

Kronik Böbrek Hastalarında Serum Ürik Asit Düzeyi ile Glukoz, HbA1c, Lipid Profili, Vücut Kitle İndeksi ve Kan Basıncı Arasındaki İlişki

THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM URIC ACID AND GLUCOSE, HBA1C, LIPID PROFILE, BODY MASS INDEX AND BLOOD PRESSURE IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Erkan ŞENGÜL¹, Emine BİNNETOĞLU², Ahmet YILMAZ¹

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı

²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Kronik böbrek hastalarında serum ürik asit düzeyi ile glukoz, HbA1c, lipid profili, vücut kitle indeksi ve kan basıncı arasındaki bir ilişkinin olup olmadığını incelemek.

Yöntemler: Çalışma, kronik böbrek hastalığı tanısı olan 55 (28 K, 27 E) hastada yapıldı. Hastaların biyokimyasal tetkikleri, 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi ve proteinüri tetkikleri incelendi. Sistolik ve diastolik kan basıncı ölçüldü. İstatistiksel analizler SPSS 15.0 Windows versiyonu kullanılarak yapıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: Verilerin analizinde serum ürik asit düzeyi ile glukoz, HbA1c ve vücut kitle indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptandı (sırasıyla $p=0,01$, $p < 0,01$ ve $p=0,03$). Alt grup analizlerinde, hiperürisemili hastalarda glukoz, HbA1c ve vücut kitle indeksi düzeyleri ürik asit düzeyi normal olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla, $p=0,02$, $p=0,02$, $p=0,04$). HDL-kolesterol düzeyi ise hiperürisemili grupta daha düşük saptandı ($p=0,02$). Serum ürik asit düzeyi ile kan basıncı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

Sonuç: Çalışmamız, kronik böbrek hastalarında serum ürik asit düzeyi ile glukoz, HbA1c ve vücut kitle indeksi arasındaki anlamlı bir ilişkinin olduğunu göstermektedir. Ancak, daha fazla sayıda hastada yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Ürik asit, glukoz, hipertansiyon, vücut kitle indeksi

SUMMARY

Objective: To investigate whether there is a relationship between serum uric acid and glucose, HbA1c, lipid profile, body mass index and blood pressure in patients with chronic kidney disease or not.

Methods: This study was performed in 55 (28 female, 27 male) patients with chronic kidney disease. Biochemical tests, 24 hour creatinine clearance and proteinuria were analysed. Systolic and diastolic blood pressures were measured. The statistical analysis was performed using SPSS version 15.0. $P < 0.05$ was considered to be statistically significant.

Erkan ŞENGÜL

Kocaeli Üniversitesi

Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD

Nefroloji BD

41380, KOCAELİ

e-posta: dr.erkansengul@hotmail.com

Results: In data analysis, there were significant relationships between serum uric acid and glucose, HbA1c, and body mass index ($p=0.01$, $p<0.01$ and $p=0.03$, respectively). In subgroup analysis, it has been found that the level of glucose, HbA1c, and body mass index in hyperuricemic patients are significantly higher than in normouricemic patients ($p=0.02$, $p=0.02$, $p=0.04$, respectively). HDL-cholesterol level in hyperuricemic group is found to be higher than normouricemic group ($p=0.02$). There was no significant relation between serum uric acid and blood pressure.

Conclusion: Our study suggests that serum uric acid level was significantly associated with glucose, HbA1c, and body mass index in chronic kidney disease. However, studies are needed in larger patients.

Key words: Uric acid, glucose, hypertension, body mass index

Ürik asitin metabolik sendrom ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (1). Ürik asitin glukoz transportunda etkili olan nitrik oksit yapımını baskıladığı gösterilmiştir (2). Yapılan çalışmalarda, serum ürik asitin düşürülmesinin kan basıncı yüksekliği, hiperinsülinemi, kilo alımı ve serum trigliserid düzeyinde yükseklik gibi metabolik sendrom bileşenlerinde düzelme sağladığı ortaya konmuştur (3).

Ürik asit düzeyinde yükselme Kronik Böbrek Hastalığında (KBH) sık görülen bir bulgudur. Geçmişte, ürik asit yüksekliğinin sadece böbreklerden atılımın azalmasına bağlı olarak geliştiği belirtilirken, günümüzde ürik asitin aynı zamanda böbrek hasarının oluşmasında ve ilerlemesinde aktif bir rolünün olduğu ortaya konmuştur (4). Hiperüriseminin, renal vazokonstriksiyon, sistemik hipertansiyon, tubulointerstisyel hasar, nitrik oksit sentaz yapımında azalma ve afferent arteriolopatiye yol açtığı gösterilmiştir (5-8).

Bu çalışmanın amacı, KBH olan hastalarda serum ürik asit düzeyi ile serum glukoz, HbA1c, lipid profili, vücut kitle indeksi ve kan basıncı arasında bir ilişkinin olup olmadığını incelemektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastalar

Bu çalışma kesitsel olarak planlanmış olup, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı polikliniğinde evre 3-4 KBH tanısı ile en az 3 ay süreli takip edilen 55 (28 K, 27 E) hastada yapıldı. Evre 5 KBH, diabetes mellitus, kalp yetersizliği, diüretik kullanımı, malignite varlığı çalışmadan dışlanma kriterleri olarak kabul edildi. Çalışma için uygun hastalara bilgi verildi ve yazılı izinleri alındı. Çalışma, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulunda onaylandı.

Laboratuvar

Laboratuvar analizleri için kan örnekleri 8-12 saat açlık sonrası alındı. Biyokimyasal tetkikler ve idrar analizleri "Abbott/Aeroset system (™)" cihazında gerçekleştirildi. Paratiroid Hormon (PTH) düzeyleri "Immunlite 2000" cihazında immunohistokimyasal yöntemle ölçüldü. 24 saatlik idrarda protein atılımı, protein denatüre edici madde olarak benzetonyum klorür kullanılarak turbidimetrik yöntem ile ölçüldü. 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi aşağıdaki formül ile hesaplandı.

$$\text{Kreatinin klirensi} = \frac{\text{İdrar kreatinin düzeyi (mg/dl)} \times \text{İdrar volümü (ml/gün)}}{\text{Serum kreatinin düzeyi (mg/dl)} \times 1440}$$

Hastaların kan basıncı ölçümleri ERKA® sphygmomanometer aleti ile gerçekleştirildi. En az 10 dakika oturarak dinlenme sonrasında 10 dakika ara ile sağ koldan ölçülen 3 ölçümünün ortalaması kan basıncı değeri olarak kaydedildi. Korotkoff'un 1.sesi sistolik kan basıncı ve Korotkoff'un 5. sesi diastolik kan basıncı olarak kabul edildi.

Vücut kitle indeksi (VKİ): vücut ağırlığı (kg)/boy (m)² formülüne göre hesaplandı.

İstatistiksel analiz

Tüm veriler ortalama ± standart sapma olarak kaydedildi. İstatistiksel analizler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Science) 15.0 Windows versiyonu kullanılarak yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon testi ile incelendi. Hastalar serum ürik asit düzeyi normal (1. grup) ve yüksek (2. grup) olmak üzere iki gruba ayrıldıktan sonra gruplar arasındaki farklılıkların karşılaştırılması Student t testi ile gerçekleştirildi. Ürik asit ile incelenen diğer değişkenler arasındaki ilişkinin serum kreatinin düzeyi ile ilişkili olup olmadığı

lineer regresyon analizi ile değerlendirildi. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların bazal klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo I'de sunulmuştur. KBH etyolojisi 34 hastada hipertansiyon, 11 hastada nefrolityazis, 7 hastada polikistik böbrek hastalığı, 6 hastada kronik glomerülonefrit, 4 hastada amiloidoz, 2 hastada reflü nefropatisi ve 1 hastada preeklampsi olarak saptandı.

Yirmiki hasta Anjiotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) inhibitörü, onyediy hasta Anjiotensin II tip 1 Reseptör Blokeri (ARB), ve bir hasta ACE inhibitörü ve ARB kombinasyonu olmak üzere toplam 40 hasta Renin Anjiotensin Sistemini (RAS) bloke edici ilaç kullanmakta idi.

Tablo I. Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar bulguları ve kan basıncı düzeyleri

Değişken	Ortalama \pm Standart sapma
Yaş (yıl)	49,00 \pm 14,54
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	26,09 \pm 4,18
Glukoz (mg/dl)	94,41 \pm 9,84
HbA1c (%)	5,50 \pm 0,46
Ürik asit (mg/dl)	7,32 \pm 1,87
BUN (mg/dl)	43,98 \pm 19,68
Kreatinin (mg/dl)	2,95 \pm 1,50
Kreatinin klirensi (ml/dk)	28,47 \pm 10,05
Proteinüri (mg/gün)	1705,71 \pm 1956,79 ortanca: 966,05
Albumin (gr/dl)	4,15 \pm 0,50
Kalsiyum (mg/dl)	9,00 \pm 0,67
Fosfor (mg/dl)	4,02 \pm 1,00
Paratiroid hormon (pg/ml)	242,78 \pm 156,64
Trigliserid (mg/dl)	141,11 \pm 77,17
Total kolesterol (mg/dl)	185,09 \pm 47,90
HDL-kolesterol (mg/dl)	46,00 \pm 14,47
LDL-kolesterol (mg/dl)	111,12 \pm 39,73
Hemoglobin (gr/dl)	11,76 \pm 1,65
Sistolik kan basıncı (mmHg)	141,56 \pm 19,01
Diastolik kan basıncı (mmHg)	87,25 \pm 9,60

Verilerin analizinde serum ürik asit düzeyi ile glukoz, HbA1c, VKİ, serum üre nitrojeni (BUN), kreatinin ve fosfor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Ancak, ürik asit düzeyi ile lipid profili ve kan basıncı düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo II). Hastalar ürik asit düzeyinin normal (1. grup) ve yüksek (2. grup) olmasına göre iki gruba ayrıldıktan sonra yapılan alt grup analizlerinde hiperürisemi grubundaki glukoz, HbA1c, VKİ, BUN, kreatinin ve fosfor düzeylerinin ürik asit düzeyi normal olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek; HDL-kolesterol düzeyinin ise daha düşük olduğu tespit edildi (Tablo III).

Tablo II. Serum ürik asit düzeyi ve diğer değişkenler arasındaki ilişki

Değişken	r	p
Yaş (yıl)	-0,025	0,85
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	0,295	0,03
Glukoz (mg/dl)	0,339	0,01
HbA1c (%)	0,414	<0,01
BUN (mg/dl)	0,501	<0,01
Kreatinin (mg/dl)	0,393	<0,01
Kreatinin klirensi (ml/dk)	-0,036	0,79
Proteinüri (mg/gün)	0,105	0,45
Albumin (gr/dl)	-0,099	0,47
Kalsiyum (mg/dl)	-0,112	0,41
Fosfor (mg/dl)	0,485	<0,01
Paratiroid hormon (pg/ml)	-0,085	0,55
Trigliserid (mg/dl)	0,171	0,21
Total kolesterol (mg/dl)	0,100	0,47
HDL-kolesterol (mg/dl)	0,199	0,14
LDL-kolesterol (mg/dl)	0,122	0,38
Hemoglobin (gr/dl)	0,221	0,10
Sistolik kan basıncı (mmHg)	0,054	0,85
Diastolik kan basıncı (mmHg)	0,138	0,33

TARTIŞMA

Çalışmamız, KBH olan hastalarda serum ürik asit düzeyinin glukoz, HbA1c, ve VKİ ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Yapılan çalışmalarda, hiperürisemi, metabolik sendrom, renal ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili bulunmuştur (9-11). Veriler, ürik asitin nitrik oksit bioaktivitesini baskılama, inflamatuvar faktörler ve adiposito-kinler yolu ile insülin direncini etkilediğini göstermektedir (12-14). Bazı çalışmalarda ürik asit düzeyi ile glukoz düzeyi arasında bir ilişkinin olduğu saptanmıştır (15,16). Prospektif bir izlem çalışmasında 40 yaş üzerindeki bireylerde serum ürik asit düzeyi ile tip 2 diabetes insidansı arasında anlamlı bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir (17).

Bizim çalışmamızda, ürik asit ile glukoz ve HbA1c düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. KBH seyrinde ürik asit düzeyinde artış ve glukoz toleransında bozulma görülebilmektedir. Verilerin serum kreatinin düzeyine göre ağırlıklandırılarak yapılan analizinde ürik asit düzeyi ile glukoz ve HbA1c arasındaki ilişkinin kreatinin seviyesinden bağımsız olarak devam ettiği görülmektedir (sırasıyla $p=0,03$ ve $p=0,004$). Alt grup analizlerinde, glukoz

ve HbA1c düzeyleri hiperürisemi grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızda saptadığımız diğer bir bulgu ürik asit düzeyi ile VKİ arasındaki anlamlı ilişkidir. Alt grup analizlerinde VKİ hiperürisemi grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ford ve ark, serum ürik asit düzeyinin abdominal obesite, hipertrigliseridemi ve hiperglisemi gibi metabolik sendrom değişkenleri ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır (9). Masou ve ark ise normotansif, obez olmayan 433 olguyu 5 yıl süre ile yıllık izlemiş ve serum ürik asit düzeyinin kilo alımını belirleyen bir belirteç olduğunu ortaya koymuşlardır (18).

Metabolik sendromlu hastalarda görülen hiperüriseminin hiperinsülinemi ile ilişkili olduğu genel olarak kabul edilse de, hiperürisemi sıklıkla hiperinsülinemi, obezite ve diabetes gelişiminden önce saptanmaktadır (19-22).

Tablo III. Ürik asit düzeyi normal ve yüksek olan hastaların demografik özellikleri, laboratuvar bulguları ve kan basıncı düzeyleri

Değişken	Grup 1 (n=33) (Ürik asit≤7,2 mg/dl)	Grup 2 (n=22) (Ürik asit>7,2 mg/dl)	p
Yaş (yıl)	48,87± 13,46	49,18 ±16,36	0,94
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	25,10 ± 3,31	27,52 ± 4,92	0,04
Glukoz (mg/dl)	92,06 ± 8,94	97,95 ± 10,27	0,02
HbA1c (%)	5,37 ± 0,42	5,70 ± 0,47	0,02
Ürik asit (mg/dl)	6,09 ± 0,65	9,16 ± 1,57	<0,001
BUN (mg/dl)	38,39 ± 17,22	52,37 ± 20,52	<0,01
Kreatinin (mg/dl)	2,62 ± 1,16	3,45 ± 1,81	0,04
Kreatinin klirensi (ml/dk)	28,85 ± 9,31	27,92 ± 11,28	0,74
Proteinüri (mg/gün)	1608,19 ± 2022,35; ortanca: 864,00	1849,68 ± 1895,42; ortanca: 1134,00	0,66
Albumin (gr/dl)	4,18 ± 0,47	4,10 ± 0,57	0,57
Kalsiyum (mg/dl)	9,03 ± 0,67	8,97 ± 0,69	0,74
Fosfor (mg/dl)	3,74 ± 0,75	4,44 ± 1,19	0,01
Paratiroid hormon (pg/ml)	238,33 ± 125,73	249,34 ± 196,93	0,80
Trigliserid (mg/dl)	124,25 ± 64,16	165,63 ± 88,83	0,05
Total kolesterol (mg/dl)	185,68 ± 44,14	184,22 ± 53,96	0,91
HDL-kolesterol (mg/dl)	49,60 ± 14,86	40,77 ± 12,39	0,02
LDL-kolesterol (mg/dl)	113,31 ± 37,51	108,04 ± 43,37	0,63
Hemoglobin (gr/dl)	11,49 ± 1,61	12,18 ± 1,67	0,13
Sistolik kan basıncı (mmHg)	141,66 ± 20,18	141,42 ± 17,68	0,96
Diastolik kan basıncı (mmHg)	86,66 ± 10,28	88,09 ± 8,72	0,60

Çalışmamızda hastaların ürik asit düzeyi ve lipid düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Alt grup analizlerinde ise ürik asit düzeyi yüksek olan grupta trigliserid düzeyinin daha yüksek olduğu ($p=0,05$) ve HDL-kolesterol düzeyinin ise daha düşük olduğu saptanmıştır. Trigliserid düzeyleri arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlılık sınırında bulunması muhtemelen hasta sayısının az olması ile ilişkilidir.

Literatürde ürik asit ve kan basıncı yüksekliği arasında bir ilişkinin olduğu belirtilmektedir. Renin artışı, nitrik oksit azalması, interstisyel inflamasyon ve fibroz, afferent arteriolopati, reaktif oksijen ürünlerinde artış, vasküler inflamasyon, endotel hücre büyümesinin baskılanması ile birlikte damar düz kas hücre proliferasyonu olası mekanizmalar olarak ileri sürülmektedir. Ayrıca, klinik olarak yüksek ürik asit düzeyinin hipertansiyonun gelişiminin bir göstergesi olduğu; tedavi olmamış esansiyel hipertansiyonlu olguların %25-60'ında ve esansiyel hipertansiyonlu adolesanların yaklaşık %90'ında hiperürisemi varlığı ve yine ürik asit düzeyinin tedavi ile azaltılmasının yakın zamanda hipertansiyon saptanan hastalarda kan basıncını düşürücü etki gösterdiği ortaya konmuştur (19). Bizim çalışmamızdaki ürik asit ve kan basıncı düzeyleri arasındaki ilişki literatür ile uyumlu bulunmamıştır.

Çalışmamızda, olgu sayısının az olması ve kesitsel olarak planlanmış olması gibi bazı sınırlayıcı özellikleri vardır.

Sonuç olarak, KBH olan hastalarda serum ürik asit düzeyi glukoz, HbA1c ve VKİ ile ilişkili bulunmuştur. Ancak, daha fazla hastada yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Sui X, Church TS, Meriwether RA, Lobelo F, Blair SN. Uric acid and the development of metabolic syndrome in women and men. *Metabolism* 2008; 57: 845-852.
2. Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Sautin YY, et al. Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocr Rev* 2009; 30: 96-116.
3. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: 625-631.
4. Borges RL, Ribeiro AB, Zanella MT, Batista MC. Uric acid as a factor in the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2010; 12: 113-119.
5. Nakagawa T, Kang DH, Feig D, et al. Unearthing uric acid: an ancient factor with recently found significance in renal and cardiovascular disease. *Kidney Int* 2006; 69: 1722-1725.
6. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001; 38: 1101-1106.
7. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, Nyby MD, Makino H, Tuck ML. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2008; 26: 269-275.
8. Mazzali M, Kanellis J, Han L, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriolopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 282: 991-997.
9. Ford ES, Li C, Cook S, Choi HK. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation* 2007; 115: 2526-2532.
10. Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 51-59.
11. Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Sex differences in uric acid and risk factors for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1411-1414.
12. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int* 2005; 67: 1739-1742.
13. Roy D, Perreault M, Marette A. Insulin stimulation of glucose uptake in skeletal muscles and adipose tissues in vivo is NO dependent. *Am J Physiol* 1998 ; 274: 692-699.
14. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/ nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 293: 584-596.
15. Lin SD, Tsai DH, Hsu SR. Association between serum uric acid level and components of the metabolic

- syndrome. *J Chin Med Assoc* 2006; 69: 512-516.
16. Conen D, Wietlisbach V, Bovet P, et al. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. *BMC Public Health* 2004 25;4:9.
 17. Wang T, Bi Y, Xu M, et al. Serum uric acid associates with the incidence of type 2 diabetes in a prospective cohort of middle-aged and elderly Chinese. *Endocrine* 2011 Mar 23. [Epub ahead of print]
 18. Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension* 2003; 42: 474-480.
 19. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008; 359: 1811-1821.
 20. Nakagawa T, Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Fructose-induced hyperuricemia as a casual mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005; 1: 80-86.
 21. Carnethon MR, Fortmann SP, Palaniappan L, Duncan BB, Schmidt MI, Chambless LE. Risk factors for progression to incident hyperinsulinemia: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987–1998. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 1058-1067.
 22. Mellen PB, Bleyer AJ, Erlinger TP, et al. Serum uric acid predicts incident hypertension in a biethnic cohort: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Hypertension* 2006; 48: 1037–1042.