



T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİP 2 DİYABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA SERUM
ÜRİK ASİT SEVİYESİ İLE METABOLİK DEĞİŞKENLER
ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Doğukan CEBECİ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2023



T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİP 2 DİYABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA SERUM
ÜRİK ASİT SEVİYESİ İLE METABOLİK DEĞİŞKENLER
ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Doğukan CEBECİ

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Hayriye Esra ATAÖĞLU

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2023

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgisini, tecrübesini aktaran, bu çalışmanın her aşamasında bana danışmanlık eden, değerli zamanını ayıran, süreç boyunca desteğini esirgemeyen çok kıymetli hocam Prof. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu'na,

Uzmanlık eğitimine ilk başladığım zamanlarda tüm tecrübesizliklerimize rağmen bize şefkatle yaklaşan, etkin tıbbi bilgi ve deneyimlerinden faydalanma fırsatı bulduğum, desteğini esirgemeyen, öğrencisi olmaktan onur duyduğum saygıdeğer hocam Prof. Dr. Zeynep Karaali'ye,

İç Hastalıkları eğitimim süresince bana kattıkları için birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm klinik şeflerimize, dahiliye ve yandal uzmanlarımıza,

Birlikte çalışmaktan çok mutlu olduğum, özveri ile çalışan, her zaman desteklerini hissettiğim başta asistan arkadaşlarım olmak üzere, tüm hemşire, personel ve sekreterlerimize,

Hayatım boyunca sonsuz sevgi ve destekleriyle yanımda olan annem Derya, babam Uğur'a,

Her koşulda yanımda olan, en yakın arkadaşım sevgili eşim Şehriban'a ve biricik canım oğlum Doruk Can'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım

Dr.Doğukan Cebeci

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Diyabetes Mellitus.....	2
2.1.1.Tanımı	2
2.1.2. Sınıflama	2
2.1.2.1 Tip 1 DM	2
2.1.2.2 Tip 2 DM.....	3
2.1.2.3 Diğer spesifik diyabet türleri.....	3
2.1.2.4 Gestasyonel Diyabetes Mellitus.....	3
2.1.3 Tanı Kriterleri	3
2.1.3.1 Açlık glikozu, günlük glikoz ve OGTT	4
2.1.3.2 HbA1c.....	5
2.1.4 Semptomlar	5
2.1.5 Komplikasyonlar	6

2.1.5.1 Kardiyovasküler	6
2.1.5.2. Diyabetik Ayak	7
2.1.5.3 Retinopati	7
2.1.5.4 Nefropati	7
2.2 Obezite	9
2.2.1 Türkiye’de Obezite	9
2.2.2 Metabolik Sendrom	10
2.2.3 Obezite Tipi ve Derecelendirmesi	11
2.2.4 Obezite Prevalans Artışı Nedenleri	12
2.3 Ürik Asit	13
3. GEREÇ ve YÖNTEM	15
4. BULGULAR	18
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇ	33
7. KAYNAKÇA	34

KISALTMALAR

ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association

ACEİ: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü

ADA: Amerikan Diyabet Derneği

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

ALP: Alkalen Fosfataz

ALT: Alanin Aminotransferaz

ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokeri

ASCVD: Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık

AST: Aspartat Aminotransferaz

BB: Beta Bloker

CRP: C-Reaktif Protein

DM: Diyabetes Mellitus

DPP4İ: Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörü

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

eGFR: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı

GGT: Gama Glutamil Transferaz

HbA1c: Hemogloblin A1c

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KKB: Kalsiyum Kanal Blokeri

LADA: Erişkinin Latent Otoimmün Diyabeti

LDH: Laktat Dehidrogenaz

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

MODY: Gençlerde Erişkin Tip Diyabet Formları

NCD-RisC: Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar Risk Faktörleri İşbirliği

NO: Nitrik Oksit

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

SGLT2i: Sodyum Glukoz Kotransporter 2 İnhibitörü

SPRINT: Sistolik Kan Basıncı Müdahale Çalışması

ST4: Serbest T4

SU: Sülfonilüre

T4: Tiroksin

TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TG: Trigliserit

TSH: Tiroid Stimulan Hormon (Tirotropin)

UAE: Üriner Albümin Ekskresyonu

ÜA: Ürik Asit

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. DM tanı kriterleri.....	4
Tablo 2. Albumürinin değerlendirilmesi.....	8
Tablo 3. NCEP ATP III Metabolik sendrom tanı kriterleri.....	10
Tablo 4. Yetişkin VKİ'ye göre Antropometrik Değerlendirme.....	12
Tablo 5. Serum ÜA seviyesinin diğer değişkenler ile ilişkisi.....	22
Tablo 6. Ürik asit düzeyini etkileyen metabolik sendrom parametrelerinin değerlendirilmesi.....	25
Tablo 7. Retinopati varlığı ile diğer metabolik değişkenlerin karşılaştırılması.....	26
Tablo 8. Retinopati varlığını etkileyen değişkenlerden oluşturulan lojistik regresyon modeli.....	27

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Ürik asidin iki boyutlu moleküler yapısı.....	13
Şekil 2. Ürik asidin tanecik yapısı.....	13
Şekil 3. Cinsiyete göre hasta dağılımı.....	18
Şekil 4. Eşlik eden komplikasyon/hastalık varlığı.....	19
Şekil 5. TEMD obezite kriteri VKİ'ye göre hasta dağılımı.....	19
Şekil 6. Metabolik değişkenlerin hedef değeri içinde olma durumu.....	20
Şekil 7. Hastaların düzenli kullandığı ilaçlar.....	21
Şekil 8. Serum ÜA seviyelerine göre hasta dağılımı.....	22
Şekil 9. Serum ÜA kategorize verisi ile metabolik sendrom varlığı.....	24
Şekil 10. Serum ÜA kategorize verisi ile hedefte HbA1c.....	25
Şekil 11. Serum ÜA seviyesi ve retinopati arasındaki ilişki.....	27

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda İç Hastalıkları ve Diyabet polikliniğinde Tip 2 Diyabetes Mellitus (DM) tanılı hastaların serum ürik asit (ÜA) seviyesi ile metabolik değişkenler arasındaki ilişki araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Ocak 2022 - Temmuz 2022 tarihleri arasında İç Hastalıkları ve Diyabet polikliniğinde Tip 2 Diyabetes Mellitus (DM) tanılı 157 hasta dahil edilmiştir. Hastaların serum ÜA seviyesine göre düşük ($<3,4$ mg/dL); normal ($3,4 - <7$ mg/ dL); yüksek (≥ 7 mg/dL) veriler ile diğer metabolik değişkenler arasındaki ilişki incelenmiştir. Serum ürik asit seviyesine göre eşlik eden hastalık, komplikasyon, kullandığı ilaçlar, biyokimyasal metabolik parametreler değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı $59,1 \pm 9,3$ yıl idi ve 115'i (%73,2) kadındı. Serum ÜA $<3,4$ mg/dl altında olanlarda serum glukoz yüksekliği ($p=0,019$), HbA1c yüksekliği ($p<0,001$), retinopati varlığı ($p=0,006$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Serum ÜA ≥ 7 mg/dl değerlerinde serum üre yüksekliği ($p=0,01$), serum kreatinin yüksekliği ($p=0,046$), serum sodyum yüksekliği ($p=0,038$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Retinopati varlığını etkileyen parametreleri değerlendirdiğimiz univariant analizde; kadın cinsiyet ($p=0,011$), diyabet süresi ($p=0,001$), serum glukoz yüksekliği ($p=0,001$), ALP yüksekliği ($p=0,002$), HbA1c yüksekliği ($p<0,001$), nöropati varlığı ($p=0,002$), serum ÜA düşüklüğü ($p=0,034$), insülin kullanımı ($p=0,002$), statin kullanımı ($p=0,017$) ve metformin kullanılmaması ($p=0,002$) arasında istatistiksel anlamlı fark bulduk. Retinopati varlığını etkileyen değişkenlerden oluşturulan lojistik regresyon modelinde glikoz yüksekliği ($p=0,038$ OR=1,007) ÜA hastane normal değerine göre $<3,4$ olması ($p=0,021$ OR=3,765) en etkili faktörler olarak bulduk.

Sonuç: Tip 2 DM vakaların ürik asit düzeyi ile obezite arasında pozitif korelasyon mevcuttur. Farklı olarak çalışmamızda ürik asit düşük olan vakalarda kan şekerini daha yüksek tespit ettik diğer metabolik parametrelerde özellik tespit etmedik. Ürik asit düşüklüğünün diyabetik retinopati varlığını belirlemede öngördürücü bir parametre olarak kullanılabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 diyabetes mellitus, ¼rik asit, metabolik sendrom, nefropati, retinopati



ABSTRACT

Aim: In our study, we investigated the relationship between serum uric acid (UA) levels and metabolic variables in patients diagnosed with Type 2 Diabetes Mellitus (DM) in the Internal Medicine and Diabetes outpatient clinic.

Material - Method: Our study included 157 patients diagnosed with Type 2 Diabetes Mellitus (DM) in the Internal Medicine and Diabetes outpatient clinic of Haseki Training and Research Hospital between January 2022 and July 2022. Serum UA level of the patients was examined as low (<3.4 mg/dL), normal (3.4 – <7 mg/dL), and high (\geq 7 mg/dL) data with association between other metabolic variables. Concomitant disease, complications, drugs used, and biochemical metabolic parameters were evaluated according to serum uric acid level.

Results: The mean age of the patients was 59.1 ± 9.3 years and 115 (73.2%) were female. In patients with serum UA <3.4 mg/dl, elevated serum glucose ($p=0.019$), elevated HbA1c ($p<0.001$), and presence of retinopathy ($p=0.006$) were found to be statistically significant. In serum UA values \geq 7 mg/dl, elevated serum urea ($p=0.01$), elevated serum creatinine ($p=0.046$), and serum sodium elevation ($p=0.038$) were found to be statistically significant. In the univariant analysis, in which we evaluated the parameters affecting the presence of retinopathy: female gender ($p=0.011$), duration of diabetes ($p=0.001$), high serum glucose ($p=0.001$), high ALP ($p=0.002$), high HbA1c ($p<0.001$), neuropathy A statistically significant difference was found between presence ($p=0.002$), low serum UA ($p=0.034$), insulin use ($p=0.002$), statin use ($p=0.017$) and no metformin use ($p=0.002$). In the logistic regression model formed from the variables affecting the presence of retinopathy, we found that glucose elevation ($p=0.038$ OR=1.007) was <3.4 compared to the hospital normal value for UA ($p=0.021$ OR=3.765) as the most effective factors.

Conclusion: There is a positive correlation between the uric acid level of type 2 DM cases and obesity. Differently, in our study, we detected higher blood glucose in cases with low uric acid, and we did not detect any feature in other metabolic parameters. We think that low uric acid can be used as a predictive parameter in determining the presence of diabetic retinopathy.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, uric acid, metabolic syndrome, nephropathy, retinopathy



1. GİRİŞ VE AMAÇ

2021 yılında dünya çapında, 20-79 yaş arası yetişkin diyabet prevalansının 537 milyon olduğu tahmin edilmektedir ve bunun önde gelen nedeni tip 2 DM'dir (1). Bu sayının 2045 yılına kadar %46 artarak 783 milyona çıkması beklenmektedir (1). Düşük gelirli ülkelerde tanı konmamış diyabet prevalansının yüksek olduğu varsayılmaktadır (%24-54) (1). Diyabetin erken evresi (prediyabet) artmış vasküler hastalık (koroner kalp hastalığı, inme) ve genel ölüm riski ile ilişkili olduğundan, prediyabet ve tip 2 diyabetin erken teşhisi ve proflaksisi için etkili yöntemler gereklidir (2).

Ürik asit (ÜA), pürin metabolizmasının son ürünüdür ve ürik asit üzerine yapılan araştırmaların artmasıyla, biyolojik olarak aktif olduğu, endotel disfonksiyonuna, inflamasyona, vazokonstriksiyona neden olduğu ve hem pozitif hem de negatif antioksidan ve pro-oksidan stres etkilerine sahip olduğu bulunmuştur (3).

Pürinlerin metabolik parçalanmasıyla üretilen idrarın yaygın bir bileşeni olan ürik asit, insülin direnci ve tip 2 diyabet ile ilişkilendirilmiştir (4). Serum ÜA'nın kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve obezite, hiperglisemi, dislipidemi ve insülin direnci gibi çeşitli metabolik sendrom bileşenleri ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (5, 6).

Çalışmamızın amacı tip 2 DM tanılı hastalarda serum ürik asit seviyesine göre komplikasyon ve diğer metabolik değişkenler arasında anlamlı bir ilişki varlığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.DİYABETES MELLİTUS

2.1.1. Tanımı

Diyabet, insülinin mutlak veya kısmen eksikliği veya periferik dokularda azalan etkisiyle yetersizliği sonucu ortaya çıkan, multisistemik tutulumlu, hiperglisemi ile seyreden kronik ve geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur. Ortak bulgusu kan glukoz seviyelerinde artış (hiperglisemi) olan bir grup metabolik hastalığı ifade eder. Şiddetli hiperglisemi, poliüri, polidipsi, yorgunluk ve performans kaybı, açıklanamayan kilo kaybı, görme bozuklukları, ketoasidoz koma veya hiperosmolar hiperglisemik durum, enfeksiyonlara yatkınlık gibi klasik semptomlardan kaynaklanır. Sürekli tıbbi bakım gerektiren bu hastalığın yönetiminde akut ve kronik komplikasyonların gelişim riskini azaltmak için sağlık çalışanları ve hastaların sürekli eğitimi şarttır (7).

2.1.2 Sınıflama

Genel olarak kabul görülen, Amerikan Diyabet Derneği (ADA) Diyabet sınıflamasında dört farklı tip yer alır. Tip 1, tip 2 ve Gestasyonel diyabet primer, spesifik diyabet tipleri ise sekonder diyabet formları olarak bilinir.

2.1.2.1 Tip 1 DM

Çoğunlukla mutlak insülin eksikliği ile birlikte, pankreas beta hücrelerinin ağırlıklı olarak immünolojik aracılı yıkımına bağlı olarak insülin sekresyonunun bozulmasıdır.

LADA (Erişkinin latent otoimmün diyabeti), yetişkinlikte başlayan ve insülin sekresyonunun daha yavaş kaybı ile karakterize, tip 1 diyabet olarak atanan ve ayrı bir alt tipi temsil etmeyen otoimmün ilişkili DM anlamına gelir. Diyabetle ilişkili adacık hücre otoantikörlerinin varlığı, tip 1 diyabet gelişimi için güçlü bir belirteçdir. Tanı anındaki yaş, titre düzeyi ve otoantikör sayısı ve özgüllüğü, tip 1 diyabetin ilerlemesi ile ilişkili görülmektedir (8).

2.1.2.2 Tip 2 DM

Genellikle nisbi insülin eksikliği ve glikoza bağlı insülin sekresyonunun bozulması ile karakterize, beta hücre görevinin ilerleyici kaybıyla azalmış insülin etkisidir (insülin direnci).

Son çalışmalar, tip 2 diyabetin 5 "küme" (alt tipler, endotipler) halinde daha detaylı bir şekilde sınıflandırılmasını önermektedir; bunların olası komplikasyonlar açısından değişkenlikler gösterebileceği ileri sürülmüştür (9, 10).

Böyle bir sınıflandırma gelecekte yeni bir diyabet tipi için temel oluşturabilir, farklı bir profilaksi ve tedaviyi önerebilir. Bu durum zamanla çalışma gerektirdiği için klinik uygulama pratiğinde henüz böyle bir tasnif önerilmez.

2.1.2.3 Diğer spesifik diyabet türleri

Ekzokrin pankreas hastalıkları (örn. pankreatit, travma, cerrahi, tümörler, hemokromatoz, kistik fibroz), endokrin organlar (örn. Cushing sendromu, akromegali), ilaç-kimyasal etkisi, insülin sekresyonundaki genetik kusurlar (örn. Gençlerde erişkin tip diyabet formları -MODY) ve insülin etkisi (örn. lipoatrofik diyabet), diğer genetik sendromlar (örn. Down's, Klinefelter's, Turner's sendromları), enfeksiyonlar (örn. konjenital kızamıkçık) ve otoimmün aracılı diyabetin nadir formları (örn. Stiff person- katı kişi sendromu).

2.1.2.4 Gestasyonel Diyabet (GDM)

İlk olarak gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde ortaya çıkan veya teşhis edilir. Önşart, gebelik dışında DM olmamasıdır. Tek aşamalı 75 gr OGTT uygulaması 24-28. gebelik haftasında yapılır.

2.1.3 Tanı Kriterleri

Diyabet teşhisi, açlık glukozu, günlük glukoz, oral glukoz tolerans testi (OGTT) veya hemoglobin A1c'ye (HbA1c) dayanır. Açlık ve tokluk kan şekeri değerleri farklı zaman dilimlerinde görülür. Belirlenen parametrelerin tanısal eşik

değerleri diyabet tanısı konulurken her zaman ilgili şartları sağlamayabilir. Tüm testler değişkenliğe tabidir, testin tekrar edilmesi veya sonucun başka bir testle doğrulanması tavsiye edilir.

2.1.3.1 Açlık glikozu, günlük glikoz ve OGTT

Tanı, yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak en az iki farklı günde kan glukoz düzeylerinde çoklu yükselmelerin ölçülmesi ile konur (Tablo 1). Klinik şüphe ve çelişkili sonuçlarda tanı OGTT ile konur. Venöz plazmada < 100 mg/dl (< 5,6 mmol/l) açlık glukoz değerleri veya tokluk değerleri < 140 mg/dl (< 7,8 mmol/l) şu anda “normal” olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, daha düşük değerler, bir glikoz metabolizması bozukluğunun veya buna bağlı hasarın varlığını dışlamaz. Sınır değerlerin seçiminin temeli, daha yüksek kan şekeri değerleri (açlık ve oral glikoz alımından 2 saat sonra) ile artan komplikasyon riski arasındaki sürekli ilişkide yatmaktadır.

Tablo 1. DM tanı kriterleri

	Aşık DM
Açlık plazma glikozu	≥126 mg/dl
OGTT sonrası 2.saat	≥200 mg/dl
HbA1c	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)
Rastgele plazma glikozu	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları

Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz veya heksokinaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. Aşık DM tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterlidir.

Gestasyonel diyabet tarama ve tanı testi önceden diyabetes mellitusu olmayan tüm kadınlarda tek aşamalı 75 gr OGTT uygulaması 24-28. gebelik haftasında yapılır:

Açlık plazma glikozu ≥ 92 mg/dl (5,1 mmol/l),

1 saat sonra plazma glikozu ≥ 180 mg/dl (10,0 mmol/l),

2 saat sonra plazma glikozu ≥ 153 mg/dl (8,5 mmol/l) şeklindedir (11).

Glikoz tayini için ön koşullar şunlardır:

- Güvenilir ölçümlerin veya testlerin bireysel kullanımı
- Açlık, herhangi bir kalori alımı yapılmadan ≥ 8 saatlik bir süre anlamına gelir
- Uygulama sırasında araya giren hastalıklar (örn. enfeksiyonlar, dehidratasyon, gastrointestinal hastalıklar) veya ilaç kullanımı (örn. glukokortikoidler) nedeniyle yanlış pozitifliğe dikkat edilmelidir.
- Eritrosit döngüsünün arttığı durumlarda/hastalıklarda (örn. gebelik, hemodiyaliz, kan transfüzyonu, majör kan kaybı, orak hücreli anemi, talasemi, kalıtsal sferositoz), DM tanısı için sadece plazma glukoz konsantrasyonu kullanılmalıdır, çünkü HbA1c değeri olduğundan düşük saptanabilir.

2.1.3.2 HbA1c

2010'dan itibaren DSÖ ve ADA tarafından hemoglobin A1c'nin tanısal bir kriter olduğu kabul edilmiştir. Buna göre, HbA1c sınır değerleri $\geq \%6,5$ (48 mmol/mol) ile diyabet tanısı konulabilmektedir. Bunun temeli, $>\%6,5$ (48 mmol/mol) HbA1c değerlerinde diyabetik retinopati riskinin artmasıdır (12,13). HbA1c değerleri $\%5,7$ 'den (39 mmol/mol) $\%6,4$ 'e (dahil) kadar artan bir diyabet riski varsayılabilir, bu nedenle bu durumda açlık glukozu ve OGTT kullanılarak bir açıklama önerilir. Diyabetin diğer mikrovasküler veya makrovasküler komplikasyonları için karşılaştırılabilir HbA1c eşik değerleri henüz belirlenmemiştir (13). HbA1c değerini ölçmenin avantajları, daha yüksek preanalitik stabilite ve daha düşük gün içi variabilitedir (8). Dezavantajları, daha düşük duyarlılık, daha yüksek maliyetler (her ülkede mevcut değildir) ve HbA1c ile ortalama kan şekeri değerleri arasındaki daha düşük korelasyondur. HbA1c tayini, birkaç haftalık ortalama kan şekeri değerlerinin dolaylı bir ölçümüdür ve yaş, etnik köken ve anemi/hemoglobinopati gibi etkileyen faktörler nedeniyle gerçekte ölçülen glikoz değerlerinden sapabilir (8).

2.1.4. Semptomlar

Klasik semptomlar: poliüri, polidipsi, polifaji veya iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu, noktüri (7).

Daha az görülen semptomlar: bulanık görme, açıklanamayan kilo kaybı, inatçı enfeksiyonlar, tekrarlayan mantar enfeksiyonları, kaşıntı (7).

2.1.5 Komplikasyonlar

2.1.5.1 Kardiyovasküler

DM tanılı hastalarda, özellikle tip 2'de koroner arter hastalığı (KAH) riski artmış ve prognozu kötüleşmiş, sonuç olarak mortalite oranı yükselmiştir (14). Kardiyovasküler proflekside hipertansiyon, lipid metabolizması bozukluğu, fazla kilolu olmak ve sigara içmek gibi değiştirilebilir risk faktörlerinin takip ve tedavisi çok önemlidir.

Kalp yetersizliği gelişimini etkileyen faktörler: diyabet süresi, insülin kullanımı, disglisemi, fazla kilolu olmak, mikroalbuminüri, kronik böbrek hastalığı, iskemik kalp hastalığı ve periferik arter hastalığıdır. Diyabetik kardiyomiyopatiye kalp yetersizliği durumunun hipertansiyon veya koroner arter hastalığına sekonder olma zorunluluğu yoktur.

Ortak Ulusal Komite (JNC) 8 kılavuzundan en son Amerikan Diyabet Derneği (ADA) 2022 kılavuzuna kadar diyabetli hastalarda kan basıncı hedefi ve eşikleri ilgili öneriler yönergelerde içermektedir. Çoğu kılavuzda, Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Derneği (ACC/AHA) kılavuzları 2017'de yayınlanana kadar hipertansiyon için tanısal eşik $\geq 140/90$ mm Hg olarak tanımlandı ve JNC 8, kan basıncı hedefinin ayarlanması gerektiğini önerdi (15).

Artan kalp atış hızı ve kardiyovasküler hastalık, arterlerdeki kan basıncını yükseltebilir. Vücudun glikoz alımı azalır ve bu da insülin direnci durumuna yol açar. Sonuç olarak, kalp hastalığı olan bir kişinin tip 2 diyabet geliştirme riski daha yüksektir. Ancak, bu ilişki hala belirsizdir. Birkaç çalışma kardiyovasküler hastalık öyküsünün tip 2 diyabet insidansına yol açtığını iddia ederken, diğerleri tip 2 diyabetin kardiyovasküler hastalık riskini artırdığını iddia etmektedir (56, 57).

2.1.5.2 Diyabetik Ayak

Multidisipliner yaklaşım önerilmektedir. Fizik muayene ve vasküler durum değerlendirilmeli, hastalar ayak bakımı ve profilaksi konusunda eğitilmelidir (16).

Periferik duyuşal nöropatili, ayakta yüksek basınç belirtileri (subkallus eritem, hemoraji) olan, kemik/turnak deformiteli, periferik arter hastalığı (nabazanların zayıf alınması ve kaybolması) olan, ülşere veya amputasyon öykülü hastalar amputasyon riski yüksek olan kişilerdir (17).

2.1.5.3 Retinopati

Diyabetik retinopati, DM'nin en yaygın mikrovasküler komplikasyonlarından biri olup çalışan popülasyonda görme bozukluğu ve kalıcı körlüğün önde gelen nedenlerinden biridir (20, 21). Diyabetik retinopati iki evreye ayrılır (18):

1. Non-proliferatif retinopati: Mikroanevrizma, sert eksüda, hemoraji, IRMA (intraretinal mikrovasküler anormallikler)
2. Proliferatif retinopati: Retina önü neovaskülarizasyon ile karakterizedir. Retinada fonksiyonu azalan kapillerlerin yerini frajil kan damarları alır. Neovaskülarizasyon gelişim aşamasında hemoraji ve retina dekolmanı riski yüksektir.

Maküla ödemi diyabetik retinopatinin bir başka önemli belirteçidir. Kan-retina bariyer hasarı nedeniyle makülada diffüz veya fokal vasküler sızıntı görülmesidir. Sıvının nöral retinaya sızması anormal retinal kalınlık ve genellikle makülada ödeme sebebiyet verir. Retinopatinin herhangi bir evresinde görülebilir ve görme keskinliği azalır (19).

2.1.5.4 Nefropati

Nefropati, yetişkin diyabetlilerin en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Renal etkilerini vurgulamak için 'diyabetik böbrek hastalığı' tabirinin kullanılması önerilmektedir (43, 44).

Tablo 2. Albuminürinin değerlendirilmesi

	Sabah ilk idrarda	24 saatlik idrarda
	Albumin/kreatinin (mg/g)	Üriner albumin atılımı (mg/gün)
Normoalbuminüri	<30	<30
Mikroalbuminüri	30-300	30-300
Makroalbuminüri	>300	>300

Erken dönem nefropatiyi araştırmak için albuminüri ölçümü ile birlikte eGFR hesaplanması gerekir. eGFR için serum kreatinin ölçülmelidir. Günümüzde, CKD-EPI formülü tercih edilmektedir. Bu tetkikte kreatinin dışında kullanılan veriler, bireyin yaşı, cinsiyeti, kilosu ve ırkı gibi parametrelerdir. Her kontrolde tam idrar tetkiki yapılmalıdır. Diyabetik nefropati taraması tip 1 diyabetli erişkinlerde diyabet başlangıcından 5 yıl sonra, tip 2 diyabetlilerde ise tanıdan itibaren yapılmalıdır. Nefropatinin en önemli sonucu, terminal dönem böbrek yetersizliğine sebep olmasıdır. Diyabetli hastalarda kronik böbrek yetersizliği, non-diyabetik hastalardaki gibi, idrar, kan tetkikleri, görüntüleme veya patolojik değerlendirmelere göre sınıflanmış renal hasara dayanılarak eGFR evreleri değerlendirilir (43, 44):

1. Evre: eGFR ≥ 90 ml/dk/1.73 m² (vücut yüzey alanı için) ise normal/yüksek GFR ile birlikte renal hasar mevcuttur.

2. Evre: eGFR 60-89 ml/dk/1.73 m² ise hafif derecede azalmış GFR ile birlikte renal hasar mevcuttur.

3. Evre: eGFR 30-59 ml/dk/1.73 m² ise orta derecede azalmış GFR ile birlikte renal hasar mevcuttur.

4. Evre: eGFR 15-29 ml/dk/1.73 m² ise ileri derecede azalmış GFR ile birlikte renal hasar mevcuttur.

5. Evre: eGFR <15 ml/dk/1.73 m² veya diyaliz uygulanıyorsa terminal dönem böbrek yetersizliği vardır.

2.2. OBEZİTE

Epidemik metabolik bir hastalık olarak görülen obezite, günümüzde önlenebilir ölümlerin sigaradan sonra gelen ikinci en önemli nedenidir. Obezite, başta tip 2 DM olmak üzere kalp-damar hastalıkları, hipertansiyon, hiperlipidemi, serebrovasküler hastalık, çeşitli kanserler, obstrüktif uyku apne sendromu, non-alkolik karaciğer yağlanması, reflü özefajit, safra yolları hastalığı, polikistik over sendromu, infertilite, osteoartroz ve depresyon gibi birçok sağlık sorununa neden olarak sağlık harcamalarını arttırmaktadır (22).

DSÖ tarafından 18 yaş üzeri herkesin obezite açısından taranması önerilmektedir. Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar Risk Faktörleri İşbirliği (Non Communicable Diseases Risk Factor Collaboration: NCD-RisC) tahminlerine göre dünya çapında yetişkin (18 yaş ve üzeri) nüfusta, yaşa göre standardize edilmiş obezite prevalansı, 1975 yılından 2014 yılına erkeklerde üç kat, kadınlarda ise iki kat artmıştır. DSÖ'ye göre, dünya genelinde 2016 yılında 650 milyon obeziteli yetişkin birey olduğu tahmin edilmektedir (23).

2.2.1 Türkiye'de Obezite

Ülkemizde obezite sıklığı tüm yaş gruplarında artmaktadır. Obezite, fazla enerji alımına sekonder olarak vücutta aşırı yağ doku birikimi ile gelişir. Vücut yağ yüzdesini hesaplamak zor olduğu için obezite, aşırı yağdan ziyade fazla kilo olarak tanımlanmaktadır.

Türkiye'de obezite prevalansının, 1997-98 yıllarında 20 yaş ve üzeri 24788 kişinin değerlendirildiği Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-I) Çalışması'nda, %22,3 (kadın %30, erkek %13) olduğu tespit edilmiştir. Yaklaşık 24 bin kişinin tarandığı TOHTA araştırmasında obezite prevalansı %25 (kadın %36, erkek %21,5) olarak saptanmıştır. TEKHARF çalışmasında prevalansın 2000 yılında, yetişkin kadınlarda %43 ve erkeklerde %21,1; 2003 yılında ise kadınlarda %44,2 ve erkeklerde %25,2'ye yükseldiği raporlanmıştır. 2000-2010 yılları arasında yapılan bölgesel (Adana, Trabzon, Afyonkarahisar, Bursa, Tokat, Sivas vb) çalışmalarda da Türkiye'de obezite prevalansının çok hızlı bir şekilde arttığı gösterilmiştir. TURDEP-I Çalışması'ndan 12 yıl sonra, aynı merkezlerde yapılan TURDEP-II Çalışması'nda ise obezite sıklığı, genel toplumda %35 (kadın %44, erkek %27) saptanmıştır (24).

Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü (OECD)'nün 2017 yılı raporunda, 2015 yılına ait 20-79 yaş yetişkin üzerindeki bulgulara göre 34 ülkenin ortalama obezite ve fazla kiloluluk prevalansı sırasıyla %19,4 ve %34,5 iken, Türkiye'de %22,3 ve %33,1 olduğu bildirilmiştir.

2.2.2 Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom tanı için bu parametrelerden en az üçünün varlığı gerekir. (Tablo 3)

Tablo 3. NCEP-ATP III Metabolik sendrom tanı kriterleri.

<u>Parametre</u>	<u>Kriterler</u>
Abdominal obezite	Bel çevresi erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm olması*
Trigliserid (TG)	≥ 150 mg/dl veya TG yüksekliği için farmakolojik tedavi altında olması
HDL kolesterol	Kadınlarda < 50 mg/dl, erkekte < 40 mg/dl ya da düşük HDL nedeniyle farmakolojik tedavi altında olması
Kan basıncı	$\geq 130/85$ mmHg olması ya da anti-hipertansif tedavi altında olması
Açlık kan şekeri	≥ 100 mg/dl ya da hiperglisemi için tedavi altında olması

*Uluslararası Diyabet Federasyonunun 2006 Metabolik sendrom kriterleri ile ilgili güncellemesinde, kesin bir bilimsel kanıt olmamakla birlikte, bel çevresi için etnik sınırlar tanımlanmıştır. Avrupalılar için bel çevresi eşiği erkeklerde ≥ 94 cm ve kadınlarda ≥ 80 cm olarak verilmiştir.

Dislipidemi, trigliseritler ve kolesterol gibi anormal bir lipid seviyesi anlamına gelir. Yüksek trigliserit seviyeleri, artmış düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) seviyeleri ve azalmış yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL) seviyeleri ile karakterizedir. (48) Yüksek LDL ve düşük HDL seviyeleri, insülin sekresyonunu inhibe eden beta hücre disfonksiyonuna ve sonuç olarak tip 2 diyabete yol açar (49).

2017 yılında Sistolik Kan Basıncı Müdahale Çalışması sonucuna göre (SPRINT) DM'li hastalarda ve genel popülasyonda <140/90 mm Hg hedef kan basıncı değeri olarak belirlendi [51] ve kardiyovasküler sonuç yararı kanıtlandı. Optimal kan basıncının hedef değerinde geçmişe göre bir değişiklik meydana geldi. Sürekli kan basıncı kontrolünün faydalarına ilişkin kanıtlara dayanarak, 2017 American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) yönergeleri tarafından, hem genel hipertansif popülasyon hem de DM hastaları için optimal kan basıncı hedeflerinin ofis kan basıncı 130/80 mm Hg'nin altına ayarlanmasını tavsiye edildi (52).

2.2.3 Obezite Tipi ve Derecelendirmesi

Bel çevresi ya da bel/kalça oranı (BKO)'nın artmış olduğu obezite tipi, santral (visseral ya da abdominal) obezite olarak isimlendirilir. Santral obezite, kardiyovasküler hastalık prediktörlerinden biri olarak görülür. DSÖ'ye göre kadınlarda bel çevresinin 88 cm ve üzeri, erkeklerde ise 102 cm ve üzerinde olması santral obeziteyi işaret etmektedir. TURDEP-I'de santral obezite prevalansı genel toplumda %34 (kadın %49, erkek %17) iken; TURDEP-II'de %53'e (kadın %64, erkek %35) yükselmiştir (25, 26).

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), 2005 yılında metabolik sendromu açıklarken, santral obeziteyi, sendromun ana komponenti olarak kabul etmiş ve santral obezite tanımında popülasyona özgü bel çevresi kesim noktalarının kullanılmasını önermiştir. IDF, bu verileri mevcut olmayan toplumlarda bölgesel değerlerin dikkate alınmasını tavsiye etmektedir. Buna göre, Türk toplumunda Avrupa'da santral obezite için belirlenmiş bel çevresi rakamları (kadın için ≥ 80 cm, erkek için ≥ 94 cm) kullanılması gerektiği ifade edilse de ne DSÖ'nün ne de IDF'nin verileri Türk toplumunun özelliklerini ve kardiyovasküler (KV) risk profilini yansıtmamaktadır. Bu amaçla, TURDEP çalışmalarında katılımcıların KV risk profiline dayanarak ROC (receiver operator characteristics) eğrileri ile yetişkin toplulukta KV riskini en iyi gösteren bel çevresi kesim noktaları araştırılmıştır. Buna göre, TURDEP-II'de en iyi bel çevresi kesim noktasının kadınlarda 90,5 cm, erkeklerde ise 95,5 cm olduğu belirlenmiştir (25, 26).

Tablo 4. Yetişkin VKİ'ye göre Antropometrik Değerlendirme

<u>Gruplar</u>	<u>Yetişkinler (VKİ, kg/m²)</u>
Zayıf	18,50
Normal	18,5 – 24,99
Fazla kilolu	25,00 – 29,99
Obez	≥30,00
Hafif obez	30,00 – 34,99
Orta derecede obez	35,00 – 39,99
Morbid obez	40,00 – 49,99
Süper obez	≥50,00

2.2.4 Obezite Prevalans Artışı Nedenleri

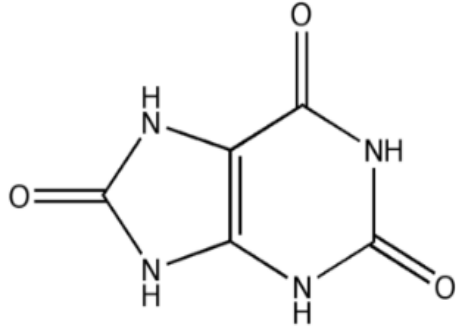
Özellikle ulaşım, eğlence, üretim ve tarım piyasalarında ilerleyen teknoloji ile birlikte, yaşam tarzının kolaylaşmasına sekonder olarak fiziksel aktivitenin azalması ve beslenme alışkanlıklarının enerjisi yüksek gıda yönünde değişmesi sonucu sebeplerinden birkaçı olabilir. Ayaküstü (fast-food) tüketim, rafine karbonhidratlardan zengin, bitkisel liflerden fakir, aşırı yağlı, enerji-yoğun beslenme stili obeziteye yol açan en önemli faktörlerdendir. Bebeklik dönemindeki beslenmenin, özellikle anne sütünden yoksun beslenmenin de ileride obeziteye ön ayak olduğu iddia edilmiştir. Ayrıca boş zamanları kolaylıkla dolduran ileri teknolojik araçların (akıllı cep telefonları, televizyon, bilgisayar, tablet, ev sineması vb) kullanımının yaygınlaşması, fiziksel hareket ihtiyacını azaltarak obezitenin artmasına ciddi derecede sebebiyet verir (27).

Türkiye'de obeziteyi gösteren en önemli sebeplerin yaşlanma, DMve HT olduğu, buna ilaveten yaşam çevresi (yerleşim yeri ve bölgesi), sosyal düzey, düşük eğitim düzeyi, fiziksel inaktivite, öğün sayısı, ekmek tüketimi, tütün ve alkol kullanımı

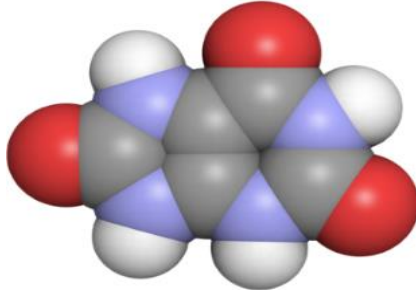
gibi yaşam tarzını belirleyen etmenlerin de obezite gelişmesine sebep verdiği ileri sürülmüştür (28).

2.3. ÜRİK ASİT

Moleküler ağırlığı 168g/mol olan, (7,9-dihydro-1H-purine-2,6,8(3H) trione) karbon, oksijen, hidrojen, nitrojen içeriğine sahip organik bir bileşiktir (Şekil 1). Ksantin oksidazın oksipürinleri (ör.ksantin, hipoksantin) oksitlemesi ile oluşur. İnsanda pürin metabolizmasının son ürünüdür. Diğer birçok memelide ürikaz enzimi ürik asidi allantoin'e çevirir (42).



Şekil 1. Ürik asidin iki boyutlu moleküler yapısı



Şekil 2. Ürik asidin tanecik yapısı

Hem antioksidan hem de oksidan özellik sergiler (29, 30). Hiperürisemi, DM (31), koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve kronik böbrek hastalığı dahil olmak üzere çok sayıda kardiyovasküler morbidite ile ilişkilidir. Daha yüksek ÜA seviyesi nefropati, nöropati, retinopati dahil olmak üzere diyabetik mikroanjyopatilerin varlığı ile ilişkilidir (32, 33). Ayrıca ÜA, kronik enflamasyonu artırdığı, endotel nitrik oksit sentetazı inhibe ettiği, renin-anjiyotensin-aldosteron

sistemini aktive ettiği ve endotel hücrelerini, vasküler düz kas hücrelerini doğrudan etkilediği için makrovasküler ve mikrovasküler hasarlardan sorumlu olabilir (34).

Deneysel  alışmalar, hiperüriseminin insan vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu uyardığını, endotelin-1 ve C-reaktif protein (CRP) ekspresyonunu arttırdığını ve reaktif oksijen türlerinin oluşumunu arttırdığını göstermiştir (35). Kanıtlar ayrıca hiperüriseminin DM'de böbrek fonksiyonunun bozulmasında patojenik bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte,  A'nın vasküler hastalıkların gelişimi için bir risk faktörü olabileceği hipotezi,  A ile vasküler hastalıklar arasında nedensel bir ilişkinin varlığını zorunlu olarak ortaya koymaz (36, 37).

Vazoprotektif rol oynayabilen  A, DM'de hiperglisemi ve nitrik oksidal stres kaynaklı Wnt sinyalini baskılayabilir.  A ile tedavi, streptozotosin ile indüklenen diyabetik sıçanlarda retina iltihabını azaltır ve vasküler geçirgenliği değiştirir (38). Ayrıca  rik asit merkezi sinir sisteminde de antioksidan etki gösterir (39). Deneysel kanıtlar  A'nın faydalarını ve zararlı etkilerini  ne sürse de, çoğu klinik çalışma kesin olmayan sonuçlar vermiştir. Ayrıca, farklı sonuçlara sahip bu küçük  rneklemliler çalışmalar, daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmasını gerektirmiştir (40, 41).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Tıpta uzmanlık tez konusu T.C Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı 02.11.2022 tarihli 142 sayılı akademik kurul kararı ile onaylanmıştır.

3.1. Çalışma Tasarımı

Çalışmamız tek merkezli, retrospektif kohort çalışması olarak planlandı. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Ocak 2022 - Temmuz 2022 tarihleri arasında İç Hastalıkları ve Diyabet polikliniğinde Tip 2 Diyabetes Mellitus tanılı 157 hasta çalışmaya alındı. Hastalar serum ÜA değerlerine göre düşük ($<3,4$ mg/dL); normal ($3,4 - <7$ mg/dL); yüksek (≥ 7 mg/dL) olarak tanımlandı.

3.2. Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya 1 Ocak 2022 ile 1 Temmuz 2022 tarihleri arasında İç Hastalıkları ve Diyabet polikliniğinde Tip 2 Diyabetes Mellitus tanılı, serum ÜA değeri ve diğer metabolik değişkenleri sisteme kayıtlı, DM komplikasyonları gözden geçirilen, fizik muayeneleri yapılan, eşlik eden hastalıkları ve kullandığı ilaçları sorgulanan hasta grubu dahil edilmiştir. Çalışma bu şartları sağlayan 157 hasta ile yapılmıştır.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaşından büyük olmak
- İç Hastalıkları ve Diyabet polikliniğine Tip 2 DM tanılı olarak başvurmak
- Serum ÜA değeri ölçülmüş olmak

Hastaların çalışma dışlama kriterleri:

- Son dönem kronik karaciğer hastalığı ve depo hastalıkları
- Son dönem böbrek yetmezliği
- Hematolojik ve/veya solid organ maligniteleri
- Hiperürisemi için herhangi bir tedavi alan hastalar

3.3 Verilerin Toplanması

Çalışmamıza hastanemizde İç Hastalıkları ve Diyabet polikliniğinde Tip 2 DM tanılı takip edilen, verilerine, anamnezlerine, laboratuvar testlerine, DM süresine, uygulanan ilaç tedavileri ile ilgili yanıtlara hastane kayıtlarından (hekim anamnez notları, hastane bilgi yönetimindeki her türlü laboratuvar, tedavi, ilaç raporları vb.) ulaşılmıştır.

Hastaların boy, ağırlık, sistolik-diyastolik kan basıncı ölçümleri, eşlik eden hastalıkları (hipertansiyon, koroner arter hastalığı); komplikasyon durumları (hipoglisemi semptomu, retinopati, nöropati); kan tetkikleri (hemogram, glukoz, üre, kreatinin, fosfor, sodyum, potasyum, magnezyum, ferritin, kalsiyum, ürik asit, AST, ALT, GGT, ALP, amilaz, lipaz, total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, HbA1c, b12 vitamini, folat, albumin, serbest T4, TSH, CRP, 25-hidroksi D vitamini ölçümü); spot idrar tetkikleri (ürik asit, sodyum, klor, magnezyum, protein, mikroalbumin, protein/kreatinin oranı); düzenli kullandığı ilaçlar (metformin, insülin, sülfonilüre, DPP4İ, SGLT2, pioglitazon, ACEİ/ARB, beta bloker, kalsiyum kanal blokeri, diüretik, statin, fenofibrat) kaydedilmiştir. Serum ÜA seviyesine göre düşük (<3,4 mg/dL); normal (3,4 – <7 mg/ dL); yüksek (≥ 7 mg/dL) veriler kategorize edilmiştir.

3.4 İstatistik

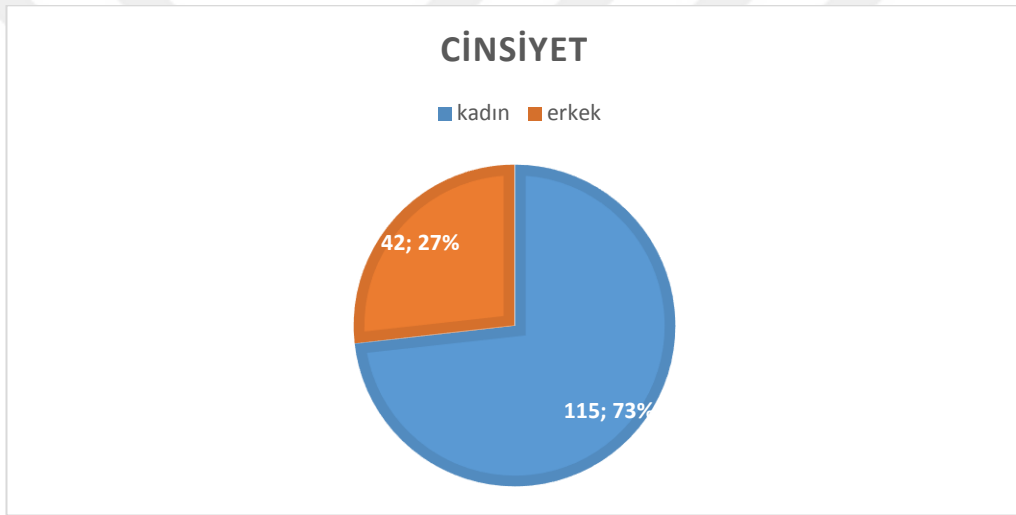
Çalışmada elde edilen tüm veriler bilgisayara kaydedilerek SPSS (Statistical Package for Social Scienses) for Windows IBM SPSS 26.0 paket programı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistik olarak sürekli değişkenler ortalama – standart sapma olarak ve kategorik değişkenler de yüzde olarak ifade edildi. Dağılımları Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. 2 grup karşılaştırmak için normal dağılım olan sayısal verileri student t test ile değerlendirildi. Eğer dağılım normal değilse sayısal veriler için ikili karşılaştırmalar da Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sayısal değişkenlerin ikiden çok grup karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında One Way Anova, sağlanmadığında Kruskal Wallis test ile yapıldı. Alt grup analizleri parametrik testte Bonferroni düzeltmesine göre yorumlandı. Kategorik değişkenler ki kare testi ile değerlendirildi. Univariate analizlerde sonlanım noktasına göre fark saptanan veya daha önceki çalışmalarda fark

olduđunu dűşűndűren deđiřkenlerin [yař, cinsiyet (kadın olma), glikoz, HbA1c≥%7 olması, diyabet sűresi ve őrik asit hastane normaline gűre kategorizasyon] retinopati varlıđı űzerine etkisini deđerlendirmek için lojistik regresyon yapıldı. $p<0,05$ veya %95 gűven aralıđı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

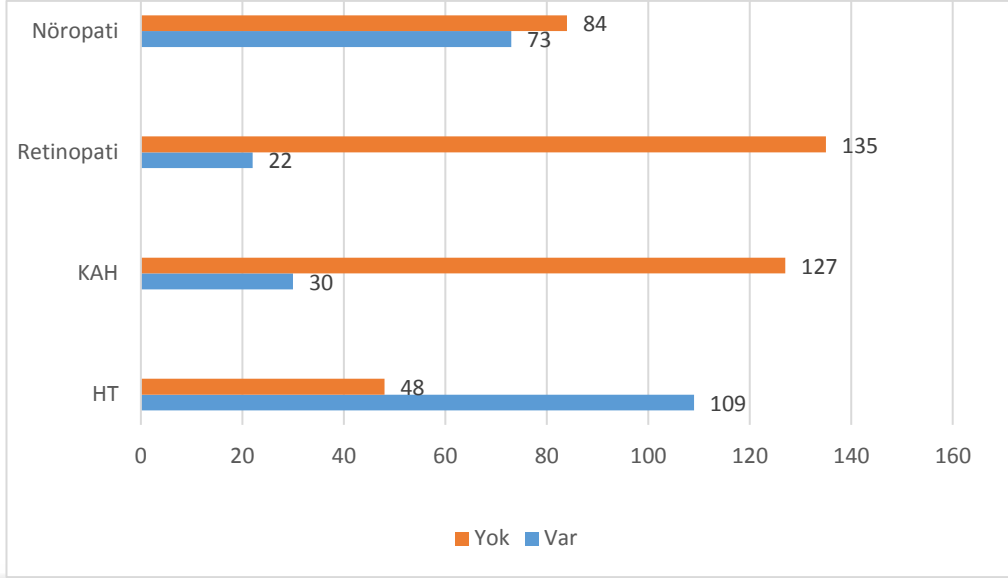


4. BULGULAR

Çalışmamız 01/01/2022 - 01/07/2022 tarihleri arasında Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Diyabet polikliniğinde Tip 2 Diyabetes Mellitus tanılı 42 tanesi erkek, 115 tanesi kadın olmak üzere 157 hastadan oluşmaktadır (Şekil 3). Bu hastaların tamamı serum ÜA değeri ve diğer metabolik değişkenleri sisteme kayıtlı, DM komplikasyonları sorgulanan, fizik muayeneleri yapılan hastalardan seçilmiştir. Kadın hastalarda yaş medyan (minimum-maksimum) 57 (37-82) yıl; erkeklerde yaş medyan (minimum-maksimum) 62 (40-77) yıl saptanmıştır.

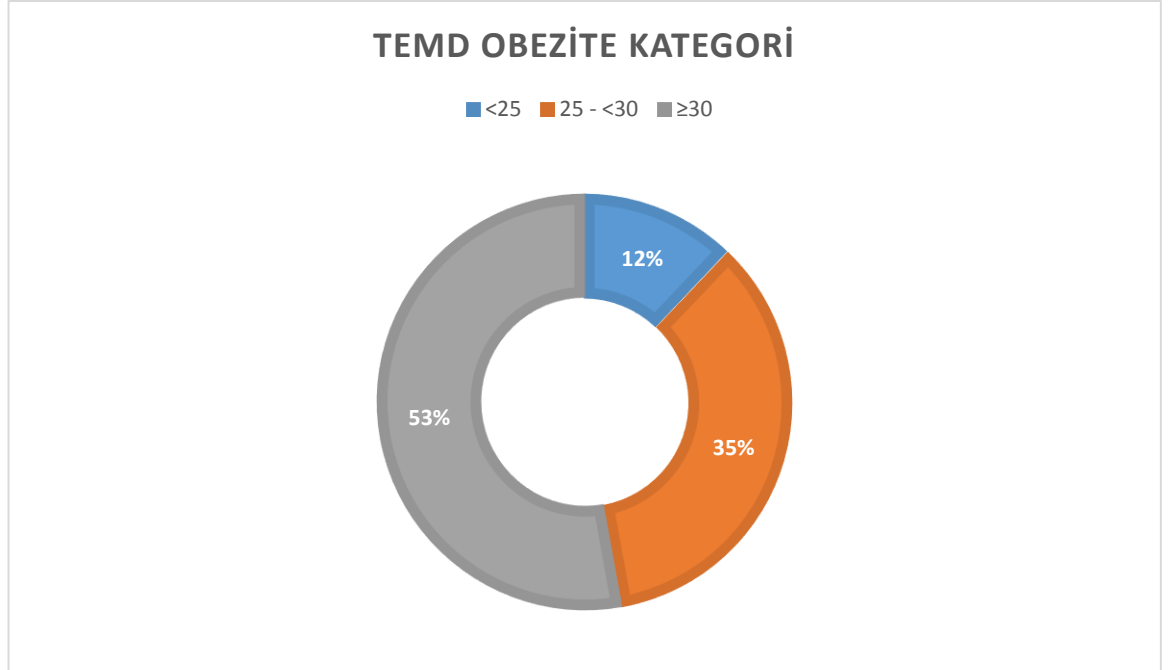


Şekil 3. Cinsiyete göre hasta dağılımı (n; n/N %)



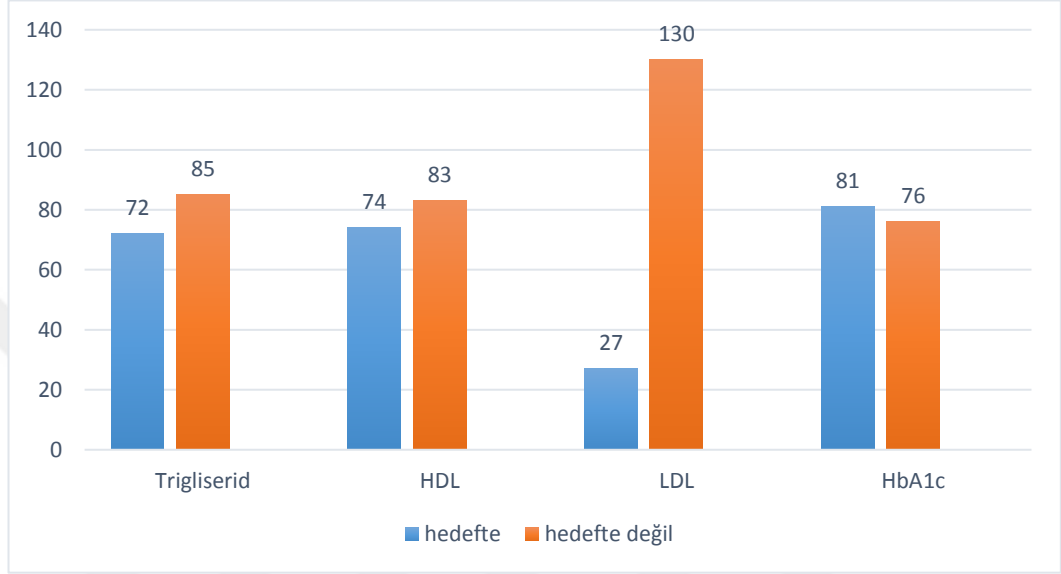
Şekil 4. Eşlik eden komplikasyon/hastalık varlığı (n)

Hastalar eşlik eden hastalık/komplikasyona göre sınıflandırıldığında; %46,5 (n=73)'inde nöropati, % 14 (n=22)'ünde retinopati, % 19,1 (n=30)'inde koroner arter hastalığı, %69,4 (n=109)'ünde hipertansiyon varlığı saptanmıştır (Şekil 4).



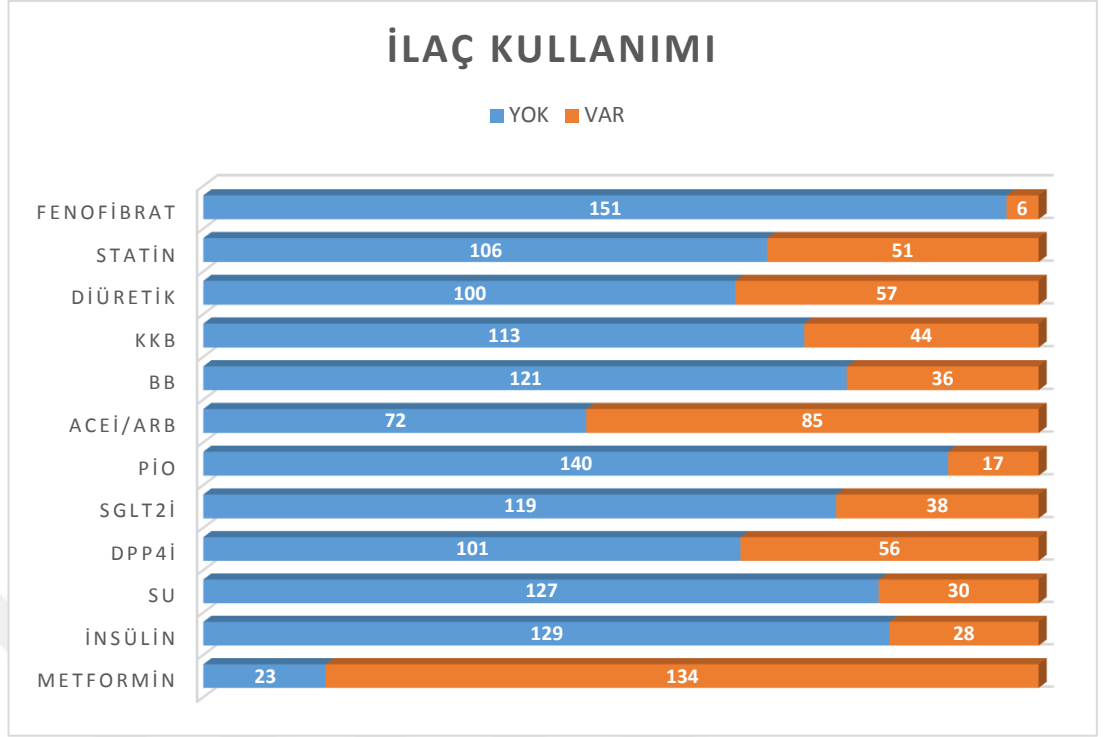
Şekil 5. TEMĐ obezite kriteri VKİ'ye göre hasta dağılımı (n/N%)

TEMMD obezite kriterlerinden VKİ ye göre hastaların %12,1 (n=19)'i 25'in altında; %35 (n=55)'i 25-<30 arası; %52,9 (n=83)'u 30 ve üzerinde bulunduğu Şekil 5'te gösterilmiştir.



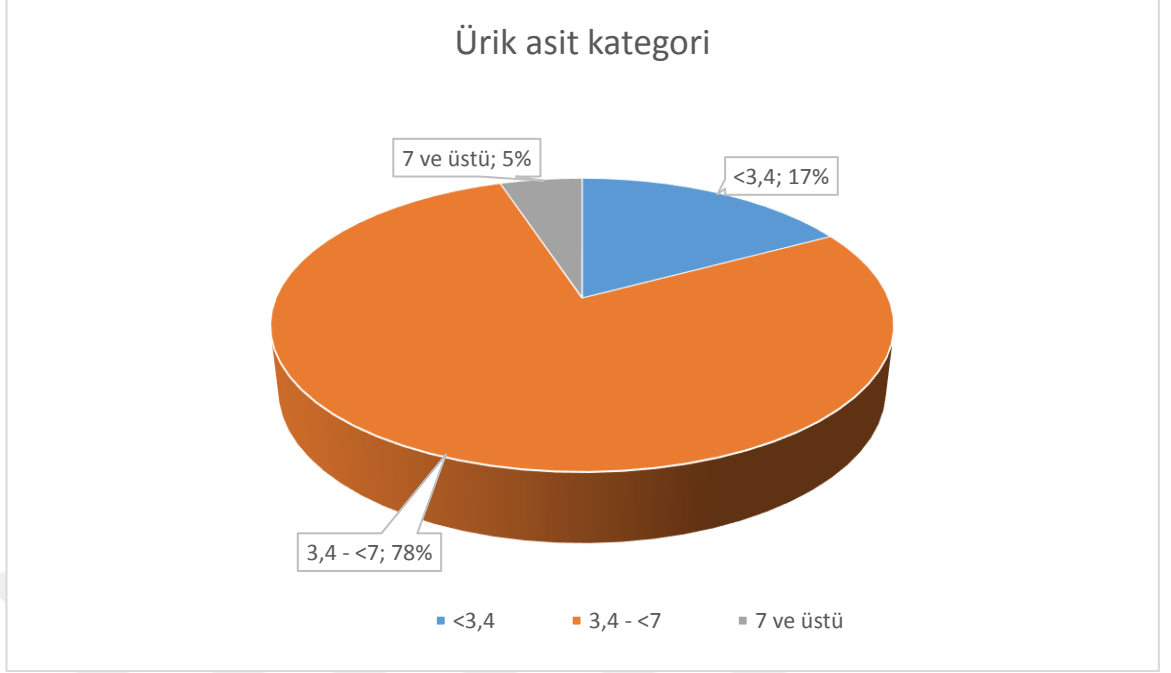
Şekil 6. Metabolik değişkenlerin hedef değeri içinde olma durumu (n)

Metabolik değişkenlerden trigliserid için 150 mg/dl'den düşük; HDL için kadınlarda 50 mg/dl ve üzeri, erkeklerde 40 mg/dl ve üzeri; LDL için 70 mg/dl den düşük olması; HbA1c için %7 den düşük olması hedef değeri içinde yer alması olarak kabul edilmiştir. Hastaların ölçüm değerleri incelendiğinde trigliserid 72 (%45,9)'sinde, HDL 74 (%47,1)'ünde, LDL 27 (%17,2)'sinde, HbA1c 81 (%51,6)'inde hedef değeri içinde bulunmuştur (Şekil 6).



Şekil 7. Hastaların düzenli kullandığı ilaçlar (n)

Hastalar düzenli kullandığı ilaçlara göre sınıflandığında fenofibrat %3,8 (n=6), statin %32,5 (n=51), diüretik %36,3 (n=57), KKB %28 (n=44), BB %22,9 (n=36), ACEİ/ARB %54,1 (n=85), pioglitazon %10,8 (n=17), SGLT2İ %24,2 (n=38), DPP4İ %35,7 (n=56), SU %19,1 (n=30), insülin %17,8 (n=28), metformin %85,4 (n=134) oranında kullanımı mevcut olarak saptanmıştır (Şekil 7).



Şekil 8. Serum ÜA seviyelerine göre hasta dağılımı (n/N %)

Hastalar 3 gruba ayrıldı. Birinci grup serum ÜA değeri düşük (<3,4 mg/dL); ikinci grup serum ÜA değeri normal (3,4 - <7 mg/dL); üçüncü grup serum ÜA değeri yüksek (≥ 7 mg/dL) hastaları içerecek şekilde tanımlandı. Birinci grupta 27 (%17,2), ikinci grupta 122 (%77,7), üçüncü grupta 8 (%5,1) hasta saptandı (Şekil 8).

Ürik asit ile VKİ arasında pozitif korelasyon tespit ettik ($p=0,003$). Metabolik parametrelerden glikoz ve HbA1c arasında negatif korelasyon tespit ettik (sırasıyla $p=0,002$ ve $p<0,001$)

Tablo 5. Serum ÜA seviyesinin diğer değişkenler ile ilişkisi

	Ürik Asit Kategorisi			p
	<3,4 mg/dL	3,4 - <7 mg/dL	≥ 7 mg/dL	
Cinsiyet (E/K)	7/20	34/88	1/7	0,632
Yaş (yıl)	58,85 \pm 8,5	59,03 \pm 9,5	61,38 \pm 10,0	0,779
Diyabet süresi (yıl)	9,57 \pm 6,7	8,84 \pm 6,7	10,38 \pm 4,0	0,737
Glikoz (mg/dL)	189,93 \pm 80,1	150,93 \pm 66,0	136,38 \pm 33,9	0,019*
Üre (mg/dL)	30,15 \pm 7,9	33,37 \pm 10,9	44,13 \pm 22,8	0,010**

Kreatinin (mg/dL)	0,71 ± 0,2	0,81± 0,2	0,90 ± 0,3	0,046
Sodyum (mmol/L)	139,26 ± 1,7	139,95 ± 2,2	141,38 ± 1,6	0,038 ***
Hba1c (%)	8,66 ± 2,2	7,25 ± 1,4	6,85 ± 1,0	<0,001****
Total Kolesterol (mg/dl)	181,78 ± 40,1	191,78 ± 46	161,25 ± 46,6	0,128
Trigliserit (mg/dl)	158,07 ± 88,2	178,17 ± 79	124,25 ± 53,5	0,112
HDL (mg/dl)	48,96 ± 12,8	46,78 ± 10,8	46,75 ± 8,7	0,648
LDL (mg/dl)	101,22 ± 30,8	109,62 ± 39,6	89,50 ± 38,5	0,241
Retinopati varlığı (N%)	9(%33,3)	12(%9,8)	1(%12,5)	0,006
VKİ (kg/m ²)	28,80 ± 4,8	31,25 ± 5,8	32,68 ± 4,5	0,078
HT varlığı (N%)	13 (%48,1)	90 (%73,8)	6 (%75)	0,031
KAH varlığı (N%)	6 (%22,2)	21 (%17,2)	3 (%37,5)	0,332
HbA1c hedefte	10 (%37)	65 (%53,3)	6 (%75)	0,123
SGLT2i kullanımı	13 (%48,1)	24 (%19,7)	1 (%12,5)	0,006
ACEI/ARB kullanımı	8 (%29,6)	73 (%59,8)	4 (%50)	0,017
BB kullanımı	4 (%14,8)	27 (%22,1)	5 (%62,5)	0,017
Diüretik kullanımı	2 (%7,4)	50 (%41)	5 (%62,5)	0,001

*Ürik asitin normale göre <3,4 mg/dL olması istatistik anlamlı

** Ürik asitin iki grupta da 7 mg/dL ve üstü olması karşılaştırılması anlamlı

*** Ürik asitin 7 mg/dL ve üstü olmasına göre <3,4 mg/dL olması istatistik anlamlı

****Ürik asitin iki grupta da <3,4 mg/dL olması karşılaştırılması anlamlı

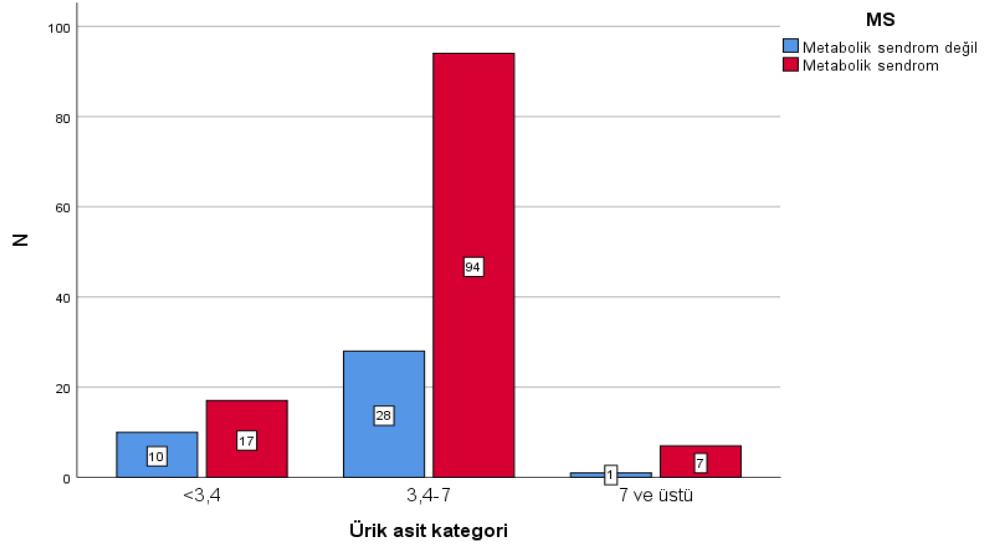
Serum ÜA <3,4 mg/dl altında serum glukoz yüksekliği (p=0,019), HbA1c yüksekliği (p<0,001), retinopati varlığı (p=0,006) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (Tablo 5)

Serum ÜA ≥ 7 mg/dl değerlerinde serum üre yüksekliği (p=0,01), serum kreatinin yüksekliği (p=0,046) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (Tablo 5)

Serum ÜA ≥ 7 mg/dl olması ile serum sodyum yüksekliği, istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,038) (Tablo 5).

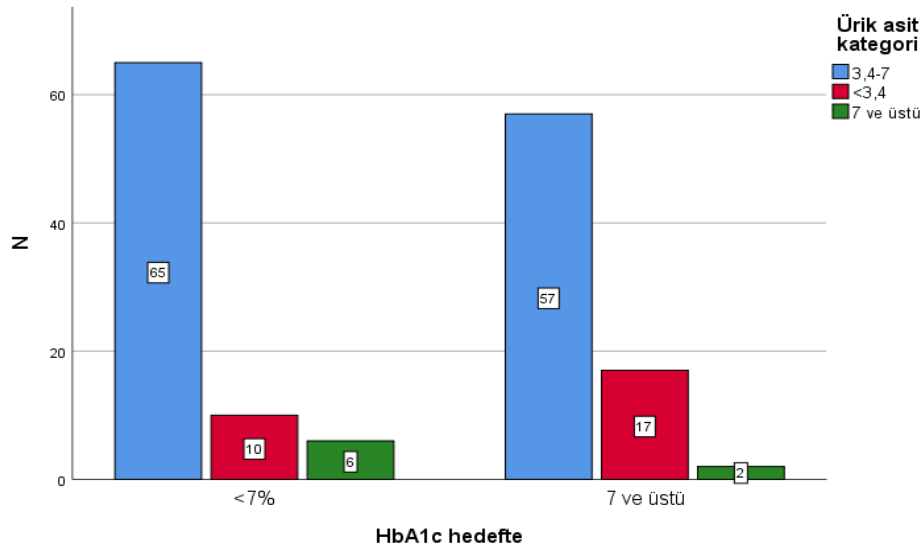
Serum ÜA <3,4 mg/dl altında SGLT2İ kullanımı ile istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,006) (Tablo 5).

Serum ÜA ≥ 7 mg/dl olması ACEI/ARB, beta bloker ve diüretik kullananlarda istatistiksel olarak fark anlamlı bulundu (sırasıyla p= 0,017, p= 0,017 ve p=0,001) (Tablo 5).



Şekil 9. Serum ÜA kategorize verisi ile metabolik sendrom varlığı (n)

Serum ÜA kategorize verisi ile metabolik sendrom varlığı arasında fark tespit etmedik (p=0,219) (Şekil 9)



Şekil 10. Serum ÜA kategorize verisi ile hedefte HbA1c (n)

Serum ÜA kategorize verisi ile hedefte HbA1c arasında fark tespit etmedik ($p=0,123$) (Şekil 10).

Tablo 6. Ürik asit düzeyini etkileyen metabolik sendrom parametrelerinin değerlendirilmesi

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coeff	t	p
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	2,942	1,351		2,178	,031
	Yaş	,006	,012	,039	,482	,630
	VKİ	,057	,020	,234	2,844	,005
	Sista	-,004	,014	-,039	-,294	,769
	Diata	,014	,016	,114	,901	,369
	Trigliserit	,001	,001	,072	,869	,386
	HDL	-,007	,010	-,054	-,689	,492
	Glikoz	-,006	,002	-,286	-3,615	,000

a. Dependent Variable: Ürikasit

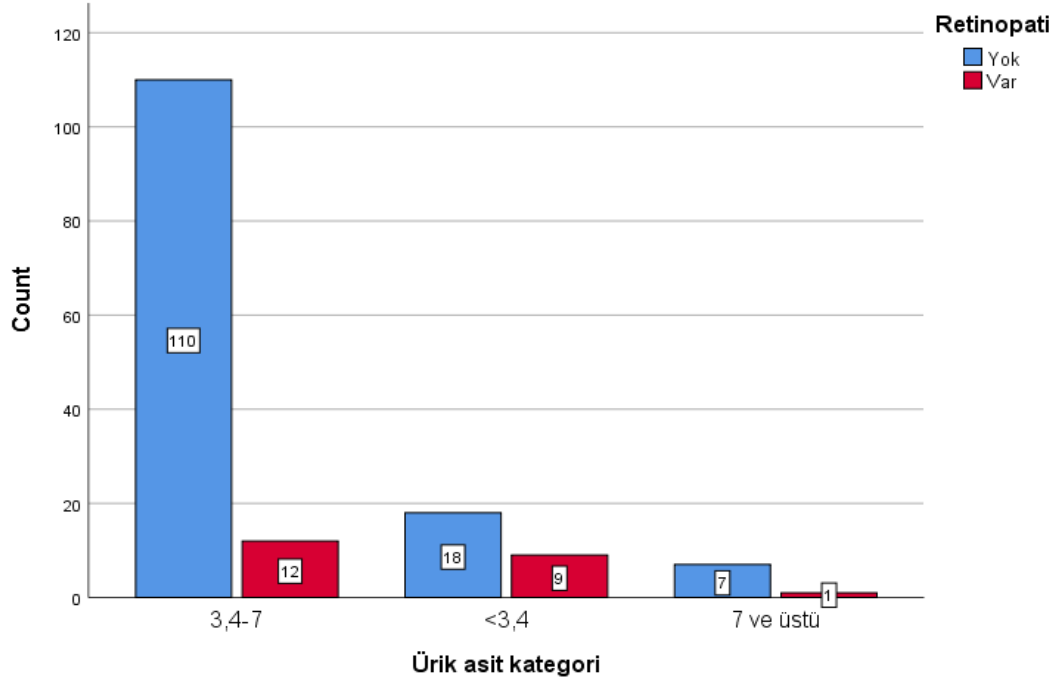
Ürik asit düzeyini etkileyen metabolik sendrom parametrelerini yaptığımız lineer regresyon modelinde incelediğimizde VKİ pozitif ve glikoz düzeyi negatif etkileyen faktör olarak belirledik. (Tablo 6)

Tablo 7. Retinopati varlığı ile diğer metabolik değişkenlerin karşılaştırılması

	Retinopati yok	Retinopati var	p
Yaş (yıl)	59,12 ± 9,3	59,14 ± 9,7	0,993
Cinsiyet (E/K)	41/94	1/21	0,011
Diyabet süresi (yıl)	8,36 ± 6,3	13,23 ± 7,2	0,001
TEMD obezite VKİ(n)			0,361
<25	18	1	
25– <30	45	10	
≥30	72	11	
Glikoz (mg/dL)	149,57 ± 63,4	201,82 ± 84,6	0,001
ALP	76,57 ± 24,3	98,45 ± 56,9	0,002
HbA1c (%)	7,28 ± 1,5	8,64 ± 2	<0,001
Nöropati (yok/var)	79/56	5/17	0,002
Ürik asit (mg/dL)	4,77 ± 1,3	4,11 ± 1,50	0,034
İdrar ÜA/kreatinin oranı	73,74 ± 98,5	49,26 ± 49,9	0,256
İnsülin kullanımı (yok/var)	116/19	13/9	0,002
Metformin kullanımı (yok/var)	15/120	8/14	0,002
SGLT2i kullanımı (yok/var)	105/30	14/8	0,151
ACEI/ARB kullanımı (yok/var)	61/74	11/11	0,674
Beta bloker kullanımı (yok/var)	104/31	17/5	0,981
Statin kullanımı (yok/var)	96/39	10/12	0,017

Retinopati varlığını etkileyen parametreler değerlendirildiğinde yaş, TEMD obezite VKİ, idrar ÜA/kreatinin oranı, SGLT2İ kullanımı, ACEI/ARB kullanımı, BB kullanımı, statin kullanımı arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Retinopati varlığını etkileyen parametreleri değerlendirdiğimiz univariant analizde: kadın cinsiyet (p=0,011), bilinen diyabet süresi (p=0,001), serum glukoz yüksekliği (p=0,001), ALP yüksekliği (p=0,002), HbA1c yüksekliği (p<0,001), nöropati varlığı (p=0,002), serum ÜA düşüklüğü (p=0,034), insülin kullanımı (p=0,002), statin kullanımı (p=0,017) ve metformin kullanılmaması (p=0,002) arasında istatistiksel anlam bulunmuştur.



Şekil 11. Serum ÜA seviyesi ve retinopati arasındaki ilişki

Serum ÜA kategorize verisi ile retinopati varlığı istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,006$) (Şekil 11).

Tablo 8. Retinopati varlığını etkileyen değişkenlerden oluşturulan lojistik regresyon modeli

		B	p	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
					Lower	Upper
Adım 1 ^a	Cinsiyet (Kadın)	2,405	,030	11,074	1,263	97,131
	Yaş	-,007	,819	,993	,933	1,056
	Diyabet süresi	,077	,063	1,080	,996	1,171
	HbA1c	,338	,034	1,402	1,026	1,916
	Ürik asit kategori		,119			
	Ürik asit kategori(3,7 - 7 ye göre <3,4 olması)	1,250	,039	3,492	1,065	11,451
	Ürik asit kategori Ürik asit kategori(3,7 - 7 ye göre ≥ 7 olması)	,238	,836	1,268	,133	12,097
	Constant	-5,561	,024	,004		

Univariate analizlerde sonlanım noktasına göre fark saptanan veya daha önceki çalışmalarda fark olduğunu düşündüren değişkenlerin [yaş, cinsiyet (kadın olma), HbA1c, diyabet süresi ve ürik asit hastane normaline göre kategorizasyon] retinopati varlığı üzerine etkisini değerlendirmek için lojistik regresyon yapıldı (Tablo 8). Retinopati varlığını etkileyen değişkenlerden oluşturulan lojistik regresyon modelinde HbA1c düzeyi ($p=0,034$ OR=1,402) ÜA hastane normal değerine göre $<3,4$ olması ($p=0,039$ OR=3,492) en etkili faktörler olarak bulduk.



5. TARTIŞMA

Çalışmamızda İç Hastalıkları ve Diyabet polikliniğinde Tip 2 DM tanılı hastaların serum ÜA seviyesi ile metabolik değişkenler arasındaki ilişki araştırıldı. Serum ÜA seviyesinin eşlik eden hastalık, komplikasyon, kullandığı ilaçlar, biyokimyasal metabolik parametreler üzerine etkisi araştırılması amaçlandı.

Serum ÜA <3,4 mg/dl altında olan vakalarda ile yüksek serum glukoz (p=0,019) ve yüksek HbA1c düzeyi (p<0,001) tespit ettik. Hiperglisemi ile ilişkili saptanmasına rağmen serum ÜA için yaptığımız tüm kategorizasyonlarda bakılan total kolesterol, LDL, HDL, TG değerleri ile serum ÜA arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla p=0,128; p=0,112; p=0,648; p=0,241). ÜA ile VKİ arasında pozitif korelasyon tespit ettik (p=0,003). Metabolik parametrelerden glikoz ve HbA1c arasında negatif korelasyon tespit ettik (sırasıyla p=0,002 ve p<0,001). ÜA düzeyini metabolik sendrom parametreleri etkiliyor mu diye değerlendirdiğimizde; tüm parametreleri birlikte ele aldığımız modelimizde sadece VKİ ile pozitif yönde ve serum glukoz düzeyi ile de negatif yönde ilişki tespit ettik (sırasıyla p = 0,005 ve p <0,001). Metabolik sendrom ile ÜA kategorileri arasında bir ilişki tespit etmedik.

2002 yılında H.Nan ve arkadaşları,(63) serum ÜA seviyeleri, diyabetik olmayan bireylerde AKŞ konsantrasyonu ile artma eğilimindeyken, bizim çalışmamızda olduğu gibi diyabetik bireylerde azaldığı raporlanmış. E.Oda ve arkadaşlarının çalışmasında 2.449 Japon erkek ve 1.448 Japon kadının tıbbi kontrol verileri incelenmiş. Ürik asit, Japon erkeklerinde metabolik sendromla pozitif, diyabetle negatif ilişkili saptanmış (64). Yaptığımız literatürde taramasında çalışmamızın aksine sonuçlanan örnekler de bulunmaktadır. Kesin görüş birliği olmayan bu konuda ulaştığımız bu sonuç daha fazla hasta sayılı, prospektif çalışmaları ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. S. Neupane ve arkadaşları 50 tip 2 DM hastasında yaptığı çalışmada serum ÜA, albuminüri ve HbA1c ölçülmüş. Serum ÜA konsantrasyonunun, T2DM hastalarında mikroalbuminüri ve HbA1c ($\beta = 0.173$, $P < 0.005$) ile ilişkili olduğu saptanmış (45). Ament Z. ve arkadaşları yaptığı çalışmada, akut inme ile başvuran 381 hastadan alınan plazma numuneleri incelenmiş. Hem ÜA hem de glukonik asidin, hiperglisemi ve sitotoksik beyin hasarı ile ilişkili olduğu

sonucuna varılmış. Her iki metabolit de oksidatif stresle bağlantılı olabileceği bulunmuş (46). Bando Y ve arkadaşları, 130 tip 2 DM tanılı Japon hastayı incelediklerinde serum ÜA düzeyi, HbA1c düzeyi ($\rho = -0.186$, $P=0.036$) ile anlamlı şekilde ilişkili saptanmış (50).

Serum ÜA $<3,4$ mg/dl altında olan vakalarda Retinopati sıklığı daha yüksek olarak tespit ettik ($p=0,006$). Retinopati varlığını etkileyen değişkenlerin değerlendirilmesinde kadın cinsiyet ($p=0,011$), bilinen diyabet süresi ($p=0,001$), serum glukoz yüksekliği ($p=0,001$), ALP yüksekliği ($p=0,002$), HbA1c yüksekliği ($p<0,001$), nöropati varlığı ($p=0,002$), serum ÜA düşüklüğü ($p=0,034$), insülin kullanımı ($p=0,002$), statin kullanımı ($p=0,017$) arasında istatistiksel anlam fark bulunmuştur. Retinopati varlığını etkileyen değişkenlerden oluşturulan lojistik regresyon modelinde HbA1c düzeyi ($p=0,034$ OR=1,402) ÜA hastane normal değerine göre $<3,4$ olması ($p=0,039$ OR=3,492) en etkili faktörler olarak bulduk. Çalışmamızda serum ÜA $<3,4$ mg/dl altında retinopati varlığı ($p=0,006$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Fakat literatürde farklı bulgular mevcuttur. L.Hou ve arkadaşlarının 382 hastanede yatan Tip 2 DM'li hastada serum ÜA düzeyinin diyabetik retinopati ve albüminüri ile ilişkilerini incelediği çalışmasında retrospektif analize tip 2 DM'li 389 yatan hasta dahil edilmiş. Hastalar serum ÜA'ya göre dört gruba ayrılmış. Diyabetik retinopati ve albüminüri prevalansı, serum ÜA düzeyi arttıkça yükselmiş (65). Y.Hu ve arkadaşları (66), 2016 ve 2019 yılları arasında Çin'de 3481 tip 2 diyabetli hastayı incelemiştir. Yüksek serum ÜA seviyeleri, her iki cinste de tip 2 diyabetli hastalarda artan retinopati riski ile ilişkilendirilmiştir. T. Li ve Yan Wu (67) çalışmasında 97 tip 2 diyabetli hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Serum ÜA düzeylerinin diyabetik retinopati hastalarında artmış risk ile ilişkili olduğu sonucuna varmıştır.

Serum ÜA'nın bir antioksidan gibi davrandığı ve aterosklerotik sürecin erken evrelerinde plazma antioksidan kapasitesinin en güçlü belirleyicilerinden biri olabileceği öne sürülmüştür [60]; Daha sonra, serum ÜA düzeylerinin yükseldiği bilindiğinde aterosklerotik süreçle birlikte ilerleyen bu eski antioksidan, paradoksal olarak pro-oksidan hale gelir [61]. Bu nedenle, hiperürisemi, kültürlenmiş sıçan endotel hücrelerinde nitrik oksit oluşumunu bozarak endotel disfonksiyonunu indüklemeye dönüşür; bu, ÜA'nın hipertansiyon ve vasküler hastalığı

indükleyebileceği patojenik bir mekanizma hakkında bilgi sağlar [62]. ÜA'nın antioksidatif kapasitesinin glukoz metabolizmasının bozulma sürecindeki rolü açık değildir (63). D.Pitocco ve arkadaşları tarafından (68), tip 1 DM'de hipergliseminin tek risk faktörü olduğu varsayılarak, kadınlarda nitrik oksit (NO) ve ürik asit üretimi arasındaki etkileşime bağlı olarak oksidatif durumda bir değişiklik gösterip göstermediği araştırılmış. 10 yıldan kısa süreli tip 1 DM ve diyabetik komplikasyonu olmayan 38 kadın, 25 sağlıklı kontrol grubu kadın ile eşleştirilmiş. Oksidatif stres metabolitlerinin çoğu önemli ölçüde artarken ($p<0.0001$), plazma ve idrar ÜA seviyeleri kontrollerle karşılaştırıldığında tip 1 DM'lilerde anlamlı derecede düşük saptanmış ($p<0.0001$). Ortalama NO seviyeleri ürisemi ile ters orantılı görülmüş. İki değişkenli regresyon analizinde, serum ÜA ile NO ($p = 0.004$), askorbik asit ($p = 0.042$), trigliseritler ($p = 0.014$) ve HbA1c ($p<0.0001$) arasında anlamlı bir korelasyon gösterilmiş. Doğrusal çok değişkenli regresyon analizi, HbA1c ile serum ÜA arasında anlamlı bir ilişki göstermiş ($\beta = -0,465$, $p=0,0004$). Oksidatif stresteki ilk artışın, muhtemelen doğrudan aşırı NO üretiminin neden olduğu serum ÜA seviyelerindeki azalmayla bağlantılı olabileceği sonucuna varılmış (68).

Çalışmamızda serum ÜA ≥ 7 mg/dl değerlerinde olan hasta sayımız düşük olmakla birlikte serum üre ($p=0,01$) ve serum kreatinin yüksekliği ($p=0,046$) tespit ettik. Çalışmamızı destekler nitelikte P. Ji ve arkadaşlarının 25741 Tip 2 DM hastasını içeren toplam sekiz kohort çalışması bulunmaktadır. Meta-analiz, en yüksek ve en düşük serum ÜA düzeyi kategorisi karşılaştırıldığında, özet risk oranlarının 2,04 (%95 GA 1,43–2,92, $p< 0,001$) olduğu gösterilmiş. Doğrusal doz-yanıt analizi, serum ÜA'daki her 1 mg/dl'lik artış için diyabetik böbrek hastalığı riskinin %24 arttığı ortaya konulmuş. Doğrusal olmayan doz-yanıt analizi de tip 2 DM hastalarda serum ÜA ile diyabetik böbrek hastalığı riski arasında anlamlı bir ilişki göstermiş ($p<0.001$). Serum ÜA'nın, tip 2 DM hastalarda artmış diyabetik böbrek hastalığı riski ile ilişkili olduğu; Serum ÜA düzeyinin tip 2 DM lilerde diyabetik böbrek hastalığını öngörmede iyi bir gösterge olabileceği vurgulanmıştır (53). İlave olarak, Z.Chang ve arkadaşları, aslında diyabetik nöropati ile ilişkisini araştırdıkları serum ÜA'nın diyabetik nefropati gelişimi ile yakından ilişkili olduğunu ve ürik asit düşürücü tedavinin tip 2 diyabetli hastalarda proteinüriyi azaltabileceğini göstermiştir. Ürik asit ve diyabetik retinopati ile ilgili daha az çalışma vardır ve ürik asit ile diyabetik retinopati arasındaki ilişki net

değildir (54). Çalışmamıza paralel olarak; Y.H.Chang ve arkadaşları çalışmasında, klinik uygulamada biyokimyasal metabolik parametreler ve serum ürik asit düzeyini test ederek diyabetik hastalarda nefropati oluşumunu etkileyen risk faktörlerini analiz etmişler. Her bir faktörün etkisinin büyüklüğünü analiz etmek için lojistik çoklu regresyon kullanılmış. DM süresi, açlık kan şekeri, HbA1c, TG, LDL ve serum ÜA nefropati oluşumu ile ilişkili olabileceği gösterilmiş. Bu çalışmaya toplam 2367 T2DM hastası dahil edilmiş ve ortalama 4,6 yıl takip edilmiş. Stabil, progresyon ve regresyon gruplarındaki hasta sayısı sırasıyla 1133 (%47,9), 487 (%20,6) ve 747 (%31,5) imiş. Progresyon grubu en yüksek serum ÜA düzeyine ($6,9 \pm 1,8$ mg/dL) sahipken, regresyon grubu en düşük ÜA düzeyine ($5,4 \pm 1,5$ mg/dL) sahip olduğu tespit edilmiş. Ek olarak, değer 6.3 mg/dL'yi aştığında serum ÜA düzeyinin kronik böbrek hastalığı ilerlemesiyle ilişkili bağımsız bir faktör olduğunu bulunmuş. Daha düşük bir ÜA seviyesi, evre 3-5 kronik böbrek hastalığı (KBH) olan T2DM hastalarında KBH'nin iyileşmesi için faydalı olabileceği belirtilmiş. Veriler, serum ÜA seviyesinin KBH gerilemesi ve ilerlemesi ile ilişkili olduğunu gösterilmiş ve yüksek-normal serum ÜA seviyesinin T2DM'li hastalarda yakından izlenmesi gerektiği önerilmiş (55).

2961 hastanın katıldığı X.Qun ve arkadaşlarının çalışmasında, yüksek serum ÜA düzeyleri olan hastalar normal serum ÜA düzeyleri olan hastalarla karşılaştırıldığında (erkekler için ≥ 420 $\mu\text{mol/L}$ ve kadınlar için ≥ 360 $\mu\text{mol/L}$) daha yüksek diyabetik nefropati prevalansı, (üriner albümin ekskresyonu (UAE) ≥ 30 mg/24 saat, %39,3 - %26,3; $p < 0,001$) daha yüksek UAE seviyeleri ($140 \pm 297 - 63 \pm 175$ mg/24 sa; $p < 0,001$) ve daha düşük tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR; $79,3 \pm 26,8 - 96,8 \pm 19,6$ mL/dak/1,73 m²; $p < 0,001$) saptanmış. Ayrıca, serum ÜA konsantrasyonu; şiddetli diyabetik nefropati (tümü, $p < 0,001$) ve proliferatif diyabetik retinopati (nondiyabetik veya nonproliferatif ile karşılaştırıldığında, $p < 0,05$) hastalarda daha yüksek saptanmış (59).

Tip 2 DM hastalarında retrospektif serum ÜA seviyesi ile diğer metabolik parametreler arasındaki ilişkiyi araştırdığımız bu çalışma bazı limitasyonlara sahiptir: toplam hasta sayımızın (N=157) az olması, serum ÜA değeri yüksek kategorisinde yer alan hasta sayımızın az olması (n=8; n/N=%5), çalışmamızın izlem çalışması olmaması, ÜA düzeyinin tek bir sefer değerlendirilmesi.

6. SONUÇ

Ürik asit düzeyi diyabetik hastalarda hiperglisemik ve retinopatisi olan bireylerde düşüktür. Biz ürik asit düzeyinin düşük olmasının bir sonuç olmasından daha çok antioksidan kapasitenin azalmasının bir göstergesi olduğunu düşünüyoruz. Bu konuda araştırılmayı beklemektedir.



7. KAYNAKÇA

1. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas 10th edition. 2021. Retrieved March 27, 2022. [Cited May 12, 2023]. Available from: www.diabetesatlas.org
2. Schmutterer I, Delcour J, Griebler R, Editors Austrian Diabetes Report 2017. Vienna: Federal Ministry of Health and Women; 2017 [cited 2023 Apr 10] Available from: [https://sozialministerium.at/dam/jcr:630d810c-e02b-4c62-a2d9-5913ae0314ed/Diabetesbericht %202017.pdf](https://sozialministerium.at/dam/jcr:630d810c-e02b-4c62-a2d9-5913ae0314ed/Diabetesbericht%202017.pdf)
3. Adomako E. and Moe O. W. Uric acid and urate in urolithiasis: the innocent bystander, instigator, and perpetrator. *Seminars in Nephrology*. 2020. [cited 2023 June 5]; 40(6):564–73. Available from: [/pmc/articles/PMC8127876/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/327876/)
4. Modan M., Halkin H., Karasik A., Lusky A. Elevated serum uric acid – a facet of hyperinsulinemia, *Diabetology*. 1987 Sep;30(9):713-8 [cited 2023 May 2]. Available from: link.springer.com/article/10.1007/BF00296994
5. Katsiki N., Dimitriadis G. D., and Mikhailidis D. P. Serum uric acid and diabetes: from pathophysiology to cardiovascular disease. *Current Pharmaceutical Design*. 2021 Jan 4 [cited 2023 Jun 5]; 27(16):1941–51. Available from: <https://eurekaselect.com/article/113005>
6. Saito Y., Tanaka A., Node K., and Kobayashi Y. Uric acid and cardiovascular disease: a clinical review. *Journal of Cardiology*. 2021. 2020 Dec 30 [cited 2023 May 22]; 78(1):51–7. Available from: [https://journal-of-cardiology.com/article/S0914-5087\(20\)30415-9/fulltext](https://journal-of-cardiology.com/article/S0914-5087(20)30415-9/fulltext)
7. WHO Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. WHO, Geneva, 1999 [cited 2023 May 22]. WHO/NCD/NCS/99.2. Available from: apps.who.int/iris/handle/10665/66040
8. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022 [cited 2023 May 15]; 45(1):17-38 Available from: https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement_1/S17/138925/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes
9. Ahlqvist E, Firtina P, Karajamaki A et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their relationship to outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 May [cited 2023 May 5];6(5):361-9. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(18\)30051-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(18)30051-2/fulltext)

10. Zaharia OP, Strassburger K, Strom A et al. Risk of diabetes-related disease in subgroups of patients with new-onset diabetes: a 5-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* July 22, 2019 [cited 2023 Apr 11];7(9):684-94. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(19\)30187-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(19)30187-1/fulltext)
11. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Winhofer-Stockl Y, et al. Gestational diabetes (2019 update). *Wien Klin Wochenschr.* 2019 April 12 [cited 2023 Jun 1];131(1):91-102. Available from: [pmc/articles/PMC/30980150/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30980150/)
12. Roden M. Diabetes mellitus: definition, classification and diagnosis. *Wien Klin Wochenschr.* 2012 Dec 12 [cited 2023 Jun 1];124(2):1-3. Available from: [pmc/articles/PMID: 23250457](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23250457/)
13. Kowall B, Rathmann W. HbA1c for the diagnosis of type 2 diabetes. Is there an optimal cut-off point for assessing the high risk of diabetes complications, and how well does the 6.5% cut-off perform? *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013 Nov 13 [cited 2023 Jun 9];6:477-91. Available from: [pmc/articles/PMC3848642](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23848642/)
14. Fuchs F.D, Whelton P.K. High blood pressure and cardiovascular disease. *Hypertension* 2020 Feb [cited 2023 May 11];75:285-92. Available from: [pmc/articles/PMC10243231](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3243231/)
15. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022 [cited 2023 May 3];45(1):144-74. Available from: [PMID: 34964815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34964815/)
16. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Tanı, Tedavi, İzlem Kılavuzu Temmuz 2022 [alıntı 2023 Haz 9];42:324. Available from: file.temd.org.tr/uploads/publications/guides/documents/diabetes-mellitus_2022.pdf
17. Draznin B, Aroda VR, Bakris G, et al. American Diabetes Association Professional Practice Committee; American Diabetes Association Professional Practice Committee. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022 Jan 1 [cited 2023 Apr 21];45(1):46-59. Available from: [PMID: 34964869](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34964869/)
18. Duh E.J, Sun J.K, Stitt A.W. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. *JCI Insight.* 2017 [cited 2023 May 8];2(14). Available from: [pmc/articles/PMC5518557](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2518557/)
19. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Tanı, Tedavi, İzlem Kılavuzu Temmuz 2022 [alıntı 2023 Haz 9];188:324 Available from: file.temd.org.tr/uploads/publications/guides/documents/diabetes-mellitus_2022.pdf
20. Adki K. M. and Kulkarni Y. A. Potential biomarkers in diabetic retinopathy. *Current Diabetes Reviews.* 2020 [cited 2023 May 1];16(9):971–83. Available from: [PMID: 32065092](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32065092/)
21. Azad R., Sinha S., and Nishant P. Asymmetric diabetic retinopathy. *Indian Journal of Ophthalmology.* 2021 Nov [cited 2023 May 3];69(11):3026–34. Available from:

- https://journals.lww.com/ijo/Fulltext/2021/11000/Asymmetric_diabetic_retinopathy.18.aspx
22. World Health Organization. WHO fact sheet on overweight and obesity. Updated October Dec 8, 2017 [cited 2023 May 3]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
 23. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet* 2016 Apr 2 [cited 2023 May 10];387:1377–96. Available from: PMID: 27115820
 24. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002 [cited 2023 May 3];25(9):1551-6. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/25/9/1551/21709/Population-Based-Study-of-Diabetes-and-Risk>
 25. The GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *New Engl J Med* 2017 July 6 [cited 2023 Apr 13];377:13-27. Available from: <https://nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1614362>
 26. Olaya B, Moneta MV, Pez O, et al. Country-level and individual correlates of overweight and obesity among primary school children: a cross-sectional study in seven European countries. *BMC Public Health* 2015 May 15 [cited 2023 Apr 22];15:475. Available from: <https://bmcpublihealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-015-1809-z>
 27. OECD Health Statistics. Health At A Glance 2017 [cited 2023 Apr 13]. StatLink. Available from: <http://dx.doi.org/10.1787/888933602956>
 28. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010: Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü. Şubat, 2014 [alıntı Mayıs 2023];02. Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/545977>
 29. Nieto F.J, Iribarren C, Gross M.D, Comstock G.W, Cutler R.G. Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis? *Atherosclerosis* 2000 Jan [cited 2023 Apr 22];9150(99):214-2. Available from: PMID: 10580179
 30. Sautin Y.Y, Johnson R.J. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2008 Jun [cited 2023 Apr 29]; 27(6):608-19. Available from: [pmc/articles/PMC2895915](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/182895915/)
 31. Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands E.J, Hofman A, Witteman JC. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008 Feb [cited 2023 Apr 15];31(2):361–2. Available from: PMID 17977935

32. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008 Oct 23 [cited 2023 Apr 18];359(17):1811–21. Available from: [pmc/articles/PMC2684330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18442624/)
33. Fukui M, Tanaka M, Shiraishi E, Harusato I, Hosoda H, Asano M, et al. Serum uric acid is associated with microalbuminuria and subclinical atherosclerosis in men with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2008 May [cited 2023 Apr 18]; 57(5):625-9. Available from: [PMID18442624](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18442624/)
34. Lee JJ, Yang IH, Kuo HK, Chung MS, Chen YJ, Chen CH, et al. Serum uric acid concentration is associated with worsening in severity of diabetic retinopathy among type 2 diabetic patients in Taiwan—a 3-year prospective study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Nov; [cited 2023 Feb 23]; 106(2):366-72. Available from: [PMID25108898](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25108898/)
35. Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol* 2005 Dec [cited 2023 Mar 4];16(12):3553-62. Available from: [PMID16251237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16251237/)
36. Bjornstad P, Lanaspá MA, Ishimoto T, Kosugi T, Kume S, Jalal D, et al. Fructose and uric acid in diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2015 Sep [cited 2023 Mar 22]; 58(9):1993-2002. Available from: [PMC4826347](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25651569/)
37. Kim SM, Lee SH, Kim YG, Kim SY, Seo JW, Choi YW, et al. Hyperuricemia-induced NLRP3 activation of macrophages contributes to the progression of diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015 May 1 [cited 2023 May 3];308(9):F993-F1003. Available from: [PMID25651569](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25651569/)
38. Liu Q, Li J, Cheng R, Chen Y, Lee K, Hu Y, et al. Nitrosative stress plays an important role in Wnt pathway activation in diabetic retinopathy. *Antioxid Redox Signal*. 2013 Apr 1 [cited 2023 May 11];18(10):1141–53. Available from: [pmc/articles/PMC3579458](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2579458/)
39. Kutzin MK, Firestein BL. Altered uric acid levels and disease states. *J Pharmacol Exp Ther* 2008 Jan [cited 2023 May 7];324(1):1-7. Available from: <https://jpet.aspetjournals.org/content/324/1/1>
40. Sturm G, Kollerits B, Neyer U, Ritz E, Kronenberg F; MMKD Study Group. Uric acid as a risk factor for progression of non-diabetic chronic kidney disease? The mild to moderate kidney disease (MMKD). 2008 Apr [cited 2023 May 12];43(4):347-52. Available from: [PMID18294794](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18294794/)
41. Magri CJ, Calleja N, Buhagiar G, Fava S, Vassallo J. Predictors of vibration perception threshold in type 2 diabetic patients with proliferative retinopathy. *Postgrad Med J*. 2011 Oct [cited 2023 May 1];87(1032):658-63. Available from: [PMID21954032](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21954032/)
42. David C. Dugdale, III, MD, Professor of Medicine. Division of General Medicine, Department of Medicine, University of Washington School of Medicine. 2021. Available from: <https://medlineplus.gov/ency/article/003476.htm>
43. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes. 2022 Jan 1 [cited 2023 Jun 8];45(1):175–84. Available from: [PMID34964873](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34964873/)

44. Lamb E, Levey A, Stevens P. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013 Mar [cited 2023 Jun 8];59(3):462-5. Available from: PMID23449698
45. Neupane S, Dubey R.K, Gautam N, Agrawal K.K, Jayan A, Shrestha S, Jha A.C. Association between serum uric acid, urinary albumin excretion, and glycated hemoglobin in Type 2 diabetic patient. 2016 Mar-Apr [cited 2023 May 2];57(2):119-23. Available from: [pmc/articles/PMC4872489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34872489/)
46. Ament Z., Bevers M. B., Wolcott Z, Kimberly W.T. Uric Acid and Gluconic Acid as Predictors of Hyperglycemia and Cytotoxic Injury after Stroke. 2020 Oct 17 [cited 2023 May 2];293–302. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12975-020-00862-5>
47. Dehghan A., Van Hoek M., Sijbrands E.J., Hofman A., Witteman J.C., High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2008 Feb [cited 2023 May 21];31(2):361-2. Available from: PMID17977935
48. Olsson A.G., Schwartz G.G., Szarek M., Sasiela W.J., Ezekowitz M.D., Ganz P., et al. High-density lipoprotein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels influence short-term prognosis after acute coronary syndrome: results from the miracl trial, *Eur Heart J*, 2005 May [cited 2023 May 21];26(9):890-6. Available from: PMID15764620
49. Zheng T., Gao Y., Tian H. Relationship between blood lipid profiles and pancreatic islet β cell function in chinese men and women with normal glucose tolerance: a cross-sectional study. *BMC Public Health*, 2012 Aug 10 [cited 2023 Jun 6];12(1):634. Available from: [pmc/articles/PMC3490814](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23490814/)
50. Bando Y ,Toyama H, Kanehara H, Hisada A, Okafuji K, Toya D, Tanaka N. Chronic hyperglycemia may attenuate the serum-uric-acid-lowering effect of low-dose febuxostat in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. 2016 Jan 14 [cited 2023 Jun 15];7(3)308-13. Available from: [pmc/articles/PMC6224986](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26224986/)
51. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A randomized trial of intensive and standard blood pressure control. SPRINT Research Group. *N Eng J Med* 2015 Nov 26 [cited 2023 Mar 14];373:2103-16. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1511939>
52. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. 2018 Jun [cited 2023 Jun 8];71(6):1269-324. Available from: PMID29133354

53. Ji P., Zhu J., Feng J., Zhang J. et al. Serum uric acid and its change with the risk of type 2 diabetes: A prospective study in China. 2021 Dec [cited 2023 Jun 6];15(6):1002-6. Available from: PMID34217642
54. Chang Z., Zhou X.H., and Wen X. Association between serum uric acid levels and cardiovascular events in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Primary Care Diabetes*. 2021 Aug [cited 2023 May 22];15(4):682-7. Available from: PMID33849815
55. Chang Y.H., Lei C., Lin K.C., Chang D.M., Hsieh C.H., Lee Y.J. Serum uric acid level as an indicator for CKD regression and progression in patients with type 2 diabetes mellitus- a 4,6-year cohort study. 2016 Sep [cited 2023 May 22];32(6):557-64. Available from: PMID26590369
56. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes*. 1999 May [cited 2023 May 18];48(5):937-42. Available from: PMID10331395
57. Mazzone T., Chait A., Plutzky J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. *The Lancet*, 2008 May 24 [cited 2023 Apr 20];371(9626):1800-9. Available from: pmc/articles/PMC2774464
58. Bandaru P., Shankar A. Association between serum uric acid levels and diabetes mellitus. *Int J Endocrinol*. 2011 Nov 2 [cited 2023 Apr 30];604715. Available from: PMC3216382
59. Qun X, Zhang, S.H, Yang, S.M, Zhu X.L, Shuang S, Ai-Ping H et al. Serum uric acid is independently associated with diabetic nephropathy but not diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. 2020 Apr [cited 2023 May 22];83(4):350-6. Available from: PMID32132382
60. Nyssonen K., Porkkala-Sarataho E, Kaikkonen J., Salinen T. J. Ascorbate and urate are the strongest predictors of plasma antioxidant capacity and serum lipid resistance to oxidation in Finnish men. 1997 Apr [cited 2023 May 4];130(1-2):223-33. Available from: PMID9126668
61. Hayden MR, Tyagi SC. Uric acid: a new look at an ancient risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus: the urate redox shuttle. 2004 Oct 19 [cited 2023 May 4];1(1):10. Available from: pmc/articles/PMC529248
62. Khosla UM, Zharikov S., Finch JL, Nakagawa T., Roncal C., Mu W., et al. Hyperuricemia causes endothelial dysfunction. 2005 May [cited 2023 May 30];67(5):1739-42. Available from: PMID15840020
63. Nan H. , Dong Y. , Gao W. , Tuomilehto J. ve Qiao Q. The Effects of Type II Diabetes Mellitus on Renal Parameters with Hypertensive Patients: Comparative Study. 2007 Apr 1 [cited 2023 Jun 13]; 76(1):68-74. Available from: <https://dergipark.org.tr/en/pub/tjfmmpc/issue/29637/317779>

64. Oda E. , Kawai R. , Sukumaran V. , Watanabe K . Uric Acid is Positively Associated with Metabolic Syndrome but Negatively Associated with Diabetes in Japanese Men. 2009 Oct 15 [cited 2023 Jun 1];48(20):1785-91. Available from: PMID19834269
65. Hou L, Shi Y, Wang S, Chen Q, Li Q, Zhao M, Zhou X. Associations of serum uric acid level with diabetic retinopathy and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. 2020 Dec [cited 2023 Jun 1]; 48(12): 0300060520963980. Available from: [pmc/articles/PMC7754797](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/330754797/)
66. Hu Y. , Chan Z , Li C, Şi Y, Xinping O, Gu C, Wang Y. et al. Higher Serum Uric Acid Levels Are Associated With an Increased Risk of Vision-Threatening Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Patients. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2021 Apr 1 [cited 2023 Jun 5];62(4):23. Available from: [pmc/articles/PMC8083112](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/368083112/)
67. Li T., Wu Y. Correlation of Glucose and Lipid Metabolism Levels and Serum Uric Acid Levels with Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetic Mellitus Patient. 2022 Jul 21[cited 2023 Jun 5];9201566. Available from: PMC9334055
68. Pitocco D. , Stasio E. D. , Romitelli F. , Zaccardi F. , Tavazzi B. , Manto A. et al. Hypouricemia linked to an overproduction of nitric oxide is an early Available from:marker of oxidative stress in female subjects with type 1 diabetes. 2008 May-Jun [cited 2023 May 11];;24(4):318-23. Available from: PMID18254136