

Tip 2 diyabetli hastalarda periferik nöropati gelişimi ile ürik asit düzeylerinin ilişkisinin değerlendirilmesi

The assessment of relationship between uric acid and development of peripheral neuropathy in the patients with type 2 diabetes

Akif Acay¹, Serdar Oruç², Hayri Demirbaş², Gökhan Yaman¹, Ufuk Özügüz³

¹Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyonkarahisar

²Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar

³Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Afyonkarahisar

Özet

Amaç: Diyabetes mellitus hastalarında, nöropati gibi kronik komplikasyonların öngörülebilirliği, önlem ve tedavi açısından önemlidir. Bu çalışmada nöropatisi olan ve olmayan tip 2 diyabet hastalarının ürik asit düzeylerini ve ürik asit düzeylerinin periferik nöropati gelişimine olan katkısını incelemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya 90 diyabetik periferik nöropatili hasta, 92 kronik komplikasyonların gelişmediği tip 2 diyabetli hasta ve kontrol grubu olarak da 90 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hasta ve kontrol grubundan açlık kan şekeri, HbA1c, C-reaktif protein, ürik asit, total kolesterol, trigliserit, LDL-K, HDL-K ve serum kreatin düzeyleri bakıldı.

Bulgular: Diyabetes mellitus, diyabetik periferik nöropati ve kontrol gruplarının yaş ortalaması ve cinsiyet özellikleri benzerdi. Ayrıca, hasta gruplarının kullandıkları tedavi seçenekleri, hastalık süreleri, açlık kan şekeri ve HbA1c düzeyleri istatistiksel olarak benzerdi. Hasta gruplarının açlık kan şekeri, HbA1c, ürik asit ve trigliserit düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek saptanırken, HDL-K düzeyleri anlamlı derecede düşük saptandı. Hasta grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında, nöropati gelişmiş grupta her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, C-reaktif protein, kreatin ve ürik asit düzeyleri, diyabetli gruba kıyasla daha yüksek saptandı.

Abstract

Introduction: In terms of prevention and therapy, in patients with diabetes mellitus it is important to foresee chronic complications as neuropathy. In this study we aimed to evaluate the contribution of uric acid to development of neuropathy and uric acid of the patients with type 2 diabetic with and without neuropathy.

Material and methods: 90 patients with diabetic peripheral neuropathy, 92 patients with diabetes mellitus but without chronic complications and 90 healthy volunteers were included in the study. Serum HbA1c, C-reactive protein, uric acid, total cholesterol, LDL, HDL cholesterol, creatinin and fasting blood glucose levels were analyzed.

Result: The mean age and gender of groups of patient and control were similar. Besides, in the patient groups, therapy options, duration of the illness, fasting blood glucose, and HbA1c were statistically similar, too. Fasting blood glucose, HbA1c, uric acid and triglyceride levels of the patient groups were significantly higher, whereas HDL levels were significantly lower than control group. When the patient groups were compared with each other, although it was not statistically significant, C-reactive protein, creatinin and uric acid levels were higher in the patients with neuropathy in comparison with the diabetic group.

Yazışma Adresi | Correspondence: Dr. Akif ACAY

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ali Çetinkaya Kampüsü

A blok 2. kat 03100 Afyonkarahisar

e-posta: drakifacay@gmail.com

Başvuru tarihi | Submitted on: 14.10.2014

Kabul tarihi | Accepted on: 25.11.2014

Tartışma: Sonuçlarımız diğer çalışmalar ile kısmi benzerlik göstermekteydi. Bunun sebebi bölgesel olarak beslenme farklılıklarından ve genetik olarak serum ürik asit düzeylerindeki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Bundan sonra bu konuda dizayn edilecek çalışmaların, ürik asit düzeyinin nöropati gelişimindeki rolünü ortaya koyacak çalışmalar olması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Ürik asit, diyabetes mellitus, diyabetik periferik nöropati

Discussion: Our results were partly similar with the other studies. This may be due to the diversity of the regional nourishment and genetically different serum levels of the uric acid. We believe that further studies are needed to exhibit the role of uric acid levels in the development of neuropathy

Key words: Uric acid, diabetes mellitus, diabetic peripheral neuropathy

Giriş

Diyabetes mellitus (DM), insülin sekresyonu veya etkisindeki bozulmayla karakterize hiperglisemi ile seyreden, metabolik hastalıkların heterojen bir grubudur. Tip 1 DM β -hücre destrüksiyonu ile seyrederken, tip 2 DM insülin direnci ve eksikliği ile karakterizedir¹. DM'deki kronik hiperglisemi, çeşitli metabolik ve hormonal değişikliklere yol açarak, ilerleyen süreçte mortalite ve morbiditeyi artıran mikro ve makrovasküler komplikasyonlara yol açmaktadır².

Diyabetik periferik nöropati (DPN), tip 2 diyabet seyrinde ortaya çıkan en yaygın komplikasyonlardan biridir³. Diyabetik nöropati gelişim sürecinde tetiği çeken mekanizma halen tartışmalı olsa da, bu sürece katkı sağlayan faktörlerin çoklu olduğu düşünülmektedir⁴. Bu sürece katkı sağladığı bilinen en önemli faktörler serbest radikal ve oksidatif stres yoluyla, kronik olarak devam eden kan şekeri yüksekliği, lipid bozuklukları, hipertansiyon, genetik yatkınlık, sigara ve alkoldür⁵. Nöropati gelişimi süreci, nöronların yetersiz beslenmesine yol açan azalmış kan akımı ve bunun sonucunda ortaya çıkan kalıcı sinir hasarı şeklindedir. Sonuç olarak, azalmış nöron fonksiyonları olarak karşımıza çıkmaktadır. DPN'nin klinik bulguları arasında uyuşma, yanma, karıncalanma hissi, ve inatçı ağrı sayılabilir⁶.

Ürik asit düzeylerinin DPN gelişim sürecinde bağımsız risk faktörü olabileceğine dair literatürde bazı çalışmalar mevcuttur^{7,8} ve aynı şekilde, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve inme gibi bazı makrovasküler komplikasyonlarla da ilişkisi gösterilmiştir⁹⁻¹¹. Nefropati ve retinopati ile de ürik asit düzeyinin ilişkisi kanıtlanmıştır^{12,13}. DM'nin nöropati dışındaki diğer makrovasküler komplikasyonları ile ürik asit arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar literatürde yeterince olmasına rağmen nöropati ile ürik asit ilişkisini inceleyen çalışmalar yetersizdir. Biz bu çalışmada, DPN'si olan ve olmayan tip 2 DM'li hastalar ile kontrol gruplarında, serum ürik asit düzeylerini ve diğer metabolik parametreleri inceleyerek, bu parametreler ile nöropati gelişimi arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve yöntem

Hasta ve kontrol grubu

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde gerçekleştirilen bu çalışmaya, DPN'si olan 90 hasta, herhangi bir makro yada mikrokompikasyon gelişmemiş 92 tip 2 DM'li hasta ve kontrol grubu olarak da 90 sağlıklı birey dahil edildi. DPN'li hastalar, nöropati semptom skoruna (NSS)¹⁴ göre nöropatisi tespit edilmiş hastalardan seçildi. Komplikasyonsuz diyabetik hastalar seçilirken, tüm hastaların detaylı anamnezleri, mikroalbüminüri varlığı, böbrek fonksiyon testleri, göz dibi incelemesi ve elektrokardiyogramları alındı. Tüm diyabetik bireylerin yaş, cinsiyet, HbA1c ve hastalık yaşları benzerdi. Alkol kullananlar, sigara içenler, 70 yaş üstü ve 25 yaş altı olanlar ile ürik asit düzeyine etkili herhangi bir ilaç kullanan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Laboratuvar inceleme

Tüm hasta ve kontrol grubundan açlık kan şekeri (AKŞ), HbA1c, C-reaktif protein (CRP), ürik asit (ÜA), total kolesterol (TK), trigliserit (TG), düşük yoğunluklu lipoprotein- kolesterol (LDL-K), yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (HDL-K) ve serum kreatin düzeyleri bakıldı.

İstatistiksel inceleme

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 18 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılım değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak verildi. Değişkenlerin arasındaki ilişki Student t-testi ve Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık için P< 0.05 kabul edildi.

Bulgular

DM, DPN ve kontrol gruplarının yaş ortalaması sırasıyla 57.45±8.2, 59.12±7.8 ve 56.64±8.9 idi. Her üç grup

Tablo 1: Grupların demografik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	DM (n=92)	DPN (n=90)	Kontrol (n=90)	p
Yaş (yıl)	57.45±8.2	59.12±7.8	56.64±8.9	0.32
Cinsiyet(K/E)	50/42	46/44	47/43	0.65
OAD	32 (%35)	29 (%32)	-	0.41
Tedavi (%) İnsülin	22 (%24)	26 (%29)	-	0.34
OAD+İnsülin	38 (%41)	35 (%39)	-	0.55
Hastalık süresi (yıl)	8.1±3.4	8.9±3.9	-	0.1
AKŞ (mg/dl)	124.41±27.1	127.21±24.9	96.4±22.1	<0.01
HbA1c (%)	7.3±1.7	7.4±1.9	5.7±1.1	<0.01
CRP (mg/dl)	0.83±0.45	0.94±0.58	0.65±0.52	0.1
Ürik Asit (mg/dl)	4.83±1.15	4.94±0.98	4.25±0.94	0.03
TK (mg/dl)	163.22±39.7	165.42±41.9	155.21±24.35	0.56
TG (mg/dl)	118.48±37.23	123.28±39.12	82.12±21.23	<0.01
HDL-K (mg/dl)	42.12±11.2	39.19±11.2	46.26±8.12	0.01
LDL-K (mg/dl)	106.15±21.3	102.15±25.3	96.23±17.41	0.45
Kreatin (mg/dl)	0.9±0.3	1.1±0.3	0.8±0.2	0.36

Student t-testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. **DPN:** Diyabetik Periferik Nöropati, **OAD:** Oral Anti Diyabetik, **AKŞ:** Açlık kan şekeri, **CRP:** C-reaktif protein, **TK:** Total kolesterol, **TG:** Trigliserid, **HDL-K:** Yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol, **LDL-K:** Düşük yoğunluklu lipoprotein- kolesterol.

arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($P=0.32$). Her üç grubun cinsiyet özellikleri benzerdi ($P=0.65$). DM ve DPN gruplarının hastalık sürelerinin ortalaması sırasıyla 8.1 ± 3.4 ve 8.9 ± 3.9 olup her iki grup arasında istatistiksel olarak benzerlik vardı ($P=0.06$). Aynı şekilde her iki gruptaki hastaların almış oldukları tedavi seçenekleri de benzerdi. Grupların laboratuvar özellikleri karşılaştırıldığında ise, DM ve

DPN gruplarının AKŞ, HbA1c, ürik asit ve TG düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek saptanırken, HDL-K düzeyleri anlamlı olarak düşük tespit edildi ve P değerleri sırasıyla <0.01 , <0.01 , 0.03 , <0.01 ve 0.01 olarak saptandı. CRP, TK, LDL-K ve kreatin düzeylerinin ortalaması ise her üç grupta benzerdi. Grupların demografik ve laboratuvar özellikleri *tablo 1*'de gösterilmiştir.

Tablo 2: DPN'si olan ve olmayan tip 2 DM'li grupların laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	DM (n=92)	DPN (n=90)	p
AKŞ (mg/dl)	124.41±27.1	127.21±24.9	0.45
HbA1c (%)	7.3±1.7	7.4±1.9	0.64
CRP (mg/dl)	0.83±0.45	0.94±0.58	0.2
Ürik Asit (mg/dl)	4.83±1.15	4.94±0.98	0.1
TK (mg/dl)	163.22±39.7	165.42±41.9	0.65
TG (mg/dl)	118.48±37.23	123.28±39.12	0.5
HDL-K (mg/dl)	42.12±11.2	39.19±11.2	0.03
LDL-K (mg/dl)	106.15±21.3	102.15±25.3	0.55
Kreatin (mg/dl)	0.9±0.3	1.1±0.3	0.2

Student t-testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. **DPN:** Diyabetik Periferik Nöropati, **AKŞ:** Açlık kan şekeri, **CRP:** C-reaktif protein, **TK:** Total kolesterol, **TG:** Trigliserid, **HDL-K:** Yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol, **LDL-K:** Düşük yoğunluklu lipoprotein- kolesterol

Tablo 3: DPN ve kontrol grubunun laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması.

	DPN (n=90)	Kontrol (n=90)	p
AKŞ (mg/dl)	127.21±24.9	96.4±22.1	<0.01
HbA1c (%)	7.4±1.9	5.7±1.1	<0.01
CRP (mg/dl)	0.94±0.58	0.65±0.52	0.07
Ürik Asit (mg/dl)	4.94±0.98	4.25±0.94	0.03
TK (mg/dl)	165.42±41.9	155.21±24.35	0.64
TG (mg/dl)	123.28±39.12	82.12±21.23	<0.01
HDL-K (mg/dl)	39.19±11.2	46.26±8.12	<0.01
LDL-K (mg/dl)	102.15±25.3	96.23±17.41	0.36
Kreatin (mg/dl)	1.1±0.3	0.8±0.2	0.25

Student t-testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. **DPN:** Diyabetik Periferik Nöropati, **AKŞ:** Açlık kan şekeri, **CRP:** C-reaktif protein, **TK:** Total kolesterol, **TG:** Trigliserid, **HDL-K:** Yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol, **LDL-K:** Düşük yoğunluklu lipoprotein- kolesterol

Diyabetik hastalar nöropati gelişmiş olan ve olmayanlar olarak karşılaştırıldığında ise, nöropati gelişmiş hastalarda HDL-K düzeyleri nöropati gelişmemiş hastalara kıyasla anlamlı derecede düşük saptandı. Ayrıca her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, CRP, kreatin ve ürik asit düzeyleri nöropatili hastalarda nöropatisiz hastalara kıyasla daha yüksek saptandı. DPN'si olan ve olmayan tip 2 DM'li grupların laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması **tablo 2**'de verilmiştir. DPN'li grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, DPN'li grupta AKŞ, HbA1c, TG ve ürik asit düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derece yüksek saptanırken, HDL-K düzeyleri düşük saptandı. DPN'li grup ile kontrol grubunun karşılaştırılması **tablo 3**'te verilmiştir.

Tartışma

Çalışmanın sonucuna göre, DM'li ve DPN'li grupların ürik asit düzeyleri kontrol grubuna kıyasla yüksek saptanmasına rağmen, DM ve DPN'li grupların kendi aralarındaki kıyaslamada ürik asit düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Diyabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyon gelişiminde ürik asitin rolünü inceleyen bir çok çalışma mevcuttur. Bir çalışmada 277 tip 1 DM hastasında, yüksek ürik asit düzeylerinin diyabetik nefropati gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olabileceği ortaya konmuştur. Yine benzer olarak tasarlanmış bir başka çalışmada, yüksek ürik asit düzeylerinin, tip1 DM'li hastalarda mikroalbuminüri gelişiminde güçlü bir belirleyici olduğu gösterilmiştir^{12,15}. Ling ve ark. yaptıkları

çalışmada ise, CRP ve ürik asit düzeylerinin nefropati gelişimi ile ilişkili olduğu ve yüksek CRP düzeyleri ile nefropati gelişimi arasında korelasyon olduğu saptanmıştır¹⁶. Yüksek CRP düzeylerinin diyabette komplikasyon gelişimi üzerine etkisi ayrıca birkaç çalışmada ortaya konmuştur¹⁷.

DPN gelişimi ve ürik asit düzeylerinin ilişkisini inceleyen çalışmalar kısıtlı sayıdadır. Kiani ve ark. tip 2 DM'li hastalarda yaptıkları bir çalışmada, nöropati gelişmiş grubun ürik asit düzeylerini, nöropati gelişmemiş gruba kıyasla yüksek saptamışlardır¹⁸. Benzer yöntemle yapılmış bir başka çalışmada Chuengsamarn ve ark. elde ettikleri sonuçlar da bir önceki sonuçla paralellik göstermektedir¹⁹. Papanas ve ark. yaptıkları 64 tip 2 DM'li hastanın katıldığı çalışmada da benzer sonuçlar ortaya konmuştur⁷. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar ile bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar büyük oranda benzerdir. Ancak bizim çalışmamızda, diğer çalışmalardan farklı olarak, ürik asit düzeyleri, DPN'li grupta DM'li gruba kıyasla her ne kadar yüksek saptamış olsa da, bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu farklılığa, bizim çalışmamızda ve diğer çalışmalarda, dışlama kriterlerinin iyi seçilememiş olması ve bölgesel beslenme farklılıkları sebep olmuş olabilir.

Çalışmadan elde ettiğimiz bir başka sonuca göre, nöropati gelişmiş DM'li grupta HDL-K düzeyleri, nöropati gelişmemiş gruba kıyasla anlamlı derecede düşük saptandı. Ancak, diğer lipid parametreleri açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi. DM'li hastalarda nöropati ve diğer mikrovasküler komplikasyonların gelişimi üzerine dislipideminin rolünü inceleyen çalışma litera-

tüde yeterince vardır. Ayrıca, lipid düşürücü tedavinin de bu komplikasyonların gelişimini azalttığı farklı çalışmalar ile ortaya konmuştur. Bildiğimiz kadarıyla, artmış TG ve LDL-K düzeyleri ile azalmış HDL-K düzeyleri, diyabetik hastalarda periferik nöropati gelişimi için risk oluşturmaktadır²⁰. Wiggin ve ark. yaptıkları bir çalışmada artmış TG düzeylerinin diyabetik nöropati gelişimi ile korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur²¹. Bu sonuçlar, özellikle HDL-K açısından bizim sonuçlarımızla benzerlik göstermekteydi. Ancak, diğer lipid parametrelerinde bu benzerlik mevcut değildi. Bunun sebebi, hastalarımızı seçerken antihiperlipidemik kullananları dışlamadığımızdan kaynaklanıyor olabilir.

Kısıtlamalar

Yüksek ürik asit düzeyine sahip olup nörolojik komplikasyonları henüz gelişmemiş olan DM hastalarının, ileriki yıllarda nörolojik komplikasyonlarının gelişip gelişmeyeceğinin prospektif olarak izlenmesi ve çalışmanın kesitsel olarak dizayn edilmesi ana kısıtlamaları oluşturmaktadır. Bunun yanında, ürik asit düzeylerini etkileyebilecek bölgesel beslenme farklılıkları, genetik farklılıklar, antihiperlipidemik kullananlar ve vücut kitle indeksinin incelenmemesi ise diğer sınırlamalardır.

Sonuç olarak, yaptığımız çalışmada ürik asit düzeyleri her iki DM grubunda kontrol grubuna kıyasla yüksek saptandı ancak, nöropatili ve nöropatisiz DM'li gruplar arasında istatistiksel önemi olmayan kısmi bir farklılık gözlemlendi. Ayrıca, HDL-K düzeylerinin nöropati gelişen grupta düşük saptandığını not ettik. DM hastalarında ürik asitin, nöropati ve diğer kronik komplikasyonların gelişimindeki rolü tam olarak bilinmemektedir ve bu açıdan bakıldığında, gelecekte bu rolü gösterecek çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* (2013) 36(Suppl 1):S67–74. doi:10.2337/dc13-S067.
2. Krolewski AS, Warram JH, Freire MB. Epidemiology of late complications of diabetes: a basis for the development and evaluation of preventive programs. 14th ed In: Kahn CR, Weir G, King G, Jacobson A, Smith R, Moses A, editors. *Joslin's Diabetes Mellitus*. Boston, MA: Lippincott Williams & Wilkins; (2005). p. 795–13.
3. Boulton AJ, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* 1998;15:508–514.
4. Greene DA, Sima AA, Stevens MJ, Feldman EL, Lattimer SA. Complications: Neuropathy, pathogenetic consideration. *Diabetes Care* 1992;15:1902–1925.
5. Feldman EL, Stevens MJ, Greene DA. Pathogenesis of diabetic neuropathy. *Clin Neuro sci* 1997;4:365–70.
6. Vinik AI, Mehrabyan A. Diabetic neuropathies. *Medical Clinics of North America* 2004;88(4):947–952.
7. Papanas N, Katsiki N, Papatheodorou K, et al. Peripheral neuropathy is associated with increased serum levels of uric acid in type 2 diabetes mellitus. *Angiology*. 2011;62:291–296.
8. Kiani J, Moghimbeigi A, Azizkhani H, Kosarifar S. The prevalence and associated risk factors of peripheral diabetic neuropathy in Hamedan, Iran. *Arch Iran Med* 2013;16:17–226.
9. Moriarty JT, Folsom AR, Iribarren C, Nieto FJ, Rosamond WD. Serum uric acid and risk of coronary heart disease: atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Ann Epidemiol* 2000;10:136–143.
10. Daskalopoulou SS, Athyros VG, Elisaf M, Mikhailidis DP. Uric acid levels and vascular disease. *Curr Med Res Opin* 2004;20:951–955.
11. Lehto S, Niskanen L, Rönnemaa T, Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with noninsulin dependent diabetes mellitus. *Stroke* 1998;29:635–644.
12. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Johnson RJ, Parving HH. Serum uric acid as a predictor for development of diabetic nephropathy in type 1 diabetes - an inception cohort study. *Diabetes* 2009;58:1668–671.
13. Mohora M, Virgolici B, Coman A, et al. Diabetic foot patients with and without retinopathy and plasma oxidative stress. *Rom J Intern Med* 2007;45:51–58.
14. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010;33:2285–2293.
15. Jalal DI, Rivard CJ, Johnson RJ, et al. Serum uric acid levels predict the development of albuminuria over 6 years in patients with type 1 diabetes: findings from the Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes study. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1865–1869.
16. Ling Y1, Li XM, Gao X. Cross-sectional association of serum C-reactive protein and uric acid with albuminuria in Chinese type 2 diabetic patients. *Chin Med J*. 2013;126(21):4023–4032.
17. Hayashino Y, Mashitani T, Tsujii S, Ishii H; for the diabetes distress and care registry at tenri study group. serum high-sensitivity c-reactive protein levels are associated with high risk of development, not progression, of diabetic nephropathy among Japanese type 2 diabetic patients: a prospective cohort study (diabetes distress and care registry at tenri [ddcrt7]). *Diabetes Care* 2014 Aug 28. pii: DC_141357. [Epub ahead of print]
18. Kiani J, Habibi Z, Tajziehchi A, Moghimbeigi A, Dehghan A, Azizkhani H. Association between serum uric acid level and diabetic peripheral neuropathy (A case control study). *Caspian J Intern Med* 2014;5(1):17–20.
19. Chuengsamarn S, Rattamongkolgul S, Jirawatnotai S. Association between serum uric acid level and microalbuminuria to chronic vascular complications in Thai patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2014;28(2):124–133.
20. Clemens A, Siegel E, Gallwitz B. Global risk management in type 2 diabetes: blood glucose, blood pressure, and lipids update on the background of the current guidelines. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004;112(9):493–510.
21. Wiggin TD, Sullivan KA, Pop-Busui R, Amato A, Sima AA, Feldman EL. Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy. *Diabetes* 2009;58(7):1634–1640.