



Kardiyovasküler Riski Belirlemede Ürik Asitin Yeri

Role of Uric Acid in Determining Cardiovascular Risk

Metin Demir¹, Murat Bulunmaz¹, Cüneyt Müderrisoğlu¹, Şennur Köse², Simge Erdem¹, Hayri Polat¹

Amaç: Bu retrospektif çalışmada proteinürisi olan diabetik, diabetik kronik renal yetersizlikli ve nondiabetik kronik renal yetersizlikli hastaların kanda ürik asit düzeyleri karşılaştırılmıştır. Son zamanlarda kardiyovasküler risk belirteci olduğu öne sürülen ürik asitin diabeti olan ve olmayan hastalarda bir risk faktörü olarak kullanılıp kullanılmayacağı araştırılmıştır.

Yöntemler: Çalışma hastanemiz nefroloji ve dahiliye polikliniklerine 01.01.2013 ve 31.03.2013 tarihleri arasında başvuran ya da bu servislerde yatarak tedavi gören toplam 285 hastayı kapsamaktadır. Hastaların geriye dönük olarak en son kreatinin, total protein, albümin, ürik asit, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyleri, plazma trigliserit düzeyleri, glukoz, HbA1c, spot idrarda protein/kreatinin oranı ve/veya 24 saatlik idrarda kantitatif protein düzeyi ölçümleri değerleri çalışmaya alınmıştır.

Bulgular: Hasta gruplarında ortalama yaş $63,72 \pm 11,97$ yıl saptandı. Diabetes mellitus (DM) grubunda hasta sayısı 57 (%20), kronik renal yetersizlik (KBY) grubunda hasta sayısı 51 (%17,9), kronik renal yetersizlik ve diabet (KBY+DM) grubunda hasta sayısı 177 (%62,1)'dir. Bu gruplarda ortalama ürik asit değerleri sırasıyla $5,72 \pm 1,96$ mg/dL; $7,41 \pm 1,66$ mg/dL ve $7,20 \pm 1,72$ mg/dL idi. Proteinüri düzeyine göre <1 gr/gün, 1-3 gr/gün ve >3 gr/gün olarak ayrılan hasta gruplarında ürik asit düzeyleri sırasıyla $6,83 \pm 1,92$ mg/dL; $7,33 \pm 1,81$ mg/dL ve $6,94 \pm 1,68$ mg/dL saptandı.

Sonuç: Proteinüri hastaları incelendiğinde ürik asit düzeyleri arasında anlamlı fark yoktur ($p < 0,05$). Bu durumda hiperürisemi, proteinürinin getirdiği mikrovasküler ve makrovasküler riske ek bir risk öngörüsü sağlamamaktadır. Ayrıca diabetin koroner arter hastalığı ile eşdeğer olduğu düşünüldüğünde sadece diabetik hastaların bulunduğu grubunun (DM) ürik asit ortalamasının diğer iki gruptan da anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmektedir ($p < 0,05$).

Anahtar Kelimeler: Ürik asit, proteinüri, kardiyovasküler risk

Objective: In this retrospective study, serum uric acid levels of patients with diabetes, diabetes and chronic renal failure, and chronic renal failure without diabetes were compared respectively. It was investigated if uric acid can be used as a risk factor in diabetic and nondiabetic patients as an indicator of cardiovascular risk.

Methods: This trial involved 285 patients in total who applied to the nephrology and internal medicine clinics or the hospital who were hospitalized in these clinics between 01.01.2013 and 31.03.2013. Retrospectively, last levels of creatinine, total protein, albumin, uric acid, total cholesterol, low density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein HDL cholesterol, plasma triglycerides, glucose, HbA1c, protein/creatinine ratio in spot urine sample and/or 24-hour urine protein belong to the patients assessed.

Results: The mean age was 63.72 ± 11.97 years in the patient groups. The patient count was 57 (20%) in the diabetes mellitus group (DM), 51 (17.9%) in the chronic renal failure group (KBY), and 177 (62.1%) in the chronic renal failure and diabetes group (KBY+DM). Mean uric acid levels were 5.72 ± 1.96 mg/dL, 7.41 ± 1.66 mg/dL, and 7.20 ± 1.72 mg/dL in these groups, respectively. In the groups divided to <1 gr/day, 1-3 gr/day and >3 gr/day according to their proteinuri levels, the uric acid levels were 6.83 ± 1.92 mg/dL, 7.33 ± 1.81 mg/dL, and 6.94 ± 1.68 mg/dL, respectively.

Conclusion: When the patient groups with proteinuria were analyzed, there was no significant difference between uric acid levels ($p < 0.05$). In this status, hyperuricemia does not provide foresight in addition to microvascular and macrovascular risk from proteinuria. When supposed that diabetes is equivalent to coronary artery disease, the average uric acid level of the patient group with only diabetes (DM) was significantly lower than in the other two groups ($p < 0.05$).

Keywords: Uric acid, proteinuria, cardiovascular risk

¹Istanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Istanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi

Address for Correspondence:

Metin Demir, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 505 796 94 56
E-posta: dr_metindemir@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received:
23.04.2014

Kabul Tarihi/Accepted:
16.07.2014

© Copyright 2014 by Available online at
www.istanbulmedicaljournal.org

© Telif Hakkı 2014 Makale metnine
www.istanbultipdergisi.org web sayfasından
ulaşılabilir.

Giriş

Diabette çeşitli antioksidan maddelerin azaldığı ve/veya oksidan maddelerin arttığı, kısacası bir oksidatif stress durumu olduğu bilinmektedir (1, 2). Ürik asit insanlarda pürin katabolizmasının son ürünüdür ve aynı zamanda oksidatif strese karşı koruyucu bir antioksidandır.

Hiperüriseminin hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve renal hastalıklar için diagnostik bir parametre olduğu vurgulanmaktadır (3, 4). Antioksidanlar belirli durumlarda prooksidan olabilmektedir (5). Ürik asitin aterosklerotik sürecin erken safhalarında bir antioksidan gibi davrandığı ve plazma antioksidan kapasitesinin en güçlü belirleyicisi olduğu bilinmektedir (6). Bununla birlikte aterosklerotik sürecin geç dönemlerinde serum ürik asit seviyeleri kadınlarda 6 mg/dL, erkeklerde 6,5-7,0 mg/dL üstüne çıktığında bu antioksidan durum paradoksal bir şekilde prooksidan bir hale dönmektedir. Bu paradoksal durum hastalık sürecinin safhası, doku ve substrat lokalizasyonu, asidite, oksidan çevre, diğer lokal antioksidanların azalması, oksidan madde ve enzimlerin ortama salınma ve ortamda bulunma durumu gibi birçok çevresel faktöre bağlı gözükmektedir (7).

Yöntemler

Çalışmaya dair etik kurul onayı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden 247 karar no ile 12.04.2013 tarihinde alınmıştır.

Tablo 1. Tüm hastalara ait demografik bilgiler

Tüm Hastalar	Minimum-Maksimum	Ortalama±SS
Yaş (yıl)	31-90	63,72±11,97
	N	%
CİNSİYET	Erkek	122
	Kadın	163
HASTALIK	KBY+DM	177
TÜRÜ	DM	57
	KBY	51
	Toplam	285
		100,0

SS: Standart sapma; KBY: Kronik böbrek yetmezliği; DM: Diabetes mellitus

Tablo 2. KBY+DM Grubunda laboratuvar değerleri

	Ortalama	Standart sapma
Glukoz (mg/dL)	166,09	84,59
Kreatinin (mg/dL)	2,76	1,91
Ürik asit (mg/dL)	7,20	1,72
Total Kolesterol (mg/dL)	197,01	46,63
HDL (mg/dL)	46,33	15,39
LDL (mg/dL)	114,64	35,14
Trigliserit (mg/dL)	184,61	130,21
HbA1c	7,85	1,43
Protein/ kreatinin Oranı (mg/mg)	2,41	3,78

HDL: High density lipoprotein; LDL: Low density lipoprotein

Hasta grupları diabetik olup kronik renal yetersizliği olmayanlar, diabet dışı bir nedene bağlı kronik renal yetersizliği olan hastalar ve diabetik olup kronik renal yetersizliği olan hastalar olarak düzenlenmiştir. Bu bağlamda HbA1c değeri %6,5 ve üzeri olan hastalar diabetik, kreatinin değeri 1,3 mg/dL ve üzeri olan hastalar kronik renal yetersizlikli hastalar olarak değerlendirilmeye alınmıştır.

Hastalar seçilirken diyaliz tedavisi altında olup olmadıkları, kan ürik asit düzeyine etkili ilaç alıp almadıkları göz önünde bulundurulmamış, çalışma salt laboratuvar değerleri üzerinden yürütülmüştür. Tüm hastaların geriye dönük olarak en son hemoglobin, hematokrit, trombosit, lökosit, ortalama eritrosit hacmi, ortalama trombosit hacmi, kan üre, kreatinin, total protein, albümin, ürik asit, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyleri, plazma trigliserit düzeyleri, kanda sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, glukoz, HbA1c, spot idrarda protein/kreatinin oranı ve/veya 24 saatlik idrarda kantitatif protein düzeyleri tespit edilip çalışmaya alınmıştır. Tüm bu parametreler hastanemiz biyokimya ve mikrobiyoloji laboratuvarlarında yapılmış ölçümlerden elde edilen veriler olarak çalışmaya alınmıştır.

Kan glukoz düzeyleri tek ölçümde 126 mg/dL ve üzerinde olup HbA1c değerleri %6,5'in altında seyreden hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Proteinürisi olan hasta grubu 24 saatlik proteinüri düzeylerine göre 1 gr/günden az, 1-3 gr/gün ve 3 gr/gün'den fazla olmak üzere

Tablo 3. DM Grubunda laboratuvar değerleri

	Ortalama	Standart sapma
Glukoz (mg/dL)	181,91	70,21
Kreatinin (mg/dL)	0,89	0,20
Ürik asit (mg/dL)	5,72	1,96
Total Kolesterol (mg/dL)	197,37	49,77
HDL (mg/dL)	46,63	15,32
LDL (mg/dL)	108,09	34,47
Trigliserit (mg/dL)	222,21	190,04
HbA1c	8,39	1,67
Protein/ kreatinin Oranı (mg/mg)	0,56	1,68

HDL: High density lipoprotein; LDL: Low density lipoprotein

gruplara ayrılarak alt grup analizlerine gidilmiştir. Hastaların mg/mg biriminden protein/kreatinin oranları gr/gün biriminden 24 saatlik idrarda proteinüri ile eşdeğer olarak değerlendirilmeye alınmış, hesaplamalar bu doğrultuda yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistik analizler için SPSS istatistik programı kullanılmıştır. Kontrol ve vaka gruplarına ait tüm parametrelerin sonuçları ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında "Student t" testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında "Ki kare" testi kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler için tek değişkenli tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Normal dağılım gösteren değerlerin ortalamaları varyans analizi kullanılarak test edildi. Hangi gruplar arasında anlamlı farkın olduğu Tukey Honestly significant difference (HSD) çoklu karşılaştırma yöntemi ile analiz edildi. Normal dağılım göstermeyen değerlerin ortalamaları Kruskal-Wallis analizi kullanılarak test edildi. Elde edilen sonuçların anlamlılık düzeyi p değeri ile yorumlanmıştır. p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Bulgular

Çalışma hastanemiz nefroloji ve dahiliye polikliniklerine 01.01.2013 ve 31.03.2013 tarihleri arasında başvuran ya da bu servislerde yatarak tedavi gören toplam 285 hastayı kapsamaktadır. Hastaların yaşları 31-90 (63,72±11,97) yıl arasındadır. Hastaların 163'ü kadın, 122'si erkektir (Tablo 1).

Hastalık gruplarına göre sırasıyla kronik böbrek yetmezliği ve diabeti olan grup (KBY+DM), sadece diabeti olan grup (DM) ve sadece kronik böbrek yetmezliği olan grup (KBY) gruplarında ürik asit değerleri 7,20±1,72 mg/dL L; 5,72±1,96 mg/dL ve 7,41±1,66 mg/dL olarak bulunmuştur (Tablo 2-4).

Aynı gruplar arasında normal dağılım gösteren LDL ve total kolesterol parametreleri tek yönlü varyans analizi ile incelenmiş fakat gruplar arasında bu parametreler açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir (p>0,05) (Tablo 5).

Hastalık türüne göre ortalama ürik asit, trigliserit, HbA1c, protein/kreatinin oranı değerleri farklı bulunmuştur. Grupların sıra orta-

Tablo 4. KBY Grubunda laboratuvar değerleri

	Ortalama	Standart sapma
Glukoz (mg/dL)	99,67	27,68
Kreatinin (mg/dL)	2,77	1,47
Ürik asit (mg/dL)	7,41	1,66
Total Kolesterol (mg/dL)	190,41	49,41
HDL (mg/dL)	48,49	13,14
LDL (mg/dL)	112,55	37,35
Trigliserit (mg/dL)	149,29	96,11
HbA1c	5,61	0,40
Protein/ kreatinin Oranı (mg/mg)	1,97	2,69

HDL: High density lipoprotein; LDL: Low density lipoprotein

Tablo 5. Normal dağılım gösteren ölçümler için tek yönlü varyans analizi

	p değeri
Total Kolesterol	0,663
LDL	0,477

LDL: Low density lipoprotein

lamaları değerlerine göre, en yüksek ürik asit değerleri KBY grubunda $7,41 \pm 1,66$ mg/dL, daha sonra KBY+DM ve DM gruplarında sırasıyla $7,20 \pm 1,72$ mg/dL ve $5,72 \pm 1,96$ mg/dL hesaplanmıştır ($p < 0,05$) (Tablo 6).

Proteinüri düzeyine göre oluşturulmuş gruplarda ürik asit değerleri Tablo 7'de gösterilmiştir. Bu gruplar arasında ürik asit değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0,228$) (Tablo 8).

Tartışma

Hiperüriseminin renal disfonksiyonla ilişkisi olduğu 19. Yüzyılın sonlarından beri bilinmektedir (8). Günümüzde epidemiyolojik, deneysel ve klinik olarak yapılan birçok çalışma ürik asitin bu rolünün hangi patogenetik yollardan, hangi hasta gruplarında belirgin ve ölçülebilir olduğu, bir risk faktörü olarak erkenden saptanıp tedavi edilerek progresif hastalık gelişiminin önlenip önlenemeyecek olması gibi birçok soruya cevap verebilmek için yapılmaktadır.

Diabetik nefropatinin proteinüri ile kendini göstermekte olduğunun, mikrovasküler komplikasyonlar ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkisinin varlığının biliniyor olmasına rağmen 24 saatlik idrarda proteinüri düzeylerine göre ayırdığımız hasta gruplarında bu vasküler patolojilerin belirteci olduğu öne sürülen ürik asitin < 1 gr/gün, $1-3$ gr/gün ya da > 3 gr/gün proteinürisi olan gruplarda istatistiksel yönden anlamlı derecede farklı olmadığı gözlenmemiştir ($p > 0,05$).

900 sağlıklı normotansif erişkinde Bellomo ve ark.'nın (9) yaptığı prospektif bir çalışmada ürik asit ve tahmini glomeruler filtrasyon hızı (eGFR) arasında ters orantılı bir ilişki olduğu ve bu ilişkinin beden kitle indeksi (BMI), kan basıncı ve idrarda albumin/kreatinin oranına göre düzeltilmiş istatistikler sonrası da devam ettiği sonucuna varılmıştır.

Bizim çalışmamızda hastaların ürik asit düzeyleri üzerine etkili herhangi bir medikal tedavi alıp almadığına bakılmaksızın yapılan hesaplamalarda kronik renal yetersizliği olan hastalarda ürik asit değerleri anlamlı olarak diğer gruplardan yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da Bellomo ve ark.'nın yaptığı çalışmayla paralel olarak; bizim çalışmamızda da kreatinin ve ürik asit değerleri sırasıyla KBY, KBY+DM ve DM gruplarında çoktan aza doğru sıralı olarak bulunmuştur, bu da eGFR ile ürik asit arasındaki ters orantıyı andırması yönünden düşündürücüdür.

Yapılan bir çalışmaya göre ürik asitin kronik olarak yüksek konsantrasyonlarda koroner arter hastalığı için artmış riskle ilişkili, akut yükselmelerde antioksidan gibi koruyucu olduğu gözlenmiştir (10). Ürik asit plazmanın antioksidan kapasitesinin $> 50'$ den fazlasına katkı sağlamaktadır (11). Dahası ürik asit C ve E vitaminleri için bir koruyucu olup onları stabilize etmektedir (12, 13). Ürik asitin de antioksidan etki edebilmesi için askorbik aside ihtiyaç vardır (13). Ürik asit hücrenin membran ve DNA'sını da peroksil radikali ve peroksinitrit üzerine direkt antioksidan etkiyle korumaktadır (14, 15).

Hastalık gruplarımızı ürik asit seviyelerine göre sıraladığımızda en az ürik asit ortalaması olan grubun diabetik olup renal yetersizliği olmayan grup olduğu görülüyor. Aynı grupta proteinüri miktarı da diğerlerine göre en düşüktür ($p < 0,05$). Günümüzde koroner arter hastalığı ile eşdeğer kabul edilen diabet gözönüne alındığında bu hasta grubunda ürik asitin en düşük olması onu bir risk faktörü olarak sorgulamayı gerektirmektedir.

Hiperinsülineminin muhtemelen ürik asitin renal itrahını azaltmasına bağlı olarak insülin rezistansı olan kişilerde ürik asit yüksek saptanmaktadır (16). Ayrıca hiperinsülinemi ile hipertrigliseridemi arasındaki ilişkiye bakıldığında insülinin ürik asit üzerinde indirekt bir etkisinden de söz edilebilir.

Hiperürisemi ve yüksek plazma trigliserit düzeyleri arasındaki ilişki için yapılan açıklamalardan biri de yağ asitleri ve trigliserit sentezi için çok miktarda NADPH gerektiği, bunun karaciğerde purin sentezini ve dolayısıyla ürik asit sentezini arttırdığı yönündedir (17, 18).

Bunların aksine bizim bulgularımıza göre $7,41 \pm 1,66$ mg/dL ortalaması ile en yüksek ürik asit düzeyine sahip olan KBY grubunda trigliserit düzeyleri $149,29 \pm 96,11$ mg/dL ile yüksek kabul edilebilecek 150 mg/dL sınırının altında ölçüldü. Ayrıca bu grup istatistiksel olarak en yüksek ürik asit miktarına sahip iken yine istatistiksel olarak gruplar arasındaki en düşük trigliserit miktarına sahipti ($p < 0,05$). Ayrıca çoğunluğunu tip 2 diabetik hastaların oluşturduğu ve hiperinsülinemisi olan DM grubunda ürik asit düzeyleri anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. DM grubunun ürik asit değeri $5,72 \pm 1,96$ mg/dL'dir.

Chen ve ark. (19) HDL ve ürik asit arasında negatif bir korelasyon bulmuştur. Muhtemel mekanizma da insülin rezistansı ile HDL kolesterolün azalması arasındaki ilişkidir (20). Yapılan bir diğer çalışmada ise metabolik sendromun diğer komponentlerine göre yapılan düzeltme sonucu bu ilişkinin kaybolduğu gösterilmiştir (21).

Biz de HDL kolesterol düzeylerine göre hasta gruplarımızı sıraladığımız zaman istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte en yüksekten en düşüğe doğru KBY, DM, KBY+DM grupları şeklinde bir sonuca vardık ($p > 0,05$).

Tablo 6. Normal dağılım göstermeyen veriler için Kruskal-Wallis analizi

Hastalık	n	Sıra ortalamaları	Hastalık	n	Sıra ortalamaları		
GLUKOZ							
	KBY+DM	177	153,27	KALSİYUM	KBY+DM	177	138,74
	DM	57	181,93		DM	57	177,90
	KBY	51	63,86		KBY	51	118,76
ÜRE							
	KBY+DM	177	169,25	FOSFOR	KBY+DM	177	155,72
	DM	57	42,66		DM	57	111,20
	KBY	51	164,04		KBY	51	134,38
KREATİNİN							
	KBY+DM	177	168,02	TRİGLİSERİT	KBY+DM	177	144,26
	DM	57	29,04		DM	57	165,39
	KBY	51	183,53		KBY	51	113,62
ÜRİK ASİT							
	KBY+DM	177	154,20	HEMATOKRİT	KBY+DM	177	126,86
	DM	57	85,73		DM	57	198,14
	KBY	51	168,15		KBY	51	137,39
SODYUM							
	KBY+DM	177	132,17	MPV	KBY+DM	177	139,79
	DM	57	159,25		DM	57	165,47
	KBY	51	162,43		KBY	51	129,04
POTASYUM							
	KBY+DM	177	156,86	HBA1C	KBY+DM	177	162,38
	DM	57	119,68		DM	57	187,49
	KBY	51	120,97		KBY	51	26,00
ALBÜMİN							
	KBY+DM	177	135,26	PROTEİN/KREATİNİN			
ORANI							
	KBY+DM	177	159,86				
	DM	57	174,67		DM	57	81,46
	KBY	51	134,48		KBY	51	153,28

KBY: Kronik böbrek yetmezliği; DM: Diabetes mellitus; MPV: Mean platelet volume

Tablo 7. Proteinüri düzeyine göre ayrılan gruplarda ürik asit düzeyleri

Proteinüri düzeyine göre gruplar	Ürik asit değerleri (mg/dL)
<1 g/gün	6,83±1,92
1-3 gr/gün	7,33±1,81
>3 gr/gün	6,94±1,68

Tablo 8. Normal dağılım gösteren ürik asitin proteinüri gruplarında tek yönlü varyans analizi ile değerlendirilmesi

	p değeri
Ürik Asit	0,228

Tseng Chin-Hsiao'nun (22) 343 diabetik Tayvanlı hastada yaptığı bir çalışmada erkeklerde ürik asit düzeylerinin trigliserit ve albümin/kreatinin oranının doğal logaritması ile (ln (ACR) pozitif yönde korele olduğu ($p<0,05$); kadınlarda da trigliserit, ln (ACR) ($p<0,01$) ve BMI (sınırdan anlamlı, $p<0,1$) ile pozitif, hesaplanmış kreatinin klirensi ile de negatif yönde korele olduğu gösterilmiştir ($p<0,01$). Aynı sonuçlar hipertansiyon öyküsü olan 127 hastanın çalışmadan dışlanmasından sonra da alınmıştır.

Bizim çalışmamızda ise en yüksek ürik asit düzeyleri KBY grubunda iken, sırasıyla en yüksek trigliserit ve protein/kreatinin

oranını DM ve KBY+DM gruplarında gözlemledik. Trigliserit ve protein/kreatinin değerleri arasındaki bu farklar istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p<0,05$). Analizlerde hastaları 24 saatlik idrarda proteinürilerine göre <1 gr/gün, 1-3 gr/gün ve >3 gr/gün olarak ayırdığımızda sırasıyla bu gruplarda ürik asit düzeylerini 6,83±1,92 mg/dL; 7,33±1,81 mg/dL ve 6,94±1,68 mg/dL olarak bulduk. Bulgularımızı tek yönlü varyans analizi ile değerlendirdiğimizde gruplar arasında ürik asit düzeyleri için anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Sonoda ve ark.'nın (23) eGFR \geq 60 mL/dk olan 7.078 sağlıklı erişkinde kronik böbrek yetersizliği risk faktörleri ve ürik asitin etkisini değerlendirdiği bir çalışmada hastalar ürik asit değerlerine göre artan bir şekilde gruplandırılmışlar ve KBY riskinin de grupların ürik asit değerlerinin artışına paralel olarak arttığı gözlemlenmiştir. Başlangıç ürik asit ve eGFR değerlerine göre düzeltilmiş çok değişkenli regresyon analizleri sonrası longitudinal ürik asit artışının yeni başlangıçlı KBY gelişiminde bağımsız bir prediktör olduğu ortaya konmuştur. Hatta bu longitudinal artışın başlangıç eGFR ve ürik asit düzeyinden daha iyi bir belirleyici olduğu saptanmıştır.

Diğer yandan aynı çalışmada BMI, eGFR, HDL, LDL, açlık plazma glukozu, sistolik kan basıncı, hemoglobin ve sigara alışkanlığına göre düzeltilmiş sonuçlara göre başlangıç ürik asit düzeyleri pro-

teinürü gelişiminde bağımsız bir prediktör olarak tespit edilmiştir (odds ratio: 1.12; %95 CI: 1,07-1,18) (23).

Bu çalışmanın aksine Ben-Dov ve J.D. Karkın (24) yaptığı çalışmada ürik asitin KBY'de tutarlı bir prediktör olduğu ve bu ilişkinin lineer olmadığı öne sürüldü. Bununla birlikte serum ürik asit düzeyleri ile KBY insidensindeki net artışın sadece 5. dekattan sonra ortaya konulabildiği belirtildi. Her iki cinsiyette yapılan çok değişkenli analizlerde hem normal hem normalden daha az GFR'si olanlarda serum kreatinininden bağımsız olarak hiperüriseminin belirleyici rolü olduğu belirtildi.

Çalışmamızın sınırlılığı hastaların kullandığı ilaçlar, eşlik eden hastalıklar, sigara kullanım öyküsü ve süresi, vücut kitle indeksi, diabet süresi gibi bazı verilerinin elde edilmemiş olmasıdır. Ele alınan hasta gruplarının diüretik, antidiyabetik, antiagregan, antihipertansif ilaçları yoğun olarak kullanan hasta grupları olduğu düşünülürse çalışmanın değerlendirilen konuyu kısıtlı bir çerçevede irdelediği görülmektedir.

Sonuç

Son zamanlarda hem kronik renal yetersizlik hem de koroner arter hastalığı risk faktörü olarak öne çıkan serum ürik asit düzeylerini değerlendirdiğimizde kronik renal yetersizliği olan hastalarda bunun daha yüksek olduğunu, gruplar arası karşılaştırmalarda kronik renal yetersizlikli hastalarda sadece diabeti olan hastalardan anlamlı derecede yüksek olduğunu saptadık. Bu bağlamda plazma kreatinin değerleri yüksek olan grupta ürik asit düzeyi yüksekliği de göze çarpmaktadır. Ancak kronik renal yetersizlikte ürik asit yüksekliği bilinen ve beklenen bir bulgu olduğu için bu yüksekliğin bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olup olmadığı ve bu haliyle riski belirlemede kullanılabilirliği şüphelidir.

Hiperürisülemili hastalarda ürik asit itrahının azalmasına bağlı olarak hiperürisemi saptanabileceği bazı araştırmacılar tarafından varsayılmış olsa da çalışmamızda söz konusu hasta grubunda değil renal yetersizlik gelişmiş hastalarda ürik asit ortalamasının daha yüksek ortalamada olduğu gözlenmiştir.

Diabetik nefropatinin proteinürü ile kendini göstermekte olduğunun, mikrovasküler komplikasyonlar ve kardiyovasküler mortallite ile ilişkisinin varlığının biliniyor olmasına rağmen 24 saatlik idrarda proteinürü düzeylerine göre ayırdığımız hasta gruplarında bu vasküler patolojilerin belirteçleri olduğu öne sürülen ürik asit gruplar arasında farklılık göstermemiştir. Bu durum proteinürüli hastalarda bizlere proteinürünün neden olduğu makrovasküler ve mikrovasküler riske ek bir risk öngörüsü sağlamamıştır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden alınmıştır. (12.04.2013/247)

Hasta Onamı: Çalışmanın retrospektif tasarımından dolayı hasta onamı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - M.D., Ş.K., C.M.; Tasarım - M.D., Ş.K.; Denetleme - C.M., Ş.K., H.P.; Kaynaklar - M.D., Ş.K., C.M.; Malzemeler - C.M., Ş.K.; Veri Toplanması ve/veya işleme - Ş.K., S.E., M.B.; Analiz ve/veya Yorum - M.D., Ş.K., C.M.; Literatür taraması - M.D., Ş.K., C.M.; Yazıyı Yazan - M.D., Ş.K., C.M.; Eleştirel İnceleme - Ş.K., C.M., H.P.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of İstanbul Training and Research Hospital. (12.04.2013/247)

Informed Consent: Written informed consent was obtained due to retrospective nature of the study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - M.D., Ş.K., C.M.; Design - M.D., Ş.K.; Supervision - C.M., Ş.K., H.P.; Funding - M.D., Ş.K., C.M.; Materials - C.M., Ş.K.; Data Collection and/or Processing - Ş.K., S.E., M.B.; Analysis and/or Interpretation - M.D., Ş.K., C.M.; Literature Review - M.D., Ş.K., C.M.; Writer - M.D., Ş.K., C.M.; Critical Review - Ş.K., C.M., H.P.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Memişoğulları R, Taysi S, Bakan E, Çapoğlu İ. Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus. *Cell Biochem Funct* 2003; 21: 291-6. [\[CrossRef\]](#)
2. Memişoğulları R. Diabette Serbest Radikallerin Rolü ve Antioksidanların Etkisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 3: 30-9.
3. Patterson RA, Horsley ET, Leake DS. Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL: important role of uric acid. *J Lipid Res* 2003; 44: 512-21. [\[CrossRef\]](#)
4. Naghavi M, John R, Naguib S, Siadaty MS, Grasu R, Kurian KC, et al. pH Heterogeneity of human and rabbit atherosclerotic plaques; a new insight into detection of vulnerable plaque. *Atherosclerosis* 2002; 164: 27-35. [\[CrossRef\]](#)
5. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions on the vascular endothelium. *N Eng J Med* 1990; 323: 27-36. [\[CrossRef\]](#)
6. Enrique Caballero MD, Howard R, Horn MD. Diabetes and macrovascular disease: risk factor management, CME activity, [www.medscape.com](#).
7. Dzau VJ. Theodore Cooper Lecture: Tissue Angiotensin and Pathobiology of Vascular Disease. A Unifying Hypothesis. *Hypertension* 2001; 37: 1047-52. [\[CrossRef\]](#)
8. Davis NS: The cardio-vascular and renal relations and manifestations of gout. *JAMA* 1897; 29: 261-2. [\[CrossRef\]](#)
9. Bellomo G, Venanzi S, Verdura C, Saronio P, Esposito A, Timio M. Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 264-72. [\[CrossRef\]](#)
10. Baillie JK, Bates MG, Thompson AA, Waring WS, Partridge RW, Schnopp MF, et al. Endogenous urate production augments plasma antioxidant capacity in healthy lowland subjects exposed to high altitude. *Chest* 2007; 131: 1473-8. [\[CrossRef\]](#)
11. Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, Galaris DA. Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 4145-51. [\[CrossRef\]](#)
12. Ma YS, Stone WL, LeClair IO. The effects of vitamin C and urate on the oxidation kinetics of human low-density lipoprotein. *Proc Soc Exp Biol Med* 1994; 206: 53-9. [\[CrossRef\]](#)
13. Frei B, Stocker R, Ames BN: Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 9748-52. [\[CrossRef\]](#)

14. Hooper DC, Spitsin S, Kean RB, Champion JM, Dickson GM, Chaudhry I, et al. Uric acid, a natural scavenger of peroxynitrite, in experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 675-80. [\[CrossRef\]](#)
15. Wayner DD, Burton GW, Ingold KU, Barclay LR, Locke SJ. The relative contributions of vitamin E, urate, ascorbate and proteins to the total peroxyl radical-trapping antioxidant activity of human blood plasma. *Biochim Biophys Acta* 1987; 924: 408-19. [\[CrossRef\]](#)
16. Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB, Reaven GM. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA* 1991; 266: 3008-11. [\[CrossRef\]](#)
17. Clausen JO, Borch-Johnsen K, Ibsen H, Pedersen O. Analysis of the relationship between fasting serum uric acid and the insulin sensitivity index in a population-based sample of 380 young healthy Caucasians. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 63-9. [\[CrossRef\]](#)
18. Matsuura F, Yamashita S, Nakamura T, Nishida M, Shuichi Nozaki, Tohru Funahashi, et al. Effect of visceral fat accumulation on uric acid metabolism in male obese subjects: visceral fat obesity is linked more closely to overproduction of uric acid than subcutaneous fat obesity. *Metabolism* 1998; 47: c929-33. [\[CrossRef\]](#)
19. Chen LY, Zhu WH, Chen ZW, Dai HL, Chen JH, Chen LQ. Relationship between hyperuricemia and metabolic syndrome. *J Zhejiang Univ Sci B* 2007; 8: 593-8. [\[CrossRef\]](#)
20. Schmidt MI, Watson RL, Duncan BB, Metcalf P, Brancati FL, Sharrett AR, et al. Clustering of dyslipidemia, hyperuricemia, diabetes, and hypertension and its association with fasting insulin and central and overall obesity in a general population. *Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. Metabolism* 1996; 45: 699-706. [\[CrossRef\]](#)
21. de Oliveira EP, Manda RM, Torezan GA, Corrente JE, Burini RC. Dietary, anthropometric, and biochemical determinants of plasma high-density lipoprotein-cholesterol in free-living adults. *Cholesterol* 2011; 2011: 851750. [\[CrossRef\]](#)
22. Tseng CH. Correlation of uric acid and urinary albumin excretion rate in patients with type 2 diabetes mellitus in Taiwan. *Kidney International* 2005; 68: 796-801. [\[CrossRef\]](#)
23. Sonoda H, Takase H, Dohi Y, Kimura G. Uric Acid Levels Predict Future Development of Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol* 2011; 33: 352-7. [\[CrossRef\]](#)
24. Ben-Dov IZ, Kark JD. Serum uric acid is a GFR-independent long-term predictor of acute and chronic renal insufficiency: the Jerusalem Lipid Research Clinic cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 2558-66. [\[CrossRef\]](#)