

## Serum Ürik Asit Konsantrasyonu ile Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörlerinin İlişkisi

Melihat Dirican\*, Hakan Cangül\*\*, H. Asuman Tokullugil\*\*\*

**ÖZET.** Serum ürik asit (ÜA) düzeyi ile koroner arter hastalığı (KAH) riski arasında bağlantı olduğunu ortaya koyan çalışmalar vardır. Bu çalışmada 98 kişide serum ÜA düzeyi ile KAH risk faktörü olan diğer bazı parametrelerin ilişkisi incelendi.

Total kolesterol (TK), LDL-K ve ÜA düzeylerinin erkeklerde kadınlara göre daha yüksek ve HDL-K düzeyinin ise daha düşük olduğu saptandı. Olguların tümü ile yapılan incelemede ÜA ile vücut kitle indeksi (VKİ), TK, trigliserid (TG), VLDL-K, LDL-K ve TK/HDL-K arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu saptandı. Serum ÜA düzeyi ile HDL-K arasında ise negatif korelasyon olduğu bulundu. Kadınlarda yapılan korelasyon incelemesi sonucunda ÜA ile VKİ, TG, TK, VLDL-K ve TK/HDL-K arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar bulundu. Erkeklerde ise ÜA ile aynı parametreler arasında bu korelasyonların azaldığı gözlemlendi.

Serum ÜA düzeyinin TK, LDL-K, TG, VLDL-K, TK/HDL-K ve VKİ gibi risk faktörleri ile korelasyon göstermesi, ürik asitin de KAH için bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler .**Ürik asit .koroner arter hastalığı.

### The Relationship Between Serum Uric Acid Concentration and Coronary Artery Disease

#### Risk Factors

**SUMMARY.** There are some studies which show the relationship between serum uric acid (UA) level and the risk of coronary artery disease (CAD). In this study, the relationships between serum UA level and some of the CAD risk factors have been investigated in 98 subjects.

As a result of the measurements, total cholesterol (TC), LDL-C and UA levels have been found to be higher in males compared to females while HDL-C values are just the opposite. In the subjects, in general, UA has shown significant correlations with body mass index (BMI), TC, Triglyceride (TG), VLDL-C, LDL-C and TC/HDL-C, but a negative correlation with HDL-C. In the female group, correlations of UA with BMI, TG, TC, VLDL-C and TC/HDL-C are significant. However, in the male group, the correlations of UA with latter parameters are lesser but have continued to exist.

In conclusion, it is thought that because serum UA level shows positive correlations with CAD risk factors such as TC, LDL-C, TG, VLDL-C, TC/HDL-C and BMI, serum uric acid values can also be taken into account as a risk factor for CAD.

**Key Words.** Uric acid .coronary artery disease.

Pürin ve pirimidin nükleotidleri hücrelerde genetik bilginin iletilmesi için gereklidirler. Ayrıca bu nükleotidler, lipidlerin ve karbonhidratların ara metabolizmasında rol oynarlar. Tıpta pürin metabolizmasının incelenmesi genellikle serum ürik asit (ÜA) düzeyi ölçülerek yapılır.

Son yıllarda, hiperürisemi görülme sıklığının normal ve sağlıklı insanlara göre hipertansiyon, koroner kalp hastalığı (KKH), hiperlipidemi ve diabetes mellituslu hastalarda daha yüksek olduğu

gözlenmiştir<sup>1</sup>. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda KKH'ında yüksek serum ürik asit düzeyinin önemi araştırılmış ve değişik sonuçlar bildirilmiştir<sup>2-5</sup>.

Serum ürik asit düzeyi, fiziksel inaktivite, obezite ve hipertrigliseridemi, KKH için minör risk faktörleri olarak kabul edilmektedirler<sup>6</sup>. Hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve sigara ise KKH için major risk faktörüdürler. Ayrıca yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-K) düzeyinin düşük olması ve total kolesterol/HDL-K oranının artması da KKH için risk olarak kabul edilmektedir.

Bu çalışmada, serum ürik asit düzeyi ile diğer KKH risk faktörleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi amaçlanmıştır.

\* Uzm. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. Biyokimya ABD

\*\* Araş. Gör. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. Biyokimya ABD

\*\*\* Prof. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. Biyokimya ABD

Geliş Tarihi: 21.5.1996

Kabul Tarihi: 2.1.1997

## Gereç ve Yöntem

**1. Olgular:** Çalışmaya yaşları 12-70 arasında olan toplam 98 kişi (71 kadın ve 27 erkek) katıldı. Çalışmaya katılanların boy ve ağırlık ölçümleri yapıldı ve vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı: Ağırlık (kg)/boy (m<sup>2</sup>). Olgular yaklaşık 20 dakika oturarak dinlendirildikten sonra kan basınçları ölçüldü.

Kan örnekleri bir gecelik açlığı takiben oturur pozisyonda ön kol veninden vacutainer tüplerine alındı. Serumlar ayrıldıktan sonra aynı gün çalışıldı.

**2. Yöntem:** Serum ürik asit, glukoz, total kolesterol (TK) ve trigliserid (TG) düzeyleri Technicon DAX 72 otoanalizöründe Biotrol marka kitler kullanılarak ölçüldü. HDL-K düzeyi fosfotungstat-magnezyum klorür ile apolipoprotein B içeren lipoproteinlerin presipitasyonunu takiben süpernatanda ölçüldü<sup>7</sup>. Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (LDL-K) düzeyi Friedewald formülüyle hesaplandı<sup>8</sup>.

**3. İstatistik:** Veriler epistat istatistik paket programı kullanılarak analiz edildi. Gruplar arası farklılığın araştırılmasında eşleştirilmemiş Student t testi; korelasyon incelemesinde ise Pearson korelasyon yöntemi kullanıldı.

## Bulgular

Çalışmaya yaşları 12-70 arasında değişen toplam 98 kişi (71 kadın ve 27 erkek) katıldı. Olgulara ait bazı özellikler ve kan basıncı ortalama değerleri Tablo: I'de verilmiştir.

**Tablo: I-** Olguların (n: 98) bazı özellikleri ve kan basınçları

Değişken	Aritmetik Ortalama	Standart Sapma	Alt-üst değer
Yaş (yıl)	42.3	12.7	12-70
Boy (cm)	161.3	9.3	139-185
Ağırlık (kg)	68.2	14.7	34-107
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	26.1	4.8	17.3-44
Sis.kan basıncı	127.3	21.2	80-200
Dias.kan basıncı	75.6	11.5	50-110

VKİ: Vücut kitle indeksi  
Sis. kan basıncı: Sistolik kan basıncı  
Dias. kan basıncı: Diastolik kan basıncı

Tablo II'de ise olguların serum TK, TG, HDL-K, ürik asit, LDL-K ve VLDL-K değerleri görülmektedir.

Olguların serum ürik asit düzeyi ile diğer parametrelerin korelasyonları incelendiğinde, ürik

asit ile yaş, boy, ağırlık, VKİ, TK, TG, sistolik ve diastolik kan basınçları, VLDL-K, LDL-K ve TK/HDL-K arasında anlamlı pozitif; HDL-K düzeyi ile anlamlı negatif korelasyon olduğu görüldü. Ürik asit ile glukoz düzeyi arasında bir ilişki saptanmadı (Tablo: III).

**Tablo: II-** Olguların serum total kolesterol, trigliserid, LDL-K, VLDL-K, HDL-K ve ürik asit ve glukoz düzeyleri

Değişken	Aritmetik Ortalama	Standart Sapma	Alt-üst değer
TK (mg/dl)	205.0	47.8	97-383
TG (mg/dl)	179.1	101	48-465
HDL-K (mg/dl)	39.6	6.6	24-58
LDL-K (mg/dl)	129.3	45.2	36-307
VLDL-K (mg/dl)	36.1	20.2	9.6-93
TK/HDL-K	5.3	1.8	2.4-12.7
Ürik asit (mg/dl)	4.0	1.4	1.2-7.7
Glukoz (mg/dl)	96.4	26	66-249

TK: Total kolesterol, TG: Trigliserit, HDL-, LDL-, VLDL-K: Yüksek, düşük, çok düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol

**Tablo: III-** Serum ürik asit düzeyi ile diğer parametreler arasında saptanan korelasyon katsayıları

Korele edilen parametre	Korelasyon katsayısı (r)	Anlamlılık (p)
Yaş	0.257	< 0.05
Boy	0.379	< 0.001
Ağırlık	0.474	< 0.001
VKİ	0.302	< 0.01
TK	0.385	< 0.001
TG	0.495	< 0.001
HDL-K	- 0.231	< 0.05
LDL-K	0.224	< 0.05
VLDL-K	0.488	< 0.001
TK/HDL-K	0.362	< 0.001
Glukoz	0.122	A.D.
Sistolik kan basıncı	0.298	< 0.01
Diastolik kan basıncı	0.280	< 0.01

A.D.: Anlamlı değil  
Diğer kısaltmalar için Tablo: II'ye bakınız.

Olgular cinsiyetlerine göre incelendiğinde kadınlarla erkekler arasında yaş, VKİ, TG, glukoz ve VLDL-K düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptandı. TK, ürik asit, LDL-K ve TK/HDL-K oranının kadınlara göre erkeklerde daha yüksek; HDL-K düzeyinin ise anlamlı olarak daha düşük olduğu bulundu (Tablo: IV).

Korelasyon incelemesi kadın ve erkek gruplarında ayrı olarak da yapıldı ve bulgular Tablo: V'de verildi.

**Tablo: IV-** Kadın ve erkek olgularda ölçülen parametrelerin birbiriyle kıyaslanması

Parametre*	KADIN (n: 71)	ERKEK (n: 27)	Anlamlılık derecesi (p)
Yaş (yıl)	41.4 ± 12.4	44.8 ± 13.4	A.D.
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	25.8 ± 5.2	27.1 ± 3.8	A.D.
TK (mg/dl)	197 ± 47	227 ± 44	< 0.01
TG (mg/dl)	168 ± 104	209 ± 86	A.D.
HDL-K (mg/dl)	40.6 ± 6.5	36.7 ± 6.2	< 0.01
LDL-K (mg/dl)	122 ± 43	148 ± 46	< 0.05
VLDL-K (mg/dl)	33.9 ± 20.9	41.9 ± 17.3	A.D.
TK/HDL-K	4.99 ± 1.66	6.19 ± 1.83	< 0.01
Ürik asit (mg/dl)	3.6 ± 1.2	5.1 ± 1.3	< 0.001
Glukoz (mg/dl)	95 ± 28	100 ± 21	A.D.
Sistolik kan basıncı	126 ± 23	132 ± 17	A.D.
Diastolik kan basıncı	74 ± 12	80 ± 9	< 0.05

\* Veriler X ± Standart sapma olarak verilmiştir.

**Tablo: V-** Kadın ve erkek gruplarında serum ürik asit düzeyi ile diğer parametreler arasında saptanan korelasyon katsayıları ve anlamlılık dereceleri

Korele edilen parametre	KADIN		ERKEK	
	r	p	r	p
Yaş	0.224	< 0.05	0.077	A.D.
Boy	- 0.036	A.D.	0.455	< 0.05
Ağırlık	0.300	< 0.05	0.422	< 0.05
VKİ	0.308	< 0.01	0.216	A.D.
TK	0.387	< 0.001	0.060	A.D.
TG	0.529	< 0.001	0.305	A.D.
HDL-K	- 0.084	A.D.	- 0.227	A.D.
LDL-K	0.182	A.D.	- 0.026	A.D.
VLDL-K	0.523	< 0.001	0.306	A.D.
TK/HDL-K	0.325	< 0.01	0.110	A.D.
Glukoz	0.196	A.D.	- 0.245	A.D.
Sistolik kan basıncı	0.326	< 0.01	0.090	A.D.
Diastolik kan basıncı	0.218	A.D.	0.151	A.D.

## Tartışma

KKH'ları ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. KKH risk faktörleri olarak tanımlanan major ve minör risk faktörleri vardır ve hiperürisemi minör risk faktörlerinden biridir. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda koroner kalp hastalarında serum ÜA düzeyinin artması tipik bir bulgu olarak gözlenmiştir. Bu hastalarda gözlenen hiperüriseminin genellikle, insülin direnciyle bağlantılı olduğu bilinen dört anormallikle birlikte olduğu saptanmıştır. Serum ÜA konsantrasyonu ile glukoz, TG, HDL-K ve kan basıncı arasındaki bu ilişkilerin niteliği-mekanizması henüz açık değildir<sup>9</sup>. Hiperüriseminin KKH'ındaki rolünün yanısıra, normal sağlıklı insanlarda da ÜA ile KKH risk faktörleri ve KKH'ından ölüm riski arasındaki

ilişkiler incelenmektedir. Çalışmamızda 98 kişide serum ÜA düzeyi ile KKH risk faktörlerinin ilişkisi incelenmiştir. Çalışmaya katılanlardan yalnızca 7 tanesinin [32, 39, 41, 66 yaşlarında 4 kadın (serum ÜA > 5.5 mg/dl) ve 25, 50, 51 yaşlarında 3 erkek (serum ÜA > 7 mg/dl)] serum ÜA düzeyi yüksek olup diğerlerinin ÜA düzeyleri normaldi.

Olguların tümü birlikte incelendiğinde serum ÜA düzeyi ile yaş, VKİ, TK, TG, LDL-K, VLDL-K, TK/HDL-K, sistolik ve diastolik kan basıncı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. HDL-K düzeyi ile ÜA arasında ise anlamlı negatif bir korelasyon olduğu görüldü (Tablo: III).

Serum ÜA düzeyinin yaş arttıkça arttığı ve bu artışın yaşla ilişkisinin kadınlarda daha belirgin olduğu belirtilmektedir<sup>6</sup>. Puberteden sonra serum ÜA düzeyinin erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve bu farkın ileri yaşlarda da sürdüğü saptanmıştır<sup>1</sup>. Çalışmamızda da erkeklerin serum ÜA düzeyinin kadınlara göre daha yüksek olduğu bulundu (Tablo: IV). Bu farklılık, östrojenin urat-baskılayıcı rolü sonucu kadınlarda puberteden itibaren ortaya çıkmaktadır. Nitekim, östrojen tedavisi gören erkeklerde serum ÜA düzeyinin azalması ve menapoz sonrası kadınlarda artması bu teoriyi desteklemektedir<sup>10</sup>. Normal sağlıklı kişilerde yaş ile ÜA arasında kadınlarda pozitif korelasyon saptanırken, erkeklerde bu korelasyonun pozitif ancak anlamlı olmadığı bulunmuştur<sup>11</sup>. Kadınlarda yapılan ve mortalite ile ÜA ilişkisinin incelendiği bir başka çalışmada da yaş ile ürik asitin anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır<sup>12</sup>. Araştırmamızda yaş ile ürik asitin anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği ve bu korelasyonun kadınlarda sürdüğü, erkeklerde ise anlamsız düzeylerde olduğu görüldü.

Yaş ile VKİ bakımından kadın ve erkek olgu gruplarımız benzer olmasına karşın, TK, LDL-K, TK/HDL-K oranı gibi aterosjenite indekslerinin erkeklerde daha yüksek, HDL-K düzeyinin ise daha düşük olduğu bulundu. ÜA ile VKİ, kan basıncı ve ağırlık arasında bulunan pozitif korelasyonların çeşitli araştırmaların bulgularıyla uygunluk gösterdiği gözlemlendi<sup>1,11-14</sup>. Diğer yandan Vuorinen-Markkola ve arkadaşlarının 28 kadın ve 9 erkek üzerinde yapılan çalışmalarında ÜA ile VKİ arasında; Kotake ve arkadaşlarının 40 kadın üzerinde yaptıkları çalışmada da ÜA ile sistolik ve diastolik kan basıncı arasında korelasyon olmadığı belirtilmiştir<sup>15,16</sup>. Muhtemelen vaka sayılarının az olması bu sonuca yol açmış olabilir.

ÜA ile TK, TG, LDL-K, VLDL-K ve TK/HDL-K arasında grubun tamamı gözönüne alındığında anlamlı pozitif korelasyonlar saptandı ve bulgularımız diğer araştırmaların bulgularıyla uyumluydu<sup>1,11,12,14,17</sup>. Kadınlarda bu korelasyonların (LDL-K hariç) sürdüğü, erkeklerde ise bu korelasyonların ortadan kalktığı gözlemlendi. ÜA ile kolesterol metabolizması arasında herhangi bir bağlantı olmamasına karşın ÜA ile TG

ilişkisinin metabolik bağlantıları vardır. Yaş etkisi dışlandığında bile ÜA ile TG ve TK ilişkisinin sürdüğü saptanmıştır<sup>12,17</sup>. Pürin ve TG sentezinde ortak bir metabolik düzensizliğin söz konusu olabileceği; örneğin, de novo pürin sentezi için pentoz ve NADPH ve lipogenez için NADPH sağlayan heksoz monofosfat şantının etkisinin olabileceği iddia edilmektedir<sup>18</sup>. Böyle bir metabolik bağlantı ÜA-TG korelasyonunu açıklayabilir.

Çalışmamızda ÜA ile HDL-K arasında anlamlı negatif bir korelasyon ( $r = -0.231$ ) olduğu ve bu korelasyonun kadınlarda çok düşük düzeylere ( $r = -0.084$ ) kayarken, erkeklerde ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da çok daha yüksek düzeylerde ( $r = -0.227$ ) olduğu görüldü. Aynı yöndeki bulguya, Agamah ve arkadaşlarının çalışmalarında da ilgi çekici bir bulgu olarak işaret edilmiştir<sup>1</sup>.

Sonuç olarak, ürik asit ile atheroskleroz risk faktörleri arasında saptanan bu ilişkiler, ürik asitin de bir risk faktörü olduğu fikrini desteklemektedir.

Uzm. Dr. Melahat DİRİCAN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Biyokimya ABD

Tel: 442 82 00 / 21190

Fax: 442 80 18

16059 Görükle / BURSA

### Kaynaklar

1. Agamah ES, Srinivasan SR, Webber LS, Berenson GS: Serum uric acid and its relation to cardiovascular disease risk factors in children and young adults from a biracial community: The Bogalusa Heart Study. *J Lab Clin Med* 118:241-249, 1991.
2. Klein R, Klein BE, Cornoni JC: Serum uric acid. Its relationship to coronary heart disease risk factors and cardiovascular disease. Evans County, Georgia. *Ann Intern Med* 132:401-410, 1973.
3. Goulet AC: Serum uric acid: not a discriminator of coronary heart disease in man and women. *Can Med Assoc J* 109:986-988, 1973.
4. Brand FN, McGee DL, Kannel WB: Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease. The Framingham study. *Am J Epidemiol* 121:11-18, 1985.

5. Scott JT: Asymptomatic hyperuricemia. *Br Med J* 294:987-988, 1985.
6. Steyn K, Jooste PL, Langenhoven ML, Benade AJS, Rossouw, JE: Coronary risk factors in the coloured population of the Cape Peninsula. *S Afr Med J* 67:619-625, 1985.
7. Demacker PNM, Vos-Janssen HE, Hijmans AGM, Van't Laar A, Jansen AP: Measurement of high-density lipoprotein cholesterol in serum: Comparison of six isolation methods combined with enzymic cholesterol analysis. *Clin Chem* 26(13):1780-1786, 1980.
8. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the ultracentrifuge. *Clin Chem* 18:449-502, 1972.
9. Facchini F, Chen I, Hollenbeck CB, Reaven GM: Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA* 266(21):3008-3011, 1991.
10. Nicholls A, Snaith ML, Scott JT: Effect of oestrogen therapy on plasma and urinary levels of uric acid. *Br Med J* 1:449, 1973.
11. Modan M, Halkin H, Karasik A, Lusky A: Elevated serum uric acid - a facet of hyperinsulinaemia. *Diabetologia* 30:713-718, 1987.
12. Bengtsson C, Lapidus L, Stendahl C, Waldenström J: Hyperuricaemia and risk of cardiovascular disease and overall death. *Acta Med Scand* 224:549-555, 1988.
13. Folsom AR, Li Y, Rao X, Cen R, Zhang K: Body mass, fat distribution and cardiovascular risk factors in a Lean population of South China. *J Clin Epidemiol* 47(2):173-181, 1994.
14. Kannel WB: Metabolic risk factors for coronary heart disease in women: Perspective from the Framingham study. *Am Heart J* 114(2):413-419, 1987.
15. Vourinen-Markkola H, Yki-Jarvinen H: Hyperuricemia and insulin resistance. *J Clin Endoc Metab* 78(1):25-29, 1994.
16. Kotake H, Sawada Y, Hoshio A, Shirotak A, Tomokuni A: Relation between serum uric acid and angiographically define coronary artery disease in postmenopausal women. *J Med* 23(3):409-415, 1992.
17. Gathof BS, Schreiber MA, Gresser U, Kamilli I, Zöllner N: Importance of the confounding factors age and sex in the correlation of serum uric acid, cholesterol and triglyceride levels. *Purine and Pyrimidine Metabolism in Man VII, Part A* (ed. Harkness RA). Plenum Press, New York, 1991, pp 231-234.
18. Matsubara K, Matsuzawa Y, Jiao S, Takama T, Masaharu K: Relationship between hypertriglyceridemia and uric acid production in primary gout. *Metabolism* 38(7):698-701, 1989.