

## Türk yetişkinlerinde serum albümin düzeylerinin geleneksel risk faktörleri ve insülin direnci ile ilişkisi

Association of serum albumin levels with traditional risk factors and insulin resistance among Turkish adults

Dr. Mehmet Yazıcı,<sup>1</sup> Dr. Altan Onat,<sup>2</sup> Dr. Gülay Hergenç,<sup>3</sup> Dr. Ali Metin Esen,<sup>4</sup>  
Dr. Günay Can,<sup>5</sup> Dr. Hüseyin Uyarel<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Düzce; <sup>2</sup>Türk Kardiyoloji Derneği ve İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, <sup>3</sup>Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul; <sup>4</sup>Yıldız Teknik Üniversitesi Biyoloji Bölümü, İstanbul;

<sup>5</sup>Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul;

<sup>6</sup>Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul;

**Amaç:** Türk yetişkinlerinde serum albümin düzeyleri ile insülin direnci, metabolik sendrom (MS), geleneksel koroner kalp hastalığı (KKH) ve risk faktörleri arasındaki ilişki araştırıldı.

**Çalışma planı:** Serum albumin konsantrasyonları, Marmara ve İç Anadolu bölgeleri nüfusunu temsil eden 1052 kişide kolorimetrik yöntemle ölçüldü ve kesitsel olarak değerlendirildi. Metabolik sendrom tanımı modifiye ATP III (Adult Treatment Panel III) ölçütlerine göre yapıldı.

**Bulgular:** Ortanca yaşı 53 olan örnekleme, MS tanısı erkeklerin %44.7'sinde, kadınların %49.4'ünde kondu. Serum albümin konsantrasyonu erkeklerde ortalama 4.39±0.38 mg/dl, kadınlarda 4.34±0.33 mg/dl bulundu (p=0.01). İkili korelasyonlarda serum albümin, her iki cinsiyette apolipoprotein B, HDL-kolesterol ve toplam bilirubin ile doğrusal; kadınlarda sistolik kan basıncı ile doğrusal; erkeklerde log CRP ile ters yönde anlamlı ilişki sergiledi. On bir değişkeni içeren bir lineer regresyon modelinde, albümin düzeyi için her iki cinsiyette yaş ters yönde, toplam kolesterol pozitif yönde bağımsız belirteç olarak saptandı. Kadınlarda albümin düzeyini bağımsız ve ters yönde etkiler görünen sigara içimi, erkeklerde anlamlılık sınırına yakın bir ilişki gösterdi. Kadınlarda kreatinin pozitif, erkeklerde diyastolik kan basıncı pozitif, log HOMA ters yönde bağımsız belirteç idi. Yaş ve cinsiyet ayarlı analizinde serum albümin ile MS ve KKH arasında anlamlı bağlantı saptanmadı.

**Sonuç:** Türk erkeklerinde serum albümin düzeyinde görülen azalmaya, böbrek disfonksiyonundan bağımsız olarak insülin direnci katkıda bulunuyor olabilir. İnsülin direnci bu bağlamda, oksidatif stres ve subklinik kronik inflamasyona aracılık ediyor olabilir.

**Anahtar sözcükler:** Koroner hastalığı; insülin direnci; metabolik sendrom; risk faktörü; serum albümin.

**Objectives:** We investigated serum albumin levels and their association with insulin resistance (IR), metabolic syndrome (MS), coronary heart disease (CHD), and traditional risk factors among Turkish adults.

**Study design:** Serum albumin levels were measured colorimetrically in 1052 subjects representing the population of Western Turkey (Marmara and Central Anatolian regions), and were studied cross-sectionally. Metabolic syndrome was identified by modified criteria of the Adult Treatment Panel III.

**Results:** The median age was 53 years. Metabolic syndrome was identified in 44.7% of males and in 49.4% of females. The mean serum albumin level was 4.39±0.38 mg/dl in males and 4.34±0.33 mg/dl in females (p=0.01). In univariate analyses, serum albumin concentrations showed positive correlations with apolipoprotein B, HDL-cholesterol, and total bilirubin in both genders, a positive correlation with systolic blood pressure in females, and an inverse correlation with log CRP in males. In a linear regression analysis with 11 variables for serum albumin levels, age showed an inverse, and total cholesterol showed a positive independent effect in both genders. While smoking significantly affected serum albumin levels in females, this relationship was only of near significance in males. Other independent variables were serum creatinine in females (positive), and diastolic blood pressure (positive) and log HOMA (inverse) in males. In age- and sex-adjusted analyses, serum albumin showed no correlations with MS and CHD.

**Conclusion:** Independent of renal dysfunction, insulin resistance may contribute to low serum albumin levels in Turkish men and, in this context, may be playing a mediating role for oxidative stress and subclinical chronic inflammation.

**Key words:** Coronary disease; insulin resistance; metabolic syndrome X; risk factors; serum albumin.

Geliş tarihi: 26.09.2006 Kabul tarihi: 24.11.2006

Yazışma adresi: Dr. Mehmet Yazıcı, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, 81620 Düzce.  
Tel: 0380 - 541 41 07 Faks: 0380 - 541 42 13 e-posta: yazicimehmet@hotmail.com 0533 3739873

Bilinen geleneksel risk faktörlerinin dışında, kardiyovasküler hastalık gelişiminde rolü olabileceği düşünülen birçok yeni risk faktörü araştırılmaktadır. Bunlardan biri de düşük serum albümin düzeyidir. Karaciğerde sentezlenen bu protein çeşitli inflamatuvar olaylarda %20 kadar azalmaktadır.<sup>[1]</sup> Özellikle son on yılda yapılan çalışmalarda, albümin düzeylerinin yaş, sigara içimi ve kan basıncı ile ters yönde ilişki sergilediği gösterilmiştir.<sup>[1,2]</sup> Fakat, subklinik hastalık için spesifik olmayan düşük albümin düzeylerinin prognostik bir öngördürücü olup olmadığı, başka bir deyişle, ateroskleroza, dolayısıyla koroner kalp hastalığına (KKH) giden patofizyolojik sürecin bir parçası olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir.<sup>[1]</sup> Birkaç gözlemsel çalışmada düşük albümin düzeyleri ile KKH arasında herhangi bir ilişki saptanmamış olmasına karşın,<sup>[3-6]</sup> birçok çalışmada hem miyokard infarktüsü ve angina pectoris gibi KKH ile ilgili hastalıklar,<sup>[1,2,7]</sup> hem de inme riski<sup>[8,9]</sup> ile anlamlı ve ters yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, albümin düzeylerindeki düşme hem toplam mortalite,<sup>[3,10,11]</sup> hem de kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalitede artışla ilişkili bulunmuştur.<sup>[3,7,10]</sup> Bir meta-analizde serum albüminindeki düşmenin KKH riskini %50,<sup>[11]</sup> 1 standart sapma kadar azalmanın (0.26 mg/dl) kardiyovasküler hastalık riskini yaklaşık %40,<sup>[11]</sup> toplam kardiyovasküler mortaliteyi ise iki kat<sup>[1,3,12]</sup> artırdığı bildirilmiştir. Birçok klinik çalışmada da, kardiyovasküler hastalık gelişiminde antioksidan özelliğe sahip oluşu nedeniyle, serum albümininin belirgin derecede koruyucu etkisi olduğu belirtilmiştir.<sup>[7,9]</sup>

Albümin düzeylerindeki düşme ile kardiyovasküler mortalitede artış arasındaki ilişkinin açıklanmasında birçok mekanizma ileri sürülmüştür. Bunlar arasında, albüminin inflamasyon ve infeksiyon varlığı ile güçlü ilişkisi,<sup>[2,11,13]</sup> fibrinoliz ve hemostaz faktörleriyle ilişkisi,<sup>[11,14,15]</sup> trombosit agregasyonu ile olması ilişkisi,<sup>[11,16]</sup> alta yatan hastalıklara bağlı olarak artmış damar geçirgenliğinin bir belirteci oluşu,<sup>[2,17,18]</sup> beslenme durumu ile ilişkisi<sup>[8,10]</sup> ve önemli bir antioksidan oluşu<sup>[19-21]</sup> sayılabilir.

Serum albümin düzeylerinin insülin direnci (İD), metabolik sendrom (MS) ve bileşenleri ile ilişkisi fazla araştırılmamış bir konudur. Toplumumuzda MS sıklığının yüksek olması nedeniyle,<sup>[22]</sup> serum albümin düzeylerindeki düşüşle ortaya çıkabilecek kardiyovasküler riskin belirlenmesi için, yetişkin bir Türk örneklemini temsil eden TEKHARF katılımcılarında serum albümin düzeyleri ile geleneksel risk faktörleri yanı sıra İD, MS ve obezite arasında ilişki olup ol-

madığı ve eşlik eden KKH olasılığı kesitsel olarak araştırıldı.

## ÖRNEKLEM VE YÖNTEMLER

Çalışma örneklemini, yetişkinlerimizde kalp hastalığı ve risk faktörlerinin sıklığına yönelik TEKHARF çalışmasının kohortundan alındı.<sup>[23]</sup> Örneklemin ayrıntılı tanıtımı daha önce yapılmıştır.<sup>[24]</sup> Kohortun son takibi 2005 yılı yazında, Türkiye nüfusunun yaklaşık yarısının yaşadığı İç Anadolu ve Marmara bölgelerinde yapıldı. Albümin düzeyleri kanı alınabilen, 35 yaş ve üzerindeki 1052 kişide (512 erkek, 540 kadın) ölçüldü ve hepsi çalışmaya dahil edildi. Tarama için İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Kohorttaki tüm bireyler taramayla ilgili bilgilendirildi ve kendilerinden imzalı onay formu alındı.

Diyabetes mellitus (DM) tanısı Amerikan Diyabet Derneği'nin ölçütlerine göre<sup>[25]</sup> (serum açlık glukozu  $\geq 126$  mg/dl veya 2-saatlik postprandiyal glukoz  $> 200$  mg/dl ve/veya diyabet tedavisi) kondu.

ATP III'ün (Adult Treatment Panel)<sup>[26]</sup> beş ölçütünden üçünü karşılayan bireyler MS'li olarak kabul edildi. Prediyabetikler için açlık glukozu düzeyi 100-125 mg/dl olarak alındı;<sup>[25]</sup> abdominal obezite ölçütü TEKHARF verilerine göre uyarlandı (erkeklerde  $\geq 95$  cm, kadınlarda  $\geq 91$  cm).<sup>[27]</sup> HDL-kolesterol düzeyi için sınır kadınlarda  $< 50$  mg/dl yerine  $< 45$  mg/dl olarak benimsendi. Bunun nedeni, HDL-kolesterol düşüklüğü için genetik eğilime sahip olan Türk toplumunda kadınların yarısından fazlasında bu değer 45 mg/dl'nin altında bulunması; bu değer için çoklu lineer regresyon analizlerindeki cinsiyet farkı ile oldukça uyumlu olması ve MS'li kişilerde HDL-kolesterol düzeyi açısından cinsiyetler arasında ortalama 4.9 mg/dl olarak bildirilen farkla<sup>[28]</sup> kısmen uyum içinde olmasıydı. Örneklemin üçte birinde trigliserid düzeyleri bakılmadığı için, bu kişilerde MS tanısı trigliserid düzeyleri dışındaki ölçütlerle kondu; iki ölçütü taşıyan az sayıdaki bireyde bir önceki taramadaki MS durumuna göre karar verildi.

Glukoz metabolizması normal bulunan bireylerde insülin direnci tayininde HOMA eşitliği kullanıldı:  $HOMA = \text{Açlık glukoz (mmol/l)} \times \text{Açlık insülin düzeyi } (\mu\text{U/ml}) / 22.5$ .<sup>[29]</sup> İnsülin direnci, örneklemin 70 persentili üzerindeki ( $\geq 2.1$  birim) HOMA değerleri ile tanımlandı.

Sigara içimi, hiç sigara içmemiş, eskiden içmiş ve halen içmekte olan şeklinde sınıflandırıldı. Haftada bir veya daha sık alkol alan kişi alkol kullanıcısı olarak kabul edildi. Vücut ağırlığı, terazi kulla-

nilararak ayakkabısız ve hafif bir iç giysi varken ölçüldü. Bel çevresi mezura ile (Roche LI95 63B 00), kişi ayakta ve üzerinde sadece iç çamaşırı varken, alt kaburga kenarı ile krista iliyaka arasındaki mesafenin ortasından ölçüldü. Beden kütle indeksi (BKİ), ağırlığın boyun karesine ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) bölünmesiyle hesaplandı.

Kan örnekleri katılımcıların 2/3'ünde 11 saat veya daha uzun süreli açlık sonrası alındı. Buz paketleri ile sarılan örnekler, birkaç saat içinde Yıldız Teknik Üniversitesi'ne yollandı ve analize kadar  $-75^\circ\text{C}$ 'de saklandı. Albümin düzeyleri bromkresol yeşili yöntemiyle kolorimetrik olarak ölçüldü. Bilirubin, toplam kolesterol, trigliserid, açlık glukozu ve HDL-kolesterol (çöktürme olmaksızın direkt yöntemle) Roche Diagnostics veya diğer firmalarca üretilen (GGT ve ürik asit) enzimatik kitler kullanılarak Hitachi 902 otoanalizöründe ölçüldü. LDL-kolesterol değerleri Friedewald formülüne göre hesaplandı.<sup>[30]</sup> İnsülin konsantrasyonları Roche kitleri ve Elecsys 1010 immünotoanalizörü kullanılarak kemilüminesan immünoimetrik yöntemle ölçüldü. C-reaktif protein (CRP) ve apolipoprotein B (apo B) konsantrasyonları Behring kitleri kullanılarak nefelometrik yöntemle (BN Prospec, Behring Diagnostics, Westwood, MA, ABD) ölçüldü.

**Verilerin analizi.** İnsülin, HOMA indeksi, CRP değerleri normal dağılım göstermediğinden, bu parametreler logaritmik transformasyon sonrasında değerlendirilmeye alındı. Tanımlayıcı parametreler ortalama değer  $\pm$  standard sapma (SS) ve yüzde değer olarak verildi. İkili karşılaştırmalarda, ortalamaların gruplar arasındaki anlamlılığını belirlemek için iki taraflı t-testi kullanıldı ve oranlar arasındaki farkların analizi Pearson ki-kare testiyle yapıldı. Albüminin sürekli değişken olarak analizi için çoklu lineer regresyon modelleri uygulandı. Kategorik bir bağımlı değişken için olasılık oranı (OO) ve %95 güven aralığı (GA), yaş ve diğer faktörlerin denetlendiği lojistik regresyon analiziyle elde edildi. İki yönlü testte  $p<0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul

edildi. İstatistiksel analizler Windows için SPSS 10 programında yapıldı.

## BULGULAR

Örneklemede ortanca yaş 53 (dağılım 44-65), ortalama yaş  $54.8\pm 11.8$  idi. Metabolik sendrom tanısı 229 erkek (%44.7) ve 267 kadında (%49.4) kondu. Koroner kalp hastalığı 85 erkek (%16.6) ve 80 kadında (%14.8) vardı. Serum albümin konsantrasyonu erkeklerde ortalama  $4.39\pm 0.38$  mg/dl, kadınlarda  $4.34\pm 0.33$  mg/dl idi. Albümin düzeylerinin cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 1'de sunuldu. Yaş gruplarına göre albümin düzeylerinde kadınlarda anlamlı fark bulunmazken, erkeklerde yaşla birlikte anlamlı azalma saptandı ( $p<0.01$ ).

Serum albümin düzeyleri ile çeşitli risk faktörleri arasındaki ilişkiler Tablo 2'de gösterildi. Serum albümini ile toplam kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, kreatinin, toplam bilirubin, diyastolik kan basıncı, BKİ, gama GT, apo B arasında iki cinsiyet için de geçerli olmak üzere pozitif ilişki saptandı. Serum albümini erkeklerde log açlık insülini ve log CRP ile negatif ilişki gösterirken, kadınlarda sistolik kan basıncı ve trigliserid düzeyleriyle pozitif yönde anlamlı ilişki gösterdi. Serum albümini ile log HOMA arasında erkeklerde ters yönde, kadınlarda ise pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı.

Serum albümin düzeylerinin bağımsız belirleyicilerini ortaya koymak için iki ayrı model üzerinde lineer regresyon analizi yapıldı (Tablo 3). Model 2'den farklı olarak, Model 1'e log HOMA ve trigliserid düzeyleri de eklendi. Model 1'de, toplam kolesterol düzeyi iki cinsiyet için de albümin düzeyinin belirleyicisi olarak görüldü. Erkeklerde diyastolik kan basıncı pozitif, log HOMA ise ters yönde belirleyici iken, kadınlarda sigara içme durumu ve yaş ters yönde, kreatinin düzeyi ise pozitif yönde bağımsız belirleyici idi. Sigara içme durumu ve yaş erkeklerde ters yönde, anlamlılık sınırına yakın bir ilişki gösterdi. Model 2'de, her iki cinsiyet için yaş ters yönde, toplam kolesterol pozitif yönde bağımsız belirleyiciler-

**Tablo 1. Serum albümin değerlerinin (mg/dl) cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı**

| Yaş grubu     | Erkek |          |      | Kadın |          |      |
|---------------|-------|----------|------|-------|----------|------|
|               | Sayı  | Ortalama | SS   | Sayı  | Ortalama | SS   |
| 35-49         | 201   | 4.44     | 0.36 | 202   | 4.35     | 0.33 |
| 50-59         | 144   | 4.41     | 0.4  | 144   | 4.37     | 0.35 |
| 60-69         | 95    | 4.36     | 0.37 | 95    | 4.36     | 0.33 |
| $\geq 70$     | 72    | 4.27     | 0.42 | 72    | 4.26     | 0.33 |
| <i>Toplam</i> | 512   | 4.39*    | 0.38 | 513   | 4.34     | 0.33 |

\*ANOVA ile  $p=0.01$

**Tablo 2. Albümin ile çeşitli risk parametreleri arasında Pearson korelasyon katsayıları**

|                           | Erkek (n=512) |              |       | Kadın (n=540) |             |       |
|---------------------------|---------------|--------------|-------|---------------|-------------|-------|
|                           | Sayı          | r            | p     | Sayı          | r           | p     |
| Yaş                       |               | <b>-0.16</b> | 0.000 |               | -0.06       | .AD   |
| Toplam kolesterol (mg/dl) |               | <b>0.42</b>  | 0.000 |               | <b>0.33</b> | 0.000 |
| LDL-kolesterol (mg/dl)    | 305           | <b>0.33</b>  | 0.000 | 369           | <b>0.28</b> | 0.000 |
| HDL-kolesterol (mg/dl)    |               | <b>0.25</b>  | 0.000 |               | <b>0.29</b> | 0.000 |
| Kreatinin                 |               | <b>0.16</b>  | 0.000 |               | <b>0.28</b> | 0.000 |
| Toplam bilirübin          |               | <b>0.24</b>  | 0.000 |               | <b>0.17</b> | 0.000 |
| Diyastolik kan basıncı    |               | <b>0.13</b>  | 0.003 |               | <b>0.20</b> | 0.000 |
| Apolipoprotein B          | 244           | <b>0.16</b>  | 0.01  | 284           | <b>0.13</b> | 0.025 |
| Beden kütle indeksi       |               | 0.02         | .AD   |               | 0.01        | .AD   |
| Ürik asid                 | 322           | -0.01        | .AD   | 339           | -0.04       | .AD   |
| Sistolik kan basıncı      |               | 0.02         | .AD   |               | <b>0.09</b> | 0.030 |
| Gama GT                   | 319           | 0.06         | .AD   |               | 0.02        | .AD   |
| Trigliseridler            | 303           | 0.07         | .AD   | 361           | <b>0.13</b> | 0.015 |
| Log HOMA                  | 234           | <b>-0.15</b> | 0.018 | 308           | <b>0.13</b> | 0.027 |
| Log açlık insülini        | 239           | <b>-0.16</b> | 0.014 | 308           | 0.09        | 0.098 |
| Açlık kan glukozu         | 303           | 0.04         | .AD   | 362           | 0.09        | 0.089 |
| Sigara içimi              |               | -0.06        | .AD   |               | -0.03       | .AD   |
| Log C-reaktif protein     | 245           | <b>-0.20</b> | 0.002 | 286           | -0.06       | .AD   |
| Bel çevresi (cm)          |               | -0.03        | .AD   |               | 0.04        | .AD   |
| Metabolik sendrom         |               | -0.01        | .AD   |               | 0.05        | .AD   |
| Alkol alımı               |               | 0.00         | .AD   |               | 0.04        | .AD   |

Sayı belirtilmeyen değişkenler için n=512 veya n=540. AD: Anlamlı değil.

di. Kadınlarda kreatinin, erkeklerde diyastolik kan basıncı albümin düzeyiyle pozitif yönde ilişki gösterdi. Diyastolik kan basıncı, kadınlarda da pozitif yönde, fakat sınırda anlamlılık sergiledi.

Lojistik regresyon analizi aracılığıyla yaş ve cinsiyet ayarlı serum albümin dilimleriyle MS, DM, KKH ve hipertansiyon arasındaki ilişki incelendi. Metabolik sendromlu 496 kişiyi içeren yaş ayarlı regresyon modelinde, albümin değerleri erkeklerde ve tüm yetişkinlerde (OO: 1.27; %95 GA: 0.85-1.8) MS

için anlamlı ilişki göstermedi; kadınlarda ise sınırda anlamlı ilişki görüldü (OO: 1.48; %95 GA: 0.88-2.51). Serum albümini ile hipertansiyon, diyabet ve KKH varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

### TARTIŞMA

Çalışmamızda, orta-ileri yaşta yetişkinlerde serum albümin düzeyleri önceki çalışmalarda belirtilen düzeylere yakın bulundu. Böbrek disfonksiyonu göstergeleri dışında, her iki cinsiyette albümin düzeyi ile toplam kolesterol arasında doğrusal ilişki görülürken,

**Tablo 3. Serum albüminin bağımsız belirteçleri için iki modelde lineer regresyon analizi**

|  | Model 1*      |       |                |       | Model 2**      |       |                |       |
|--|---------------|-------|----------------|-------|----------------|-------|----------------|-------|
|  | Erkek (n=159) |       | Kadın (n=187)  |       | Erkek (n=206)  |       | Kadın (n=232)  |       |
|  | $\beta$       | p     | $\beta$        | p     | $\beta$        | p     | $\beta$        | p     |
| Toplam kolesterol (mg/dl)                | <b>0.0029</b> | 0.000 | <b>0.0034</b>  | 0.000 | <b>0.0031</b>  | 0.000 | <b>0.0034</b>  | 0.000 |
| Kreatinin (mg/dl)                        | -0.021        | AD    | <b>0.264</b>   | 0.016 | 0.053          | AD    | <b>0.264</b>   | 0.016 |
| Diyastolik kan basıncı (mmHg)            | <b>0.0056</b> | 0.015 | 0.0031         | 0.052 | <b>0.0052</b>  | 0.017 | 0.0031         | 0.052 |
| Yaş                                      | -0.0046       | 0.079 | <b>-0.0055</b> | 0.014 | <b>-0.0075</b> | 0.003 | <b>-0.0055</b> | 0.014 |
| Beden kütle indeksi (kg/m <sup>2</sup> ) | 0.001         | AD    | -0.0043        | AD    | -0.0061        | AD    | -0.0043        | AD    |
| Ürik asid (mg/dl)                        | 0.031         | AD    | -0.0035        | 0.074 | 0.021          | AD    | 0.0035         | 0.074 |
| Sigara içme                              | -0.038        | 0.079 | <b>-0.047</b>  | 0.048 | -0.036         | 0.088 | <b>-0.047</b>  | 0.048 |
| Log HOMA <sup>+</sup>                    | <b>-0.187</b> | 0.033 | 0.058          | AD    |                |       |                |       |
| Açlık trigliseridi (mg/dl)               | -0.0004       | 0.159 | 0.000064       | AD    |                |       |                |       |

Her iki modele ayrıca GGT ve açlık glukozu alındı (anlamlı değil). \*Model erkeklerde anlamlı (F=4.1, p<0.001) ve albümin değişkenliğinin %20'sini, kadınlarda anlamlı (F=7.4, p<0.001) ve albümin değişkenliğinin %29'unu açıklıyordu.\*\*Model erkeklerde anlamlı (F= 6.2, p<0.001) ve albümin değişkenliğinin %20'sini, kadınlarda anlamlı (F= 12.7, p<0.001) ve albümin değişkenliğinin %32'sini açıklıyordu. <sup>+</sup>Hesaplamalar için log-transformatasyonu yapıldı.

kadınlarda yaş ve sigara içimi, erkeklerde log HO-MA serum albümini ile ters yönde ilişki sergiledi. Bundan başka, iki cinsiyette de apo B, HDL-kolesterol ve toplam bilirubin ile doğrusal, erkekte log CRP ile ters yönde ilişki gözlemlendi. Yaş ayarlı serum albümin ile hipertansiyon, MS veya KKH arasında anlamlı bağlantı görülmedi.

**Çeşitli toplumlarda albümin düzeyleri.** Çalışmamızda serum albümin düzeyleri, diğer ülkelerden bildirilen değerlerle uyumlu ve yaş kesimi de göz önüne alındığında, ortada bir yer tutmaktaydı. Bu değerler Framingham *offspring*,<sup>[7]</sup> İskoç<sup>[31]</sup> ve Norveç<sup>[9]</sup> katılımcılarındaki değerlerden düşük; British Regional Heart (erkeklerde 4.45 mg/dl)<sup>[32]</sup> ve büyük bir Japon kohortunun<sup>[33]</sup> değerlerine çok yakın (erkeklerde 4.49 mg/dl, kadınlarda 4.39 mg/dl) ve geniş ARIC çalışması (Atherosclerosis Risk in Communities)<sup>[11]</sup> değerlerinden önemli ölçüde yüksek bulundu. Bunlardan Framingham *offspring* çalışmasında örneklemin kohortumuzdan 17 yaş genç olması, serum albümin düzeylerinin yüksek (erkeklerde 4.78 mg/dl, kadınlarda 4.56 mg/dl) oluşunu açıklayabilir. ARIC çalışmasında ise, başlangıçta KKH olmayan 14,506 kişide ortalama ve ortanca serum albümin düzeyi  $3.9 \pm 0.3$  mg/dl olarak bulunmuştur.<sup>[11]</sup>

**Albümin düzeylerinin belirleyicileri.** Çalışmamızda kalp-damar risk faktörlerinin alındığı çoklu regresyon modellerinde albümin düzeyleriyle anlamlı, ama orta derecede ilişkiler görüldü. Yaş arttıkça, her iki cinsiyette de serum albümin düzeyi anlamlı ve bağımsız olarak düşmekteydi. Farklı sonuç bildiren araştırmalara<sup>[34]</sup> rastlansa da, çoğunda yaşla birlikte albüminde azalma olduğu ve bunda özellikle yaşlı bireylerde beslenme bozukluklarının, olası birçok kronik hastalık varlığının ve azalan iskelet kütlesinin önemli rolü olduğu bildirilmiştir.<sup>[1,7,10,35,36]</sup> Örnekleminizde albüminde yaşla görülen azalma, yaşlanmanın doğal bir sonucu olarak görülebileceği gibi, besin alımının azalması veya yaşlılığa sıkça eşlik eden hastalık gibi nedenlerle de kısmen açıklanabilir.

Çalışmamızda albümin düzeyleri ile sigara içimi arasında iki cinsiyette de ters yönlü ilişki bulunmasına karşın, bu durum yalnızca kadınlarda bağımsız belirleyicilik düzeyindeydi, erkeklerde anlamlılığa ulaşmadı. Birçok çalışmada albümin düzeyleri ile sigara içimi ve yoğunluğu arasında ters yönde anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir.<sup>[7,10,11,32,35]</sup> Bunlardan ARIC çalışmasında, en düşük albümin düzeylerine sahip bireylerde sigara içimine bağlı olarak gelişen yaygın inflamatuvar yanıtın en üst düzeyde olduğu, düşük serum albümin düzeylerinin, sigara içimi yoğunluğu-

nu yansıtmaktan ziyade, sigaranın olumsuz etkilerine karşı en azından hepatik düzeyde duyarlılığın bir ölçüsü olabileceği öne sürülmüştür.<sup>[11]</sup> Farklı olarak, büyük bir Japon kohortunda Okamura ve ark.<sup>[33]</sup> albümin düzeyleri ile sigara içimi arasında anlamlı ilişki saptayamamışlardır. İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda sigaranın karaciğer fonksiyonları üzerine doğrudan etkisi gösterilmiş olduğundan, sigaranın albümin düzeyindeki olumsuz etkisini kısmen bu yolla yaptığı düşünülebilir.<sup>[32]</sup>

Çalışmamızda iki cinsiyette de diyastolik kan basıncı, kadınlarda sistolik kan basıncı ile albümin düzeyleri arasında pozitif ilişki görülürken, lineer regresyon analizinde diyastolik kan basıncı yalnızca erkeklerde serum albümini için bağımsız belirleyiciydi. Ayrıca, toplam kolesterol iki cinsiyette de albümin düzeylerinin doğrusal bağımsız belirleyicisiydi. ARIC çalışmasında Nelson ve ark.,<sup>[11]</sup> kan basıncı yüksekliği ile serum albümin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığını; kan basıncındaki artışın vasküler geçirgenliğe yol açarak albümin düzeylerindeki düşüşte etkili olabileceğini ileri süren görüşlere katılmadıklarını belirtmişlerdir. Daha genç yaş ve nispeten düşük toplam kolesterol değerleriyle örnekleminize benzeyen Japon kohortunda, daha yüksek albümin düzeylerine sahip kişilerde iki cinsiyette de daha yüksek toplam kolesterol, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri saptanmıştır.<sup>[33]</sup> British Regional Heart çalışmasında, orta yaşta erkeklerde serum albümin düzeyleri ile sistolik kan basıncı ve toplam kolesterol düzeyleri arasında anlamlı doğrusal ilişki olduğu bildirilmiştir.<sup>[32]</sup> Serumda albümin ve toplam kolesterol (ve apo B) düzeyleri arasında her iki cinsiyette anlamlı doğrusal ilişki ve çokdeğişkenli analizde toplam kolesterol için bağımsız bir ilişki varlığını açıklamak güçse de, bu ilgi çekici bir bulgu olarak görülmektedir. Bunda, albümin gibi, lipoproteinlerin de karaciğerde sentez edilmesinin etkisi olabilir. Nitekim, albüminin yağ asitlerini bağlayarak, periferik dokulardan beta-oksidasyonla yıkılmak üzere karaciğere taşıdığı bilinmektedir.<sup>[37]</sup> Çok düşük yoğunluklu lipoprotein sentezi ve beta-oksidasyon son ürünü olan asetil koenzim A ile başlayan kolesterol sentezi miktarının, karaciğere taşınan yağ asitleri ve albümin düzeyleriyle paralellik göstermesi doğaldır. Ayrıca, lipoprotein lipaz ile oluşturulan yağ asitlerini henüz lipoproteinlerin üzerinde iken bağlayabilen ve bir kısmı da lipoproteinlerin üzerinde kalan albüminin, kolesterol ve lipoprotein düzeyleriyle pozitif ilişki göstermesi de beklenen bir durumdur.<sup>[38]</sup> Diğer bir olasılık olarak, serumda toplam kolesterol yükseldikçe, eşlik eden oksidatif strese yanıt olarak serumda

albümin konsantrasyonlarının da -hiperürisemi yanıtı<sup>[39]</sup> gibi artabileceği, yani ilişkinin antioksidatif sürecin bir sonucunu temsil ettiği düşünülebilir.<sup>[39]</sup>

**Albümin düzeyi ile koroner kalp hastalığı ilişkisi.** Çalışmamızda cinsiyet ve yaş ayarlamalı KKH ile albümin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bu bulgu, kısmen KKH'li olgu sayısının (n=165) azlığı ve KKH gelişiminde önemli role sahip hipertansiyon ve MS gibi risk faktörleriyle albümin düzeyleri arasında beklendiği ölçüde güçlü ve anlamlı ilişki olmayışı ile açıklanabilir. Birçok klinik çalışmada, serum albümininin önemli bir doğal antioksidan oluşu dışında, farklı birkaç mekanizma ile kardiyovasküler hastalık gelişimine karşı koruyucu rol oynadığı belirtilmiştir.<sup>[11,13-16,19-21]</sup> Erkeklerimizde albümin düzeyleri ile log CRP arasında ters yönlü ilişki saptanmış olması, ateroskleroz gelişiminde önemli bir ayak olan inflamasyona düşük albümin düzeylerinin de katkı yapabileceğine işaret etmektedir. Framingham *offspring* çalışmasında, düşük albümin düzeyleri her iki cinsiyette yüksek miyokard infarktüsü riski ile ilişkili bulunmuştur; bu ilişkinin hipertansif bireylerde daha güçlü oluşu, kan basıncındaki artışın da etkili olduğunu düşündürmüştür.<sup>[7]</sup>

**Albümin düzeyleri ile insülin direnci ve metabolik sendrom arasındaki ilişki.** Türk toplumunda İD ve MS'nin İD dışındaki öğelerinin (örneğin viseral adipozite ile ilişkili sitokinler veya adiponektin) bazı kardiyometabolik olay ve faktörler üzerinde cinsiyete bağlı etkide bulunduğuna bir örnek de serum albüminleri gibi görünmektedir. Çalışmamızda MS albümin düzeyleriyle anlamlı ilişki sergilemezken, İD erkeklerde, başka etmenlerden bağımsız biçimde, ters yönde anlamlı ilişki göstermiştir. Serum albümini ile toplam bilirübin arasında her iki cinsiyette anlamlı doğrusal ilişki ve CRP arasında erkekte ters yönlü ilişki bulunması da dikkate alınır, İD'nin oksidatif stres ve subklinik kronik inflamasyona aracılık ederek albümin azalmasına neden olabileceği düşünülebilir. Bunu destekler şekilde, bazı çalışmalarda diyabetiklerde ve hiperinsülinemili bireylerde serum albümin düzeylerinin düşük olduğu, bu değişimin pre-diabetik dönemde başladığı ve KKH gelişimi ile yakın ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>[40]</sup> Türk kadınlarında sigara içiciliğinin, ileride CRP yüksekliği riskini azalttığına (yayınlanmamış gözlem) ve MS riskini de (İD ve inflamasyondan bağımsız şekilde) azaltıcı etkide bulunduğuna<sup>[41]</sup> dair bilgiler göz önüne alındığında, kohortumuzdaki kadınlarda serum albümini ile sigara içme arasında ters yönlü bağımsız ilişkinin varlığı, kadınlarımızda albümin düzeyleri ile İD ara-

sındaki ilişkinin sigara üzerinden olumlu yönde dengelenmiş olabileceğini düşündürmektedir. İnsülin direncinin inflamasyonla ilişkisi, diyabette ve inflamatuvar durumlarda düşük seyreden serum albümin düzeylerini<sup>[42]</sup> ve erkeklerimizde log insülin ve HOMA ile görülen ters yönlü ilişkisini açıklayabilir. İnsülin eksikliğinde albümin sentezinin inhibe olduğu bilinmektedir; dolayısıyla, İD'nin de hücreler için insülin eksikliği şeklinde düşünülmesi mümkündür.

**Kısıtlılıklar.** Çalışmanın kesitsel tasarımı neden-sonuç ilişkilerine varmayı önlemektedir. Varılan sonuçlar İD'nin sık olmadığı bir toplumda geçerli olmayabilir. İncelememizin gücü, rastgele seçilmiş bir örnekleme dayalı olmasına, kan basıncı ve glukoz verilerinin ölçüme dayanmasına, albümin ilişkilerinin MS ile ve İD'nin bir göstergesiyle değerlendirilmesine imkan tanınmasına bağlıdır.

Sonuç olarak, orta ve ileri yaşta Türk yetişkinlerinde albümin düzeyleri ile yaş ve sigara içimi arasında ters yönlü ilişki olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca, erkeklerde serum albümini ile CRP arasında saptanan ters yöndeki ilişki ve HOMA arasında saptanan ters yönlü bağımsız ilişki, albümin düzeyindeki düşüşün erkeklerde inflamasyon ve İD ile ilişkili olabileceğini ve oksidatif strese aracılık edebileceğini düşündürmektedir.

### Teşekkür

TEKHARF Çalışmasının 2005 taramasını destekleyen, başta Türk Kardiyoloji Derneği olmak üzere, AstraZeneca, Pfizer ve SanofiAventis (İstanbul) ilaç şirketlerine müteşekkirimiz. Kısmi lojistik destekleri için Sağlık Bakanlığı'na teşekkür ederiz. Ekip üyelerinden Doç. Dr. H. Özhan, Dr. A. Karabulut, Dr. S. Albayrak ve Bay M. Özmay'ın çalışmaları takdire değerdir.

### KAYNAKLAR

1. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1477-82.
2. Kuller LH, Eichner JE, Orchard TJ, Grandits GA, McCallum L, Tracy RP. The relation between serum albumin levels and risk of coronary heart disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1991;134:1266-77.
3. Weijenberg MP, Feskens EJ, Souverijn JH, Kromhout D. Serum albumin, coronary heart disease risk, and mortality in an elderly cohort. *Epidemiology* 1997;8: 87-92.
4. Law MR, Morris JK, Wald NJ, Hale AK. Serum albumin and mortality in the BUPA study. *British United*

- Provident Association. *Int J Epidemiol* 1994;23:38-41.
5. Corti MC, Salive ME, Guralnik JM. Serum albumin and physical function as predictors of coronary heart disease mortality and incidence in older persons. *J Clin Epidemiol* 1996;49:519-26.
  6. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1996;144:537-47.
  7. Djousse L, Rothman KJ, Cupples LA, Levy D, Ellison RC. Serum albumin and risk of myocardial infarction and all-cause mortality in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2002;106:2919-24.
  8. Gillum RF, Ingram DD, Makuc DM. Relation between serum albumin concentration and stroke incidence and death: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 1994;140:876-88.
  9. Hostmark AT, Tomten SE. Serum albumin and self-reported prevalence of stroke: a population-based, cross-sectional study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:87-90.
  10. Phillips A, Shaper AG, Whincup PH. Association between serum albumin and mortality from cardiovascular disease, cancer, and other causes. *Lancet* 1989;2: 1434-6.
  11. Nelson JJ, Liao D, Sharrett AR, Folsom AR, Chambless LE, Shahar E, et al. Serum albumin level as a predictor of incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol* 2000;151:468-77.
  12. Darne B, Ducimetiere P, Guize L. Serum albumin and mortality [Letter]. *Lancet* 1990;335:350-1.
  13. Grimble R. Serum albumin and mortality [Letter]. *Lancet* 1990;335:350.
  14. Barradas MA, Mikhailidis DP, Phillips AN, Shaper AG. Albumin, haemostasis and cardiovascular disease. *Fibrinolysis* 1991; 5:131.
  15. Hunt BJ. The relation between abnormal hemostatic function and the progression of coronary disease. *Curr Opin Cardiol* 1990;5:758-65.
  16. Doweiko JP, Bistrain BR. The effect of glycosylated albumin on platelet aggregation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1994;18:516-20.
  17. Folsom AR, Ma J, Eckfeldt JH, Nieto FJ, Metcalf PA, Barnes RW. Low serum albumin. Association with diabetes mellitus and other cardiovascular risk factors but not with prevalent cardiovascular disease or carotid artery intima-media thickness. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Ann Epidemiol* 1995;5:186-91.
  18. Jensen JS. Renal and systemic transvascular albumin leakage in severe atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1324-9.
  19. Halliwell B. Albumin-an important extracellular antioxidant? *Biochem Pharmacol* 1988;37:569-71.
  20. Krijgsman B, Papadakis JA, Ganotakis ES, Mikhailidis DP, Hamilton G. The effect of peripheral vascular disease on the serum levels of natural anti-oxidants: bilirubin and albumin. *Int Angiol* 2002;21:44-52.
  21. Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, et al. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med* 1987;107:526-45.
  22. Onat A, Ceyhan K, Basar O, Erer B, Toprak S, Sansoy V. Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels-a prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis* 2002; 165:285-92.
  23. Onat A. Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis* 2001;156:1-10.
  24. Onat A, Surdum-Avci G, Senocak M, Ornek E, Gozukara Y. Plasma lipids and their interrelationship in Turkish adults. *J Epidemiol Community Health* 1992;46: 470-6.
  25. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26:3160-7.
  26. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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.
  27. Onat A, Hergenc G, Turkmen S, Yazici M, Sari I, Can G. Discordance between insulin resistance and metabolic syndrome: features and associated cardiovascular risk in adults with normal glucose regulation. *Metabolism* 2006;55:445-52.
  28. Wyszynski DF, Waterworth DM, Barter PJ, Cohen J, Kesaniemi YA, Mahley RW, et al. Relation between atherogenic dyslipidemia and the Adult Treatment Program-III definition of metabolic syndrome (Genetic Epidemiology of Metabolic Syndrome Project). *Am J Cardiol* 2005;95:194-8.
  29. Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO, Paradisi G, Hook G, Katz A, et al. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5457-64.
  30. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density-lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
  31. Gardner MD, Scott R. Age- and sex-related reference ranges for eight plasma constituents derived from randomly selected adults in a Scottish new town. *J Clin Pathol* 1980;33:380-5.
  32. Shaper AG, Wannamethee SG, Whincup PH. Serum albumin and risk of stroke, coronary heart disease, and

- mortality: the role of cigarette smoking. *J Clin Epidemiol* 2004;57:195-202.
33. Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Okayama A, Elliott P, et al. A combination of serum low albumin and above-average cholesterol level was associated with excess mortality. NIPPON DATA80 research group. *J Clin Epidemiol* 2004;57:1188-95.
  34. Fu A, Sreekumaran Nair K. Age effect on fibrinogen and albumin synthesis in humans. *Am J Physiol* 1998; 275(6 Pt 1):E1023-30.
  35. Goldwasser P, Feldman J. Association of serum albumin and mortality risk. *J Clin Epidemiol* 1997;50:693-703.
  36. Sahyoun NR, Jacques PF, Dallal G, Russell RM. Use of albumin as a predictor of mortality in community dwelling and institutionalized elderly populations. *J Clin Epidemiol* 1996;49:981-8.
  37. Peters T Jr. Serum albumin. *Adv Protein Chem* 1985;37: 161-245.
  38. Fielding PE, Fielding CJ. Dynamics of lipoprotein transport in the human circulatory system. In: Vance DE, Vance JE, editors. *Biochemistry of lipids, lipoproteins and membranes*. 4th ed. Amsterdam: Elsevier; 2002. p. 527-52.
  39. Nieto FJ, Iribarren C, Gross MD, Comstock GW, Cutler RG. Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis? *Atherosclerosis* 2000;148: 131-9.
  40. Saito I, Folsom AR, Brancati FL, Duncan BB, Chambless LE, McGovern PG. Nontraditional risk factors for coronary heart disease incidence among persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Intern Med* 2000; 133:81-91.
  41. Onat A, Ozhan H, Esen AM, Albayrak S, Karabulut A, Can G, et al. Prospective epidemiologic evidence of a "protective" effect of smoking on metabolic syndrome and diabetes among Turkish women-Without associated overall health benefit. *Atherosclerosis* 2006; [Epub ahead of print]
  42. Sell H, Eckel J, Dietze-Schroeder D. Pathways leading to muscle insulin resistance. The muscle-fat connection. *Arch Physiol Biochem* 2006;112:105-13.