri olan DM, mikro ve makrovasküler komplikasyonları ile önemli mortalite ve morbidite nedenlerindendir. Tüm dünyada 424,9 milyon kişinin diyabetli olduğu bilinmektedir. Bu hastaların %90'ını T2DM'lu hastalar teşkil etmektedir. Yaşam süresinin uzaması, obezite ve fiziksel inaktivite DM prevalansının dramatik olarak artmasına sebep olmuştur. Bu noktada diyabet ve komplikasyonlarının önlenmesi için hastalığa neden olan fizyopatolojik mekanizmlerin aydınlatılması son derece önemlidir.

Ürik asit pürin metabolizmasının son ürünüdür. Hiperuriseminin MetS, ateroskleroz, KBY riskini artırdığı doğrulanmıştır. Son yıllarda yüksek ürik asit düzeyleri ile glukoz metabolizması arasında ilişki olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar vardır.

Biz de ürik asit ve glukoz metabolizma bozuklukları arasındaki ilişki araştırmak için Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim dalına başvuran hastaların sonuçlarını retrospektif olarak inceledik. Diyet, ilaç gibi faktörlerin etkisini ortadan kaldırmak için sadece yeni tanı alan prediabet ve T2DM'li hastalar çalışmaya alınmıştır.

Çalışmanın sonucunda aşağıdaki bulgular saptanmıştır:

- 1) Hem prediabetik, hem de diyabet grubunda kontrol grubuna göre ürik asit düzeyleri yüksekti.
- 2) Ürik asit düzeyi yükselmesinin, prediabet gelişimini 1,7, diyabet gelişimini 1,18 kat artırdığı görülmüştür.
- 3) Hem kadınlarda, hem erkeklerde ürik asit düzeyi her 2 grupta (prediabetiklerde ve diyabet grubunda) yüksekti. Prediabetik erkeklerde ürik asit daha yüksekti.
- 4) Ürik asit düzeyi ile HDL-K arasında negatif, trigliserid düzeyi arasında pozitif korelasyon vardı.
- 5) Ürik asitle HbA1c arasında pozitif ilişki saptanmıştır.
- 6) Prediabetik grupta ürik asit düzeyine göre prediabet gelişimi arasında risk arttığı görüldü. Ürik asit 4,3-5,3 mg/dl arası olanlarda prediabet riski 1,8 iken, 6,4 mg/dl ve üzeri olanlarda bu risk 5,6 çıkmıştır.
- 7) Diyabet gelişimi ise ürik asit düzeyi 6,4 mg/dl üzeri olanlarda görülmüştür ve bu risk ürik asidin daha düşük düzeyleri ile karşılaştırıldığında 2 kat kadardır.

SÜA düzeyi ile prediabet ve T2DM ilişkisini araştıran Rotterdam çalışmasında 45 yaş üzeri kişilerde ürik asit düzeyinin prediabet gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır. Ancak prediabeti olan hastalarda ürik asit ile DM gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bu yüzden ürik asidin diyabet gelişimin erken fazında rol oynadığı düşünülmüştür. (Schaft, Brahima, Wen, Franco, & Dehghan, 2017)

Bildiğimiz gibi ürik asitin prooksidan ve antioksidan etkisi vardır. Prooksidan etki sonucu oksidatif stres, endotelial disfonksiyon ve insülin direnci gelişmektedir. İnsülin direnci kompensatuvar olarak hiperinsulinemi ile sonuçlanmaktadır.

Modan ve arkadaşlarına göre ise hiperurisemi insülinin ürik asit metabolizmasına etkisi sonucu gelişmektedir. (Halkin, Lusky, Sheba, & Hashomer, 1987) Hiperinsulinemi heksoz fosfat yolağını aktive ederek purin metabolizmasını ve ürik asit sentezini artırmaktadır. Ayrıca insülin böbreklerden ürik asit geri emilimini artırarak serum ürik asit konsantrasyonunun yükselmesine katkıda bulunur. (Cui et al., 2016) Tang ve arkadaşları SÜA düzeyi ile β hücre rezervi arasında pozitif ilişki saptamışlar. Onlara

göre ürik asit düzeyi yüksek T2DM hastalarında daha çok insülin sekresyonu vardır, ancak bu hastalarda β hücre fonksiyonu daha çabuk bozulmaktadır.(Tang et al., 2014)

Son yüzyılda artmış sakaroz (şofra şekeri), yüksek fruktozlu meyve suları tüketiminin artması hem DM, obezite, MetS insidansının artmasına, hem de hiperurisemiye sebep olmaktadır. Fruktoz metabolizmasında rol oynayan fruktokinaz (ketoheksokinaz) ATP'nin AMP'ye kadar parçalanmasına ve purin metabolizmasının artmasına sebep olmaktadır, bütün bunlar hiperurisemi ile sonuçlanmaktadır. Fruktoz aynı zamanda aminoasit prekürsörlerinden ürik asit gelişiminde de rol almaktadır. Yazarlar fruktoz aracılı hiperuriseminin DM ve MetS patogenezinde rol oynadığını düşünmektedir. (Johnson et al., 2013)

Peng ve arkadaşlarının hiperurisemi ve lipid profili arasındaki ilişkini araştıran çalışmasında anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Burda da bizim çalışmada olduğu gibi trigliserid düzeyi ile ürik asit arasında pozitif ilişki saptanmış, ürik asit düzeyi arttıkça HDL-K düzeyi ise azalmıştır. Yazarlar bu değişikliklerin hiperinsulinemi sonucu olduğunu düşünmektedir. Artan insuline bağlı olarak (ki bu aynı zamanda insülin direnci demektir.) trigliseridin yükseldiği, HDL-K düzeyinin azaldığı ve ürik asit ekskresyonunun azaldığı fikrine varılmıştır. Aynı zamanda artmış ürik asidin adipositlerde inflamasyona ve adipokin azalmasına ve insülin direncine sebep olduğu da düşünülmektedir. (Peng et al., 2015)

Rotterdam çalışmasında hiperuriseminin kadınlarda prediyabet, erkeklerde DM gelişimini daha çok artırdığı görülmüştür. Bu ürik asidin kadınlarda DM gelişimin erken fazına etki ettiğine, erkeklerde ise daha ileri aşamalarda rolü olduğuna bağlanmıştır. Kivity ve arkadaşlarının 9140 kadın ve erkek hastanın alındığı çalışmasında serum ürik asidin bazal düzeyinden her 1 mg/dl artışına DM riski kadınlarda %57, erkeklerde %8 arttığı görülmüştür. Bu çalışmada bazal ürik asit düzeyleri erkeklerde daha yüksek saptanmıştır, bu kadınlarda estrogenin urikozurik etkisinden kaynaklanmıştır. Bizim çalışmada da ürik asit düzeyleri hem prediyabetik grupta, hem de diyabet grubunda erkek hastalarda daha yüksekti. Cinsiyetin hastalık gelişimine etkisi açısından baktığımızda, kadınlarda anlamlı fark olmuştur. Kadın cinsiyet prediyabet gelişimini 2,5 kat, diyabet gelişimini 1,89 kat artırmıştır. (Kivity et al., 2013)

Çalışmamızda, ürik asit ile HbA1c arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Wei ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada normal glukoz metabolizması olan hastalarda HbA1c ile ürik asit arasında pozitif, T2DM'lu hastalar arasında negatif ilişki bildirilmiştir. (Wei et al., 2016) Cui ve arkadaşları yeni tanı almış T2DM'lu hastalarda HbA1c ile ürik asit ilişkisini araştırmışlardır. Onların sonuçlarına göre hiperinsulinemisi olan hastalarda ürik asit ile HbA1c arasında negatif ilişki saptanmıştır, ancak insülin düzeyleri düşük olan hastalarda böyle bir ilişki bulunmamıştır. (Cui et al., 2016) Kawamoto ve arkadaşları cinsiyete göre HbA1c ve ürik asit düzeylerini araştırmışlar ve erkeklerde serum ürik asit ile HbA1c arasında negatif ilişki olduğunu göstermişlerdir. Kadınlarda özellikle HbA1c $\geq$ % 6,5 olanlarda HbA1c arttıkça ürik asidin yükseldiği görülmüştür. (Kawamoto et al., 2018) Bizim çalışmamızda da vakaların çoğunun kadın cinsiyette olması bu sonuçla uygundur.

Rotterdam çalışmasında ürik asidin 6,2 mg/dl'den yüksek olması diyabet riskini düşük ürik asit düzeyine ($\leq 4,5$ mg/dl) nispeten 1,68 kat artırdığı fikrine varılmıştır. (Schaff et al., 2017) Bizim de çalışmamızda DM gelişimi ile ürik asit düzeyi arasındaki risk ürik asit 6,4mg/dl ve üzeri olanlarda görülmüştür ve bu, düşük ürik asit düzeyleriyle kıyaslandığında, 2 kat risk artışını temsil etmektedir. Framingham Heart çalışması sonucu her 1 mg/dl ürik asit yükselmesi DM riskini %20 artırdığı görülmüştür. (Bhole, Choi, Kim, Vera, & Choi, 2010). Bu sonuç da çalışmamızla uyumlu gibi görünmektedir.

566 hastanın alındığı Rancho Bernardo çalışmasında her 1 mg/dl'lik ürik asit yükselmesinin DM gelişimini %65 artırdığı belirtilmiştir. Bu çalışmada BAG saptanan hastalardan ürik asit düzeyleri 6,35 mg/dl olanlarda %80 sensitivite ile DM geliştiği görülmüştür. Bu küçük kohortta ürik asit 5,35mg/dl-den az olan BAG hastalarında 22 yıllık takipte DM insidansı %100 negatif bulunmuştur. (Jassal, 2010) Bizim de çalışmamızda ürik asit 4,3-5,3 mg/dl arası olanlarda prediyabet riski 1,8 iken, 6,4 mg/dl ve üzeri olanlarda bu risk 5,6 bulunmuştur. Kohort çalışmaların meta analizi her 1mg/dl ürik asit yükselmesi DM riskini %17 artırdığını göstermektedir. (Xu, Xu, Bai, Liu, & Yu, 2016)

Ürik asitle açlık glukozu arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalara bakıldığında, Nan ve arkadaşlarının diyabeti olan ve olmayan 1288 erkek ve 2344 kadın hastanın sonuçlarını ele alan çalışması dikkat çekicidir. Diyabeti olmayan bireylerde açlık şekeri arttıkça ürik asidin yükseldiği, diyabeti olanlarda ise açlık şekeri yüksek olanlarda ürik asidin düşük olduğu görülmüştür. Bu popülasyona dayalı kesitsel çalışma olup ürik asit ile açlık şekeri 7 mmol/l kadar olanlarda pozitif korelasyon, 7 mmol/l üzeri olanlarda ise negatif ilişki saptanmıştır. Bu çalışmada 2.saat tokluk şekeri ile ürik asit arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. (Nan, Pang, Wang, & Gao, 2010)(Nan et al., 2007)

Glukozla ürik asit düzeyleri arasındaki negatif ilişkinin glukozun urikozurik etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir. Plazma glukoz düzeyi 10mmol/l üzerinde olduğu durumlarda böbreklerden ürik asit atılımı artıyor ve serum ürik asit düzeyinin azalmasına sebep oluyor. DM hastalarında HbA1c ile ürik asit arasındaki ters ilişkinin buna bağlı olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda HbA1c ve plazma glukoz düzeyleri β hücre rezervinin tükendiği, insülinin azaldığı durumlarda daha yüksektir, düşük insülin düzeyi ürik asidin böbreklerden geri emilmemesi ile sonuçlanır. (Tang et al., 2014)(Andrade, Kang, Greffin, Rosa, & Lugon, 2014)

Andrade ve arkadaşları tarafından Brezilyada yapılan toplam 720 kontrol, prediyabetik ve diyabetik hastanın alındığı çalışmada glukoz metabolizma bozukluğunun erken evresi olan hastalarda hiperurisemi, glükozurisi olan diyabet hastalarında ise hipourisemi görülmüştür. (Andrade et al., 2014)

Genç yetişkinlerin alındığı ve hiperuriseminin insülin direnci, prediyabet ve diyabet gelişimindeki rolünü araştıran 15 yıllık takip çalışmasında Krishnan ve arkadaşları hiperuriseminin obez olmayan bireylerde de diyabet gelişimi için risk oluşturduğunu saptamışlardır. (Krishnan, Pandya, Chung, Hariri, & Dabbous, 2012)

Juraschek ve arkadaşlarının diyabeti olan ve olmayan hastaların alındığı, 9 yıllık takip çalışmasında hiperuriseminin insülininden bağımsız olarak diyabet riskini artırdığı görülmüştür. Diyabeti olan hastalarda ise diyabet süresi arttıkça serum ürik asit düzeylerinin azaldığı saptanmıştır. Bir çalışmada da diyabetli hastalarda ürik asitle kardiyovasküler hastalık riski arasında anlamlı ilişki saptanmamış, bu, diyabetli hastalarda ürik asit düzeyinin azalmasına bağlanmıştır. (Juraschek et al., 2014)(Panero et al., 2012)

Çalışmamızın, retrospektif olması nedeniyle eksik verilerin olması, kesitsel olması nedeniyle sadece 1 kez bakılan laboratuvar sonuçlarına göre analizler yapılmış olması gibi kısıtlılıkları vardır.

Sonuç

Dünya çapında erken hastalık ve ölümün önde giden sebeplerinden olan DM, giderek daha fazla hastada gözlenmektedir. Hastalığın gelişmesinde rol oynayan fizyopatolojik mekanizmaların veya diğer faktörlerin araştırılması hastalığın önlenmesi ve tedavisinin düzenlenmesi için çok önemlidir. Bu yüzden biz de DM gelişiminde rolü olduğu düşünülen ürik asitle DM ilişkisini araştırmağı amaçladık. Çalışma sonucunda ürik asidin hem prediyabet, hem de diyabet gelişiminde rolü olduğunu saptadık. Ürik asit yüksek saptanan bir hastada gut, böbrek hastalığı, aterosklerotik hastalık riski ile benzer şekilde glukoz metabolizma bozukluğu saptanması da beklenmelidir.

Literatür

- 1) Andrade, J. A. M., Kang, H. C., Greffin, S., Rosa, M. L. G., & Lugon, J. R. (2014). Serum uric acid and disorders of glucose metabolism : the role of glycosuria, *47*, 917–923.
- 2) Anothaisintawee, T., Lertrattananon, D., Thamakaisorn, S., Reutrakul, S., Ongphiphadhanakul, B., & Thakkinstian, A. (2017). Direct and Indirect Effects of Serum Uric Acid on Blood Sugar Levels in Patients with Prediabetes: A Mediation Analysis. *Journal of Diabetes Research*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/6830671>
- 3) Bhole, V., Choi, W. J., Kim, W., Vera, M. De, & Choi, H. (2010). Serum Uric Acid Levels and the Risk of Type 2 Diabetes : *AJM*, *123*(10), 957–961. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.03.027>
- 4) Caliceti, C., Calabria, D., Roda, A., & Cicero, A. (2017). Fructose Intake, Serum Uric Acid, and Cardiometabolic Disorders: A Critical Review. *Nutrients*, *9*(4), 395. <https://doi.org/10.3390/nu9040395>
- 5) Care, D., & Suppl, S. S. (2018). Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in Diabetesd2018. *Diabetes Care*, *41*(January), S13–S27. <https://doi.org/10.2337/dc18-S002>
- 6) Cook, D. G., Shaper, a G., Thelle, D. S., & Whitehead, T. P. (1986). Serum uric acid, serum glucose and diabetes: relationships in a population study. *Postgraduate Medical Journal*, *62*(733), 1001–1006. <https://doi.org/10.1136/pgmj.62.733.1001>
- 7) Cui, Y., Bu, H., Ma, X., Zhao, S., Li, X., & Lu, S. (2016). The relation between serum uric acid and HbA1c is dependent upon hyperinsulinemia in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Research*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/7184123>
- 8) Desideri, G., Castaldo, G., Lombardi, A., Mussap, M., Testa, A., Pontremoli, R., ... Borghi, C. (2014). Is it time to revise the normal range of serum uric acid levels? *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, *18*(9), 1295–1306.
- 9) Fathallah-shaykh, S. A., & Cramer, M. T. (2014). Uric acid and the kidney, 999–1008. <https://doi.org/10.1007/s00467-013-2549-x>
- 10) Francis D Sheski, M. (2018a). Official reprint from UpToDate® www.uptodate.com ©2018 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved. Medical thoracoscopy :Equipment, procedure, and complications, 17–19.
- 11) Francis D Sheski, M. (2018b). Official reprint from UpToDate® www.uptodate.com ©2018 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved. Medical thoracoscopy :Equipment, procedure, and complications, (table 1), 17–19.
- 12) Glantzounis, G. K., Tsimoyiannis, E. C., Kappas, A. M., & Galaris, D. A. (2005). Uric Acid and Oxidative Stress, 4145–4151.
- 13) *goldman's Cecil Medicine, 24th edition, 2016.* (n.d.).
- 14) *Greenspans Basic and Clinical Endocrinology 10th edition 2018.* (n.d.).
- 15) Guimarães, J., Devesa, N., Reis, R., Parente, F., Alexandrino, B., & Moura, J. (2004). Uric acid and cardiovascular disease. *Medicina Interna*, *11*(3), 155–160. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.05.046>
- 16) Halkin, H., Lusky, A., Sheba, C., & Hashomer, T. (1987). Elevated serum uric acid - a facet of hyperinsulinaemia. *Diabetologia*, *30*(9), 713–718. <https://doi.org/10.1007/BF00296994>

- 17) *Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th.* (n.d.).
- 18) *IDF Diabetes Atlas 8th edition 2017.* (2017).
- 19) Jassal, S. K. (2010). A prospective study of uric acid by glucose tolerance status and survival : the Rancho Bernardo Study, 561–567. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02168.x>
- 20) Johnson, R. J., Nakagawa, T., Sanchez-Lozada, L. G., Shafiu, M., Sundaram, S., Le, M., ... Lanaspas, M. A. (2013). Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes*, 62(10), 3307–3315. <https://doi.org/10.2337/db12-1814>
- 21) Juraschek, S. P., McAdams-Demarco, M., Miller, E. R., Gelber, A. C., Maynard, J. W., Pankow, J. S., ... Selvin, E. (2014). Temporal relationship between uric acid concentration and risk of diabetes in a community-based study population. *American Journal of Epidemiology*, 179(6), 684–691. <https://doi.org/10.1093/aje/kwt320>
- 22) Kahn, C. R. (1994). *Diabetes*, 43(August).
- 23) Kahn, C. R., & Rosenthal, A. S. (1979). Immunologic reactions to insulin: Insulin allergy, insulin resistance, and the autoimmune insulin syndrome. *Diabetes Care*, 2(3), 283–295. <https://doi.org/10.2337/diacare.2.3.283>
- 24) Kawamoto, R., Ninomiya, D., Kasai, Y., Senzaki, K., Kusunoki, T., Ohtsuka, N., & Kumagi, T. (2018). Interaction between gender and uric acid on hemoglobin A1c in community-dwelling persons. *Journal of Endocrinological Investigation*, 41(4), 421–429. <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0760-5>
- 25) Kivity, S., Kopel, E., Steinlauf, S., Segev, S., Sidi, Y., & Olchovsky, D. (2013). The Association Between Serum Uric Acid and Diabetes Mellitus Is Stronger in Women. *Journal of Women's Health*, 22(9), 782–789. <https://doi.org/10.1089/jwh.2012.4043>
- 26) Krishnan, E., Pandya, B. J., Chung, L., Hariri, A., & Dabbous, O. (2012). Original Contribution Hyperuricemia in Young Adults and Risk of Insulin Resistance , Prediabetes , and Diabetes : A 15-Year Follow-up Study, 176(2), 108–116. <https://doi.org/10.1093/aje/kws002>
- 27) Mandal, A. K., & Mount, D. B. (2015). The Molecular Physiology of Uric Acid Homeostasis. *Annual Review of Physiology*, 77(1), 323–345. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021113-170343>
- 28) MOLLER. (1991). The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org at BROWN UNIVERSITY on January 2, 2013. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 1991 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.
- 29) 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 Research and Clinical Practice*, 76(1), 68–74. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2006.07.022>
- 30) Nan, H., Pang, Z., Wang, S., & Gao, W. (2010). Serum uric acid , plasma glucose and diabetes. <https://doi.org/10.1177/1479164109347408>
- 31) Nichols, G. A., Hillier, T. A., & Brown, J. B. (2007). Progression from newly acquired impaired fasting glucose to type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 30(2), 228–233. <https://doi.org/10.2337/dc06-1392>
- 32) Panero, F., Gruden, G., Perotto, M., Fornengo, P., Barutta, F., Greco, E., ... Bruno, G. (2012). Uric acid is not an independent predictor of cardiovascular mortality in type 2 diabetes : A population-based study. *Atherosclerosis*, 221(1), 183–188. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.11.042>
- 33) Peng, T., Wang, C., Kao, T., Chan, J. Y., Yang, Y., Chang, Y., & Chen, W. (2015). Relationship between Hyperuricemia and Lipid Profiles in US Adults, 2015(Nhanes Iii).
- 34) Robbins. (n.d.). *robbins basic pathology 9th edition.*
- 35) Satman, İ., Alagöl, F., Ömer, B., Kalaca, S., Tütüncü, Y., Çolak, N., ... Tuomilehto, J. (2010). Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması II (TURDEP II) sonuçlarının özeti. Retrieved from http://istanbultip.istanbul.edu.tr/wp-content/uploads/attachments/021_turdep.2.sonucclarinin.aciklamasi.pdf
- 36) Sautin, Y. Y., Nakagawa, T., Zharikov, S., & Johnson, R. J. (2007). Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress.

AJP: Cell Physiology. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00600.2006>

- 37) Schaft, N. Van Der, Brahimaj, A., Wen, K., Franco, O. H., & Dehghan, A. (2017). The association between serum uric acid and the incidence of prediabetes and type 2 diabetes mellitus : The Rotterdam Study, 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179482>
- 38) Semple, R. K., Savage, D. B., Cochran, E. K., Gordon, P., & O’Rahilly, S. (2011). Genetic syndromes of severe insulin resistance 3006. *Endocr.Rev*, 32(1945–7189 (Electronic)), 498–514. <https://doi.org/10.1210/er.2010-0020>
- 39) Shani, M., Vinker, S., Dinour, D., Leiba, M., Twig, G., Holtzman, E. J., & Leiba, A. (2016). High Normal Uric Acid Levels Are Associated with an Increased Risk of Diabetes in Lean, Normoglycemic Healthy Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(10), 3772–3778. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2107>
- 40) Sluijs, I., Beulens, J., van der A, D. L., Spijkerman, a M. W., Schulze, M., & van der Schouw, Y. T. (2013). Plasma Uric Acid Is Associated with Increased Risk of Type 2 Diabetes Independent of Diet and Metabolic Risk Factors. *The Journal of Nutrition*, 143, 80–85. <https://doi.org/10.3945/jn.112.167221>.In
- 41) Son, C.-N., Cho, S.-K., Bang, S.-Y., Sung, Y.-K., Lee, H.-S., Kim, T.-H., ... Jun, J.-B. (2014). AB0832 Prevalence and Possible Causes of Hypouricemia at A Tertiary Care Hospital in South Korea. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73(Suppl 2), 1078.1-1078. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-eular.4189>
- 42) Tang, W., Fu, Q., Zhang, Q., Sun, M., Gao, Y., Liu, X., ... Yang, T. (2014). The Association between Serum Uric Acid and Residual β -Cell Function in Type 2 Diabetes, 2014.
- 43) TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA DERNEĞİ. (2018). *Ankara Tel. Faks* (Vol. 2912). Retrieved from <http://www.temd.org.tr>
- 44) Vadakedath, S., & Kandi, V. (2018). Probable Potential Role of Urate Transporter Genes in the Development of Metabolic Disorders. *Cureus*, 10(3). <https://doi.org/10.7759/cureus.2382>
- 45) Wei, F., Chang, B., Yang, X., Wang, Y., Chen, L., & Li, W. (2016). Serum Uric Acid Levels were Dynamically Coupled with Hemoglobin A1c in the Development of Type 2 Diabetes. *Nature Publishing Group*, (June), 1–9. <https://doi.org/10.1038/srep28549>
- 46) Xu, Y., Xu, K., Bai, J., Liu, Y., & Yu, R. (2016). ScienceDirect Elevation of serum uric acid and incidence of type 2 diabetes : A systematic review and meta-analysis, 2, 81–91. <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2016.09.003>
- 47) Zhang, Q., Bao, X., Meng, G., Liu, L., Wu, H., Du, H., ... Niu, K. (2016). The predictive value of mean serum uric acid levels for developing prediabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 118, 79–89. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.06.011>
- 48) Zhang, X., Gregg, E. W., Williamson, D. F., Barker, L. E., Thomas, W., Bullard, K. M. K., ... Albright, A. L. (2010). A1C level and future risk of diabetes: A systematic review. *Diabetes Care*, 33(7), 1665–1673. <https://doi.org/10.2337/dc09-1939>
- 49) Ziemke, F., & Mantzoros, C. S. (2010). Adiponectin in insulin resistance: Lessons from translational research. *American Journal of Clinical Nutrition*, 91(1), 258–261. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28449C>