

## FAZLA KİLOLU VE ŞİŞMAN KADINLARDA ÜRİK ASİT DÜZEYLERİ

Ayşe Çıkım SERTKAYA, Ferhan MANTAR, Neşe ÖZBEY, Yusuf ORHAN\*

### ÖZET

Bu çalışma fazla kilolu ve şişman kadınlarda ürik asit düzeyleri ile çeşitli kardiyovasküler risk göstergeleri arasındaki ilişkileri araştırmak amacıyla yapıldı. Çalışma kapsamı içine alınan 2486 fazla kilolu ve şişman (beden kitle indeksi, body mass index, BMI>25 kg/m<sup>2</sup>) kadında ürik asit düzeyleri ile vücut yağ miktarı, vücut yağ dağılımı ve risk göstergeleri arasında anlamlı ilişkiler saptandı (BMI, r:.2980; bel çevresi, r:.3053, glukoz, r: .1123; maksimum damar basıncı, r:.1629; minimum damar basıncı, r:.1784; kolesterol, r:.1524; HDL-kolesterol, r:-.1051; trigliserit, r:.1292; insülin, r:.2022 ve HOMA, r:.2244; tümü için p < 0.001). Bunun yanı sıra ürik asit düzeyi yüksek olanlarda normal olanlara göre damar basıncı, HOMA, trigliserid, glukoz, ve insülin seviyeleri anlamlı yüksek ve HDL-kolesterol değerleri anlamlı düşük bulundu. Bulgular, yüksek ürik asit düzeylerinin şişmanlarda risk göstergeleri ve insülin direnci varlığını yansıtan bir parametre olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahlar kelimeler:** Şişmanlık, ürik asit, koroner kalp hastalığı

### SUMMARY

*The serum uric acid levels in overweight and obese women.* The aim of this study was to determine the relation between serum uric acid levels and metabolic parameters in 2486 overweight and obese women (body mass index, BMI>25 kg/m<sup>2</sup>). Serum uric acid levels were significantly correlated to BMI (r:.2980), waist circumference (r:.3053), glucose (r: .1123), maximum (r:.1629), and minimum blood pressure (r:.1784), cholesterol (r:.1524), HDL-cholesterol (r:-.1051), triglyceride (r:.1292), insulin (r:.2022) and HOMA (r:.2244; p for all < 0.001). BMI, waist circumference, glucose, maximum and minimum blood pressure, cholesterol, triglyceride, insulin and HOMA levels were significantly higher and HDL-cholesterol level was significantly lower in the group with elevated uric acid levels. Our results suggest that serum uric acid levels is a convenient method to determine the obesity related metabolic complications, i.e. insulin resistance and increased risk for coronary heart disease.

**Key words:** Obesity, uric acid, coronary heart disease

### GİRİŞ

Koroner kalp hastalığı olan kişilerde yapılan çalışmalar serum ürik asit düzeylerinin yüksek olduğunu göstermektedir (16,20,28). Değişik çalışmalarda yüksek ürik asit düzeylerinin sıklıkla dislipidemi (hipertrigliseridemi ve HDL-kolesterol düşüklüğü), hipertansiyon, glukoz intoleransı hiperinsülinemi gibi bulgular ile birlikte bulunduğu görülmektedir (3,4,21,18). Modan ve ark.(27), ürik asit yüksekliğinin hiperinsülinemi ve/veya insülin direncine bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Öglisemik hiperinsülinemik elamp tekniği

(9), gibi insülin direncini yansıtan sofistike bir teknik kullanılarak yapılan bir çalışmada ise şişman ve şişman olmayan hastalarda tüm vücut glukoz uptake'i ile serum ürik asit düzeyleri arasında anlamlı bir pozitif ilişki saptanmıştır (34).

Çeşitli çalışmacılar, serum ürik asit düzeylerinin diğer risk faktörlerinden bağımsız bir risk göstergesi olduğunu ileri sürmektedir (3,4,5,16,18,22,25,29). Şişman kişilerdeki ürik asit düzeyleri çeşitli çalışmalarda gözden geçirilmiştir (4,17). Bununla birlikte ülkemizde ürik asit düzeylerini inceleyen çalışmalar bilin-

memektedir. Bu çalışma, fazla kilolu ve şişman kadınlarda ürik asit düzeyleri ile vücut yağ miktarı, vücut yağ dağılımı ve risk göstergeleri arasındaki ilişkileri araştırmak amacıyla yapılmıştır.

## MATERYAL ve METOD

Çalışma kapsamı içine İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Bilim Dalı, Şişmanlık polikliniğine başvuran beden kitle indeksi (body mass index, BMI)  $25 \text{ kg/m}^2$  in üzerinde bulunan 2486 fazla kilolu ve şişman kadın alındı (12). Ayrıca, İstanbul Tıp Fakültesi uzmanlık öğrencisi, öğrenci ve hemşirelerinden oluşan normal ağırlıklı ( $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ ) ve menopoz öncesi dönemdeki 204 kadın kontrol grubu olarak kabul edildi.

Fazla kilolu, şişman ve normal ağırlıklı kadınlarda anamnez ve fizik muayene tamamlandıktan sonra, çeşitli demografik ve antropometrik özellikler (yaş, uzunluk, ağırlık, BMI, bel çevresi, kalça çevresi, bel kalça oranı, maksimum ve minimum damar basıncı) saptandı ve çeşitli biyokimik (glukoz, ürik asit, total ve HDL kolesterol, trigliserit, insülin, gama GT ve kreatinin) tetkikler için kan örnekleri alındı.

Hastalarda anamnez ve fizik muayene tamamlandıktan sonra, çeşitli antropometrik ölçümler oda giysileri içinde, aç karnına ve ayakta elde edildi. Bel çevresi olarak, arkus kostarum ile prosessus spina ilaca anterior superior arasındaki en dar çap, kalça çevresi olarak da arkada gluteus maksimuların ve önde simfiz pubis üzerinden geçen en geniş çap kabul edildi (23,24). Hastalarda BMI, ağırlık (kg)/boy<sup>2</sup> (m) formülü ile (10), bel/kalça çevresi oranı (waist to hip ratio, WHR) bel çevresi (cm), kalça çevresi (cm) bölünmesi ile (19,32) elde edildi. İnsülin direnci varlığını yansıtan HOMA (homeostasis model assessment) değeri = bazal insülin

( $\mu\text{U/mL}$ )/22.5 \*  $e^{-\ln [\text{bazal glukoz (mmol/L)}]}$  formülü ile hesaplandı (13,26).

Vakalar "DBase IV V2.0" (Borland, ABD) programı ile kaydedildi. İstatistik değerlendirilmede "SPSS (Statistical Package for Social Sciences)/ PC plus" V 3.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, ABD) ticari istatistik programı kullanıldı (30,31). İstatistik değerlendirme eşlenmemiş seri t testi ve korelasyon analizi ile gerçekleştirildi (1,8).

## BULGULAR

Çalışmadan elde edilen bulgular şu şekilde sıralanabilir:

1., 204 normal ağırlıklı (beden kitle indeksi, body mass index,  $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ ) kadının yaş ortalaması  $31.92 \pm 10.74$  yıl (median: 31.0 yıl, sınırları 18-49 yıl), ağırlık ortalaması  $58.01 \pm 7.24$  kg (median 58.0 kg, sınırları 37.0 - 75.5 kg), BMI ortalaması  $22.47 \pm 2.25 \text{ kg/m}^2$  (median 22  $\text{kg/m}^2$ , sınırları 15.4 - 24.9  $\text{kg/m}^2$ ), ürik asit ortalaması  $3.386 \pm 0.954 \text{ mg/dL}$  (median 3.500  $\text{mg/dL}$ , sınırları 0.600 - 6.500  $\text{mg/dL}$ ) olarak bulundu.

2, Çalışma kapsamına alınan 2486 fazla kilolu ve şişman kadının  $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$  kadının yaş ortalaması  $39.31 \pm 12.08$  yıl (median: 39.0 yıl, sınırları 18-49 yıl), ağırlık ortalaması  $88.25 \pm 16.64$  kg (median 86.0 kg, sınırları 55.0 - 150.0 kg), BMI ortalaması  $35.56 \pm 6.71 \text{ kg/m}^2$  (median 34.5  $\text{kg/m}^2$ , sınırları 25.1 - 66.9  $\text{kg/m}^2$ ), ürik asit ortalaması  $4.475 \pm 1.264 \text{ mg/dL}$  (median 4.400  $\text{mg/dL}$ , sınırları 0.600 - 9.900  $\text{mg/dL}$ ) olarak bulundu.

3, Fazla kilolu ve şişman kadın grubunda ürik asit düzeylerinin normal kontrol grubundan yüksek olması anlamlı bulundu (fark= 1.088  $\text{mg/dL}$ ,  $p < 0.001$ ).

4, Fazla kilolu ve şişman kadın grubunda ürik asit düzeyleri ile çeşitli parametrelerin, özellikle kardiyovasküler risk göstergeleri

olmak üzere, ürik asit düzeyleri ile ilişkiler araştırıldı. Ürik asit düzeyleri ile HDL kolesterol değerleri arasında anlamlı bir negatif ilişki ( $r: -0.1051$ ) ve incelenen diğer tüm parametreler (yaş, ağırlık, BMI, bel çevresi, WHR, maksimum ve minimum damar basıncı, glukoz, kolesterol, trigliserit, kreatinin, gama GT, insülin ve HOMA) arasında anlamlı pozitif ilişki saptandı (tümü için  $p < 0.001$ ).

Korelasyon bulguları tablo 1'de gösterilmektedir.

5, Normal kontrol grubundaki ortalama + 2 standart deviyasyon ürik asit düzeyi cut-off değeri alınarak (5.294 değeri 5.50 ye yuvarlanarak) fazla kilolu ve şişman kadınlar ürik asit düzeylerine göre iki gruba ayrıldılar: normal ürik asit düzeyi olanlar (ürik asit düzeyi 5.50 mg/dL in altında bulunanlar, grup 1) ve yüksek ürik asit düzeyi olanlar (ürik asit düzeyi 5.50 mg/dL ve üzerinde olanlar, grup 2). Bu iki grup arasında çeşitli risk göstergelerinin farkı araştırıldı. Yüksek ürik asit düzeyi bulunan fazla kilolu ve şişman kadınlarda yaş, ağırlık, BMI, bel çevresi, WHR, maksimum ve minimum damar basıncı, glukoz, kolesterol, trigliserit, gama GT, kreatinin, hematokrit, insülin ve HOMA değerleri normal ürik asit düzeyi bulunan gruptan anlamlı daha yüksek, HDL-kolesterol düzeyleri ise anlamlı daha düşüktü.

Bu iki grubun karşılaştırması tablo 2 de gösterilmektedir.

## TARTIŞMA

Çalışmamızda fazla kilolu ve şişman hastalarda ürik asit düzeyleri normal kontrol grubundan anlamlı yüksek bulunmuştur. Yapılan çalışmalar şişmanlarda ürik asit düzeylerinin yüksek olduğunu yansıtmaktadır (17,34). Church ve ark.(7), ürik asit düzeylerinin yağ miktarı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Ürik asit düzeyleri risk göstergeleri olan maksimum ve minimum damar basıncı, glukoz, kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserit düzeyleri ile anlamlı ilişkiler göstermektedir. Yani ürik asit düzeyleri yükseldikçe HDL-kolesterol hariç göstergelerde yükselme, HDL-kolesterol düzeylerinde ise azalma görülmektedir. Bu nedenle yüksek ürik asit düzeyleri böyle hastalarda risk varlığını yansıtabilir.

Çeşitli çalışmalar, serum ürik asit düzeylerinin şişmanlık, hipertansiyon, dislipidemi ve glukoz intoleransı gibi risk göstergeleri ile ilişkili olduğunu yansıtmaktadır (3,5,15,20,27). Ürik asit düzeyleri ile risk göstergeleri arasındaki ilişkinin daha çok damar basıncı veya trigliserit aracılı olduğu ileri sürülmektedir (4).

**Tablo 1.** Fazla kilolu ve şişman kadınlarda ürik asit düzeyleri ile çeşitli parametreler arasındaki ilişki

Yaş	.1458 P= < 0.001	Ağırlık	.2810 P= < 0.001	Gama GT	.2036 P= < 0.001
BMI	.2980 P= < 0.001	Bel çevresi	.3053 P= < 0.001	WHR	.1621 P= < 0.001
Maksimum DB	.1629 P= < 0.001	Minimum DB	.1784 P= < 0.001	Glukoz	.1123 P= < 0.001
Kolesterol	.1524 P= < 0.001	HDL-kolesterol	-.1051 P= < 0.001	Trigliserit	.1292 P= < 0.001
İnsülin	.2022 P= < 0.001	HOMA	.2244 P= < 0.001	Kreatinin	.2061 p= < 0.001
Hematokrit	.0848 P= < 0.001				

**Tablo 2.** Ürik asit düzeyi 5.50 mg/dL in altında ve üstünde bulunan şişman kadınların çeşitli parametreler bakımından karşılaştırılması

Değişken	Grup 1 (Ürik asit < 5.50 n=2007)	Grup 2 (Ürik asit ≥ 5.50 n=479)	p değeri
Yaş (yıl)	38.39 ± 11.68	43.12 ± 12.98	<0.001
Ağırlık (kg)	86.30 ± 15.46	96.43 ± 18.81	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	34.79 ± 6.20	38.98 ± 7.36	<0.001
Bel çevresi (cm)	96.85 ± 12.41	105.27 ± 13.34	<0.001
WHR	0.813 ± 0.067	0.836 ± 0.074	<0.001
Mak. D.B (mm Hg)	129.35 ± 24.78	141.43 ± 28.21	<0.001
Min. D.B (mm Hg)	83.03 ± 13.87	89.07 ± 15.41	<0.001
Glukoz (mg/dL)	98.70 ± 26.33	106.56 ± 27.93	<0.001
Kolesterol (mg/dL)	205.45 ± 44.59	221.29 ± 48.69	<0.001
HDL-kol (mg/dL)	47.01 ± 10.90	45.26 ± 10.36	<0.001
Trigliserit (mg/dL)	152.77 ± 120.75	190.59 ± 133.00	<0.001
Gama GT (U/L)	20.48 ± 15.03	28.59 ± 21.95	<0.001
Kreatinin (mg/dL)	0.813 ± 0.192	0.917 ± 0.408	<0.001
Hematokrit (%)	39.53 ± 3.94	40.19 ± 4.03	.002
İnsülin (µU/mL)	14.16 ± 12.99	19.77 ± 15.42	<0.001
HOMA	3.44 ± 3.40	5.39 ± 5.4	<0.001

Çalışmamızda serum ürik asit düzeyleri, insülin düzeyleri ve insülin direncini yansıtan HOMA değerleri ile anlamlı ilişkiler göstermektedir. Yani ürik asit düzeyleri yükseldikçe insülin değerleri ve insülin direnci artmaktadır. Bu bulgular, ürik asit ile risk göstergeleri arasındaki ilişkinin hiperinsülinemi/insülin direnci aracılı olabileceğini desteklemektedir (14). Bu nedenle hiperürisemi plurimetabolik sendrom içine dahil edilmiştir (14). Desprès ve ark.(11), hiperinsülineminin iskemik kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Serum ürik asit düzeyleri ile kreatinin ve gama GT düzeyleri arasında anlamlı ilişkiler bulunmaktadır. Şişman hastalarda diabetes mellitus gelişmesizin mikroalbuminüri gibi bazı nefrolojik patolojilerin geliştiği bilinmektedir (2,33). Serum ürik asit düzeyi yüksekliğinin bu nedenle renal hastalık ile ilişkili olduğu ileri sürülebilir. Yapılan çalışmalar, ürik asit düzeylerinin hipertansiyon ve

renal hastalık gelişmesinde rolü olabileceğini göstermektedir (18). Gama GT düzeylerine benzer şekilde (6), kreatinin düzeyleri ile olan ilişki ürik asit düzeylerinin renal hastalık göstergesi olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar şöyle özetlenebilir: şişmanlardaki ürik asit düzeyleri kardiyovasküler risk varlığını yansıtabilir, insülin direncini gösterebilen ucuz bir parametre olarak değerlendirilebilir ve şişmanlıktaki renal hastalık göstergesi olabilir. Bu nedenle şişmanlarda serum ürik asit düzeyleri dikkatli bir şekilde izlenmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Armitage P, Berry G: Statistical Methods in Medical Research, Blackwell, Oxford, 2.Baskı, (1987).
2. Basdevant A, Cassuto D, Gibault T, Raison J, Guy-Grand B: Microalbuminuria and body fat distribution in obese subjects. *Int J Obes* 18: 806 (1994).
3. Bengtsson C, Lapidus L, Stendahl C, Waldenström J: Hypermicemia 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* 224: 549 (1988).
4. Bonora E, Targher G, Zenere MB, Saggiani F, Cacciatori V, Tosi F, Travia D, Zenti MG, Branzi P, Santi L, Muggeo M: Relationship of uric acid concentration to cardiovascular risk factors in young men. Role of obesity and central fat distribution. The Verona Young Men Atherosclerosis Risk Factors Study. *Int J Obes* 20: 975 (1996).
  5. Brand FEN, McGee DL, Kannel WB, Stokes J III, Castelli WP: Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 121: 11 (1975).
  6. Bruckert E, Giral P, Ratziu V, Poynard T, Chapman MJ, Opolon P, Tupin G: A constellation of cardiovascular risk factors is associated with hepatic enzyme elevation in hyperlipidemic patients. *Metabolism* 51:1071 (2002).
  7. Church TS, Finley CE, Earnest CP, Kampert JB, Gibbons LW, Blair SN: Relative associations of fitness and fatness to fibrinogen, white blood cell count, uric acid and metabolic syndrome. *Int J Obes* 26: 805 (2002).
  8. Dawson-Saunders B, Trapp RG: *Basic and Clinical Biostatistics*. Appleton & Lange, Connecticut, (1994).
  9. De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R: Glucose clamp technique. A method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 237: E214-E223, 1979.
  10. Després JP: Dyslipidemia and obesity. *Baillière's Clin Endocrinol Metab* 8: 629 (1994).
  11. Després JP, Lamarche B, Mauriège P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, Lupien PJ: Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 334: 952 (1995).
  12. Després JP, Prud'homme D, Pouliot MC, Tremblay A, Bouchard C: Estimation of deep abdominal adipose tissue accumulation from simple anthropometric measurements in men. *Am J Clin Nutr* 54: 471 (1991).
  13. Duncan MH, Singh BM, Wise Pit, Carter G, Afaghband Zadeh J: A simple measure of insulin resistance. *Lancet* 346: 120 (1995).
  14. Enzi G, Busetto L, Carrara R, Inelmen EM, Digilo M, Giantin V, Perini V: Association of multiple risk factors for cardiovascular diseases and visceral obesity. A deadly quartet or sextet. *Obesity in Europe 1993*, Ed: Dilchuneit M et al, John Libbey Co., Londra, (1994), s: 437-445.
  15. Folsom AR, Bucke GL, Bailew C, Jacobs Jr DR, Haskell WL, Donahue RP, Liu K, Hilner JE: Relation of body fatness and its distribution to cardiovascular risk factors in young blacks and whites. The role of insulin. *Am J Epidemiol* 130: 11 (1989).
  16. Gentler MM, Gam SM, Levine SA: Serum uric acid in relation to age and physique in health and coronary heart disease. *Ann Intern Med* 34:1421 (1951).
  17. Gucli N, Del Nero A, Zia N, Carmenini E, Cacciafesta M: An assessment of the main metabolic variables of cardiovascular risk in a sample population of workers in Rome. *Panminerva Med* 43: 267 (2001).
  18. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, Tuttle KR, Rodriguez-Iturbe B, Herrera-Acosta J, Mazzali M: Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension*. 41: 1183 (2003).
  19. Houmard JA, Wheeler WS, McCammon MR, Well JM, Truitt N, Hamad SF, Holbert D, Israel RG, Barakat HA: An evaluation of waist to hip ratio measurement methods in relation to lipid and carbohydrate metabolism in men. *Int J Obes* 15: 181 (1991).
  20. Klein R, Klein BE, Coroni JC, Marcady J, Cassell bJC, Tyroler HA: Serum uric acid. Its relationship to coronary heart disease risk factors and cardiovascular disease. Evans County, Georgia. *Arch Intern Med* 132: 401 (1973).
  21. Lai SW, Li TC, Ng KC: Hyperuricemia and its related factors in Taiwanese middle-aged adults. *Int J Nurs Pract*. 8: 56 (2002).
  22. Lakka HM, Lakka TA, Tuomilehto J, Salonen JT: Abdominal obesity is associated with increased risk of acute coronary events in men. *Eur Heart J* 23:706 (2002).
  23. Lemieux S, Prud'homme D, Tremblay A, Bouchard C, Després JP: Anthropometric correlates to changes in visceral adipose tissue over 7 years in women. *Int J Obes* 20: 618 (1996).
  24. Lohman T, Roche A, Martorel R: *Standardization of anthropometric measurements*. The Airtie (VA) Consensus Conference, Human Kinetics, Champaign, (1988).
  25. Matsubara M, Chiba H, Maruoka S, Katayose S: Elevated leptin concentrations in women with hyperuricemia. *J Atheroscler Thromb* 9:28 (2002).
  26. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28: 412 (1985).
  27. Modan M, Halkin H, Karasik A, Lusky A: Elevated serum uric acid. A facet of hyperinsulinemia. *Diabetologia* 30: 713 (1987).
  28. Myers AR, Epstein FH, Dodge HJ, Mikkelsen WM: The relationship of serum uric acid to risk factors in coronary heart disease. *Am J Med* 45: 520 (1968).
  29. Nakanishi N, Suzuki K, Tatara K: Clustering of cardiovascular risk factors and risk of development of hypertension in Japanese male office workers. *J Cardiovasc Risk* 10: 213 (2003).
  30. Nie NH, Hull CM, Jenkins JG, Steinbrenner K, Bent DM: *Statistical Package of the Social Sciences (SPSS)*, McGraw-Hill, New York, 2.Baskı, (1975).
  31. Norusis MJ: *SPSS/PC+ for IBM PC/XT/AT*. SPSS Inc., Chicago, (1983).
  32. Seidel JC, Björntorp P, Sjöström L, Sannerstedt R, Krokiewski M, Kvist H: Regional distribution of muscle and fat mass in men. New insight into the risk of abdominal obesity using computed tomography. *Int J Obes* 13: 289 (1989).
  33. Valensi P, Assayag M, Busby M, Praies J, Lormean B, Altali JR: Microalbuminuria in obese patients with or without hypertension. *Int J Obes* 20: 574 (1996).
  34. Vuorinen-Markkola H, Yki-Jarvinen H: Hyperuricemia and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 78: 25 (1994).