

Diyabetik olmayan olgularda mikroalbuminüri ve açlık insülin düzeyi ile koroner arter hastalığı varlığı ve şiddetinin ilişkisi

Association of microalbuminuria and fasting insulin levels with presence and severity of coronary artery disease in non-diabetic cases

Erkan Ekicibaşı, Aysel Aydın Kaderli, Ali Rıza Kazazoğlu, Bülent Özdemir

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Bursa, Türkiye

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda diyabetik olmayan hastalarda mikroalbuminüri (MA), açlık insülin düzeyi (AİD) ve klasik risk faktörleri ile koroner arter hastalığı (KAH) varlığı ve şiddeti arasındaki ilişkiyi saptamayı amaçladık.

Yöntemler: Çalışmaya koroner anjiyografi endikasyonu olan, diyabetik olmayan 100 olgu alındı. KAH saptanan 55 olgu grup 1, saptanmayan 45 olgu ise grup 2'ye dahil edildi. Çalışma kros-seksiyonel ve vaka kontrollü idi. Tüm olgularda 24 saatlik idrarda MA, serum total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol, lipoprotein a, trigliserid, açlık kan şekeri, AİD tayınları ve rutin idrar tetkiki bakıldı. Koroner arter hastalığının şiddeti Gensini skorlamasına göre belirlendi. İstatistiksel değerlendirme eşleştirilmemiş t-testi, Mann-Whitney U testi, Ki-kare testi, ROC ve çoklu lojistik regresyon analizleri kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Grup 1'deki olgularda, grup 2'deki olgularla karşılaştırıldığında MA ($p<0.001$), AİD ($p<0.001$), yaş ortalaması ($p=0.01$), erkek cinsiyet ($p<0.001$), nabız basıncı ($p=0.014$), LDL kolesterol ($p=0.004$), lipoprotein a ($p<0.001$) düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, HDL kolesterol ($p=0.015$) düzeyleri ise düşük bulundu. Koroner arter hastalığı bulunma olasılığını, kestirim değeri ROC analizi ile tanımlanan MA'nın (18 µgr/dk, özgüllük: %91, duyarlılık: %45, ROC eğrisi altındaki alan: 0.790, %95 GA 2.43-15.96, $p<0.001$) 6.2 kat, çoklu lojistik regresyon analizi ile AİD'nin 10 µIU/ml'den fazla olmasının 11 kat artırdığı saptandı. Olgular Gensini skoruna göre değerlendirildiğinde KAH şiddeti ile MA arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($p<0.001$, $r=0.52$).

Sonuç: Diyabetik olmayan olgularda da MA ve artmış AİD'nin KAH varlığı ve şiddetinin göstergesi olduğu ve risk faktörü olarak kabul edilebileceği görüşüne varıldı. (*Anadolu Kardiyol Derg 2008; 8: 16-21*)

Anahtar kelimeler: Koroner arter hastalığı, mikroalbuminüri, insülin direnci, testlerin prediktif değeri, ROC analizi

ABSTRACT

Objective: In this study we aimed to determine the relation of presence and severity of coronary artery disease with microalbuminuria, fasting insulin levels and the classical risk factors in non-diabetic patients.

Methods: We enrolled 100 non-diabetic patients that had an indication for coronary angiography. Group 1 consisted of 55 patients with coronary artery disease, and 45 patients without coronary artery disease were included in Group 2. The study was cross-sectional and case-controlled. In all patients 24-hour microalbuminuria, serum total, high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL) cholesterol and lipoprotein a, triglyceride, fasting blood sugar levels were obtained. Fasting insulin levels were determined and routine urinary tests were performed. Gensini scoring was done for determination of the severity of coronary artery disease. Statistical analysis was performed using unpaired t test, Mann-Whitney U test, Chi-square test, ROC analysis and multiple logistic regression analysis.

Results: Microalbuminuria levels ($p<0.001$), fasting insulin levels ($p<0.001$), mean age ($p=0.01$), pulse pressure ($p=0.014$), LDL cholesterol levels ($p=0.004$), lipoprotein a levels ($p<0.001$) were significantly higher and HDL cholesterol levels were significantly lower ($p=0.015$) in Group 1 compared to the Group 2. Male gender was more frequent in Group 1 ($p<0.001$). With cut-off values defined by ROC analysis microalbuminuria (18 µgr/min, sensitivity: 91%, specificity: 45%, area under the curve: 0.790, 95% CI 2.43-15.96, $p<0.001$) increased probability of coronary artery disease by 6.2-fold and fasting insulin level higher than 10 µIU/ml by 11 folds at multivariate logistic regression analysis. When the cases were evaluated according to the Gensini scoring there was a significant association of coronary artery disease and microalbuminuria ($r=0.52$, $p<0.001$).

Conclusion: We concluded that in non-diabetic cases microalbuminuria and increased fasting insulin levels were predictors of presence and the severity of coronary artery disease and can be suggested as risk factors. (*Anadolu Kardiyol Derg 2008; 8: 16-21*)

Key words: Coronary artery disease, microalbuminuria, insulin resistance, predictive value of tests, ROC analysis

Giriş

Kardiyovasküler hastalıklar, son yıllarda gelişen tedavi yöntemlerine rağmen, tüm gelişmiş ülkelerde en önemli ölüm nedeni olarak varlığını sürdürmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm ölümlerin %41.6'sı kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanmaktadır (1). Ülkemizde, 1999 yılında 170.000 kişi kardiyovasküler hastalıklar nedeni ile hayatını kaybetmiştir (2). Günümüzde koroner arter hastalığının (KAH) birincil tedavisinde göz önünde bulundurulması gereken çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Ancak miyokard infarktüsü geçirmiş hastaların üçte birinde, klasik risk faktörleri yoktur; yarısında da lipid düzeyleri normaldir (3). Bu nedenle, yeni risk faktörleri araştırılmaktadır. Günümüzde üzerinde durulan yeni risk faktörleri arasında endotel disfonksiyonu ve koagülasyona eğilimi artıran nedenler ile inflamasyon göstergeleri sayılabilir.

İdrarda konvansiyonel testler ile saptanamayan, çok küçük miktarda albümin atılması (20-200 µg/dak ya da 30-300 mg/24saat), mikroalbüminüri (MA) olarak tanımlanmaktadır (4). Seksenli yıllarda diyabetes mellitus (DM) ile MA ilişkisi saptandıktan sonra bu alandaki çalışmalar hız kazanmıştır. Yapılan çalışmalar, MA'nin sadece DM'un komplikasyonlarının bir göstergesi olmaktan ziyade, kardiyovasküler hastalıklar için de bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (5, 6). Günümüzde DM'u ve hipertansiyonu olan olgularda MA ile kardiyovasküler olaylar arasında güçlü bir ilişki bulunduğu bilinmektedir (5-7). Ayrıca MA'nin haberci gücü serum total kolesterolü ve diğer klasik kardiyovasküler risk faktörlerini aşmaktadır. Keza JNC 7 (Joint National Committee) raporunda, MA varlığı majör kardiyovasküler risk faktörlerinin içine alınmıştır (8).

İnsülin direnci, insüline subnormal bir biyolojik cevap olarak tanımlanabilir. Artan insülin düzeylerine rağmen, insülin duyarlılığında ve insüline maksimum cevapta azalma veya her ikisinin birlikte görülmesi ile karakterizedir (9). İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, endotel disfonksiyonunu artırarak koroner arter hastalığına katkıda bulunmaktadır (10). Artan plazma açlık ya da tokluk insülin düzeyleri kardiyovasküler hastalık riskinde yükselme ile birlikte (11).

Klasik risk faktörleri KAH'ın patofizyolojisini açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle KAH'da rol alan ilave risk faktörlerinin araştırılmasında, KAH'ın patolojik temelleri tekrar incelenmelidir. Yeni araştırmalar sonucunda ateroskleroz patogenezinin daha iyi anlaşılması ile yeni KAH risk faktörleri belirlenmektedir. Bu yeni risk faktörleri KAH'dan korunma ve izlemde önemli rol oynayabilir. Günümüzde DM komplikasyonu taramasında rutin olarak kullanılan MA'nın, DM'lu hastalarda artmış renal ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkisi birçok çalışmada vurgulanmıştır (12-14). Ancak, DM'u olmayan hastalarda bu ilişki konusunda yeterince çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, çalışmamızda yeni risk faktörleri olarak araştırılan ve endotel disfonksiyonuna neden olduğu düşünülen mikroalbüminüri ve insülin direncinin KAH varlığı ve şiddetiyle ilişkisini araştırdık.

Yöntemler

Hasta popülasyonunu 2002-2003 yılları arasında kardiyoloji polikliniğine başvuran ve yapılan tetkikleri sonucunda koroner anjiyografi (KAG) endikasyonu alan, diyabetik olmayan 552 hasta oluşturdu.

Koroner anjiyografi yapılması planlanan ancak 75 yaş üzerindeki, DM'u, konjestif kalp yetersizliği, üriner enfeksiyon ve hematurisi olan; penisilamin, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, diüretik kullanan 452 hasta çalışma dışı bırakıldı. Kalan 100 hasta çalışmaya dâhil edildi. Koroner anjiyografide lümeni daraltan plak veya plaklar (>%25) saptanan 55 hasta KAH (+) kabul edilerek grup 1'e, darlık saptanmayan 45 hasta (<%25) ise grup 2'ye dâhil edildi.

Çalışma vaka kontrollü ve kros-seksiyonel olarak tasarlandı. Örneklem sayısı daha önce yapılan çalışmaya göre (10) anlamlık derecesi %5 ve çalışma kuvveti %80 olarak hesaplandı.

Yerel etik kurul komisyonu tarafından onaylanan protokole göre, hastaların onayı alındı.

Hastalardan ayrıntılı anamnez alındı ve fizik muayene yapıldı. Eşlik eden hastalıkları ve varsa kullandığı ilaçlar kaydedildi. Hastalar kardiyovasküler risk faktörleri açısından değerlendirildi.

Tüm hastalarda 24 saatlik idrarda MA düzeyi ölçüldü. Biyokimyasal tetkikler 12 saatlik açlık sonrası yapıldı; serum total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol, lipoprotein a (Lp a), trigiliserid (TG), üre, kreatinin, açlık kan şekeri, açlık serum insülin düzeyi (AİD) tayinleri ve rutin idrar tetkiki bakıldı.

Kan basıncı iki ayrı ölçümde $\geq 140/90$ mmHg'dan yüksek olan ve antihipertansif ilaç kullanan hastalar hipertansif olarak kabul edildi. Olgulardan, 24 saatlik idrarda "immunoassay" yöntemi ile ve "DPC IMMULITE analyser" (Euro/DPC Ltd, Lanberis, UK) cihazı ile MA düzeyi ölçüldü. Mikroalbüminüri düzeyinin 20 µg/dk üzerinde olması pozitif sonuç olarak kabul edildi.

Tablo 1. Gensini skorlama indeksinin hesaplanması*

	Skor	Çarpım Faktörü
Lümen Darlığı	<%25	1
	%26-50	2
	%51-75	4
	%76-90	8
	%91-99	16
	%100	32
Sol ana koroner arter		5
Sol ön inen arter proksimal		2.5
orta		1.5
distal		1
Birinci diyagonal		1
İkinci diyagonal		0.5
Sirkümfleks arter proksimal		2.5 (3.5)**
orta		1 (2)**
distal		1 (2)**
Obtus marjinal		1
Posteroleteral		0.5
Sağ koroner arter proksimal		1
orta		1
distal		1
Arka inen arter		1

*Gensini skorlama indeksi 14. numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

** Sirkümfleks koroner arter dominant ise parantez içindeki çarpan katsayıları kullanıldı

Koroner anjiyografi, 1992 model Philips Optimus 2000 DCI cihazı kullanılarak Judkins tekniği ile femoral arterden girilerek yapıldı. Koroner anjiyografinin yorumlanması hastalar hakkında klinik bilgisi olmayan iki kardiyolog tarafından yapıldı. Koroner arter hastalığının şiddeti modifiye Gensini skorlaması ile değerlendirildi (15). Bu skorlamada koroner arterdeki darlığın şiddeti, darlığın bulunduğu damar ve yerleşimi göz önüne alındı. Buna göre koroner arterler 15 segmente ayrılarak her arter segmentine 0.5 ile 5.0 arasında değişen oranlarda katsayı verildi. Darlık yüzdesi ise 1-32 puanları arasında değerlendirildi. Elde edilen bu iki değer çarpımı, her bir darlık için skor olarak alındı (Tablo 1). Her lezyon için elde edilen puanların toplanması ile total Gensini skoru elde edildi.

İstatistiksel değerlendirme: İstatistiksel değerlendirme verileri SPSS for Windows 10.0 (Chicago, IL, USA) programına girilerek yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda eşleştirilmemiş t-testi ve Mann-Whitney U testi yapıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi ve Fisher'in kesin Ki-kare testi yapıldı. Koroner anjiyogramda lezyon varlığını belirlemede, noninvazif değişkenlerin değerini araştırmak ve değişkenlere ait bir eşik değer (cut-off) buabilmek amacıyla ROC (Receiver Operating Curve) analizi yapıldı. ROC analizi sonrasında belirlenen eşik değerlerine göre lojistik regresyon analizi yapılarak göreceli risk değeri hesaplandı. Yaş, mikroalbuminüri, açlık insülin düzeyi, HDL kolesterol, nabız basıncı, lipoprotein a değişkenleri için lojistik regresyon analizi yapıldı. Değişkenler arasındaki korelasyon Pearson korelasyon analiziyle değerlendirildi. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0.05$ ($p<0.05$) olarak kabul edildi.

Bulgular

Olguların demografik özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Hastaların yaş ortalaması, Grup 1'de 57.45±8.13 yıl, Grup 2'de 49.87±7.83 yıl bulundu; erkekler Grup 1 deki hastaların %89'unu, Grup 2'deki hastaların %35'ini oluşturdu. Yaş ve cinsiyet açısından iki grup istatistiksel olarak anlamlı düzeyde birbirinden farklı idi ($p<0.001$). Gensini skoru Grup 1'de 27.86±19.46 iken, Grup 2'de 0.83±0.71 olarak hesaplandı. Mikroalbuminüri, Grup 1'de 19 hastada (%35) pozitif, Grup 2'de ise 4 hastada (%9) pozitif bulundu ($p<0.001$).

Mikroalbuminüri ile yaş, cinsiyet, sigara içimi, kan basıncı bileşenleri, lipid parametreleri ve insülin düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırmak için korelasyon analizi yapıldı. Mikroalbuminüri düzeyi ile yaş ($r=0.19$, $p=0.01$), erkek cinsiyet ($r=0.32$, $p<0.001$), nabız basıncı ($r=0.11$, $p=0.014$), Gensini skoru ($r=0.79$, $p<0.001$), LDL kolesterol ($r=0.17$, $p=0.004$) ve açlık insülin düzeyi ($r=0.46$, $p<0.001$) arasında anlamlı ve aynı yönde korelasyon olduğu görüldü (Tablo 2).

Mikroalbuminüri değeri ile HDL kolesterol arasında anlamlı ancak ters yönde korelasyon saptandı ($r=-0.19$, $p=0.015$). Araştırılan diğer parametrelerle mikroalbuminüri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Yapılan ROC analizi ve çoklu lojistik regresyon analizi sonucunda yaş, nabız basıncı, HDL kolesterol, Lp a, AİD ve MA'nin lezyonu belirlemede anlamlı bir eşik değere sahip olduğu belirlendi ($p<0.05$) (Tablo 3). Mikroalbuminüri değeri için yapılan ROC analizinde çalışma grubumuzun eşik değerinin 18 $\mu\text{g}/\text{dk}$ olduğunu gördük (ROC eğrisi altındaki alan: 0.790, $p=0.001$). Literatürdeki eşik değer olan 20 $\mu\text{g}/\text{dk}$ ile bu çalışma grubunda çıkan eşik değer olan 18 $\mu\text{g}/\text{dk}$ 'yi kıyasladık. Eşik değeri 18 $\mu\text{g}/\text{dk}$ alındığında öz-

Tablo 2. Grup 1 ve Grup 2'de demografik özellikler, klasik risk faktörleri, açlık insülin düzeyleri ve mikroalbuminüri miktarının karşılaştırılması

Değişkenler	Grup 1, KAH (+) (n=55)	Grup 2, KAH (-) (n=45)	p ^{*,**}
Yaş, yıl	57.64±8.83	49.27±7.49	0.01
Cinsiyet	49E/6K	16E/29K	<0.001
Sigara içimi, %	37	35	AD
KAH aile hikayesi, %	25	26	AD
SKB, mmHg**	141.76±25.08 145 (110-184)	133.54±24.43 135 (100-160)	AD
DKB, mmHg	79.56±9.96	80.38±8.52	AD
NB, mmHg**	61.59±21.79 65 (38-92)	51.23 ±19.94 50 (30-76)	0.014
Total Kol, mg/dl	204.62±37.22	199.63 ±33.71	AD
LDL Kol, mg/dl	138.74±39.13	123.06 ±31.47	0.004
HDL Kol, mg/dl	42.45±8.42	47.27±8.60	0.015
TG, mg/dl**	151.63±73.51 158 (78-253)	128.69±30.37 131 (81-192)	AD
Lp a, mg/dl**	26.25±23.83 24.4 (2.54-51.38)	12.85±6.82 12.9 (2.81-19.23)	<0.001
AKŞ, mg/dl	88.72±8.15	87.52±6.63	AD
AİD, $\mu\text{U}/\text{ml}$	15.24±7.13	9.31±3.09	<0.001
MA, , $\mu\text{g}/\text{dk}$	25.41±13.96	10.41±3.37	<0.001
Gensini skoru**	27.86±19.46 25 (6-53)	0.83±0.71 1 (0-2)	<0.001

Değerler oran, Ortalama±SS ve Medyan (Minimum-Maksimum) olarak verilmiştir

* - Eşleştirilmemiş t testi ve ** - Mann-Whitney U testi

AD- anlamlı değil, AİD- açlık insülin düzeyi, AKŞ-açlık kan şekeri, DKB- diyastolik kan basıncı, HDL Kol- yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, KAH- koroner arter hastalığı, Kol- kolesterol, LDL Kol- düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, Lp a- lipoprotein a, MA- mikroalbuminüri, NB- nabız basıncı, SKB- sistolik kan basıncı, TG- trigliserid

Tablo 3. Yapılan ROC ve çok değişkenli lojistik regresyon analizlerinde KAH görülme sıklığı ile ilişkili değişkenler, eşik değerleri ve risk artış oranları

Değişkenler	Duyarlılık, %	Özgüllük, %	Eşik değeri	EAA	OR %95GA	OR	p
Yaş, yıl	69	73	52	0.73	1.74-11.24	4.39	0.01
MA, mg/dl	45	91	18	0.79	2.43-15.96	6.2	<0.001
AİD $\mu\text{U}/\text{dl}$	15	98	10	0.82	3.98-31.8	11.08	<0.001
HDL kolesterol, mg/dl	56	69	42	0.65	1.16-7.13	2.86	0.015
Nabız basıncı, mmHg	69	58	45	0.63	1.24-7.65	3.06	0.01
Lipoprotein a, mg/dl	24	93	16	0.75	1.19-16.76	4.34	0.02

AİD - Açlık insülin düzeyi, EAA - ROC eğrisi altındaki alan, GA- güven aralığı, HDL kolesterol - yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, MA - mikroalbuminüri, OR - olasılık oranı

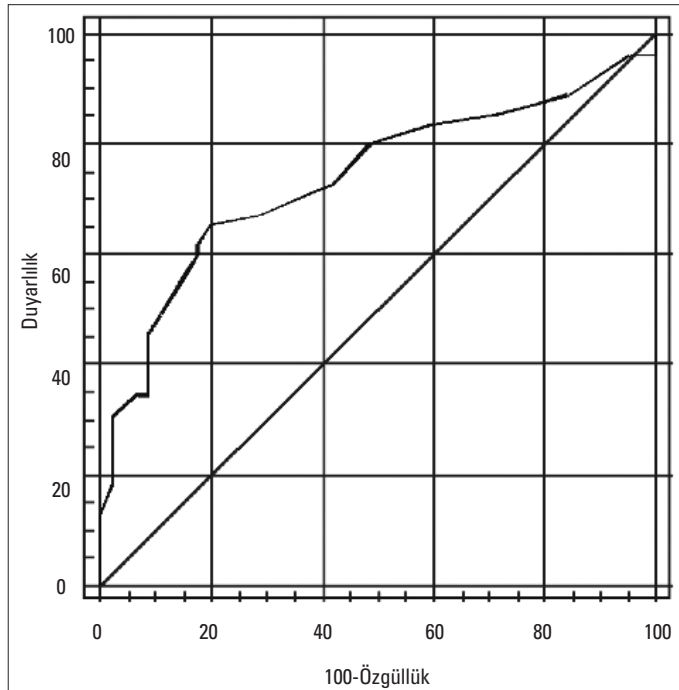
güllük %91, duyarlılık %45 iken; 20 µgr/dk için özgülük %93, duyarlılık %34 olarak bulundu. Yani KAH için 18 µgr/dk MA değeri, 20µgr/dk kadar belirleyici role sahiptir; 18 µgr/dk MA (Şekil 1) saptanması KAH görülme sıklığını 6.2 (%95 GA 2.4-15.9, p<0.001) kat artırmaktadır.

Normotansif olgularda, koroner arter hastalığı ciddiyeti için hesaplanan Gensini skoru ile bulunan mikroalbüminüri değeri arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla hipertansif olgular çıkarıldıktan sonra, korelasyon analizi tekrarlandı. Normotansif olgularda da mikroalbüminüri değeri ile Gensini skoru arasında aynı yönde ilişki olduğu gözlemlendi (r=0.46, p=0.01).

Tartışma

Çalışmamızda, diyabeti olmayan olgularda MA, AİD ve klasik KAH risk faktörleri ile koroner arter hastalığı varlığı ve ağırlığı arasındaki ilişkiyi araştırdık. Bulgulara bakıldığında, koroner arter hastalığı saptanan Grup 1'de kantitatif olarak ölçülen MA düzeyinin, Grup 2'ye göre (p<0.001) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi. Mikroalbüminürinin diyabetik olmayan hastalarda da koroner arter hastalığının öngörücüsü olduğu ve varlığının koroner arter hastalığı riskini 6 kat artırdığı görüldü. Hipertansif denekler çalışmadan çıkarıldıktan sonra koroner arter hastalığı bulunan ve bulunmayan olgularda MA düzeyi tekrar karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığın devam ettiği (p=0.03) ve MA'nın koroner arter hastalığı riskini 4 kat artırdığı görüldü.

Mikroalbüminüri yüksek riskli hastalarda kardiyovasküler ve/veya renal riskin bir göstergesi haline gelmiştir (4). Diyabet, hipertansiyon ve ileri yaş varlığında, MA ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi birçok çalışma ile gösterilmiştir (4, 16-17).



Şekil 1. Mikroalbüminüri için ROC eğrisi

(Duyarlılık: %45, özgülük: 91, ROC eğrisi altındaki alan: 0.790, %95 GA 2.43-15.96, p<0.001)

John ve ark.'nın (18) diyabetik olmayan hastalarda yaptığı, MA ile vasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi incelediği çalışma sonucunda, mikroalbüminüri ile hem koroner kalp hastalığı, hem de periferik vasküler hastalık arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Mikroalbüminürinin diyabetik olmayan hastalarda, vasküler hastalığın öngördürücüsü olduğu ve varlığının koroner arter hastalığını 6 kat, periferik vasküler hastalığı 8 kat artırdığı görülmüştür. Diğer yandan hipertansif denekler analizden çıkarıldığında yalnızca koroner arter hastalığı ile MA arasındaki anlamlı ilişki devam etmiştir (18). Bizim çalışmamızda da hipertansif hastalar çalışmadan çıkarıldıktan sonra yapılan değerlendirmede, MA'nın koroner arter hastalığı varlığını ve şiddetini tanımlayıcı özelliği devam etmiştir. Benzer klinik özelliklere sahip hastalardan oluşan çalışma grubu ile John ve ark.'nın yaptığı bu çalışma (18) ile bizim çalışmamızın sonuçları uyumlu gözükmemektedir.

Elli beş yaşın üzerindeki 9297 kardiyovasküler olay riski yüksek hastanın alındığı HOPE çalışmasında, diyabeti olan ve olmayan hastalarda MA varlığı ile miyokard infarktüsü, inme ve kardiyovasküler nedenli ölümler arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca MA düzeyleri ile kardiyovasküler olay riskinin korelasyon gösterdiğine işaret edilmiştir (19). Bizim çalışmamızda da mikroalbüminüri ile anjiyografik olarak saptanan koroner arter hastalığı arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü (p<0.001). Ayrıca MA düzeyi arttıkça, Gensini skoru ile belirlenen koroner arter hastalığı şiddetinin de arttığı saptandı (p<0.001).

Diyabeti ve hipertansiyonu olmayan 5241 hastanın alındığı başka bir çalışmada MA ile bilinen kardiyovasküler risk ve morbidite arasındaki ilişki araştırılmış; MA'nın kardiyovasküler risk ve morbiditenin bağımsız bir göstergesi olduğu saptanmıştır (20). Bizim çalışmamızda da hipertansif vakalar çıkarıldıktan sonra, tekrarlanan incelemede anlamlılık düzeyinde hafif bir azalma olsa da normotansif vakalarda da MA'nın koroner arter hastalığını göstermedeki değerinin korunduğu yönündedir (OR=4.4, %95 GA 1.1-17.7 p=0.03). Hillege ve ark.'nın (20) yaptığı bu çalışmada, hastalar MA düzeyine göre 4 gruba ayrılmış, MA'nın 10-20 µg/dak düzeyinde bile kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkisinin, istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular ışığında, MA'nın erken risk profilinin belirlenmesi ve kardiyovasküler hastalığın geciktirilmesi ya da önlenmesi açısından faydalı olduğu görülmektedir. Bizim çalışma grubumuzda KAH için mikroalbüminüri eşik değerinin 18 µg/dak olduğu görüldü. Bu eşik değerinde, MA'nın koroner arter hastalığını göstermedeki değerinin eşik değer 20 µg/dak'ya eşdeğer olduğu görüldü. Hillege ve ark.'nın (20) yaptığı çalışmada da bu husus araştırılmış ve farklı eşik değer değişik etnik gruplar ve örnek toplama yöntem farklılıkları nedeniyle olabileceği belirtilmiştir. Diğer yandan koroner arter hastalığı ve MA ilişkisinin araştırıldığı bazı çalışmalarda MA ile koroner arter hastalığı arasında anlamlı ilişki bildirilmemiştir (21-22). Koroner arter hastalığının daha az duyarlılık ve özgülüğe sahip egzersiz stres testi ile değerlendirilmesi bu çalışmaların kısıtlılığı olarak sayılabilir.

İnsülin direnci, belli konsantrasyondaki insüline subnormal bir biyolojik cevap olarak tanımlanabilir. İnsülin duyarlılığında azalma, insüline maksimum cevapta azalma veya her ikisinin birlikte görülmesi ile karakterizedir (23). İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, endotel disfonksiyonunu artırarak ateroskleroza yol açan vasküler yapı değişikliklerini artırır (24). Artan plazma açlık ya da tokluk insülin düzeylerinin, kardiyovasküler hastalık riskinde yükselme ile

birlikte gittiği gösterilmiştir (11). Mykkanen ve ark.'ı (25) 982 diyabetik olmayan hastanın dâhil edildiği çalışmada, MA ile insülin direnci arasında anlamlı bir ilişki saptamışlardır. Tuttle ve ark.ları (10) da yaptıkları çalışma ile açlık serum insülin düzeylerinin ciddi koroner arter hastalığı olanlarda istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek olduğu ($p=0.01$) ve hiperinsülineminin koroner arter hastalığı riskini 2 kat artırdığını göstermişlerdir. Onat ve ark.'nın (26) diyabeti bulunmayan yetişkinlerde yaptıkları, açlık hiperinsülinemisinin koroner kalp hastalığı ile ilişkisini inceleyen çalışmalarında, hiperinsülineminin koroner arter hastalığı riskini 2 kat artırdığı bulunmuştur. Onat ve ark.'nın çalışma grubunu oluşturan hastaların ortalama insülin düzeyleri, Hergenç ve ark.'nın (27) Türk ve Alman popülasyon örneklemelerine benzemekle birlikte, son zamanlarda bildirilen bazı taramalardakinden (28, 29) daha düşüktü. Bizim çalışmamızda hiperinsülineminin koroner arter hastalığı riskini 11 kat artırdığı sonucunu bulmamızın muhtemel nedeni, çalışma grubumuzun koroner anjiyografi endikasyonu olan hastalardan oluşması ve ortalama insülin düzeylerinin de bahsedilen çalışmalardan daha yüksek olması olabilir. Ancak bazı çalışmaların (30-32) sonucunda hiperinsülinemi ile KAH arasında saptanan ilişkinin dislipidemi ve hipertansiyon için ayarlama yapıldıktan sonra azaldığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda dislipidemi ve hipertansiyon için bir ayarlamının yapılmamış olması, hiperinsülineminin tanımlayıcı değerinin yüksek bulunmasını açıklayabilir. Diğer yandan vaka sayımızın az olması, yüksek riskli hastaların alınması ve koroner anjiyografi endikasyonu alan hastaların değerlendirilmiş olması sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. İçli ve ark.ları (33) çalışmaları sonucunda, akut koroner sendromlu olgularda başvuru sırasındaki insülin rezistans indeksinin daha sık sol ventrikül disfonksiyonu ve daha yaygın koroner arter hastalığı ile birlikte olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada koroner arter hastalığının yaygınlığı bizim çalışmamızda olduğu gibi Gensini skorlaması ile değerlendirilmiş olup, insülin rezistansı başvuru anındaki kan şekeri ve insülin düzeyine göre değerlendirilmiştir. Tokluk insülin düzeylerine bakılmamış olması çalışmamızın önemli bir kısıtlılığıdır.

Sonuç

Sonuç olarak mikroalbuminüri miktarı ile koroner arter hastalığı varlığı ve şiddeti arasında yakın ilişki saptandı. Sonuçlar hipertansif hastaların çıkarılması ile de anlamlılığını sürdürdü. Ayrıca açlık hiperinsülineminin de koroner arter hastalığı riskini gösteren güçlü bir belirteç olduğu ve koroner arter hastalığının yeni risk faktörlerinden sayılan MA ile ilişkili olduğu saptandı.

Kaynaklar

1. Levy D, Wilson PWF. Atherosclerotic cardiovascular disease an epidemiologic perspective. In: Topol EJ, editor. 1st ed. Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia. New York: Lippincott-Raven; 1998. p. 13-29.
2. Türk Kardiyoloji Derneği, Ulusal Sağlık Politikası. Available at: URL: www.tkd.org.tr
3. Pahor M, Ela MB, Garisson RJ, Kritchevsky SB, Applegate WB. Emerging noninvasive biochemical measures to predict cardiovascular risk. Arch Intern Med 1999; 159: 237-5.
4. Rodrigo T, Monica A, Donald G. Microalbuminuria: Is a valid predictor of cardiovascular risk? Cleveland Clinic Journal of Medicine 2003; 70: 255-61.
5. Viberti GC, Hill RD, Jarret RD, Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet 1982; 1: 1430-2.
6. Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Jensen JS. Urinary albumin excretion: An independent predictor of ischemic heart disease. Arterioscler Vasc Biol 1999; 19: 1992-7.
7. Samuelsson O, Wilhelmsen L, Elmfeldt D, Pennert K, Wedel H, Wikstrand J, et al. Predictors of cardiovascular morbidity in treated hypertension: results from the primary preventive trial in Goteborg, Sweden. J Hypertens 1985; 3: 167-76.
8. Aram VC, George LB, Henry RB, William CC, Lee AG, Joseph LI, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. JAMA 2003; 289: 2560-72.
9. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis. Circulation 1996; 93: 1809-17.
10. Tuttle KR, Puhlman ME, Cooney SK, Short R. Urinary albumin and insulin as predictors of coronary artery disease: An angiographic study. Am J Kidney Disease 1999; 34: 918-25.
11. Fontbonne A, Charles MA, Thibault N, Richard JL, Claude JR, Warnet JM, et al. Hyperinsulinemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population; the Paris Prospective Study, 15-year follow-up. Diabetologia 1991; 34: 356-31.
12. Jarret RJ, Viberti GJ, Argyropoulos A, Hill RD, Mahmud U, Murrels TJ. Microalbuminuria predicts mortality in non insulin dependent diabetes mellitus. Diabet Med 1988; 5: 126-14.
13. Winocour PH, Harland JO, Millar JP, Laper MF, Alberti KG. Microalbuminuria and associated cardiovascular risk factors in the community. Atherosclerosis 1992; 93: 71-7.
14. Brown WW, Keane W. Proteinuria and cardiovascular disease. Am J Kidney Disease 2001; 38: 8-13.
15. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. Am J Cardiol 1983; 51: 606-11.
16. Parving HH, Jensen M, Morgensen CE, Evrin PE. Increased urinary albumin excretion rate in benign essential hypertension. Lancet 1974; 7868: 1190-2.
17. Feldt-Rasmussen B. Increased transcapillar escape rate of albumin in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria. Diabetologia 1986; 29: 282-6.
18. John SY, Forrest RD, Jackson CA. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. Islington Diabetes Survey. Lancet.1988; 2: 530-3.
19. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman BF, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. JAMA 2001; 286: 421-6.
20. Hillege HL, Janssen WM, Bak AA, Diercks GF, Grobbee DE, Crijns HJ, et al. Microalbuminuria is common, also in a non-diabetic, non-hypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. J Intern Med 2001; 249: 519-26.
21. Buggy D, Felly J, Murphy J, O'sullivan C, Walsh M. Microalbuminuria and coronary heart disease in non-diabetics. Postgrad Med J 1993; 69: 704-7.
22. Beatty OL, Atkinson AB, Browne J, Clarke K, Sheridan B, Bell P. Microalbuminuria does not predict cardiovascular disease in normal general practice population. Ir J Med Sci 1993; 162: 140-2.
23. Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease. The Framingham Study. Am J Med 1984; 76: 4-12.
24. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. Circulation 1996; 93: 1809-17.

25. Mykkanen L, Zaccaro DJ, Wagenknecht LE, Robins DC, Gabriel M, Haffner SM. Microalbuminuria is associated with insulin resistance in nondiabetic subjects: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 1998; 47: 793-800.
26. Onat A, Ceyhan K, Sansoy V, Başar Ö, Erer B, Uysal Ö, ve ark. Diyabeti bulunmayan yetişkinlerimizde açlık hiperinsülinemisi koroner hastalığın bağımsız belirleyicisi. *Türk Kardiyol Arş* 2001; 29: 869-78.
27. Hergenç G, Schulte H, Assmann G, von Eckardstein A. Association of obesity markers, insulin, and sex hormones with HDL-cholesterol levels in Turkish and German individuals. *Atherosclerosis* 1999; 145: 147-156.
28. Lempiainen P, Mykkanen L, Pyörälä K, Laakso M, Kuusisto J. Insulin resistance syndrome predicts coronary heart disease events in elderly nondiabetic men. *Circulation* 1999; 100: 123-8.
29. Haffner SM, Mykkanen L, Festa A, Burke JP, Stern MP. Insulin resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation* 2000; 101: 975-80.
30. Pyörälä K. Hyperinsulinemia and insulin resistance as a predictor of cardiovascular risk. *CVD Prevention* 2000; 3: 28-36.
31. Lakka TA, Lakka H-M, Salonen JT. Hyperinsulinemia and the risk of cardiovascular death and acute coronary and cerebrovascular events in men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Arch Intern Med* 2000; 60: 1160-8.
32. Savage PJ, Saad MF. Insulin and atherosclerosis: villain, accomplice, or innocent bystander? *Br Heart J* 1993; 69: 473-5.
33. İçli A, Gök H, Altunkeser BB, Özdemir K, Gürbilek M, Gederet YT, et al. Diyabetik olmayan akut koroner sendromlarda erken dönem yeni bir risk önbelirleyicisi olarak "geliş insülin rezistans indeksi (GİRİ)"nin değerlendirilmesi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2002; 3: 194-201.

Acı kaybımız: Prof.Dr. Baki Komsuoğlu

Our painful loss: Prof.Dr. Baki Komsuoğlu

Prof. Dr. Baki Komsuoğlu 1970'te Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni bitirdi. İç Hastalıkları ihtisasını 1975'te aynı fakülte, Kardiyoloji ihtisasını 1978'de Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden aldı.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 1981'de doçent, kurucusu olduğu Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı'nda 1988'de profesör oldu.

Kocaeli Tıp Fakültesi'nin kurucu dekanlığı ardından 1998-2006 arasında iki dönem Kocaeli Üniversitesi Rektörlüğü yaptı. Üniversitenin 1999 depreminden sonra hızla toparlanıp adeta yeniden kurulmasını sağladı. Vefatına kadar da Kocaeli Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı görevini sürdürdü.

Seçkin yöneticiliğinin yanında üretken bir bilim adamı olan Prof. Dr. Baki Komsuoğlu'nun Türkçe ve İngilizce dergilerde çok sayıda makalesi yayınlandı.

FESC unvanına da sahip olan Komsuoğlu TKD'nin Ekokardiyografi, Hipertansiyon, Aritmi ve Kalp Yetersizliği Çalışma Gruplarının da üyesiydi.

Türk kardiyovasküler tıbbına büyük hizmetleri geçmiş olan; 61 yaşında, uzun süre direndiği kanser nedeniyle yitirdiğimiz değerli üyemize Tanrıdan rahmet, eşi Kocaeli Üniversitesi Rektörü Prof. Dr. Sezer Komsuoğlu ile tüm aile üyelerine ve Türk Kardiyoloji Camiasına başsağlığı dileriz.

Yukarıdaki metin, Anadolu Kardiyoloji Dergisi'nin basımı sırasında TKD'nin e-postasından son anda alınarak dizilmiştir.