

Diyabeti Bulunmayan Yetişkinlerimizde Açlık Hiperinsülinemisi Koroner Hastalığın Bağımsız Belirleyicisi

Prof. Dr. Altan ONAT, Dr. Köksal CEYHAN, Prof. Dr. Vedat SANSOY, Dr. Ömer BAŞAR, Dr. Burak ERER, Ömer UYSAL, Doç. Gülay HERGENÇ

Türk Kardiyoloji Derneği, S. Ersek Göğüs-Kalp-Damar Cerrahisi Merkezi, İ.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü, İ.Ü. Cerrahpaşa ve İstanbul Tıp Fakülteleri, ve Yıldız Teknik Üniversitesi

ÖZET

TEKHARF çalışmasının Marmara ve İç Anadolu bölgelerini kapsayan 2001 yılı taramasında bireylerin açlık insülin düzeyinin koroner kalp hastalığı (KKH) ile ilişkisinin araştırılması istendi. KKH tanısının daha önce yayınlanmış kriterlerle konduğu taramada, serum insülin konsantrasyonları kemilüminesan immunometrik yöntemle ölçüldü. Toplam 761 katılımcıda (ort. yaş 51 ± 12) belirlenen insülin değerlerinden, toklukta ölçülmüş 15 kişi kapsam dışı tutulunca, ortalama değerlerde iki cinsiyet arasında anlamlı fark bulunmadı (erkek 9, kadında 8.8 mIU/L); değerler yaş ilerledikçe anlamlı, fakat hafif biçimde artıyordu. Diyabetli olduğu bilinen kişiler dışlandıktan sonra, 320'si erkek, toplam 688 kişi çalışmanın asıl örneklemini oluşturdu. Açlık insülinini en iyi belirleyen değişken - multivariye analizde - bel çevresi (ve beden kitle indeksi) idi. Bunun dışında serum trigliseridleri ve kan basıncı da insülin değerleriyle yüksek korelasyon sergiledi.

Erkek ve kadınlar dörttebir dilimlere bölünüp prevalan KKH açısından yaş ve obezite için ayarlanan yapıldığı bir lojistik regresyon modelinde, insülin düzeyleri, KKH olasılığı ile anlamlı bağımsız ilişki gösterdi. Hiperinsülinemik kartilin odds oranı her iki cinsiyette 2 idi. Anılan modelde -yaş, lipidler, HDL-kolesterol, kan basıncı dahil- 10 değişken içerildiğinde, insülin düzeyleri, yaş ve sistolik kan basıncı ile birlikte, bağımsız ilişki gösteren birer parametre idi. İnsülin üst dörttebir dilim (≥ 10 mIU/L) KKH için alt dilime kıyasla yine 2 kat odds oranına sahipti (erkek 2.2, kadında 2). C-reaktif protein'in de modele katılması odds oranını anlamlı biçimde değiştirmede.

Sonuç olarak, insülin direncinin sık rastlandığı toplumumuzda, hiperinsülinemi KKH riskini anlamlı olarak ve bunu insülin direncinin klasik öğeleri olan risk faktörlerinden bağımsız biçimde yükseltmektedir. Bu gözlem ilgili koruyucu hekimlik önlemlerinin kritikliği konusunun altını çizmektedir.

Anahtar kelimeler: C-reaktif protein, hiperinsülinemi, koroner kalp hastalığı, TEKHARF çalışması

Artan plazma açlık ya da tokluk insülin düzeylerinin kalp-damar hastalıkları riskinde yükselme ile birlikte

Alındığı tarih: 4 Ağustos, Kabul tarihi: 10 Ağustos 2001
Yazışma adresi: Prof.Dr. Altan Onat, Nispetiye cad. 37/24, Etiler 80630 İstanbul Tel: (212) 351 6217, Faks (212) 351 4235, E-posta: tkd@ixir.com

gittiği gösterilmiştir (1,2). Ancak bu konu hala tartışmalı kalmıştır (3). Nisbeten yeni bir metaanalizde insülin düzeyinin kardiyovasküler hastalık gelişimi için zayıf bir risk göstergesi olduğu sonucuna (4) varılmıştır. Kadınlarda ve yaşlılarda risk öngörüsüne ilişkin değeri belirsizliğini korumaktadır (5,6). Gelişmekte olan ve özellikle kanda kolesterol düzeyleri genelde normal olan, buna karşılık insülin direncine sık rastlanan toplumlarda, hiperinsülinemi ile koroner risk arasındaki ilişki iyi bilinmemektedir. Anılan nitelikleri gösteren Türk yetişkinlerinde (7,8) TEKHARF 2001 yılı taramasında bu konuda elde ettiğimiz bulgu ve yorumlarımızı bu çalışmada bildirmek istiyoruz.

POPÜLASYON ve YÖNTEM

Taranan yerleşim birimleri ve izlenen kişiler

TEKHARF Çalışmasının 2001 Mayıs ayında Marmara ve İç Anadolu bölgelerinde bir takip taraması gerçekleştirildi. Yerleşim birimleri ile izlenen kişilerin ayrıntıları bir diğer yazımızda (9) açıklandı. Anamnez, kardiyovasküler muayene ve dinlenme sırasında yapılan 12-derivasyonlu EKG kaydının Minnesota kodlamasına (10) dayanarak tanısı konan koroner kalp hastalığı (KKH) tanısı kriterleri de daha ayrıntılı biçimde aynı yazıda açıklanmıştır.

Muayene edilen toplam 1122 katılımcıdan 760'ında kanda insülin düzeyine bakıldı. Bunlardan 15'inde insülin açlık durumu dışında ölçüldü, 57'si ise diyabet tanısı konduğundan dışlandı. Böylece, insülin konsantrasyonları açlık durumunda belirlenen, 320'si erkek, toplam 688 nondiyabetik kişi esas analizler için kullanıldı.

Risk faktörlerinin ölçümü ve validasyonu

BKI ağırlığın boyun karesine bölünmesi yoluyla (kg/m^2) elde edildi. Bel çevresi kişi ayakta dururken, iç çamaşırının üzerinden, hafif ekspirasyon sonunda alt kaburga kenarıyla crista iliaca ortasındaki düzeyden, kalça çevresi büyük trokanterler düzeyinden bir mezüre ile ölçüldü. Kan basıncı birey oturur pozisyonda iken sağ koldan bir Erka sfigmomanometresi ile iki kez ölçüldü. İlk ölçüme birkaç dakika dinlenmekten sonra geçildiği gibi, iki ölçüm arasında en az 3 dakika ara ile ve Alman Ulusal Kan Basıncı

programınca istenen tekniğe uygun biçimde yapıldı. Değerler en yakın 2 mmHg olarak kaydedildi ve analizler için iki okumanın ortalama değeri kullanıldı. Sigara içimi durumu hiç içmemiş ve terketmiş olanlar ile giderek artan 3 kademede toplanan içicilerin oluşturduğu 5 kategoriden ibaretti. Taranan kişilerin fiziksel etkinliğinin derecelendirilmesinde dört kademeli bir sistem kullanıldı. 1. derece (F1) (pek az): masa başı çalışanları, dikiş ve örgü ile uğraşanlar, günde 1 km.'den az yürüyüşler v.b., 2. derece (F2) (az): taticiler, ev işi yapanlar, günde 1-2 km. yürüyüşler v.b., 3. derece (F3) (orta): duvarcılar, marangozlar, kamyon şöförleri, yer ve cam silenler, günde 4 km. yürüyüşler v.b., 4. derece (F4) (çok): beden işçileri, düzenli spor yapanlar v.b.

Kan örnekleri santrifüje edilerek serumlar kriyotüplerde 4°C de tutulup aynı gün İstanbul'a nakledildi ve ölçümlere kadar bir aydan kısa süreyle derin dondurucuda -80°C'de muhafaza edildi. Total kolesterol, trigliserid ve glukoz konsantrasyonları Roche Diagnostics kitleriyle ve Hitachi 902 autoanalizatörle enzimatik olarak ölçüldü. Doğrudan otomatik HDL-cholesterol ölçümleri (PEG-modified enzimleri kullanan Roche Diagnostics homogenous "HDL-C plus" kitleri) homojen enzimatik kolorimetrik test ile ölçüldü. Plasma insülin değerleri Diagnostic Products Corporation kitleri ve autoimmunanalizör Immulite (Los Angeles, CA) kemiluminesan immunometric metotla belirlendi. İnsülin ölçümlerinin tümü aynı günde tamamlandı. Kalibrasyon sınırı 400 mIU/L'ye kadar olup analitik hassasiyeti 2 mIU/L idi. Yüksek duyarlı C-reaktif protein (CRP) konsantrasyonları, partikül-kolaylaştırıcı immunonefelometrik metot ve N Latex CRP mono reagens kullanan Dade-Behring nephelometresi sistemiyle ölçüldü.

Plazma apolipoprotein B değerleri türbidimetrik yöntem (Turbitimer, Behring) ile 10 ay önce yapılan taramada ölçülmüştü. İnsülin ve CRP ortalama değerleri log-transforme dağılımdan hesaplanan geometrik ortalama \pm SD değerlerdir, pmol/L birimine dönüştürmek için, 1 mIU/L'nin 6.945 pmol/L'e eşdeğer olduğunu bilmek gerekir. Dış kalite kontrolü bir referans laboratuvarında katılımcıların rastgele %3'ünde uygulandı. Kan tahlilleri ile KKH tanısı tamamen kör biçimde yürütüldü. Diabetes mellitus veya glukoz intolerans tanıları DSÖ kriterlerine uyularak konuldu (11).

İstatistik değerlendirme: log insülin değerleri ile diğer değişkenler arasındaki korelasyonların anlamlılığı için Spearman testi uygulandı. Açlık insülin konsantrasyonları dörttebir dilimlere halinde istatistik olarak değerlendirildi. Artan insülin değerleri ile KKH riski arasındaki ilişki de örneklem dilimlere bölünmesiyle trend testleriyle değerlendirildi. Bağımlı değişken log insülin ile, ilgililenen bağımsız değişkenlerin katkıları lineer regresyon modellerinde analize tabi tutuldu. KKH olasılık tahminleri ile güven aralıkları lojistik regresyon analiziyle yorumlandı. Bu modellerde karıştıran değişkenlere ayarlı odds oranları (OR) elde edildi. $p < 0.05$ (2-tailed) değer istatistik anlamlılık için gerekli sayıldı. Verilerin multipl regresyon analizleri Windows paketi için STATA 5-0 programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Otuzbir yaş ve üzerindeki katılımcılarda her iki cinsiyette ortalama yaş aynıydı (51 ± 12 yıl). Toplam 74

kişide (35 erkek, 39 kadın) tarama sırasında KKH bulunmaktaydı; bunların 16'sında şüpheli KKH tanısı mevcuttu.

Açlık insülin değerleri <2 ile 95 mU/L arasında değişti; medyan (ve interkartil) değerler erkeklerde 6.8 mU/L [5.02 and 9.22 mU/L] idi, kadınlarda %12 kadar yüksekti, yani 7.6 mU/L (5.63 ila 10.26 mU/L, $p > 0.05$) idi. Bireylerde ≥ 10 mU/L düzeyli kişiler erkeklerin %24'ünü, kadınların %27'sini oluşturdu.

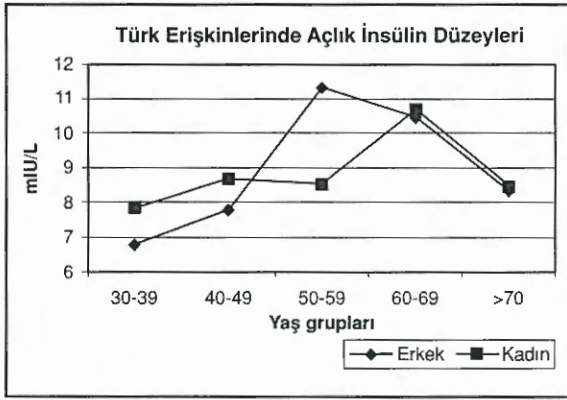
Yaş gruplarına göre açlık insülin ortalamaları Tablo 1'de ve grafik olarak Şekil 1'de sunulmaktadır. Aritmetik ortalama 8.9 mIU/L iken, genç yaş gruplarında erkeklerde 7, kadınlarda 8 mIU/L'in az altındaydı. Yaşlanmayla ilgili anlamlı, ama hafif artış (her iki cinsiyette $r = 0.13$) 70 yaşına kadar sürmekteydi.

İnsülin değerlerinin diğer risk faktörleriyle ilişkisi

Diyabeti olmayan bireylerde açlık insülin değerlerinin logaritması ile çeşitli risk parametreleri arasındaki (tekdeğişkenli ilişkide) Pearson korelasyon katsayıları Tablo 2'de açıklanmaktadır. Total kolesterol ile apo B hariç, korelasyonlar çok anlamlıydı. Fizik aktivite ve HDL-kolesterolde, beklendiği gibi ters ilişki gösteren korelasyonlar, en güçlü olarak bel çevresi ile idi; erkeklerde daha da güçlü çıktı ($r = 0.33$ 'e karşılık 0.45). Kadınlarda değil ama, erkekler-

Tablo 1. Cinsiyet ve yaş gruplarına göre Türk erişkinlerinde ortalama açlık insülin değerleri (mU/L olarak)

Erkek				
Yaş grupları	n	Ort.	SD	
>70	29	8.3	4.9	
60-69	71	10.5	12.2	
50-59	79	11.3	13.4	
40-49	92	7.8	3.9	
30-39	74	6.8	3.4	
Genel	345	8.98	9.1	
Kadın				
>70	28	8.4	4.0	
60-69	70	10.7	9.0	
50-59	85	8.5	3.9	
40-49	119	8.7	4.6	
30-39	100	7.9	4.5	
Genel	402	8.78	5.5	



Şekil 1. Diyabeti bulunmayan erkek ve kadınlarımızda (n= 747) açlık serum insülin ortalama konsantrasyonlarının yaş gruplarına göre dağılımı

de sigara içimi log insülin düzeyleriyle ters bir anlamlı ilişki sergilediyse de, bu ayarlanmamış bulgu sigara içen ve içmeyen erkekler arasındaki bel çevresinde 5.3 cm'lik ve 7 yıla yakın yaş farkı için ayarlama yapılsa anlamlılığını kaybedip doğrusal bir ilişki göstermesi muhtemeldi, çünkü bu farklar insülin konsantrasyonlarında %26 değişkenliği açıklardı. Böylece kronik sigara içiciliğine, yaşa ve beden kitle indeksine ayarlı yüksek plasma insülin düzeylerinin eşlik ettiği keyfiyeti (12) ile uyumlu sayılır. Log CRP değerleri insülin dörttebir dilimleri ile anlamlı ilişkili idi (F= 3.61, p= 0.014, ANOVA). Şöyle ki, giderek artan dilimlerde CRP ortalama 1.73, 1.53, 2.01, 2.65 mg/L bulundu. Bu yalnız kadınlarda sınırda anlamlı bulundu.

Tablo 2. Diyabeti olmayan bireylerde açlık log insülin değerleri ile bazı risk parametreleri arasındaki korelasyon katsayıları (r) ve anlamlılığı (p)

	Erişkinler	Erkek n=320		Kadın n=368		
		r	p<	r	p<	
Bel çevresi (cm) n=318/361	0.390	0.000	0.449	0.000	0.333	0.000
Beden kitle indeksi (kg/m ²) n=306/360	0.366	0.000	0.442	0.000	0.311	0.000
Trigliseridler (mg/dl) n=317/367	0.276	0.000	0.262	0.000	0.337	0.000
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	0.191	0.000	0.178	0.001	0.194	0.000
Sistolik kan basıncı (mmHg)	0.172	0.000	0.186	0.001	0.151	0.004
Sigara içme durumu	-0.124	0.000	-0.165	0.005		NS
HDL-kolesterol (mg/dl) n=318/367	-0.165	0.000	-0.211	0.000	-0.202	0.000
Yaş	0.127	0.001	0.133	0.001	0.128	0.014
C-reaktif protein n=309/362	0.095	0.014	0.094	0.1	0.126	0.017
Apolipoprotein B (mg/dl) n=116/222	0.08	0.141	0.151	0.105		NS
Total kolesterol (mg/dl) n=318/367		NS		NS		NS
Fizik aktivite derecesi	-0.160	0.000	-0.099	0.1	-0.117	0.039

Log insülin değerleri çokdeğişkenli regresyon modelinde (F= 35, p<0.001), yaş ve santral obezite ile ayarlandıktan sonra da erkeklerde BKİ ile, her iki cinsiyette de bel çevresi ile (p<0.02) anlamlı ve bağımsız ilişki sergiledi.

Açlık insülini ile KKH ilişkisinin odds oranı

Tüm örneklemin açlık insülin değerleri dörttebir dilimlere bölününce, KKH tanısı bulunanların sayısı artan dörttebir dilimlerinde, yaşa, obeziteye ve glukoz intoleransına ayarlandıktan sonra dahi artıp, OR üst dilimde (hiperinsülinemide) birdenbire artıp alt dilime göre 1.93'e ulaştı (Tablo 3). Açlık insülin konsantrasyonları, modelde 10 kovariat için ayarlama yapılmca, OR 2'nin az üstünde kaldı ve erkekte sistolik KB dışında diğer değiştirilebilir risk faktörlerinin ortaya çıkmasını önledi (Tablo 4). Oysa modeldeki kovariatlar displipidemi, (diyastolik) KB, santral obezite, sigara içimi ve fizik aktivite derecesi gibi güçlü etmenlerdi. Modele log CRP'in etkisi de eklenince, lojistik regresyon hiperinsülinemi ile KKH arasındaki ilişkinin kadınlarda değişmediği, erkeklerde de ancak marjinal olarak zayıfladığı görüldü. Genelde KKH riski ile ilişki, hiperinsülinemili erkeklerde kadınlara göre daha güçlü idi.

Hiperinsülinemi sınırının 10.0 mU/L olarak alınması, sınırın üstündeki KKH'lı 388 bireyden 30 hastayı (%18.2); sınırın altında bulunan 494 bireyden 38 KKH'lı hastayı (7.7%) içermektedir ki, buna göre,

Tablo 3. Açlık insülin dörttebir dilimlerine göre koroner kalp hastalığı (KKH) olasılığı (yaş, obezite, glukoz intoleransına (Gİ) göre ayarlandıktan sonra)

	n	KKH	%	OR	95% CI
<i>Erişkinler</i>	659	68	10.3		p<0.033
<5.5 mU/L	169	9	5.3	1	
5.6-7.3 mU/L	168	12	7.1	0.81	NS
7.4-9.9 mU/L	157	17	10.8	1.10	NS
>10 mU/L	165	30	18.2	1.93	1.23-3.03
<i>yaş (OR 1.094) ve Gİ (OR 4.83) anlamlı kovaryatlar</i>					
<i>Erkek</i>	305	34	11.1		p<0.15
<5.5 mU/L	89	5	5.6	1	
5.6-7.3 mU/L	82	7	8.5	0.88	NS
7.4-9.9 mU/L	62	8	12.9	1.10	NS
>10 mU/L	72	14	19.4	2.08	1.06-4.06
<i>anlamlı değil: bel çevresi, BKİ ve Gİ</i>					
<i>Kadın</i>	354	34	9.6		NS
<5.5 mU/L	80	4	5.0	1	
5.6-7.3 mU/L	86	5	5.8	0.69	NS
7.4-9.9 mU/L	95	9	9.5	1.08	NS
>10 mU/L	93	16	17.2	1.83	0.97-3.46

*yaş (OR 1.10) BKİ (OR 1.127) ve Gİ (OR 6.35) anlamlı kovaryatlar
bel çevresi anlamlı değil
NS= anlamlı değil, OR= Odds oranı, CI= 95% güven aralığı*

KKH olasılığı için ayarlamasız 2.4-kat ayırım yapılabilmektedir.

TARTIŞMA

Orta yaşlı ve yaşlı erkek ve kadınları kapsayan çalışmamızda, hiperinsülinemi prevalan KKH'nın anlamlı ve bağımsız bir belirleyicisi olarak ortaya çıktı. Çalışmamız gerçi ancak orta büyüklükte ise de, ARIC ve Kuopio çalışmaları (13,14) ile birlikte, kadınlarda KKH riski ile insülin düzeylerini inceleyen sadece birkaç araştırmadan biridir. 30 yaşını aşkın yetişkinlerde geometrik ortalama açlık insülin değerleri 7.3 mIU/L (interkartil aralık 5 ila 9.8 mIU/L) bulundu, ki bu cinsiyetlerde fark göstermedi. Bu değerler gerçi Helsinki Polis çalışmasındakinden (1) biraz yüksek olmakla ve Hergenç ve ark.nın (15) Türk ve Alman popülasyon örneklemelerine benzemekle birlikte, son zamanlarda bildirilen bazı taramalardan (14,16) (ortalama 9.8 mIU/L) daha düşüktü. Nonspesifik immunoassay kullanan daha önceki incelemeler insülin değerlerini bir miktar yüksek bul-

muş olabilir; üstelik, bir toplumdaki KKH riskini değerlendirmede mutlak değerlerden çok nisbi konsantrasyonlar kritiktir.

Bazı önceki çalışmalardaki (13,17) gibi, kohortumuzda da insülin düzeyleri her iki cinsiyette insülin resistans sendromunun birçok değişkeniyle, özellikle (santral) obezite, kan basıncı, trigliseridlerle korelasyon gösterdi; korelasyon HDL-kolesterol ve fizik aktiviteyle ters yöndeydi. Bel çevresi, başkalarınca (17) da saptandığı gibi, açlık insülin düzeylerinin en iyi korelatı idi. Yine insülin direnç sendromuyla ilgili olan CRP, daha önceki bir yayınlımızda (18) KKH ile yalnız kadında ilişkili olduğu gibi, insülin seviyeleriyle de yalnız kadında, bu defa zayıf korelasyon arzetti. CRP'nin lojistik regresyon modeline eklenmesinde kadınlarımızda insülinin KKH ile ilişkisinin boyutunu değiştirmemesi, hiperinsülineminin subklinik inflama-

syon markeri ile yakından ilişkili olduğunu düşündürmektedir. İnsülin direnci sendromunun çeşitli öğelerinin subklinik inflamasyon göstergeleri ile ilişkili olduğuna dair kanıt bulan Festa et al (19), yağ dokusunun düşük-düzeyle kronik inflamasyon durumunun önemli bir belirleyicisi olduğunu ve bunun da insülin direnç sendromuna yol açabileceğini öne sürmüşlerdir.

Çalışmamızın kısıtlamaları arasına kesitsel tabiatıta olması, alınan antihipertansif ilaçlar için ayarlama yapılmamış olması, örneklemün önceki çalışmadakilerin hepsinden değilse de, birçoğundan küçük olması girer. Buna rağmen, muhtemelen kohortumuzun risk profili nedeniyle, açık bir sonucun ortaya çıkması engellenmiş olmadı. Açlık hiperinsülinemisi ile KKH arasındaki ilişki, dörttebir dilimlerde derecelilik sergilemedi. Çalışmanın güçlü yanları olarak, HDL-kolesterol için ayarlama yapılması ve DSÖ kriterleriyle tüm diyabetli kişilerin çalışma dışı tutulmaları zikredilebilir. Üstelik bu taramada, insülin clamp çalışmalarına göre insülin direnciyle yüklenen sonrası insüline kıyasla daha iyi korelasyonu bulunan açlık insülin (3) kullanıldı.

Tablo 4. Açlık insülin dörttebir dilimlerine göre prevalan koroner kalp hastalığı (KKH) olasılığının çok değişkene ayarlı* Odds oranı (n=644)

	Parametre tahmini β	SE	OR	%95 Güven aralığı	
<i>Erişkinler</i>					
p trend 0.034					
En düşük	<5.5 mU/L		1		
İkinci	5.6-7.3 mU/L		0.85	NS	
Üçüncü	7.4-9.9 mU/L		1.04	NS	
En yüksek	>10 mU/L	0.707	0.245	2.03	1.25; 3.28
Yaş		0.056	0.016	1.058	1.02; 1.09
Sistolik kan basıncı (mmHg)		0.016	0.009	1.016	.999; 1.034
<i>Erkek</i>					
n= 303					
p trend 0.127					
En düşük	<5.5 mU/L		1		
İkinci	5.6-7.3 mU/L		0.85	NS	
Üçüncü	7.4-9.9 mU/L		1.04	NS	
En yüksek	>10 mU/L	0.802	0.376	2.23	1.664; 4.66
Yaş		0.054	0.026	1.056	1.002; 1.112
Sistolik kan basıncı (mmHg)		0.037	0.015	1.038	1.008; 1.069
<i>Kadın</i>					
n= 341					
p trend 0.157					
En düşük	<5.5 mU/L		1		
İkinci	5.6-7.3 mU/L		0.85	NS	
Üçüncü	7.4-9.9 mU/L		1.04	NS	
En yüksek	>10 mU/L	0.700	0.348	2.01	1.018; 3.98
Yaş		0.054	0.022	1.056	1.01; 1.10

Lojistik regresyon modelinde içerilenler: cinsiyet, bel çevresi, diyastolik basınç, total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, glukoz intoleransı, sigara içimi & fizik aktivite derecesi Modelde KKH'lı 64 kişi içerildi (31 erkek, 33 kadın)

Hiperinsülineminin KKH olasılığı üzerine elde edilen OR önceki çalışmaların çoğundan daha belirgindi, yani 8.7 mIU/L'lik bir gradyan simgeleyen üst ve alt dörttebir dilimler arasında 2 kat olup her iki cinsiyet için de geçerliydi. 1996 yılından önce yayımlanan 12 prospektif çalışmaya dair bir meta-analize (4) göre, insülin ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkide, interkartil aralığa uyan özet nisbi risk 1.17 (95% CI, 1.09-1.26) idi. Saptadığımız daha yüksek OR, kısmen - diyabetli olmayan bireylerimizde sık olduğu gibi - kohortun hatırı sayılır bir bölümünün insüline dirençli katılımcılardan oluşmasına bağlanabilir. Bununla birlikte, erkeklerde yapılan Helsinki Polis (1) ve iki ırka dayalı büyük ARIC çalışmaları (13) hiperinsülinemili kadınlarda yüksek nisbi risk bildirmişlerdi.

Hiperinsülineminin tartışmalı kalan koroner risk faktörü olarak rolü bağlamında, hiperinsülinemi ile artan KKH riski arasındaki ılımlı bağlantı çoğu kez dislipidemi, obezite and hipertansiyon için ayarlama yapılmıca kaybolduğundan, birçok araştırmacı hiperinsülineminin, bağımsız bir koroner risk faktörü olmaktan çok, KKH riskini diğer faktörler aracılığıyla yükselttiği görüşünü paylaşmaktadır (20-22). Buna karşılık Quebec Cardiovascular çalışması yürütücüleri hiperinsülineminin KKH'yla ilişkisinin kilo, kan basıncı ve plazma lipoprotein değerlerindeki değişimlerden geniş ölçüde bağımsız olduğu fikrini (8) seslendirmektedir; sonuçlarımız bunu desteklemektedir.

Hiperinsülineminin KKH riski üzerine muhtemel etkisi hangi mekanizmalara bağlanabilir? Lipoliz sırasında yağ hücrelerinin yağ asidi alım hızını belirleyen (yeni tanımlanan) acylation uyarıcı proteinin yanısıra, insülin yağ asidi alımı ve retansiyonu süreçlerinin etkinliğinin başlıca belirleyicisidir; bu süreci Alderman ve ark. (23) yağ asidi tuzaklaması olarak adlandırmıştır. Bu, kaslara ve karaciğere aşırı miktarda yağ asidinin sunumuna yol açmaktadır. Kasların aşırı yağ asidi tuzaklaması, kas trigliserid içeriğini artırması aracılığıyla insülin duyarlılığında azalma ve karaciğer tarafından insülin bertaraf edilmesinde azalma ortaya çıkar. Bu süreç insülin direncini ve hiperinsülinemiyi kolaylaştırır.

Sonuç olarak çalışmamız a) erişkinlerimizin genelinde açlık insülin düzeylerini ilk kez belirlemiştir; hiperinsülineminin b) KKH olasılığı hakkında, HDL-kolesterol dahil, diğer risk faktörlerinin dışında bilgi verebildiğini, ve c) insülin direnci çerçevesinde, KKH riskine klasik risk faktörlerinden bağımsız biçimde katkıda bulunabileceğini açıklığa kavuşturmuştur. Bu bilgi koroner hastalıktan korunma ve onun tedavisi bakımlarından anlam taşır.

KAYNAKLAR

1. **Pyörälä K:** Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies. *Diabetes Care* 1979; 2:131-41
2. **Fontbonne A, Charles MA, Thibault N, 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; 34:356-61
3. **Wingard DL, Ferrara A, Barrett-Connor E:** Is insulin really a heart disease risk factor? *Diabetes Care* 1995; 18:1299-304
4. **Ruige JB, Assendelft WJJ, Dekker JM, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM:** Insulin and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Circulation* 1998; 97:996-1001
5. **Ferrara A, Barrett-Connor EL, Edelstein SL:** Hyperinsulinemia does not increase the risk of fatal cardiovascular disease in elderly men or women without diabetes: the Rancho Bernardo Study, 1984-1991. *Am J Epidemiol* 1994; 140:857-69
6. **Welin L, Eriksson H, Larsson B, Ohlson LO, Svardsudd K, Tibblin G:** Hyperinsulinemia is not a major risk factor in elderly men: the study of men born in 1912. *Diabetologia* 1992; 35:766-70
7. **Onat A:** Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis* 2001; 156:1-10
8. **Onat A, Ceyhan K, Sansoy V, Keleş İ, Erer B, Uysal Ö:** Erişkinlerimizin yarısında bulunan dislipidemi ve metabolik sendromun özellikleri ve kombine hiperlipidemi ile ilişkisi: aynı zamanda plazma trigliserid düzeyi üst sınırı konusunda bir katkı. *Türk Kardiyol Arş* 2001; 29:272-83
9. **Onat A, Sansoy V, Erer B, Başar Ö, Ceyhan K:** TEKHARF çalışması 2001 yılı takibi kısmi sonuçları: Koroner ölüm ve olaylar. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29:633-6
10. **Rose G, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ:** *Cardiovascular Survey Methods*, 2nd edn. Geneva, WHO, 1982; 124-7
11. **WHO Study Group on Prevention of Diabetes Mellitus.** Prevention of diabetes mellitus: report of a WHO study group. WHO Technical Report Series No. 844. Geneva, WHO, 1994. p 17
12. **Rönnemaa T, Pyörälä K, Rönnemaa EM, Laakso M, Puukka P:** Smoking is independently associated with high plasma insulin levels in nondiabetic men. *Diabetes Care* 1996; 19:1229-32
13. **Folsom AR, Liao F, Szklo M, Smith R, Stevens J, Eckfeldt JH:** A prospective study of coronary heart disease in relation to fasting insulin, glucose and diabetes. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care* 1997; 20:935-42
14. **Lempiäinen P, Mykkänen L, Pyörälä K, Laakso M, Kuusisto J:** Insulin resistance syndrome predicts coronary heart disease events in elderly nondiabetic men. *Circulation* 1999; 100:123-8
15. **Hergenç G, Schulte H, Assmann G, von Eckardstein A:** Associations of obesity markers, insulin, and sex hormones with HDL-cholesterol levels in Turkish and German individuals. *Atherosclerosis* 1999; 145:147-56
16. **Haffner SM, Mykkänen 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
17. **Lemieux I, Pascot A, Couillard C, et al:** Hypertriglyceridemic waist: a marker of atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation* 2000; 102:179-84
18. **Onat A, Sansoy V, Yıldırım B, Keleş İ, Uysal Ö, Hergenç G:** C-reactive protein and coronary heart disease in Western Turkey. *Am J Cardiol* 2001; 88:601-7
19. **Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM:** Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102:42-7
20. **Pyörälä K:** Hyperinsulinemia and insulin resistance as predictors of cardiovascular risk. *CVD Prevention* 2000; 3:28-36
21. **Lakka TA, Lakka H-M, Salonen JT:** Hyperinsulinemia and the risk of coronary heart disease? (Letter) *N Engl J Med* 1996; 335:976-7
22. **Savage PJ, Saad MF:** Insulin and atherosclerosis: villain, accomplice, or innocent bystander? (editorial). *Br Heart J* 1993; 69:473-5
23. **Sniderman AD, Cianflone K, Arner P, Summers L, Frayn K:** The adipocyte, fatty acid trapping, and atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:147-51