

## Tip II Diyabetes Mellituslu Hastalarda Serum Ürik Asit Ve Gama Glutamil Transferaz Düzeyleri İle Koroner Arter Hastalığı Gelişimi Arasındaki İlişki

The Relationship Between Type 2 DM Patients With Serum Uric Acid And Gamma Glutamyl Transferase Levels and Development Coronary Artery Disease

Ekrem Aksu<sup>1</sup>, Deniz Avcı<sup>2</sup>, Gürkan Çıkım<sup>3</sup>, Yunus Çelik<sup>1</sup>

1. Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Kahramanmaraş/Türkiye

2. Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü, Kayseri/Türkiye

3. Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, Kahramanmaraş/Türkiye

### Yazışma adresi:

Dr. Ekrem Aksu

Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Kahramanmaraş/Türkiye

Tlf: 05327776119; Fax: 0 (344) 251 51 12;

e-mail: drekremaksu4676@gmail.com

**Geliş tarihi / Received:** 16.04.2016

**Kabul tarihi / Accepted:** 27.04.2016

### Öz.

**Amaç:** Çalışmamızda koroner arter hastalığının (KAH) eşlik ettiği tip 2 diyabetes mellituslu (DM) hastalarla tip 2 DM tanısıyla takip edilen hastalar serum ürik asit (SÜA) ve gama glutamiltransferaz (GGT) düzeyleri diğer metabolik parametreler ile birlikte incelenerek prospektif olarak karşılaştırılmış; diyabetik hastalarda bu parametreler ile KAH gelişimi arasındaki ilişki ortaya koymak amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi'nde gerçekleştirilen bu çalışmaya, kardiyoloji polikliniğine başvuran tip II DM'li 118 hasta, KAH'nın eşlik ettiği 222 adet tip 2 DM'li hasta dahil edildi.

**Bulgular:** Gruplar arasında SÜA düzeylerinde anlamlı farkın olmadığı ( $5.37 \pm 1.48$  vs  $5.27 \pm 1.51$  mg/dl;  $p=0.194$ ), GGT düzeyinin ise tip II DM'nin eşlik ettiği KAH olan grupta sadece tip II DM olan gruba göre istatistiki olarak anlamlı olarak daha yüksek olduğunu tespit ettik ( $23,0 (16,0-32,50)$  vs  $25 (18,0-39,0)$  U/L;  $P < 0,0001$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda serum GGT düzeyinin diyabetli hastalarda kardiyovasküler riskin artışı gösteren bir prediktör olabileceğini gözlemledik. Ancak SÜA seviyesiyle tip II DM'li hastalarda KAH riski arasında ilişki saptanamamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Ürik Asit, Gama glutamil Transferaz, Tip II Diyabetes Mellitus, Koroner Arter Hastalığı

### ABSTRACT

**Objective:** In this study we prospectively compared the patients with coronary artery disease (CAD) accompanied type 2 diabetes mellitus (DM) and patients followed with type 2 diabetes in view of the serum uric acid (SUA) and glutamil gamma transferase (GGT) levels furthermore metabolic parameters; it is targeted to reveal the relationship between these parameters and CAD development risk in diabetic patients.

**Materials-Methods:** 118 patients with type II DM and 222 type 2 DM patients with CAD who were applied to the cardiology output clinic enrolled to the study.

**Results:** No significant difference was established between groups for SUA levels ( $5.37 \pm 1,48$  vs  $5.27 \pm 1,51$  mg/dl;  $p=0,194$ ), while the GGT levels in CAD with type II DM detected statistically significant higher than

type II DM group(23.0 (16,0-32,50) vs 25 (18,0-39,0)U/L; P < 0,001).

**Conclusion:** We observed serum GGT levels in DM patients are a predictor of the raising cardiovascular risk. However, SUA levels in type II DM are not have a relation with the risk of CAD.

**Key words:** Uric Acid, Gamma Glutamyl Transferase, Type II Diabetes Mellitus, Coronary Artery Disease

### GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıkların oluşumunda rol alan en önemli risk faktörlerinden biri diyabetes mellitus (DM) olmakla birlikte diyabetli hastalarda en sık mortalite ve morbidite sebebi kardiyovasküler hastalıklardır. Diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin tahmin edilmesi, gerek koruyucu tedbirlerin zamanında alınması gerekse tedavinin planlanması açısından önem arz etmektedir. Koroner arter hastalığı (KAH)'nın oluşmasında etkili olduğu bilinen klasik risk faktörleri; hastalığın patogenezi, prevalansı ve şiddetindeki bilinen değişimlerin tamamını açıklayamamaktadır. Son yıllardaki çalışmalar KAH'nın fizyopatolojisinde rol oynayan yeni risk faktörlerinin ortaya çıkmasını sağlamıştır (1). Serum ürik asit (SÜA) ve gama glutamil transferaz(GGT) düzeyleri KAH gelişiminde son zamanlarda üzerinde çalışılan yeni risk göstergelerinin başında gelmektedir.

Çalışmamızda KAH'nın eşlik ettiği tip 2 DM'li hastalarla KAH tanısıyla takip edilen hastalar prospektif olarak karşılaştırılmış; SÜA ve GGT düzeyleri diğer metabolik parametreler ile birlikte inceleyerek, diyabetik hastalarda bu parametreler ile KAH gelişimi arasındaki ilişki ortaya koymak amaçlanmıştır.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya tip 2 DM'li 118 hasta, tip 2 DM'live KAH'ı olan 222 hasta dahil edildi. KAH olan hastalar daha önceden koroner anjiyografi yapıp neticesinde koroner bypass tedavisi, perkütan koroner girişim yapılmış veya tıbbi tedavi kararı alınarak takip edilen hastalar arasından seçilmiştir.

Alkol kullananlar, sigara içenler, kalp yetersizliği, karaciğer yetersizliği, böbrek yetersizliği, 70 yaş üstü ve 25 yaş altı olanlar ile ürik asit düzeyine etkili herhangi bir ilaç kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmadaki gruplar

Grup I: tip 2 DM nedeniyle takip edilen grup n=118

Grup II: Tip 2 DM'a ilave olarak KAH teşhisi konarak takip edilen grup n=222

### Laboratuvar inceleme

Hasta ve kontrol grubundan 12 saatlik açlığı takiben venöz kan örnekleri alındı. Kanlar EDTA içeren tüplere ve herhangi bir madde içermeyen, düz biyokimya tüplerine 5 ml olarak konuldu. Santrifüj edilerek plazma ve serumları ayrıldı. Tüm hasta ve kontrol grubundan total kolesterol (TK), trigliserit (TG), düşük yoğunluklu lipoprotein- kolesterol (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (HDL), SÜA, GGT düzeylerine bakıldı.

### İstatistiksel inceleme

Çalışmadaki sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma ya da ortanca ve persentiller (25-75) olarak ifade edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak verildi. Değişkenlerin arasındaki ilişki Student t-testi ve Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler ki-kare yöntemiyle karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık için p< 0.05 kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler, SPSS version 11,5 (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, Illinois) yazılımı kullanılarak yapıldı.

### BULGULAR

Grup 1'in yaş ortalaması 62±13 Grup 2'nin yaş ortalaması 61±9,0 yıl idi. Grup 1 ile grup iki arasında yaşlar açısından fark yoktu (p=0,880). Grup 1 de erkek / Kadın cinsiyet oranı %72/28 iken, grup 2 de %51/49 olup iki grubun cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak farklılık arz ediyordu (p<0,001).

Grup 1'in total kolesterol ortalama değeri 182,1±44,5 mg/dl iken, Grup 2'de 192,0±45,7 mg/dl idi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,065). Grup 1'in LDL kolesterol ortalama değeri 118,3±38,1 mg/dl iken, Grup 2'nin ortalama LDL kolesterol değeri 113,5±37,4 mg/dl idi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,282). Grup 1'in HDL kolesterol ortancası 34,15(25,0-62) mg/dl iken Grup 2'nin HDL ortancası 42,8 (21,3-53,4) mg/dl idi (p<0,001). Grup 1'in Trigliserid değerleri ortancası 131,0 (97,0-213,50) mg/dl iken Grup 2'nin Trigliserid ortancası 167,0 (128,0-243,25) mg/dl idi (p<0,001).

Grup 1'in ürik asit seviyeleri 5,50±1,44 mg/dl, grup 2'nin ki ise 5,27±1,51 mg/dl idi. İki grubun ürik asit ortalamaları arasındaki fark anlamlı değildi (p=0,194). Grup 1'in GGT değerleri ortancası 20 (14,0-25,0) mg/dl, grup 2'nin ki ise 25 (18,0-39,0) mg/dl idi. İki grubun GGT ortalamaları arasındaki fark istatistiksel anlam taşımaktaydı (p=0,002). GGT'nin, diyabetik DM +KAH hastasını öngördürebilme yeteneğini göstermek amacıyla ROC (receiver operating characteristic) eğrisine bakıldı. GGT'nin AUC'si (eğri altında kalan alan) 0,548 (%95 CI: 0,481-0,481) (p=0,161). GGT'nin DM+KAH'a etkisinin görülebilmesi için univariatebinary logistik regresyon analizi yapıldı. Lojistik regresyon analizinde GGT için OR:0,002 (%95 CI: 0,001-0,003) (p=0,004) olarak tespit edildi. Bu sonuçlarla GGT'nin istatistiki açıdan anlamlı çıkısa

dahi aslında diyabetik hastalarda KAH riskini göstermede iyi bir prediktör olmadığı sonucuna ulaştık.

İki grup arasında cinsiyet faktörünün anlamlı olarak farklı olduğu göz önüne alınarak, cinsiyet faktörünün GGT üzerindeki etkisini dışlayabilmek amacıyla, GGT için cinsiyet faktörüne göre düzeltilmiş lojistik regresyon analizi yapıldı. Düzeltilmiş koşullarda GGT için OR: 0,001 (%95 CI: 0,001-0,003) (p=0,002) olarak hesaplandı. Bu sonuçlar iki grup arasında anlamlı olarak farklı tespit edilen cinsiyet faktörünün sonuçlarımız üzerine etkili olmadığını gördük.

### TARTIŞMA

DM, insülin salgısının göreceli veya mutlak yetersizliği ve/veya insülin direnci ile karakterize, komplikasyonları nedeniyle yaşam kalitesini ve süresini etkileyen, karbonhidrat, lipit ve protein metabolizması bozukluğu ile seyreden, kronik metabolik bir hastalıktır. Diyabet, sıklığı gittikçe artmakta ve sebep olduğu komplikasyonlar nedeniyle toplum sağlığını tehdit etmektedir. Diyabet, sıklığı gittikçe artan bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2025 yılında tüm diyabetiklerin sayısının 300 milyon olacağını tahmin etmektedir. Tip 1 Diabetes Mellitus (DM) çoğunlukla (%90) otoimmün nedenlere bağlı olarak pankreas β hücrelerinde harabiyet sonucu gelişir ve genellikle çocuk ve genç yaşlarda ortaya çıkar. Tüm diyabet vakalarının yaklaşık %10'unu oluşturur. Tanı koyulan hastaların %90'ı 30 yaş altındadır. Tip 2 DM, genellikle 40 yaş üzerinde ortaya çıkar, kısmi insülin eksikliği ve periferik dokularda insülin direnci ile seyreder. Prevalansı yaş ile değişkenlik gösterir (%3-10)(2).

Tip 2 diyabet; yaygın arteriyosklerotik damar hastalığına, inflamatuvar ortama ve trombogeneze yatkınlık oluşturması açısından bakıldığında gerçek bir vaskülopati durumudur. İskemik olaylar diyabet hastalarında morbiditenin en önemli göstergesi olup,

kardiyovasküler hastalık tip 2 diyabetli hastaların %55'e yakın bir kısmında ölümlerin primer nedenidir. Bir diyabet hastasında miyokard infarktüsünden sonra sağ kalım riski, diyabetli olmayan bir hastada ikinci bir miyokard enfarktüsünden sonrakine eşdeğerdir ve diyabet hastalarında ikinci kez miyokard enfarktüsü geçirme riski diyabetli olmayanların iki katı kadardır (3).

KAH'nın oluşmasında etkili olduğu bilinen klasik risk faktörleri; hastalığın patogenezi, prevalansı ve şiddetindeki bilinen değişimlerin tamamını açıklayamamaktadır. Son yıllardaki çalışmalar KAH'nın fizyopatolojisinde rol oynayan yeni risk faktörlerinin ortaya çıkmasını sağlamıştır (1). SÜA ve GGT düzeyleri son zamanlarda KAH'nın bağımsız risk göstergesi olabileceği değişik araştırmalarda gösterilmiş iki parametredir. Yapılan araştırmalar SÜA ve GGT'nin koroner arter hastalığı için bağımsız risk göstergesi olabileceğini gösterse de KAH'nın ortaya çıkışındaki rolleri ve diğer risk faktörleriyle ilişkileri henüz tam olarak açıklanamamıştır. Diyabette ateroskleroza bağlı gelişen kardiyovasküler hastalıklar en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin tahmin edilmesi gerek koruyucu tedbirlerin zamanında alınması gerekse tedavinin planlanması açısından önem arz etmektedir. Biz bu çalışmada son zamanlarda KAH'nın bağımsız risk göstergesi olabileceği değişik araştırmalarda ortaya konmuş olan SÜA ve GGT düzeyleriyle tip II DM tanısıyla takip edilen hastaların KAH ile arasındaki ilişkiyi araştırdık.

GGT vücudun çeşitli savunma mekanizmalarında görev alan güçlü antioksidan etkisi olan hücre dışı glutatyonun sentez ve metabolizmasında anahtar rol oynayan bir enzimdir. GGT çevresel ve genetik faktörlerden etkilenir ve glutatyon tükendiğinde

ortaya çıkar. Dolayısıyla, oksidatif stresin bir belirteçidir (4). GGT'nin kardiyovasküler risk ve ateroskleroz ile olan ilişkisinin, GGT'nin katalizlediği glutatyonun katabolizması sırasında açığa çıkan yıkım ürünlerinin prooksidan bazı mekanizmaları başlatmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (5). Meisinger ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada serum GGT düzeyleri ile iskemik kalp hastalıklarına bağlı ölümler arasında önemli bir ilişki bulunduğu ortaya konmuştur (6). Başka bir çalışmada koroner arter stent stenozlarında serum GGT düzeylerinde artma olduğu tespit edilmiş ve bu durumun inflamatuvar cevapla ilişkili olduğu gösterilmiştir (7). KAH olan hastaların 3 yıllık mortalite takiplerinin yapıldığı bir çalışmada artmış GGT aktivitesinin tüm nedenlere bağlı, kardiyak ve non-kardiyak mortalite ile ilişkili olduğu tespit edildi (8). Çelik O ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarında GGT'nin genç erişkinlerde koroner plak yükü ve plak yapılarının tahmin etmek için geleneksel risk faktörleri ötesinde ilave bir risk göstergesi olabileceği gösterilmiştir (9).

Ürik asit pürin metabolizmasının son yıkım ürünüdür. Yakın zamanda ürik asitin hücre membranına penetre olduğu, oksidasyon ve enflamasyon gibi etkilerle hücre içinde hasar yaptığı gözlemiştir (10,11). Bu gözlemler hiperüriseminin koroner arter hastalığı için bağımsız risk göstergesi olduğuna dair yapılan epidemiyolojik çalışmalarının ilham kaynağı olmuştur (12). Birçok çalışmada serum ürik asit (SÜA) düzeyinin kardiyovasküler hastalık gelişiminde önemli ve bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir; ancak, bu çalışmaların hiçbirinde olayın patogenezi hakkında aydınlatıcı bilgi sunulamamıştır (13,14). Ürik asidin endotel disfonksiyonu gibi ateroskleroz belirteçleri arasında önemli ilişkiler olduğu bildirilmiştir (11,15). Bir çalışmada hipertansiyondan bağımsız olarak yüksek SÜA düzeyinin aterogenez ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (16).

Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi kardiyoloji polikliniğine başvuran KAH'nın eşlik ettiği tip 2 DM'li hastalarla, tip 2 DM tanısıyla takip edilen hastalar prospektif olarak karşılaştırılmış; SÜA ve GGT düzeyleri diğer metabolik parametreler ile birlikte incelenerek, diyabetik hastalarda bu parametreler ile KAH gelişimi arasındaki ilişkinin ortaya konmasının amaçlandığı çalışmamızda, tip 2 DM olanlarda ki Total kolesterol ve LDL kolesterol değerlerinin Tip II DM'nin eşlik ettiği KAH olanlar arasında anlamlı farkın olmadığı buna mukabil trigliserid ve HDL kolesterol değerlerinin daha düşük olduğu görüldü. İki grup arasında ürik asid seviyeleri arasında istatistiki açıdan fark gözlenmedi. GGT düzeylerinin sadece tip 2 DM'u olan grupta Tip II DM'nin eşlik ettiği KAH grubuna göre daha düşük

olduğu gözlemledik. GGT'nin, diyabetik DM +KAH hastasını ön gördürebilme yeteneğini göstermek amacıyla ROC (receiver of operating characteristic) eğrisine baktığımızda istatiki açıdan çıkan anlamlılığın diyabetik hastalarda KAH riskini göstermede iyi bir prediktör olmadığı sonucuna ulaştık.

Bu çalışmanın sonuçları SÜA düzeyinin Tip II DM'li hastalarda KAH'ı göstermede herhangi bir prediktif değerinin olmadığını, serum GGT düzeyinin ise zayıf da olsa prediktif değeri olduğunu gösterdi. Bu çalışmanın ışığında serum GGT düzeyinin diyabetli hastalarda kardiyovasküler riskin artışı gösteren bir test olarak kullanılabilirliğini araştıran daha büyük katılımlı araştırmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

**Tablo 1.** Demografik ve biyokimyasal verilerin gruplar arasında karşılaştırılması

	<b>Grup I n=118</b>	<b>Grup II n=222</b>	<b>P değeri</b>
<b>Cinsiyet, % Erkek</b>	<b>72</b>	<b>51</b>	<b>&lt;0,001</b>
Yaş, yıl*	61,5±13,0	61,3±9,0	0,880
Total kolesterol, mg/dl*	182,13±44,54	191,95±45,70	0,065
LDL kolesterol, mg/dl*	118,30±38,06	113,54±37,42	0,282
<b>HDL kolesterol, mg/dl*</b>	<b>34,15±15,95</b>	<b>42,78±12,32</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Trigliserid, mg/dl<sup>#</sup></b>	<b>131,0 (97,0-213,50)</b>	<b>167,0 (128,0-243,45)</b>	<b>&lt;0,001</b>
SÜA, mg/dl*	5,50±1,44	5,27±1,51	0,194
<b>GGT, U/L<sup>#</sup></b>	<b>20 (14,0-25,0)</b>	<b>25 (18,0-39,0)</b>	<b>0,001</b>

#Non parametrik test uygulanan değerler,

\* Parametrik test uygulanan değerler

### KAYNAKLAR

- 1.Solberg LA, Enger SC, Hjermann I, et al. Risk factors for coronary and cerebral atherosclerosis in Oslo Study. In: Gotto AM, Smith LC, Allen B AD AL. Atherosclerosis V. New York, NY: Springer Verlag; 1980:57-62.
- 2.American Diabetes Association. Standards of medicalcare in diabetes-2008. Diabetes Care 2008;31 Suppl 1:12-54.
- 3.Stamler J, Caccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). Diabetes Care 1993;16:434-44.
- 4.Ruttman E, Brant LJ, Concin H ve ark.Vorarlberg health monitoring and promotion program study group. Gamma-glutamyl transferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiological investigation in a cohort of 163,944 Austrianadults. Circulation. 2005; 112: 2130-7.
- 5.Pompella A, Emdin M, Passino C et al. Thesignificance of serum gamma-glutamyl transferase in cardiovascular diseases. Clin Chem Lab Med. 2004; 42: 1085-91.
- 6.Meisinger C, Döring A, Schneider A. Serum gamma-glutamyl transferase is a predictor of incident coronary events in apparently healthy men fromthe general population. Atherosclerosis 2006; 189: 297-302.
- 7.Turgut O, Yilmaz A, Yalta K ve ark. Gamma glutamyl transferase is a promising biomarker for cardiovascular risk. MedHypotheses 2006; 67: 1060-4.
- 8.Ndrepepa G, Braun S, Schunkert H, et al. Gamma-glutamyl transferase and prognosis in patients with coronary artery disease. Clin Chim Acta. 2015 Nov 12;452:155-60.
- 9.Celik O, Cakmak HA, Satilmis S, Gungor B at al. The relationship between gamma-glutamyl transferase levels and coronary plaque burdens and plaque structures in young adults with coronary atherosclerosis. Clin Cardiol. 2014 Sep;37(9):552-7.
- 10.Many A, Hubel CA, Roberts JM. Hyperuricemia and xanthine oxidase in preeclampsia, revisited. Am J Obstet Gynecol 1996;174:288-91.
- 11.Kato M, Hisatome I, Tomikura Yet al. Status of endothelial dependent vasodilation in patients with hyperuricemia. Am J Cardiol 2005;96:1576-8.
- 12.Biscaglia S, Ceconi C, Malagù M, Pavaşini R, Ferrari R. Uric acid and coronary artery disease: An elusive link deserving further attention. Int J Cardiol. 2015 (15)30315-6.
- 13.Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T. Relation of serum uric acid tomortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. Am J Epidemiol 1995;141:637-44.
- 14.Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. Ann Intern Med 1999; 131:7-13.
- 15.Erdoğan D, Güllü H, Çalışkan M, et al. Relationship of serum uric acid to measures of endothelial function and atherosclerosis in healthy adults. Int J Clin Pract 2005;59:1276-82.
- 16.Tavil Y, Kaya MG, Otkar SO et al. Uric acid level and its association with carotid intima-media thickness in patients with hypertension. Atherosclerosis 2008;197:159-63.