

Toplumumuzda Ürik Asid Düzeyleri: Metabolik Sendromun bir Belirleyicisi ve Koroner Hastalığın Özellikle Kadınlarda bir Göstergesi

Prof. Dr. Gülay HERGENÇ, Prof. Dr. Altan ONAT, Dr. Serdar TÜRKMEN,
Uz. Dr. Hüseyin UYAREL, Dr. Bülent UZUNLAR, Uz. Dr. Mehmet YAZICI, Dr. İbrahim SARI,
Doç. Dr. İbrahim KELEŞ, Dr. Günay CAN, Prof. Dr. Vedat SANSOY

Türk Kardiyoloji Derneği, Yıldız Teknik Üniv. Biyokimya Bölümü, Gaziantep Üniv Tıp Fak. Kardiyoloji AbD,
S. Ersek Kalp-Damar Cerrahisi Merkezi Kardiyoloji Bölümü, İzzet Baysal Üniv. Düzce Tıp Fak. Kardiyoloji AbD,
İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Kardiyoloji AbD. ve Kardiyoloji Enstitüsü, İstanbul

Özet

TEKHARF kohortunda 2003 yılında Marmara ve İç Anadolu bölgelerinde yaşayan 422 erkek ve 447 kadın katılımcıda ilk defa ölçülen kanda ürik asid konsantrasyonlarının koroner kalp hastalığı (KKH), metabolik sendrom (MS), diyabet (DM), bozulmuş glikoz toleransı (Gİ) ve diğer kardiyovasküler risk parametreleriyle ilişkisi araştırıldı. MS tanısı ATP III kriterine, KKH tanısı ise anamnezde angina varlığı ve 12-derivasyonlu istirahat EKG'sinin Minnesota kodlamasına dayanılarak kondu. Çalışma grubunda KKH, MS, DM yüzdesi sırasıyla %10.5, %37.2 ve %10.9 olarak bulundu.

Ortalama yaşları benzer olan erkek ve kadınların ürik asid düzeyleri (sırasıyla 5.84 ve 4.64 mg/dl) anlamlı olarak farklı bulundu. Ürik asid her iki cinstede total kolesterol, trigliserid, fosfolipidler, total kolesterol/HDL-K (TK/HDL-K), log insülin, log gama glutamil transferaz (GGT), kompleman C3c (C3c), bel çevresi, beden kitle indeksi (BKİ), apolipoprotein (apo) B, sistolik kan basıncı (SKB), MS ve ters olarak, fizik aktivite derecesi ile anlamlı ve kadınlarda daha kuvvetli korelasyonlar gösterdi. Glikoz (ters) ve aile gelirinde, anlamlı ilişki sadece erkeklerde, yaş, LDL-kolesterolü (LDL-K) ve risk puanı ise sadece kadınlarda anlamlı ilişki gösterdi. Ürik asid her iki cinstede HDL-K, apo AI, apo AII ve sigara kullanımı ile ilişki sergilemedi. Ürik asid düzeylerinin bağımsız belirleyicileri olarak tüm çalışma grubunda bel çevresi, serumda trigliseridler, total kolesterol ve glikoz, ayrıca erkeklerde alkol kullanımı, kadınlarda SKB saptandı. Lojistik regresyon analizinde metabolik sendrom için ürik asid konsantrasyonlarının cinsiyet ve yaş-ayarlı odds oranı 1.34 ile çok anlamlı olup hazard oranının 1.5 oluşuna karşılık gelmekteydi. Erkek ve kadın için saptanan (sırasıyla 7.5 ve 6.0 mg/dl'lik) hiperürisemi düzeyleri, lojistik regresyon analizinde her iki cins birlikte incelendiğinde cinsiyet ve yaştan bağımsız olarak 1.83 kat (%95 CI: 1.01; 3.32), kadınlarda 2.17 kat (CI: 1.01; 4.69) yüksek KKH olasılığına eşlik etmekteydi.

MS'in komponentlerinden üçünün bağımsız belirleyicisi bulunduğu ürik asid düzeylerine ilişkin 1 standart sapma, MS olasılığın %50 yükseltmektedir. Sınır üzerindeki ürik asid değerlerinin çokdeğişkenli analizde, yaş ve cinsiyet ayarlı olarak, KKH olasılık odds oranını yaklaşık 2 kat artırdığı ve bu ilişkinin kadınlarda daha güç kazandığı anlaşılmaktadır. (Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32: 71-81)

Anahtar kelimeler: Ürik asid, metabolik sendrom, koroner kalp hastalığı, koroner risk, Türk yetişkinleri

Summary

Uric Acid Levels in Turkish Adults: A Determinant of Metabolic Syndrome and a Marker of Coronary Disease, Especially in Women

Blood uric acid was first measured in the Turkish Adult Risk Factor survey in year 2003 among 422 males and 447 female participants having a mean age of 52 years and residing in the Marmara and Central Anatolian regions. Associations with coronary heart disease (CHD), metabolic syndrome (MS), diabetes (DM), glucose into-

lerance (GI) and other risk factors were analyzed. MS was diagnosed based on the criteria of the ATP-III and CHD on the presence of angina and Minnesota coding of the resting ECGs. MS, CHD, and DM were observed in 37.2%, 10.5% and 10.9%, respectively, in our study group.

Mean uric acid values were significantly different in men and women (5.84 vs 4.64 mg/dl; $p < 0.01$). Concentrations correlated significantly and positively with age in women alone. They correlated significantly with total cholesterol (TC), triglycerides, phospholipids, TC/HDL-C ratio, fasting insulin, gamma glutamyl transferase (GGT), complement C3c (C3c), waist circumference, body mass index, apo B, systolic blood pressure (SBP), MS and, inversely, with physical activity in both genders; however, most of the parameters showed stronger associations in women. Significant association of uric acid levels with family income was observed only in males, whereas those with LDL-cholesterol and individual global risk score were noted only in females. Serum triglycerides, total cholesterol, glucose, waist circumference in both genders, SBP in women, and alcohol in men were independent determinants of uric acid values in a multivariate linear regression model which explained 36% of the uric acid variance in the model. In a logistic regression analysis, uric acid concentrations were associated with an odds ratio of 1.34 for MS likelihood. Uric acid levels above a cutoff point (7.5 mg/dl in men and 6.0 mg/dl in women), compared to those below, had an odds ratio for CHD likelihood 2.2 times (95% CI: 1.01; 4.69) in women, and 1.83 times in both genders combined.

It was concluded that most MS components are independent determinants of uric acid which was associated with an excess of 50% in the likelihood of the metabolic syndrome. Uric acid levels above a cutpoint is associated with an almost 2-fold age-adjusted coronary heart disease likelihood, being a better risk marker in women. (Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32: 71-81)

Key words: Uric acid, metabolic syndrome, coronary heart disease, coronary risk

Kanda ürik asid düzeylerinin kardiyovasküler hastalıkla ilişkili olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir. Koroner kalp hastalarında hiperürisemiye temayül ilk olarak 1951'de yapılan kesitsel bir çalışma ile gösterilmiştir ⁽¹⁾. Birçok epidemiyolojik çalışma ürik asid düzeylerindeki artışın kalp-damar hastalıkları mortalitesi için bir risk faktörü olduğunu ima etmişse de, bu ilişki kesinleşmiş değildir ⁽²⁾. Ürik asidi koroner kalp hastalığının (KKH) bağımsız bir belirteci olarak tespit eden çalışmaların yanısıra ⁽²⁻⁵⁾, bağımsız bir belirteç olarak bulmayan çalışmalar ⁽⁶⁻⁹⁾ da mevcuttur.

Ürik asidin konjestif kalp yetersizliğinde sistolik fonksiyon bozukluğunun şiddetini ve inflamatuvar reaksiyonun boyutunu yansıttığı gösterilmiştir ⁽¹⁰⁾. Kronik kalp yetersizliğinde serum ürik asit düzeyleri ile dolaşımdaki inflamatuvar belirteçler arasında kuvvetli ilişki bulunmuştur ⁽¹¹⁾. Ürik asit düzeylerinin hipertansiyon ⁽¹²⁾ ve -hep değil ⁽¹²⁾ ama- bazı çalışmalarda ⁽¹³⁾ tip 2 diyabet için yüksek risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda pürin katabolizmasının son ürünü olan ürik asidin metabolik sendro-

mun (MS) bir unsuru ve insülin direncinin basit bir belirteci olduğunu gösteren bulgular saptanmıştır ^(14,15). Bazı çalışmalar üriseminin tüm sebeplerden ölüm, inme, hepatik hastalık ve renal yetersizlik, azalmış yaşam beklentisi ile kuvvetli ilişkisinin bulunduğunu ve önemli bir risk faktörü olduğunu saptamıştır ^(16,17). Ürik asidin sentezi aşamasında, çok reaktif bir oksijen türü olan hidrojen peroksit oluşumu metabolizmayı tehdit ederken, ürik asid diğer yandan peroksinitrit yakalayıcısı antioksidan bir moleküldür ⁽¹⁸⁾.

Ürik asid seviyelerinin ilk defa ölçüldüğü TEKHARF çalışması 2003 yılı taramasında bu değişkenin kardiyovasküler risk faktörleri ile ve -risk faktörlerinden bağımsız olarak- koroner kalp hastalığı, metabolik sendrom (MS), diyabet ve glikoz intoleransı ile ilişkileri araştırıldı.

POPÜLASYON ve YÖNTEM

Taranan yerleşim birimleri ve izlenen kişiler

TEKHARF Çalışmasının 2003 Ağustos'undaki takibinde Marmara ve İç Anadolu bölgeleri yeniden izlendi. Ancak bir önceki yılda taranan bazı yerleşim

birimleri yerine, diğer bazı yerleşim birimleri dahil edildi. Taramada muayene edilen kohort sayısı toplam 1228 kişiden oluşmaktaydı. Bunlardan 422'si erkek ve 447'si kadın olmak üzere, ürik asid konsantrasyonu ölçülen 869 kişi çalışma grubunu oluşturdu. Tüm katılımcılar çalışma hakkında bilgilendirilerek, çalışmaya onay verdiler.

Ölçümler ve tanımlar

Venöz kan katılımcıların %70'inde 10 saatlik açlık sonrasında sabah alındı ve bir saat içinde santrifüj edilip serum ayrıldı. Örnekler aynı gün buz kalıpları ve kutularıyla kargoyla İstanbul'a ulaştırılarak -80°C derin dondurucuya kondu. Trigliserid, fosfolipidler, insulin ve Lp(a) ölçümleri sadece postabsorptif dönemde muayeneye gelen kişilerde yapıldı. Serumda total kolesterol, trigliseridler, şeker, HDL-K (HDL-K plus 2. jenerasyon direkt-çöktürmesiz ölçüm) Roche kitleri, ürik asid Infinity (ürikaz- modifiye Trinder metodu-enzimatik), GGT Termo Trace (kinetik) ve fosfolipid Wako (enzimatik) kitleri ile Hitachi 902 otoanalizöründe çalışıldı. Yüksek hassasiyetli C-reaktif protein (hs-CRP), C3c, apo AI, apo B, apo AII, Lp(a) Dade Behring BN Pro Spec nefelometresinde (Behring Diagnostics) ile nefelometrik olarak ölçüldü. İnsülin kemilüminesan immunoassay cihazı ile (Roche Elecsys 1010) ölçüldü. LDL-K, trigliseridi 400 mg/dl altındaki değerler için Friedewald formülüne göre hesaplandı (19). Birinci ve II. kademe kontrolları için günden-güne ve çalışma-içi varyasyon katsayısı (CV) Hitachi otoanalizöründe çalışılan biyokimyasal parametreler için sırasıyla %2.5 ve %3.5'tan küçük, nefelometrik çalışmalarda sırasıyla %2.5 ve %6 dan küçük, insulin için sırasıyla %4.0 ve %6.2'dan küçük bulundu.

Kan basıncı oturur pozisyonda klasik sfigmomanometre ile sağ koldan, 3 dakika ara ile yapılan 2 ölçümün ortalaması alınarak saptandı. Bel, kalça çevresi, kilo ve boy ölçümleri yapıp beden kitle indeksi (BKİ) hesaplandı. Boy ayakkabısız metre ile ölçüldü, bel çevresi katılımcı ayakta iken ve iç çamaşırı üzerinden hafif ekspirasyon sonrası alt kaburga ile iliyak krista arasındaki mesafenin ortasından, kalça çevresi majör trokanter üzerinden ölçüldü. BKİ vücut ağırlığının (kg) boyun metre olarak karesine bölünmesi ile hesaplandı. Sigara ve alkol kullanımı sınıflandırmasında içmeyenler, içip de bırakanlar bir grup, içenler birer grup olarak sınıflandırıldı. Ayda bir veya daha fazla alkol kullanan, alkol kullanıcısı olarak sınıflandırıldı. Fizik aktivite: 1- beyaz-yaka işçisi, dikiş, nakış, günde 1 km yürüyüş 2- tamirat işçisi, günde 1-2 km yürüyüş, 3-marangoz, yer ve pen-

cere temizliği, kamyon şöförü, 4 km yürüyüş, 4-ağır iş, çiftçilik ve düzenli spor aktivitesi yapanlar biçiminde sınıflandırıldı (20). Kardiyovasküler sistem fizik muayene ve istirahat EKG'ı ile değerlendirildi.

KKH tanısı anamnez, kardiyovasküler muayene ve dinlenme sırasında yapılan 12-derivasyonlu EKG kaydının Minnesota kodlamasına dayanarak kondu (21). Kadınlar arasında, 45 yaşın altındaki herhangi bir yaşta tipik angina KKH teşhisi için yeterli bulunmadı. Kadınlarda izole tipik angina ve erkeklerde atipik angina şüpheli tanı olarak değerlendirildi. Çalışma örnekleminde şüpheli tanı 24 kişiye (hastaların %26'sına) konmuştu. Metabolik sendrom tanısı NCEP ATP III kılavuzu (22), diyabet ve bozulmuş açlık glikozu tanıları ise, Amerikan Diyabet Derneği (23) kriterlerine uyularak kondu.

Verilerin analizi

Veriler ortalama \pm standart sapma (SD), sıklıklar yüzde ile ifade edildi. GGT, insulin ve CRP değerleri normal dağılım sergilemediğinden log-transformasyon uygulandı. Değişkenler arasındaki korelasyon, sürekli değişkenler için Pearson korelasyon çoğunlukla Spearman'ın rho korelasyonu ile değerlendirildi ve 2-uçlu anlamlılık testi uygulandı. Ürik asidin bağımsız belirleyicileri multiple lineer regresyon analiziyle saptandı. MS ve KKH olasılığının yaş ve diğer araya giren (confounding) parametrelerden bağımsız ilişkisini belirlemek amacıyla lojistik regresyon analizi yapıldı. İstatistiksel analizler için SPSS 10 paket programı kullanıldı.

BULGULAR

Dört yüz yirmi iki erkek ve 447 kadında serum ürik asid ortalama değerleri erkeklerde 5.8 ± 1.3 mg/dL (342 μ m/L), kadınlarda 4.6 ± 1.4 mg/dL (271 μ m/L) olarak anlamlı biçimde farklı çıktı ($p=0.001$). Her iki cinsiyette ürik asid düzeylerinin yaş gruplarına dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. Ürik asid değerleri çalışma grubunun tümünde yaşla anlamlı biçimde yükseliyordu ($p=0.014$), ama aralarındaki korelasyon zayıftı ($r_p = 0.083$). Cinsler ayrı ayrı incelendiğinde, yaş ile ürik asit arasındaki ilişki erkeklerde anlamsız, kadınlarda çok anlamlı ($p=0.000$) bulundu. Ortanca değer erkek ve kadında sırasıyla 5.8 mg/dL (342 μ m/L) ve 4.5 mg/dL (266 μ m/L), dörtte bir dilim sınırları 4.95-6.6 mg/dL

Tablo 1. Örnekleme yaş ve cinsiyete göre ürik asid ortalama değerleri (mg/dl)

Yaş grubu	Yetişkinler			Erkek			Kadın		
	n	ort	SD	n	ort	SD	n	ort	SD
33-39	62	5.66	5.77	27	5.83	1.14	35	4.25	1.08
40-49	346	5.09	1.43	171	5.81	1.40	175	4.39	1.06
50-59	243	5.49	2.92	118	5.90	1.22	125	4.88	1.77
60-69	187	5.80	6.62	87	5.89	1.32	100	4.85	1.19
≥70	31	6.88	8.53	19	5.43	1.22	12	5.33	1.44
Toplam	869	5.46	4.20	422	5.84	1.31	447	4.64	1.36

(292-389 µm/L) ve 3.8-5.2 (224-307 µm/L) arasına düşüyordu. Erkeklerin %11.1'inin, kadınların %12.5'sinin ürik asid değerleri cinslere göre belirlenmiş olan sınırların (erkekler için 7.5 mg/dl, kadınlar için 6.0 mg/dl) üzerinde bulundu.

Tablo 2, KKH risk faktörlerinin erkek ve kadınlardaki ortalama değerlerini göstermektedir. Kohortun kadın ve erkeklerinin ortalama yaşı 52 ile benzer idi. Antropometrik ölçütler kadınlarda belirgin biçimde kilo fazlalığını (kadınlarda BKİ 30.6 kg/m², bel çevresi 93.3 cm; erkeklerde BKİ 28.1 kg/m², bel çevresi 95.6 cm) göstermekteydi. Çalışma grubunda, daha önceki yıllarda bulunan değerlere paralel olarak düşük total kolesterol (195 mg/dL), LDL kolesterol (121 mg/dL) ve özellikle HDL kolesterol (erkeklerde 38.7, kadınlarda 47.4 mg/dL) düzeyleri saptandı. Erkeklerin %37.2'si kadınların %3'ü alkol kullanmaktaydı. Kohortun ortalama TEKHARF risk skoru 17.35 (erkekler:17.6, kadınlar 17.1) olarak hesaplandı. Toplam erkek ve kadınların %10.5'inde KKH, %10.9'unda DM ve % 3.7'sinde GI saptandı. KKH tanısı konmuş olanların ürik asid düzeyleri, KKH olmayanlardan anlamlı olarak (p=0.039) daha yüksek (%6.3) bulundu. MS'a sahip olanlar olmayanlardan %6.7 (p=0.001) yüksek ürik asid düzeylerine sahip bulundu.

Diğer risk parametreleri ile ürik asid arasındaki korelasyonlar Tablo 3'te sunulmaktadır. Erkek ve kadınlar için korelasyon analizi ayrı ayrı yapıldığında, ürik asid total kolesterol, trigliserid-

ler, apo B, C3c, bel çevresi, BKİ, log insulin, log GGT ile her iki cinste ileri derecede anlamlı (p=0.000), TK/LDLK, fosfolipidler, log CRP, metabolik sendrom, sistolik kan basıncı ile kadınlarda erkeklere göre daha güçlü olmak üzere, çok anlamlı ilişki gösterdi. Fizik aktivite derecesi her iki cinste de ters olarak erkekte sınırdaki, kadında ise anlamlı (p=0.013), DM ve GI erkekte ters (p=0.040) kadında sınırdaki doğrusal; glikoz ve aile geliri sadece erkekte, yaş ve risk puanı ise sadece kadında anlamlı ilişki sergiledi. Ürik asid ile HDL-K, Apo AI ve AII her iki cinste de anlamlı ilişki göstermedi.

Multivariye analizde belirteçleri

Çokdeğişkenli lineer regresyon analiziyle 456 erkek ve kadın ile 12 değişkeni içeren bir modelde incelendiğinde, cinsiyet, trigliseridler, bel çevresi, total kolesterol, glikoz ve alkol kullanım sıklığı ürik asidin bağımsız belirleyicileri olarak saptandı (Tablo 4). Modelin bütünü anlamlı olup (F=22.6; p<0.001) ürik asid varyansının %36'sını açıklıyordu. Erkek ve kadında ayrı ayrı yapılan regresyon analizinde ürik asidin bağımsız belirleyicileri olarak erkekte trigliserid, bel çevresi, total kolesterol, glikoz, alkol kullanımı, kadınlarda ise trigliserid, bel çevresi, total kolesterol, glikoz ve sistolik kan basıncı bulundu.

Metabolik sendrom ve koroner hastalık için ürik asidin odds oranları

Dörtüzyük yirmibir erkek ve 427 kadın ve 322 MS vakası içeren model ile yapılan lojistik regres-

Tablo 2. TEKHARF 2003 kohortunun cinsiyete göre KKH risk faktörleri ortalama değerleri

	Erkek			Kadın			P
	n	ort	SD	n	ort	SD	
Yaş (yıl)	422	52.1	10.0	447	51.7	9.5	
Ürik asit (mg/dL)	422	5.84	1.3	447	4.64	1.4	0.000
Glikoz (mg/dL)	322	103.9	44.7	372	99.7	46.1	-
Total Kol (mg/dL)	422	188.8	38.1	446	200.3	42.1	0.000
Trigliserid (mg/dL)	358	173.8	100.6	412	147.2	77.9	0.000
HDL-K (mg/dL)	422	38.6	10.6	447	47.4	13.2	0.000
LDL-K (mg/dL)	358	116.6	33.8	412	123.8	34.6	0.004
Apo A-I (mg/dL)	171	139.2	27.5	157	153.7	31.3	0.000
Apo B (mg/dL)	252	110.4	31.1	218	112.4	41.6	-
GGT* (U/L)	420	34.9	27.7	447	26.1	27.1	0.000
İnsülin (mIU/L)	269	9.3	8.8	333	9.1	5.1	-
C3c (g/L)	322	1.29	0.26	380	1.31	0.24	-
hs-CRP (mg/L)	387	1.93	3.16	407	2.32	3.16	-
SKB (mmHg)	422	127.0	20.6	446	130.4	21.5	0.017
DKB (mmHg)	422	80.3	11.3	445	80.6	10.8	-
Bel çevresi (cm)	422	95.6	11.2	445	93.3	12.6	0.003
BKİ (kg/m ²)	421	28.1	4.8	443	30.6	5.7	0.000
Fibrinojen (g/L)	126	324.1	86.6	149	362.4	86.5	0.000
Fizik aktivite derecesi	419	2.52	0.75	436	2.15	0.69	
Risk puanı	422	17.6	6.04	447	17.1	8.47	-
Sigara içen /terk (%)		45.9/24.3			14.9/2.9		
Alkol kullanan (%)		36.9			3.1		

*log transformasyonlu değerler

Kol: Kolesterol, HDLK:yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, GGT: gama glutamil transferaz, CRP:C-reaktif protein, C3c: kompleman C3c, SKB: sistolik kan basıncı FA: fizik aktivite, Gl: glikoz intoleransı, BKİ: beden kitle indeksi

yon analizinde metabolik sendrom için yaş ve cinsiyet ayarlı Odds oranı 1.34 ile çok anlamlı bulundu (Tablo 5).

KKH tanısı almamış olan 777 kişinin ürik asid ortalama düzeyine (5.19±1.46 mg/dl) göre, 91 KKH'nın düzeyleri (5.54±1.46 mg/dl) %7 daha yüksek ve anlamlı olarak farklı bulundu (p=0.029). Prevalan koroner hastalık için ürik asid alt dilimine göre üst üçtebir dilim odds oranı yaş, cinsiyet ve CRP (üçtebir dilimleri) ayarından sonra 1.66 (CI:0.88;3.15) ile ancak sınırda anlamlı bulundu (Tablo 6). Normal ve patolojik düzeyleri ayırma kararı için sınır olarak erkeklerde 7.5 mg/dL, kadınlarda 6 mg/dL alındığında, lojistik regresyon analizi ile erkek ve kadın birlikte yaş ve cinsiyet ayarlı OO 1.83 (CI: 1.01; 3.32); yalnız kadınlarda yaş-ayarlı OO

2.17 (CI:1.01; 4.69) olarak hesaplandı (Tablo 7). Erkeklerde 7.5 mg/dl olarak alınan sınır anlamlılığa ulaşmadı. KKH riskini araştırmada ürik asid sürekli değişken olarak alınınca erkek kadın birlikte ve ayrı ayrı yapılan çoklu regresyon analizinde yaş, log CRP ve SKB'nı içeren modelde ürik asid anlamlı bulunmadı.

TARTIŞMA

Toplumumuzda ürik asid düzeyleri

Serum ürik asid değerlerinin coğrafi bölgeler, etnik gruplar ve cinsler arasında farklılıklar gösterdiği bilinmektedir (2,24). Bununla birlikte yetişkinlerimizde serum ürik asid değerleri, 25-74 yaşlarındaki 5926 erkek ve kadında belirlenen Amerikan Sağlık ve Beslenme taramasının

Tablo 3. TEKHARF 2003 kohortunda 33 yaşın üzerindeki 869 erkek ve kadında ürik asid ile 24 risk faktörü arasındaki korelasyon katsayıları (r) ve anlamlılık düzeyi (p)

	Genel		Erkek		Kadın	
	r	p	r	p	r	p
Glikoz		AD	-0.145	0.009		AD
Total kolesterol	0.152	0.000	0.219	0.000	0.244	0.000
LDL-kolesterol	0.066	0.067		AD	0.172	0.000
HDL-kolesterol	-0.151	0.000		AD		AD
TK/HDL-K oranı	0.284	0.000	0.151	0.002	0.249	0.000
Trigliserid n=770	0.299	0.000	0.294	0.000	0.240	0.000
log GGT*	0.396	0.000	0.410	0.000	0.253	0.000
log insulin* 269E/ 333K	0.164	0.000	0.243	0.000	0.209	0.000
log C-reaktif protein*	0.177	0.000	0.146	0.004	0.356	0.000
C3c	0.284	0.004	0.315	0.000	0.346	0.000
Apo AI n=328	-0.107	0.052		AD		AD
Apo AII n=130	-0.153	0.083		AD		AD
Apo B n=533	0.199	0.000	0.211	0.000	0.241	0.000
Fosfolipidler n=439	0.111	0.020	0.193	0.007	0.206	0.001
Sistolik kan basıncı	0.132	0.000	0.126	0.009	0.262	0.000
Bel çevresi (cm)	0.341	0.000	0.346	0.000	0.320	0.000
Beden kitle indeksi	0.161	0.000	0.264	0.000	0.309	0.000
Sigara*	0.202	0.000		AD		AD
Aile geliri *	0.092	0.007	0.146	0.030		AD
Yaş	0.105	0.002		AD	0.195	0.000
Diyabet veya GI*		AD	-0.100	0.040	0.088	0.063
Fizik aktivite derecesi*		AD	-0.093	0.056	-0.118	0.013
Metabolik sendrom*	0.113	0.001	0.137	0.005	0.265	0.000
TEKHARF risk puanı	0.137	0.000	0.047	AD	0.280	0.000

* Spearman korelasyon testi (rho)

GGT: gamma glutamil transferaz, C3c: kompleman C3c, GI: glikoz intoleransı,

daki düzeylere ⁽²⁾ yakın çıkmıştır. Yirmibeş ve 75 persentil arasında yer alan değerler karşılaştırıldığında, halkımızdaki değerler erkeklerde sadece %7, kadınlarda %6 kadar daha düşük bulunmuştur. PROCAM kohortunun 35 ila 64 yaş arasındaki 15 623 katılımcısının ortalaması ise, TEKHARF 2003 kohortundan %3.6 daha düşük [5.3 mg/dL (313 µm/L)] idi ⁽²⁵⁾. PROCAM kohortu 35-64 yaş arası grubunun BKİ'nin (26.0 kg/m²) TEKHARF 2003 kohortuna göre daha düşük olması aradaki farkı izah edebilir.

Çalışma grubumuzda erkeklerin ürik asid düzeyleri kadın düzeylerinden %20 kadar yüksek bulunmuştur. Yaşla ürik asid düzeyleri arasında erkeklerde bir ilişki bulunmazken, kadınlarda anlamlı doğrusal bir ilişki saptanmıştır.

Serum ürik asid düzeylerinin hipertansiyon, kalp yetersizliği, renal disfonksiyon, MS ve artmış göreceli risk işaret eden diyabet ve glikoz intoleransında yüksek seyrettiği birçok çalışma tarafından tespit edilmiştir ⁽²⁴⁾. Hiperüriseminin kardiyovasküler hastalık ile gözlenmiş olan iliş-

Tablo 4. Serum ürik asidinin çokdeğişkenli lineer regresyonda belirleyicileri (n=456)

	Erkek+Kadın			Erkekler			Kadınlar		
	Beta Katsayısı	SE	P	Beta Katsayısı	SE	P	Beta Katsayısı	SE	P
Cinsiyet (E)	-1.24	0.14	0.000						
Trigliseridler (mg/dl)	0.0027	0.001	0.000	0.0024	0.001	0.002	0.0018	0.001	0.060
Bel çevresi (cm)	0.027	0.006	0.000	0.035	0.007	0.000	0.023	0.006	0.000
Total kolesterol (mg/dl)	0.0047	0.001	0.002	0.0045	0.002	0.017	0.0049	0.002	0.006
Glikoz (mg/dl)	0.007	0.002	0.003	-0.007	0.002	0.000	-0.004	0.001	0.011
Alkol içimi sıklığı (0-3)	0.174	0.068	0.011	0.150	0.075	0.045	0.369	0.240	0.125
Sist. kan basıncı (mm Hg)	0.005	0.003	0.098	0.003	0.004	0.354	0.011	0.004	0.002

(Modelle ayrıca aile geliri, fizik aktivite derecesi, sigara içim durumu, log insülin, bozulmuş açlık glikozu giriyordu. Modelin bütünü anlamlı olup ($F=22.6$; $p<0.001$) ürik asid varyansının %36'sını açıklıyordu)

kisinin, insülin direnci sendromu ile olan ilişkisinden kaynaklanması muhtemeldir.

Ürik asidin insülin rezistansı sendromu ile ilişkisini genç erişkinlerde araştıran CARDIA Çalışması da 4053 genç siyah ve beyaz erkekte trigliserid ile hiperüriseminin bağımsız ilişkisini tespit etmiştir (26). Yüksek serum ürik asid düzeylerinin hekimi insülin direnci olasılığı konusunda uyarması gerektiği bildirilmiştir. Nitekim Chou ve arkadaşlarının (27) Tayvan'da diyabetli olmayan 7483 kişide yaptığı kesitsel epidemiyolojik çalışmada, yüksek trigliserid, kan basıncı, obezite ve glisemi için ayarlamalar sonrasında da, her iki cinsten hiperürisemi ile hiperinsülinemi arasında pozitif korelasyon elde edilmiştir. Bu ilişki kadınlarda daha kuvvetli bulunmuştur. TEKHARF 2003 kohortunda da ürik asid düzeyleri her iki cinsten de trigliserid ve açlık insülini ile ileri derecede korelasyon göstermiştir. İnsülin direnci bulunmayan fakat insüline duyarlı mekanizmalarla glikoz metabolizması sırasında glikolitik ara maddelerin pentoz fosfat yoluna kayması sonucunda, hiperürisemi gelişmesi olasıdır (28). Ayrıca hiperinsülinemi sonucu renal sodyum tutulumundaki artış ve ürik asid klerensindeki azalmanın diyabetik olmayanlarda böbreğin normal bir kompensatuvar bir mekanizması olduğu ve insülin-ürik asid-hipertansiyon ilişkisini izah edebileceği düşünülmektedir (29).

Ürik asid düzeylerinin bağımsız belirteçleri

Hiperürisemisi bulunmayan 1312 Japon erkeğinin 8 yıllık takibinde yüksek (>7.5 mg/dL) ürik asid düzeylerinin gelişmesini araştıran çalışmada (30) multivariye analizde BKİ, log trigliserid, lökosit sayısı, alkol alımı, ve -ters olarak- yaş ile HbA1c düzeyleri anlamlı bulunmuştur. Obzite, alkol alımı ve multimetabolik bozuklukların hiperürisemi için bağımsız öngörücü, lökosit sayısının da katkıda bulunucu etken olduğu sonucuna varılmıştır. Benzer bulgular 1743 Tayvanlı erkek üzerinde yapılan kesitsel çalışmada (31) da elde edilmiştir. Ortalama ürik asid düzeylerinin 6.5 ± 1.5 mg/dL, kohortun 1/6'sinin ≥ 8.0 mg/dL olarak tanımlanan hiperürisemili olduğu erkeklerde, multivariye regresyon analizi -BKİ ile pozitif korelasyon sergileyen -ürik asid düzeyleri diyastolik kan basıncı, total kolesterol ve trigliserid konsantrasyonlarıyla bağımsız bir şekilde ilişkili bulunmuştur.

Çalışma grubumuzda çok değişkenli lineer regresyon analizi sonucunda ürik asid düzeylerinin bağımsız belirteçleri olarak bel çevresi, kanda trigliseridler, total kolesterol, glikoz, erkeklerde alkol kullanım sıklığı, kadınlarda da sistolik kan basıncı bulunmuştur. Ürik asid düzeylerinin bağımsız belirteçleri arasında, multivariye modelimize HDL-K'ün alınmadığı göz önünde tutulursa, metabolik sendromun geri kalan 4 belirteçinden üçünün yer alması, diğer çalışmalara

Tablo 5. Metabolik sendrom için ürik asidin cinsiyet ve yaş-ayarlı Odds oranı (n=869)

Yetişkinler	Eksp (B)	SE	OO	P
Ürik asid (mg/dl)	0.292	0.059	1.34	0.000
Yaş (yıl)	0.044	0.008	1.045	0.000
Cinsiyet (E)	1.002	0.169	2.72	0.000

Model 421 erkek, 427 kadın ve 322 metabolik sendrom vakası içermektedir.

rın bulgularına ^(14,15) paralel biçimde, hiperüriseminin insülin direnci sendromuyla ilişkili risk faktörleri kümesi içinde olduğunun göstergesidir. Analiz sonuçlarımıza göre 1 SD'a karşılık gelen 80 mg/dl trigliserid farkı ürik asid düzeylerini 0.24 mg/dl, 40 mg/dl total kolesterol 0.21 mg/dl, 12 cm bel çevresi 0.38 mg/dl, 50 mg/dl glikoz farkı ürik asid değerini 0.42 mg/dl, şiddetli alkol kullanımı erkeklerde 0.62 mg/dl, 20 mmHg SKB kadınlarda ürik asidi 0.24 mg/dl artırdığı hesaplanabilir. Erkek cinsiyet ürisemiyi gerçi 1.24 mg/dl azaltmaktaydı, ama alkol içimi, trigliserid ve viseral adipozite gibi belirleyicilerinin erkeği daha fazla etkilemelerinden ötürü, sonuçta erkekte ürisemi kadından yüksek çıkmaktadır.

MS için hazard oranı 1.5 olarak hesaplanabilir, çünkü ürik asid değerlerinin 1 SD'u 1.34 mg/dl olup odds oranı 1 mg/dl başına 1.34'tür. MS için ilgili hazard oranı gama GT düzeyinin ikkiye katlanması için 1.44 olarak bulunmuştur.

KKH öngörüsü veya olasılığı bakımından ürik asid seviyeleri

TEKHARF 2003 kohortunda yüksek ürik asid düzeyleri her iki cins birlikte alındığında KKH'nın bağımsız belirteci olarak bulunurken, cinsler ayrı ayrı incelendiğinde, yalnız kadınlarda anlamlı çıkmıştır. Erkek ve kadın için saptanan sınır değerleri (erkekler için 7.5 mg/dl, kadınlar için 6.0 mg/dl) üzerindeki düzeylerin prevalan koroner hastalığı olasılığıyla ilişkisi

lojistik regresyon analiziyle her iki cins birlikte incelendiğinde yaş ve cinsiyetten bağımsız odds oranı 1.83, kadınlarda ise 2.17 kat olarak saptanmıştır. Çalışmamızın sonuçları, üriseminin, erkeklere göre kadınlarda koroner olaylarla daha kuvvetli ilişki gösteren prospektif çalışmalarla ^(2,32,33) uyumludur. Örneklemimizde kadınlarda üstelik koroner risk puanı ile ürik asid düzeyleri arasında da ileri derecede anlamlı bir korelasyon saptandı. Framingham çalışmasında erkeklerde yüksek ürik asid düzeylerinin azalmış KKH insidansı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir ⁽⁷⁾. Bu gözlem, yüksek gelir düzeyindeki kişilerin uzamış olaysız yaşam beklentisinden ve ürik asidin bilinen antioksidan rolünden kaynaklanıyor olabilir, ancak kadınlardaki farklı bulgular ürik asidin KKH ile olan ilişkisinde halen açıklanamamış mekanizmaların varlığını düşündürmektedir.

Gubbio çalışmasında 6 yıl izlenen 2469 erkek ve kadında ürik asidin kardiyovasküler hastalık olayları ile anlamlı bir bağımsız ilişki sergilediği gösterilmiştir ⁽³⁾. MONICA Augsburg kohortunda 8 yıl takip edilen 1044 erkekte, ürik asidin tüm nedenlerden ölümlerle kuvvetli bir ilişki gösterdiği bulunmuştur ⁽¹⁷⁾. Hipertansiyonu başarı ile tedavi edilen kişilerde ürik asid düzeylerinin yükselmesi durumunun, diüretik kullanımı, serum kreatinin, BKİ, ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler olaylarla anlamlı bir biçimde ilişkili olduğu, Alderman ve arkadaşlarının ⁽³⁴⁾ yaklaşık 8000 hastayı 20 yıl izlemeleri sonucunda ortaya konmuştur.

Ürik asidi koroner kalp hastalığı ve tüm nedenlerden ölümlerle ilişkili bulan çalışmaların yanısıra, bulguları farklı olan çalışmalar da mevcuttur. ARIC çalışması 8 yıla kadar takip edilen 13504 sağlıklı erkek ve kadında, serum ürik asidi düzeylerini, mültivariye ayarlamadan sonra, her iki cinste de KKH ile ilişkili bulunmamıştır ⁽⁶⁾. Framingham çalışmasında yaş, diyabet ve diüretik kullanımı ayarlamadan sonra kadınlarda bulunmuş olan hiperürisemi-KKH risk ilişkisi

Tablo 6. Prevalan koroner kalp hastalığı için yaş, cinsiyet ve CRP ayarlı ürik asit üçtebir dilimlerinin Odds oranı (n=788)

Yetişkinler	Eksp (B)	SE	OO	%95 güven aralıkları
Ürik asid <4.5 mg/dl			1	
4.5-5.7 mg/dl			0.904	AD
>5.7 mg/dl			1.661	0.875; 3.152
Yaş (yıl)	0.102	0.015	1.107	1.075; 1.139
Cinsiyet (E)			0.93	AD
Log CRP üçtebir dilimleri			1.46	p trend 0.422

Model 788 erkek ve kadından ve 86 koroner arter hastasından oluşmaktaydı

Tablo 7. Prevalan koroner kalp hastalığı için erkek/kadında ürik asid 7.5/6.0 mg/dL sınırlarının cinsiyet ve yaş-ayarlı Odds oranı (n=869)

Yetişkinler	Eksp (B)	SE	OO	%95 güven aralıkları
Ürik asid 7.5/6 mg/dl	0.604	0.304	1.83	1.009; 3.319
Yaş (yıl)	0.102	0.013	1.107	1.080; 1.135
Cinsiyet (E)			1.062	AD
<i>Model 422 erkek, 447 kadın ve 91 koroner kalp hastasını kapsamaktaydı.</i>				
<i>Kadın</i>				
Ürik asid 6 mg/dl	0.776	0.3934	2.174	1.007; 4.693
Yaş (yıl)	0.107	0.019	1.112	1.072; 1.154

Model koroner kalp hastası 47 kadını kapsamaktaydı. Erkeklerde sınır değeri anlamlı bulunmamıştır.

sinin kaybolduğu bildirilmiştir (7). Ayrıca aynı çalışmada, ürik asidin koroner kalp hastalığı gelişmesinde, kardiyovasküler hastalık veya tüm nedenli ölümlerde sebep ilişkisine sahip olmadığı ve görünüşteki ilişkinin ürik asidin ilişkili olduğu diğer risk faktörlerinden kaynaklanabileceği şeklinde yorumlanmıştır (7). Sekiz binin üzerindeki katılımcının 13 yıldan fazla süreyle takip edilmesi sonucunda, NIPPON Çalışması da, yaş ve diğer risk faktörlerinin ayarlanmasından sonra, ürik asid düzeyleri ile tüm sebeplerden ölüm, kardiyovasküler hastalık veya inme arasında bir ilişki saptanmamıştır (9).

Ülkemizin en büyük iki bölgesine ilişkin veriler acaba tüm yetişkinlerimiz için geçerli sayılabilir mi? Diğer risk faktörlerinin bölgesel dağılı-

mında büyük farklar bulunmadığı bilinmektedir (35). Bu konuda ilgili değişkenlerden metabolik sendrom, diyabet ve prevalan KKH'nın sıklığı bu iki bölge toplamında sırasıyla %34, %7.9 ve %10.7 iken, ülke genelindeki %34, %8.2 ve %10.1'lik prevalanslardan anlamlı fark sergilememektedir. Sistolik kan basıncı bakımından Marmara ve İç Anadolu bölgeleri sakinleri ortalama 134 mmHg ile ülke genelinden 3 mmHg daha yüksek bir düzeye sahiptir. Bu gözlemlere dayanarak ürik asid verilerimiz erişkinlerimizin geneli için geçerli sayılabilir.

Bir çok etyolojik risk faktörü ile kuvvetli ilişki göstermesinden dolayı, KKH gelişmesindeki bağımsız rolünün saptanması kolay olmayan ürik asidin, KKH ile sebep-sonuç ilişkisi olmasa da, özellikle

kadınlarda KKH, MS, DM/GI ve kan basıncıyla ilişkili bulunduğu ve hipertansiflerde mortalite belirteci olduğu Alderman tarafından ifade edilmiştir (24).

Sonuç olarak, glisemi, santral obezite, dislipidemi, hiperinsülinemi, erkeklerde alkol kullanımı ve kadınlarda hipertansiyon ile bağımsız ilişki gösterdiği ortaya konan ürik asidin hazard oranı, MS olasılığını %50 yükseltmektedir. Ürik asidin sınır üzerindeki değerlerinin, KKH riskini kadınlarda 2.2 kat, her iki cins birlikte tutulduğunda 1.83 kat artırdığı saptanmıştır. Serum ürik asid düzeylerinin ölçülmesinin yüksek riskli kişilerin takibinde faydalı olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Gertler MM, Garn SM, Levine SA: Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease. *Ann Intern Med* 1951; 34:1421-31
2. Fang J, Alderman MH: Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2000; 283:2404-10
3. Puddu PE, Lanti M, Menotti A, et al: Gubbio Study Research Group. Serum uric acid for short-term prediction of cardiovascular disease incidence in the Gubbio population study. *Acta Cardiol* 2001; 56:243-51
4. Franse LV, Pahor M, Di Bari M, et al: Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Hypertens* 2000; 18:1149-54
5. Wannamethee SG: Is serum uric acid a risk factor for coronary heart disease? *J Hum Hypertens* 1999; 13:153-6
6. Moriarty JT, Folsom AR, Iribarren C, Nieto FJ, Rosmond WD: Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Epidemiol* 2000; 10:136-43
7. 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
8. Wannamethee SG: Serum uric acid is not an independent risk factor for coronary heart disease. *Curr Hypertens Rep* 2001;3:190-6
9. Sakata K, Hashimoto T, Ueshima H, Okayama A: NIPPON DATA 80 Research Group. Absence of an association between serum uric acid and mortality from cardiovascular disease: NIPPON DATA 80, 1980-1994. National integrated projects for prospective observation of non-communicable diseases and its trend in the aged. *Eur J Epidemiol* 2001; 17:461-8
10. Olexa P, Olexova M, Gonsorcik J, Tkac I, Kisel'ova J, Olejnikova M: Uric acid -a marker for systemic inflammatory response in patients with congestive heart failure? *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114:211-5
11. Leyva F, Anker SD, Godsland IF, et al: Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation. *Eur Heart J* 1998; 19:1814-22
12. Taniguchi Y, Hayashi T, Tsumura K, Endo G, Fuji S, Okada K: Serum uric acid and the risk for hypertension and type 2 diabetes in Japanese men: the Osaka Health Survey. *J Hypertens* 2001; 19:1209-15
13. Lec DH, Ha MH, Kim JR, Gross M, Jacobs DR Jr: Gamma-glutamyltransferase, alcohol, and blood pressure: a four year follow-up study. *Ann Epidemiol* 2002; 12:90-6
14. Wun YT, Chan CS, Lui CS: Hyperuricaemia in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab* 1999; 12:286-91
15. Corry DB, Tuck ML: Selective aspects of the insulin resistance syndrome. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2001; 10:507-14
16. Tomita M, Mizuno S, Yamanaka H, et al: Does hyperuricemia affect mortality? A prospective cohort study of Japanese male workers. *J Epidemiol* 2000; 10:403-9
17. Liese AD, Hense HW, Lowel H, Doring A, Tietze M, Keil U: Association of serum uric acid with all-cause and cardiovascular disease mortality and incident myocardial infarction in the MONICA Augsburg cohort. World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases. *Epidemiology* 1999; 10:391-7
18. Scott GS, Hooper DC: The role of uric acid in protection against peroxynitrite-mediated pathology. *Med Hypotheses* 2001; 56:95-100
19. Friedewald WT, Levy J, Fredrickson DS: Estimation of the concentration of low-density-lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18:499-509
20. Onat A. Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis* 2001; 156:1-10
21. Rose G, Blackburn H, Gillum RF, Princeas RJ: Cardiovascular Survey Methods, 2nd edn. Geneva, WHO, 1982; 124-127
22. Executive Summary of the third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-97
23. American Diabetes Association: Clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 1997; 20 (suppl) S1-S70
24. Alderman MH: Uric acid and cardiovascular risk. *Curr Opin Pharmacol*. 2002; 2:126-30
25. Assmann G, Schulte H: Results and conclusions of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) Study. Assmann G (ed). *Lipid Metabolism Disorders and Coronary Heart Disease*. Munich, MMV Medizin Verlag, 1993. p. 37
26. Rathman W, Funkhouser E, Dyer AR, Roseman JM: Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults*. *Ann Epidemiol* 1998; 8: 250-61
27. Chou P, Lin KC, Lin HY, Tsai ST: Gender differences in the relationships of serum uric acid with fasting serum insulin and plasma glucose in patients without diabetes. *J Rheumatol* 2001; 28:571-6
28. Leyva F, Wingrove CS, Godsland IF, Stevenson JC: The glycolytic pathway to coronary heart disease: a hypothesis. *Metabolism* 1998; 47:657-62
29. Reaven GM: The kidney: an unwilling accomplice in syndrome X. *Am J Kidney Dis* 1997; 30:28-31
30. Nakanishi N, Yoshida H, Nakamura K, Suzuki K, Tataru K: Predictors for development of hyperuricemia: an 8-year longitudinal study in middle aged Japanese men. *Metabolism* 2001; 50:621-6

31. Chu NF, Wang DJ, Liou SH, Shieh SM: Relationship between hyperuricemia and other cardiovascular disease risk factors among adult males in Taiwan. *Eur J Epidemiol* 2000; 16:13-7
32. Levine W, Dyer AR, Shekelle RB, Schoenberger JA, Stamler J: Serum uric acid and 11.5 year mortality of middle aged women: findings of the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *J Clin Epidemiol* 1989; 42:257-67
33. Bengtsson C, Lapidus L, Stendahl C, Waldenström J: Hyperuricemia and risk of cardiovascular disease and

overall death. A 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Acta Med Scand* 1988; 224:549-55

34. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, Hivlighn S: Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 34:144-50

35. Onat A, Uzunlar B, Hergenç G ve ark: Coğrafi bölgelerimizde risk değişkenlerinin ve global koroner riskin dağılımı. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2003; 31:323-30

Dünyaca Ünlü Arnold M. Katz'ın Konferansı 25 Mart'ta

Miyokard kontraktilesi biyokimyası üzerine köklü araştırmalar ve önemli buluşlar yapmış, Connecticut üniversitesi iç hastalıkları Emeritus profesörü ve halen Dartmouth Tıp Okulunda iç hastalıkları ve fizyoloji ziyaretçi profesörü ünlü Dr. Arnold Katz 25 Mart günü Türk Kardiyoloji Derneği'nin Okmeydanı'ndaki merkezinde konferans verecek. Saat 12:30-13:30 arasında cereyan edecek konferansın başlığı *Heart Failure 2004: Pathophysiology and Treatment*'tir. Tüm üyeler ve ilgili meslekdaşlar davetlidir. Konferans sonunda açık büfe sunulacaktır.

Sarkoplazmik retikulum'un düzenleyici proteini olan fosfolamban'ı keşfeden Dr. Katz, son 25 yılda çalışmalarını kalp yetersizliği mekanizmaları üzerine yoğunlaştırmıştır. Humboldt Ödülünü 1976'da, American Heart Association'ın Araştırma Başarı Ödülünü 1989'da kazanan Dr. Katz için, temel bilimde üstün nitelikli genç araştırmacı için AHA tarafından konan ödüle 1995'te babasının ismine kendi adı eklenerek "Louis N ve Arnold M Katz Ödülü" adı verildi.

300'den fazla bilimsel makale ve kitap bölümü yayınladığı gibi, aralarında *The Heart and Cardiovascular System: Scientific Foundations*'ın bulunduğu kitapların editörlük veya ortak-editörlüğünü yaptı. *Heart Failure: Pathophysiology, Molecular Biology, Clinical Management* başlıklı tek yazarı bulunduğu kitap 2000'de yayınlandı ve ilkin 1977'de çıkan *Physiology of the Heart* başlıklı kitabının 3. baskısı 2001 yılında yayınlandı.