

**T.C.**  
**Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi**  
Tez Danışmanları  
Doç. Dr. Nurgül Keser Kardiyoloji A.B.D.

**MİKROALBUMİNÜRİ KORONER ARTER HASTALIĞINI**  
**DEĞERLENDİRMEDE BELİRLEYİCİMİDİR?**

**Kardiyoloji A.B.D.**  
**UZMANLIK TEZİ**

**DR. BURAK TEYMEN**

**İSTANBUL 2005**

## ***TEŐEKKÖR***

Kardiyoloji uzmanlığı dalında aldđım ihtisas eğitimim süresi boyunca desteğini ve yardımını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Nurgöl Keser'e, Hayatım boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve bugüne gelmemde en büyük paya sahip olan sevgili aileme ; annem, babam ve kardeşime sonsuz saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Burak Teymen

## KISALTMALAR

AKS: Akut koroner sendrom

CRP: C-reaktif protein

DM: Diabetes mellitus

ED: Endotel disfonksiyonu

EDRF: Endotel kaynaklı relaksasyon faktörü

EKG: Elektrokardiyografi

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

HT: Hipertansiyon

ICAM-1: Hücre içi adezyon molekülü-1

JNC: Joint National Committee

KAG: Koroner anjiyografi

KAH: Koroner arter hastalığı

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

MA: Mikroalbuminüri

MI: Miyokart infarktüsü

NSTEMI : ST Elevasyonsuz miyokart infarktüsü

STEMI : ST Elevasyonlu miyokart infarktüsü

VLDL : Çok düşük dansiteli lipoprotein

## TABLolar VE ŞEKİLLER

	SAYFA
<b>Tablo 1</b> Gruplara Göre Karşılaştırmalar.....	18
<b>Şekil 1</b> Ateroskleroz ve ilerlemesini etkileyen faktörler.....	10
<b>Şekil 2</b> Cinsiyet dağılımı.....	19
<b>Şekil 3</b> Girişimsel tedaviler.....	20

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa no.</b>
GİRİŞ VE AMAÇ .....	5
GENEL BİLGİLER.....	6
KORONER ARTER HASTALIĞI.....	6
ATEROSKLEROZ.....	7
ATEROSKLEROTİK RİSK FAKTÖRLERİ.....	9
MİKROALBUMİNÜRİ .....	15
MATERYAL VE METOD .....	16
BULGULAR VE İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME....	17
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	20
KAYNAKLAR.....	22

## I. GİRİŞ

Koroner arter hastalığı ve periferik arter hastalığı gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önde gelen mortalite ve morbidite nedenidir (1). Kalp ve damar hastalıklarının tespiti ve tedavisindeki önemli ilerlemelere rağmen Amerika Birleşik Devletleri'nde 1998 yılında 1 milyon kişi hayatını kaybetmiştir (2).

Yeni koroner arter hastalığı tanısı almış hastaların çoğunluğunu akut koroner sendromlar oluşturur. Akut koroner sendromlar kararsız angina pectoris (USAP), ST elevasyonsuz akut miyokart infarktüsü (NSTEMI) ve ST elevasyonlu akut miyokart infarktüsü (STEMI) olarak ayrılırlar. Akut koroner sendromlarda klinik olarak bazı farklılıklar olmakla birlikte hepsinde de altta yatan ortak bir patofizyolojik mekanizma vardır. Bu ortak patofizyolojik mekanizma, aterosklerotik plağın rüptür ya da erozyonuna bağlı trombosit kümeleşmesi ve trombüs oluşumu sonucu damarların tam veya kısmi tıkanmasıdır (3,4).

Renal fonksiyon bozuklukları aterosleroza sebep olan önemli risk faktörlerinden birisi olmak ile birlikte endotel disfonksiyonu sonucu olarakta mikroalbuminüri saptanmaktadır (5). Mikroalbuminüri yaygın hedef organ hasarını gösteren ve kardiyovasküler hastalıkların risk faktörlerini tamamlayan erken bir belirteç olarak dikkate alınabilir (6,7).

Çalışmamızda koroner arter hastalığı ön tanısı ile koroner anjiyografileri yapılan ve 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri ölçümleri yapılan hastaların mikroalbuminüri düzeylerinin koroner arter hastalığı ile ilişkisi olup olmadığı değerlendirilmiştir.

## **II. GENEL BİLGİLER**

### **KORONER ARTER HASTALIĞI**

#### **TANIM**

Koroner arter hastalığı, damar endotelinde gelişen fonksiyon bozukluğu veya endotel zedelenmesi ile başladığı kabul gören ateroskleroz sonucu gelişir. Koroner arterler daralmasına bağlı olarak kan geçişi azalır ve bu da angina pectoris denilen göğüs ağrısına veya miyokart infarktüsüne yol açar. Koroner arter hastalığı akut koroner sendromlar ve kronik KAH veya kararlı KAH olarak iki başlık altında incelenir.

AKS'lar kararsız angina pectoris, ST yükselmesiz miyokart infarktüsü ve ST yükselmeli miyokart infarktüsü olarak ayrılırlar. AKS'ların patofizyolojileri benzer olmak ile birlikte tedavileri yönünden ST yükselmeli miyokart infarktüsü daha özelliklidir.

#### **PATOGENEZ**

KAH, özellikle akut koroner sendromlar hemen daima ateroskleroz sonucu gelişir. Aterosklerozun arter endotelinde gelişen fonksiyon bozukluğu veya endotel zedelenmesi ile başladığı genel olarak kabul edilmektedir (8).

KAH, risk faktörlerinin katkısı ile bebeklik yıllarından itibaren yavaş yavaş gelişir ve uzun yıllar semptom vermeden ilerleyebilir. Semptomların ortaya çıkması aterom plağının çok büyüüp lümeninde kan akımının engellenmesi (Kararlı angina pectoris) veya plak yırtılması ve üzerinde farklı derecede trombüs (AKS) oluşumu halinde olur. Bu hastalarda trombüsün lümeni tıkama derecesine göre klinik bulgular kararsız anginadan miyokart infarktüsüne kadar ilerleyebilir.

Miyokart iskemisinin en önemli mekanizması, aterosklerotik plak yırtılması sonucu oluşan plak üstünde gelişen trombüs ve eşlik eden vazokonstrüksiyon nedeni ile miyokardial oksijen sunumunda azalma olmasıdır (9,10). Plak rüptürü sonucu gelişen trombüs, koroner arterde total oklüzyon yaptığında EKG de ST elevasyonları

oluşur ve etkilenen ventrikül duvarının tamamı ya da tamamına yakını nekroz sahası içinde kalır. Bu durum transmural veya sıklıkla ifade edilen şekliyle ST elevasyonlu MI olarak adlandırılır.

## **KORONER ARTER DUVARI ANATOMİSİ**

Arter duvarı intima, medya ve adventisya tabakalarından oluşur. İntima tabakası, lümene bakan yüzde tek sıra dizilmiş endotel hücreleri, bunları destekleyen subendotelyal matriks ve bazal membran intimasından oluşur. İntima tabakası elastik lifçiklerin membranda yoğunlaşması ile meydana gelen elastika interna ile medya tabakasından ayrılır. Medya tabakası, arter duvarının orta ve en kalın tabakasıdır. Kollajen elastik lifler ve glikozaminoglikanlardan oluşan matriks içinde yoğun olarak dizilmiş düz kas hücrelerinden oluşur. Damar duvarında bulunan düz kas hücrelerinin tamamına yakını bu tabakada yer almaktadır. Damar düz kas hücreleri fibroblast benzeri hücrelere dönüşebilme yeteneğine sahiptir. Damar tonusunu salgılayan bir kısım mediatörlerle medya tabakası sağlar. Adventisya tabakası, en dış tabakadır. Gevşek bağ dokusu yapısındaki bu tabaka kollajen liflerden vasovazomurlardan ve sinir uçlarından oluşur. İntima ve medya tabakasına göre seyrek hücre dağılımına sahiptir (11).

## **ATEROSKLEROZ**

Ateroskleroz orta ve büyük arterleri ilgilendiren kronik immünoinflamatuvar, fibroproliferatif bir hastalıktır (12-14). Endotelyal hücreler, lökositler ve intimal düz kas hücreleri bu hastalığın gelişmesinde önemli rol oynarlar.

Aterosklerotik plaklar yağlı çizgilenmeler, fibröz plaklar ve komplike plaklar olarak 3'e ayrılır (15). Yağlı çizgilenmeler lipid damlacıkları içeren makrofajların intimada birikmesiyle oluşurlar. Bunlara köpük hücreleri denir. Yağlı çizgilenmeler aterosklerotik plakların, erken çocukluk çağında damar duvarında görülebilen bu erken safhasıdır. Aterosklerozun bu seviyesinde kan akımı etkilenmez. Aterom plaklarının kompleks özellikleri olan fibrosis, kalsifikasyon veya tromboz, yağlı çizgilenmelerde gözlenmez. Yağlı çizgilenmelerin yapılan çalışmalarda geri dönüşümlü olduğu gösterilmiştir. Fibröz plaklarda lipitler hem makrofaj köpük

hücrelerinde hem de ekstraselüler matriks içerisinde bulunurlar. İntima düz kas hücreleri ve ekstraselüler matriks proteinlerinin birikmesine bağlı olarak kalınlaşmıştır. Lipidler ve makrofajlar T lenfosit, bazen B lenfosit ve mast hücreleriyle beraber çekirdek kısmında bulunurken düz kas hücreleri ve matriks subendotelial bölgede bulunarak diğer hücreleri saran fibröz bir şapka oluştururlar. İnce fibröz şapkası, lipid ve enflamatuar hücrelerden zengin çekirdeği olan plakların yırtılma riski yüksektir. Komplike lezyonlar lipid, enflamatuar hücreler ve fibröz dokuya ek olarak hematoma, kanama veya trombotik depozitler de içeren plaklardır. Koroner ateroskleroza bağlı morbidite ve mortalite esas olarak bu lezyonlara bağlıdır (16). Histolojik klasifikasyonda plaklar altıya ayrılır.

Bunlar;

Tip 1 Lezyon: Makrofaj ve dolayısı ile köpük hücrelerinin artmasına sebep olacak düzeyde aterosjenik lipoprotein bulunması ve adaptif intimal kalınlaşma gözlenmesi.

Tip 2 Lezyon: Yağlı çizgilenmeler

Tip 3 Lezyon: Tip 2 ve 4 (aterom) arası lezyon. Ekstraselüler lipid kümeleri içerir.

Tip 4 Lezyonlar da ise endotel altında, lezyon içinde düz kas hücreleri belirir ve ekstraselüler ortamda bulunan lipidler bir araya gelerek bir lipid çekirdek oluştururlar.

Tip 5 Lezyonlar da ise yoğun bir bağ dokusu birikimi görülür ve lipid çekirdeği çevreleyen fibröz bir kapsül oluşur. Çekirdeği lümeninden ayıran kapsül kısmı plak başlığıdır.

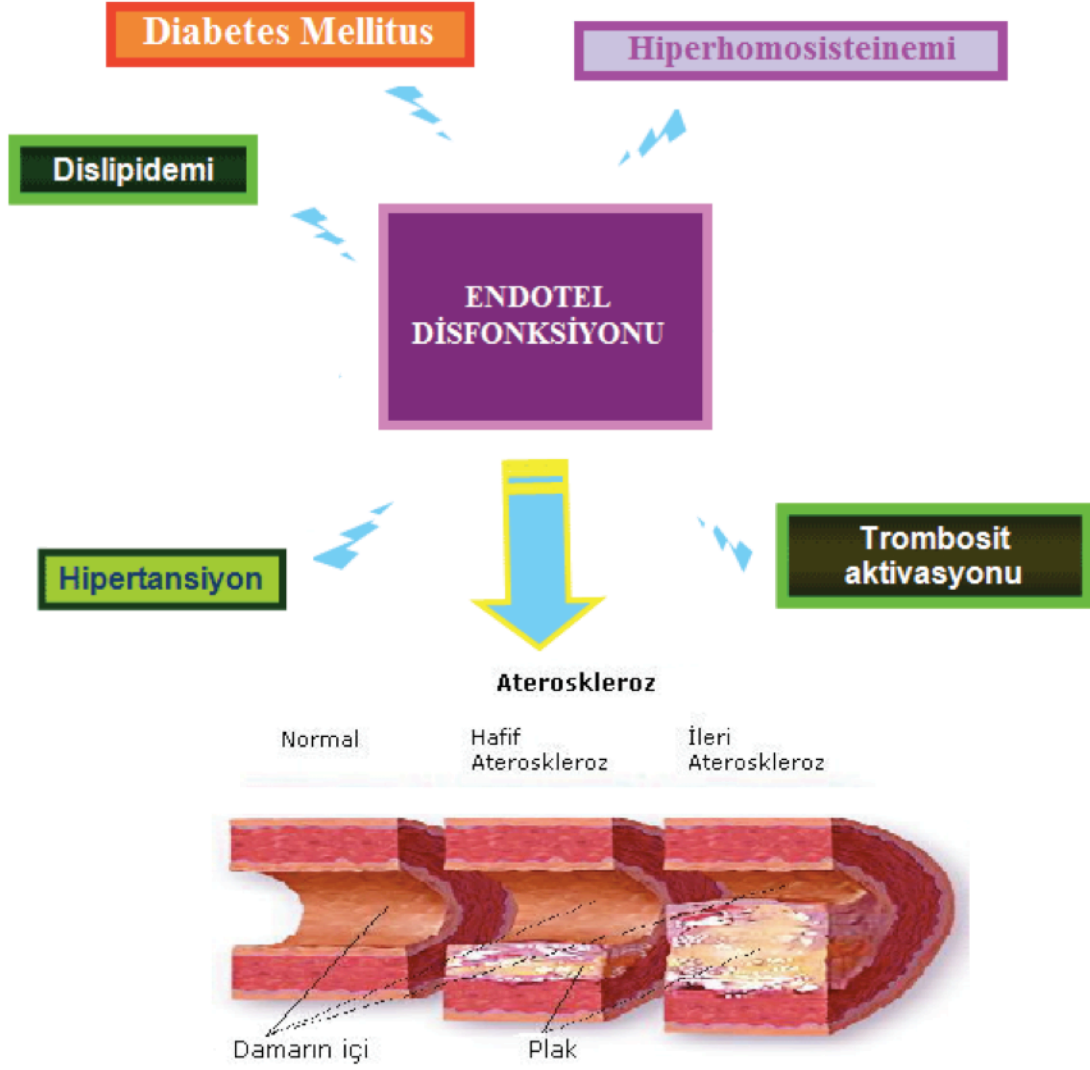
Tip 6 Lezyonlar ise komplike olmuş (yırtık, hematoma, trombüs) plaklardır (17).

AKS'ı plaktaki yırtılma başlatmaktadır; yırtıldıkları sırada bu plaklar ortalama %50'si darlığa yol açan boyutlardadır (18). Plakta yırtılma olduğu zaman kan, arter lümeninden lipid çekirdeğe girer, doku faktörü ve kollajen, trombositleri uyararak kümelenmelerine ve aktive olmalarına neden olur (19). Çekirdek içinde trombüs oluşması plağın genişlemesine ve gerilmesine neden olur. Yırtılan başlık ise lümen içine uzanabilir. Histopatolojik incelemelerde lipid içeriği, plak hacminin %50 'den fazlasını oluşturan, makrofaj yoğunluğu yüksek, düz kas hücre yoğunluğu az olan plakların en fazla yırtılma eğilimi gösteren plaklar olduğu saptanmıştır (20). Aterom plağında meydana gelen yırtılmayı iyileşme dönemi izler. Vücudun fibrinolitik sistemi oluşan trombüsü yıkar. Düz kas hücreleri çoğalır ve bölgede kollajen birikimi başlar. Düz kas hücrelerinin aracılık ettiği iyileşme ve tamir işlevleri plağı kararlı hale getirerek yırtılmaya karşı korur (21). İyileşme dönemi sonunda damar lümeninde



hafiften yüksek dereceye kadar kan akımını engelleyen darlıklar gelişebilir. Rüptüre bağlı olarak plak içine kanama, lümen trombozu veya vazospazm akımın aniden tıkanmasına yol açarak akut koroner sendromlara sebep olabilir. Kliniğe yansıma ve sonuç, miyokart iskemisinin şiddet ve süresine bağlıdır (22,23).

Aterosklerozun başlama, ilerleme ve klinik komplikasyonlarının gelişmesinde endotel disfonksiyonunun önemli rol oynadığı kabul edilmektedir. Endotel disfonksiyonu, nitrik oksit üretiminde bozulma ve/veya endotel kaynaklı, endotelin-1 (ET-1), angiotensin ve oksidanlar gibi gevşeme ve kasılma faktörlerindeki dengesizliği ifade eder. Hipertansiyon, diyabet ve hiperkolesterolemi gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri endotelin koruyucu fonksiyonunun bozulmasına neden olur. Bu endotelyal değişiklikler damar duvarında inflamasyona yol açarak aterosklerotik lezyonların bağlama ve ilerlemede bir ilk basamak oluşturur (24). Aterosklerozun erken evrelerinde başlaması nedeniyle endotel disfonksiyon, KAH tanısı ve klinik sonuçlarının değerlendirilmesinde kullanılabilir (Şekil 1).



Şekil 3: Ateroskleroz ve ilerlemesini etkileyen faktörler

## ATEROSKLEROZ RİSK FAKTÖRLERİ

Ateroskleroza sebep olan risk faktörleri 2 ana başlık altında incelenebilir.

Bunlar ;

### I. Klasik Risk Faktörleri

- Sigara
- Hipertansiyon
- Hiperlipidemi
- Metabolik sendrom, Diabetes mellitus (DM) ,insülin rezistansı
- Obezite

- Mental stres,depresyon
- Yaş
- Cinsiyet
- Genetik yatkınlık (ırk)
- Aile öyküsü

## **II- Yeni Aterosklerotik Risk Faktörleri**

- C-Reaktif protein
- Homosistein
- Fibrinojen
- Lipoprotein (a)

## **I- Klasik Risk Faktörleri**

### **SİGARA**

Sigara tüketimim koroner arter hastalığı açısından en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür. Aterosklerotik sürecin hızlanmasına ilaveten uzun süreli sigara içimi LDL oksidasyonunu arttırabilir ve endotele bağlı koroner arter vazodilatasyonunu bozar. Akut ve kronik sigara tüketimi sonrası disfonksiyonel endotelial nitrik oksit biyosentezi ile bu son etki arasında direkt bağlantı kurulmuştur (25-27). Sigara içmek spontane trombosit agregasyonu, monositlerin endotel hücrelerinin adhezyonunun artması, doku plazminojen aktivatörü ve doku yolu inhibitörü dahil endotelden türemiş fibrinolitik ve antitrombotik faktörler ile tersinir değişimler ile ilişkilidir (28-30).

### **YAŞ**

Yaş ilerledikçe koroner arter hastalığı riski yükselir (31). Erkeklerde 45 yaş ve üzerinde, kadınlarda 55 yaş ve üzerinde önemli bir risk faktörüdür. 60 yaşından sonraki kadınlardaki ateroskleroza bağlı kalp hastalığı insidansı erkekler ile eşitlenmektedir.

## **CİNSİYET**

Reprodüktif dönemdeki kadınlarda östrojenin koruyucu etkisinden dolayı menopoz öncesi dönemde koroner arter hastalığı kadınlarda erkeklerden daha az görülmektedir. Premenopozal kadınlarda eğer DM mevcutsa bu koruyuculuk ortadan kalkmaktadır (32).

## **AİLE ÖYKÜSÜ**

Aile öyküsü olanlarda aterosklerozun çocukluk yaşlarında başladığı düşünülerek risk faktörleri daha erken yaşlarda araştırılmalıdır. Bu kişilerde genetik yatkınlık, obezite, hipertansiyon, dislipidemi, diabetes mellitus gibi birkaç risk faktörü birarada olabilir (33).

## **HİPERTANSİYON**

Sigara tüketiminin aksine hipertansiyon sıklıkla sessiz fakat sigara gibi önemli bir risk faktörüdür. Hipertansiyon ne kadar erken yaşta başlamış ve şiddetli ise koroner damarlarda ateroskleroz oluşumu o kadar fazladır. Kan basıncı yüksekliği yanında nabız basıncıda esastır. Nabız basıncı, sistolik basınç ile diastolik basınç arasındaki farktır. Damar duvarı sertliğinin potansiyel bir göstergesi olan nabız basıncı, hem ilk hem de tekrarlayan miyokart enfarktüsünü güçlü şekilde tahmin eder (34).

## **HİPERLİPİDEMİ**

Kolesterol ve ateroskleroz arasındaki ilişki günümüzde geniş kabul görmektedir (35). Dolaşımdaki lipoproteinler 5 grupta incelenirler. Bunlar; yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), orta dansiteli lipoprotein (IDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve şilomikronlardır. Düşük serum HDL, yüksek LDL ve de total kolesterol bağımsız büyük risk faktörleridir (33). LDL nin aterogenezdeki önemi büyüktür. Bunda küçük çaplı olmasından dolayı bu molekülün

intimaya girebilmesi, birikmesi ve modifikasyonu etkilidir. LDL, karaciğerden diğer dokulara kolesterolü taşır. LDL yüksekliği damar duvarında kolesterolden zengin aterom plağı oluşumu ve gelişiminde başta sayılan sorumlu etkenlerdendir.

## **OBEZİTE**

Obesitenin her iki cinsiyette de yükselmiş vasküler risk ile ilişkili olduğu görülmüştür (36). Obez hastaların başlıca risk faktörlerinin tümü ile doğrudan ilişkisi vardır. Hipertansiyon, glikoz toleransı, insülin rezistansı, hiperglisemi, LDL-kolesterol artışı ve HDL kolesterol düşüklüğüne sebep olarak aterosklerozun ilerlemesine neden olur.

## **DIYABETES MELLİTUS METABOLİK SENDROM VE İNSÜLİNE DİRENÇ**

Diyabetli hastalarda tüm ölümlerin dörtte üçü koroner kalp hastalığından kaynaklanmaktadır (37). Diyabet olmayanlar ile karşılaştırıldığında diyabetik hastaların hem majör arterlerde hem de mikrovasküler dolaşımında aterosklerotik yükü daha fazladır. Hiperglisemi mikrovasküler hastalık ile ilişkili olsa da insülin direncinin kendisi aşikar diyabet oluşturmada önce bile aterosklerozun ilerlemesini sağlamaktadır. Eldeki veriler aterotromboz açısından bağımsız bir risk faktörü olarak insülin direncinin rolünü onaylamaktadır. Bu bulgu glikoz direnci ve hiperinsülinemiye eşlik eden hipertrigliseridemi, düşük HDL düzeyleri, hipofibrinolizis, hipertansiyon, mikroalbuminüri, küçük, yoğun LDL parçacıklarının hakimiyeti ve santral obezite kümesi olan metabolik sendrom için gözetimin arttırılması önerilerini teşvik etmiştir.

Sistemik metabolik anormalliklere ilaveten hiperglisemi vasküler hasar ile ilişkili olan ileri glikalizasyon son ürünlerinin birikmesine neden olur (38). Diyabetik hastaların endotel ve düz kas fonksiyonları belirgin bir şekilde bozulmuştur ve

aterogenezde kritik bir basamak olan vasküler endotelyuma lökosit adezyonu artmış görünmektedir (39). Mikroalbüminüri ile tespit edilen diyabetik nefropati bu olumsuz süreçleri hızlandırır.

## **MENTAL STRES VE DEPRESYON**

Zihinsel stres ve depresyon, ikisi de, vasküler riskin artmasına zemin hazırlar ve klinisyenin bakış açısından değiştirilebilir risk faktörleri olarak düşünülmelidir. Zihinsel stresin adrenerekjik uyarımı miyokardın oksijen ihtiyaçlarını arttırabilir ve miyokart iskemisini kötüleştirir (40-41).

## **II- YENİ ATEROSKLEROTİK RİSK FAKTÖRLERİ**

### **C-REAKTİF PROTEİN**

Enflamasyon, aterotrombozun tüm fazlarını tanımlar, oklüzyon ve enfarkta neden olan plak oluşumu ile akut rüptür arasındaki önemli bir fizyopatolojik bağ kurar (42). Birincil korumada büyük prospektif epidemiyolojik çalışma serileri yeni yüksek duyarlıklı analiz ile ölçüldüğünde CRP'nin (hsCRP) sağlıklı görünen insanlarda bile miyokart enfarktüsü, inme, periferik arter hastalığı ve ani ölüm riskini bağımsız olarak haber verdiğini inandırıcı şekilde göstermişlerdir.

### **HOMOSİSTEİN**

Homosistein, diyetle alınan metiyoninden demetilasyon ile türeyen, bir sülhidril içeren amino asittir. Hiperhomosisteinemi'ye bağlı yüksek aterosklerozun riskin sorumlu mekanizmalar halen kesin değilse de endotel disfonksiyonu, LDL kolesterolün hızlı oksidasyonu, endotelden türeyen akıma bağlı gevşetici faktörün bozulması ve ardından arter vazodilatasyonunun azalması, trombosit aktivasyonu ve oksidatif stres bu mekanizmalar içindedir (43-46).

### **FİBRİNOJEN**

Plazma fibrinojeni trombosit agregasyonu ve kan akışkanlığını etkiler, plazminojen bağlanması ile etkileşir ve trombin ile birlikte pıhtı oluşumunda son basamağa ve vasküler zedelenmede yanıtı aracılık yapar. CRP gibi fibrinojen de bir akut faz reaktanı olup enflamatuvar yanıtlar sırasında artar. Fibrinojen düzeyleri ve gelecekteki kardiyovasküler olay riski arasında pozitif bağlantı vardır (47).

## **LİPOPROTEİN (a)**

Lipoprotein (a) apo B-100 parçası, uzunluğu değişen, dizimi plazminojen ile homolog bir protein olan apo (a)ya bir disülfid bağı ile bağlı bir LDL parçacığdır. Lipoprotein (a) değerlendirmesinin birincil korumada toplam risk açısından prognoz bilgilerine ilavede bulunup bulunmadığı halen kesin değildir. Çalışmaların çoğunda lipoprotein (a) sadece yüksek riskli olduğu bilinenlerde öngörücü olmuştur (48-50).

## **MİKROALBUMİNÜRİ**

İdrarda 24 saatlik süreç içinde inatçı olarak 30-300mg albümin atılımı olması şeklinde tanımlanmaktadır. Üriner protein atılımının çeşitli fraksiyonları renal fonksiyonu değerlendirmede yararlı göstergelerdir. Düşük molekül ağırlıklı plazma proteinleri (insülin, parathormon, lizozim,  $\beta$ 2 mikroglobulin, tripsinojen) kolayca glomerüler bazal membrandan filtre edilir ve tubuler hücrelerden reabsorbe edilirler (51). Bu proteinlerin üriner atılımının artışı tubuler hasar göstergesi olarak kabul edilmektedir. Öte yandan orta büyüklükteki (40-150 kDa) plazma proteinlerinin hemen tamamının ultrafiltrata geçişi engellenir. İdrarda bu proteinlerin gözlenmesi glomerüler bariyerdeki bozukluğun göstergesidir. Albümin, transferin, IgG, serulaplazmin,  $\alpha$ 1 asit glikoprotein ve HDL partikülleri bu grubun örnekleridir (52). Albümin üriner anormal protein atılımının ana bileşenidir. Glomerüller tarafından filtre edilen az miktardaki albüminin % 97'ye yakın bir bölümü böbrekteki proksimal tubuluslarda seçici olmayan bir biçimde geri emilir. Bu geri emilim neredeyse maksimum kapasitede gerçekleştiği için, filtre edilen protein miktarındaki hafif bir artış idrarla atılan protein miktarında artışa neden olur. Geri emilim işlemi filtre edilen

protein miktarıyla orantılıdır; bu nedenle de filtre edilen protein miktarına bağlı olarak idrarla atılan albümin miktarı değişir. MA ilerledikçe atılan albümin oranı da artar. Dolayısıyla, klinik proteinüri bulunan hastalarda albüminin oranı idrardaki toplam proteinin yaklaşık % 50'sidir. İdrarla 24 saatte atılan albümin miktarının 30 mg kadar olması normal kabul edilir ve bu idrardaki toplam protein miktarının % 10'a varan bir bölümünü oluşturabilir. Mikroalbuminüri hipertansif kişilerde artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir ve damarsal endotel disfonksiyonunun belirteçidir. Tip I DM'de renal hasarın göstergesi olmakla birlikte, tip II DM hastalarında genelde tanı esnasında mevcut olup yaygın damarsal harabiyeti göstermektedir. DM olmayan hastalarda mikroalbuminürinin böbrek hastalığını gösterip göstermediği henüz net değildir. Geçici mikroalbuminüri ateş, yoğun egzersiz, kalp yetmezliği ya da diyabetik hastalarda yetersiz kan glikoz kontrolü neticesinde ortaya çıkabilir. İdrar örneğindeki albümin/kreatinin oranı duyarlı bir tarama yöntemidir. 30mg/g üzerindeki değerler mikroalbuminüri olasılığını arttırmaktadır. 24 saatlik idrar toplanması standarttır. Mikroalbuminüri incelenmesi diyabetik hastalarda önerilmekte olup, diyabeti olmayan hipertansif hastalarda kardiyovasküler risk saptanmasında elektif olarak kullanılabilir.

Mikroalbuminürinin doğru olarak tayini büyük önem taşımaktadır. Bu bakımdan mikroalbuminürinin normal sınırlar içinde mi yoksa patolojik mi olduğuna karar verebilmek için idrar örneğinin doğru alınması önemlidir. Yapılan birçok çalışma doğrultusunda örnek toplama ile ilgili değişik yöntemler tanımlanmıştır. Gece boyunca belirli bir zamanda toplanan idrar örneğini (53,54), 24 saatlik idrar örneğini (55,56), herhangi spot idrar örneğini (57) mikroalbuminüri tayini için önerilmektedir.

## **MATERYAL VE METOD**

Bu çalışmaya Kasım 2003- Aralık 2004 tarihleri arasında T.C. Maltepe Üniversitesi Hastanesi kardiyoloji polikliniğine başvuran, başvuru sonrasında koroner arter hastalığı tanısı alarak koroner anjiyografileri yapılan ve 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri bakılan toplam 45 hasta katılmıştır. Diyabetes mellitus, hipertansiyon gibi hastalıklarda çalışmaya sekonder hastalıklar olarak dahil edilmiştir. Akut böbrek yetmezliği ve/veya kronik böbrek yetmezliği olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.



Çalışmaya dahil edilen her hastanın anamnezi alındı, fizik muayenesi yapıldı ve 12 derivasyonlu EKG si çekildi. Hastaların koroner anjiyografileri hastanemiz anjiyo laboratuvarında yapıldı. Koroner arterlerdeki %70 ve veya üzeri darlıklar kritik olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan her hastanın 24 saat toplanan idrarında Synchron LX Clinical Systems cihazı ile immuniturbidimetrik yöntem kullanılarak idrar albümin düzeyleri (mg/mmol) ölçüldü. Albuminüri değerlendirmesi Ulusal Böbrek Cemiyetince tanımlanan sınıflamaya göre yapıldı. 24 saat toplanan idrarda albümin atılımı <30 mg normal, 30-300 mg MA,  $\geq$  300 mg makroalbuminüri olarak kabul edildi. Hastalar mikroalbuminüri sonuçları doğrultusunda MA + (albumin atılımı 30-300 mg N=20 hasta) veya MA – (albumin atılımı <30mg N=25 hasta) olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Hastalarda HT tanısı, JNC 7 raporunda belirtilen sistolik kan basıncı  $\geq$  140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı  $\geq$  90 mmHg değeri ya da antihipertansif ilaç kullanım öyküsüne göre konuldu. DM tanısı ise, ADA tarafından tanımlanan açlık kan şekeri düzeyinin 126 mg/dl ve üzeri olması ya da hastanın insülin/oral antidiyabetik tedavi alıyor olmasına göre konuldu.

### **İstatistik:**

İstatistiksel analizler için SPSS programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra nicel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Student's t test, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test, Fisher's exact test ve Fisher Freeman Halton test kullanıldı. Sağkalımların değerlendirmesinde ise Kaplan Meier Sağ kalım analizi ve Log Rank test kullanıldı. Anlamlılık  $p<0,05$  düzeylerinde değerlendirildi.

## **BULGULAR**

Çalışma Kasım 2003, Aralık 2004 tarihleri arasında Maltepe Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji Bölümünde %26,7'si (n=12) kadın, %73,3'ü (n=33) erkek

toplam 45 olgu ile yapılmıştır. Çalışmaya katılan olguların yaşları 46 ile 85 arasında değişmekte olup, ortalama  $63,73 \pm 8,28$  yaş olarak saptanmıştır.

**Tablo 1: Gruplara Göre Karşılaştırmalar**

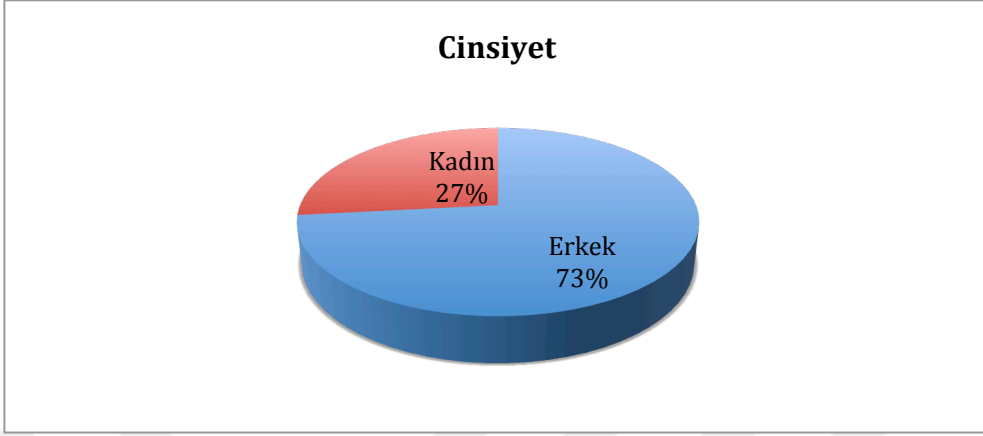
		Toplam	Gruplar		Test Değeri p
			MA+	MA-	
Yaş (yıl)	<i>Min-Maks</i>	46-85 (63)	52-75 (62)	46-85 (64)	t=-1,227
	<i>(Medyan)</i> <i>Ort±Ss</i>	$63,73 \pm 8,28$	$62,05 \pm 6,67$	$65,08 \pm 9,28$	<sup>a</sup> <b>0,226</b>
Cinsiyet	<b>Kadın</b>	12 (26,7)	6 (30,0)	6 (24,0)	<sup>b</sup> <b>0,651</b>
	<b>Erkek</b>	33 (73,3)	14 (70,0)	19 (76,0)	
MA			18,7 mg/gün	78,6 mg/gün	<sup>c</sup> <b>0,001*</b>
DM		31 (68,9)	18 (90,0)	13 (52,0)	<sup>b</sup> <b>0,248</b>
HT		32 (71,1)	17 (85,0)	15 (60,0)	<sup>b</sup> <b>0,454</b>
HL		34 (75,6)	15 (75,0)	19 (76,0)	<sup>c</sup> <b>1,000</b>
Sigara		31 (68,9)	13 (65,0)	18 (72,0)	<sup>b</sup> <b>0,614</b>
Sigara (bırakmış)		9 (64,3)	5 (71,4)	4 (57,1)	<sup>c</sup> <b>1,000</b>
Geçirilmiş MI		8 (17,8)	5 (20,0)	3 (15,0)	<sup>c</sup> <b>0,716</b>
KKY		3 (6,7)	2 (8,0)	1 (5,0)	<sup>c</sup> <b>1,000</b>
Kritik darlık		16 (35,6)	12 (60,0)	4 (16,0)	<sup>c</sup> <b>0,048*</b>
Girişimsel tedavi	<b>Yok</b>	34 (75,6)	8 (40,0)	21 (84,0)	<sup>e</sup> <b>0,041*</b>
	<b>Balon+Stent</b>	9 (20,0)	10 (50,0)	4 (24,0)	
	<b>CABG</b>	2 (4,4)	2 (10,0)	0 (0)	

<sup>a</sup>Student-t Test, <sup>b</sup>Pearson Chi-Square Test, <sup>c</sup>Fisher's Exact Test, <sup>d</sup>Mann Whitney U Test,

<sup>e</sup>Fisher Freeman Halton Test, MA: Mikroalbüminüri, HT: Hipertansiyon, HL: Hiperlipidemi,

MI: miyokart infarktüsü, KKY: Konjestif kalp yetersizliği, CABG: Koroner arter bypass cerrahisi

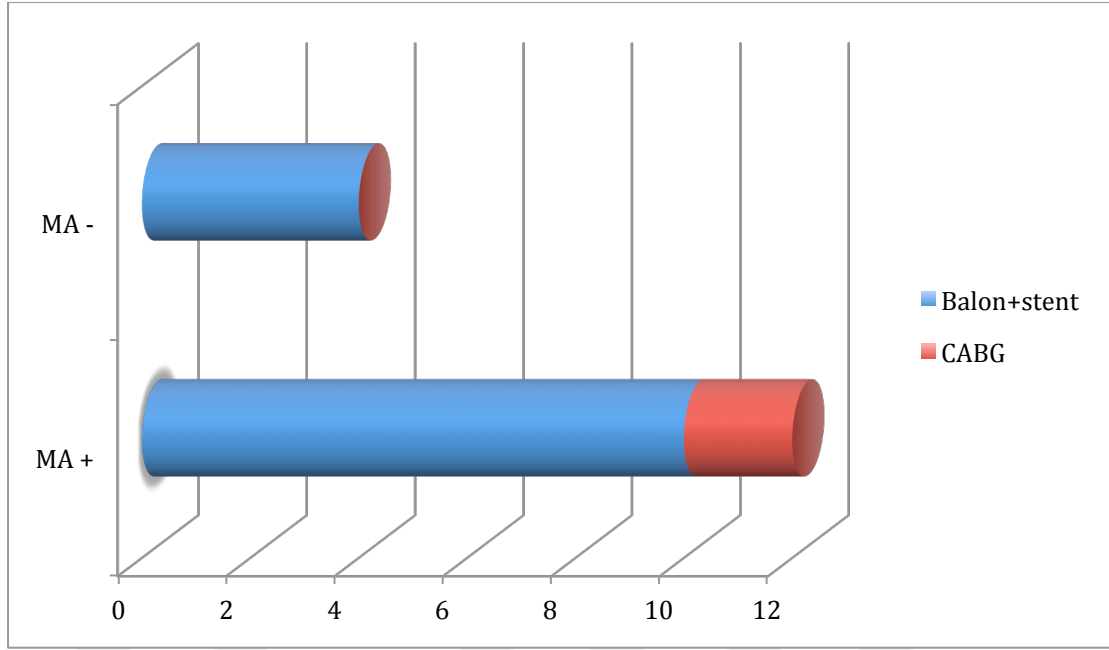
Gruplara göre olguların yaş ve cinsiyet dağılımları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (Şekil 2,  $p>0,05$ ).



Şekil 2: Cinsiyet Dağılımı

MA + olgularda mikroalbüminüri düzeyi, MA - olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,001$ ;  $p<0,05$ ). DM, HT ve HL görülme oranları iki grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ). Sigara içenler veya içip bırakmış olanların görülme oranları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ). Geçirilmiş miyokart infarktüsü ve tanı konulmuş konjestif kalp yetersizliği gruplar arasında görülme oranları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

MA + grubu olgularda koroner anjiyografide kritik darlık görülme oranı, MA grubu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmış ( $p=0,048$ ;  $p<0,05$ ) ve bu lezyonlar sebebi ile girişimsel tedavi yapılan hasta sayısı yönünden MA + grubu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (Tablo 1, Şekil 3) ( $p=0,041$   $p<0,05$ ).



Şekil 3: Girişimsel tedaviler

## TARTIŞMA VE SONUÇ

MA endotel disfonksiyonunu gösteren önemli bir parametredir (58,59). Endotelial disfonksiyonun ise koroner arter hastalığı risk faktörleri ve ateroskleroz ile ilişkili olduğu bilinmektedir (60). Daha önce yapılmış çalışmalarda endotelial disfonksiyonun mevcut olan veya gelecekte olabilecek kardiyovasküler hastalıkları öngördüğü gösterilmiştir (61,62). Üriner albümin düzeyleri ayrıca kardiyovasküler hastalıklarda morbidite ve mortaliteyi de öngörür ve genellikle MA, DM ve HT gibi diğer risk faktörleri ile ilişkilidir (63-65).

Çalışmamızda, göğüs ağrısı şikayeti ile hastanemiz polikliniğine başvurup, EKG ve diğer laboratuvar tetkikleri sonuçlarına göre KAH ön tanısı olarak koroner anjiyografileri yapılan hastaların 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri değerlerini inceledik. MA + olgularda koroner arter hastalığı ve girişimsel tedavi ihtiyacı görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır. MA hipertansif hastalarda kardiyovasküler olaylar ve böbrek yetersizliğini öngörür ve diabetik hastalardaki kardiyovasküler mortalitenin yükselmesi ile ilişkilidir (64-65). Üriner albumin ekskresyonunu sadece iskemik kalp hastalığı olan kişilerde değil, kardiyak risk faktörü olmayan kişilerde de kardiyovasküler hastalık gelişimi riskini arttırdığı, yapılmış bir çalışmada gösterilmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada albumin/kreatinin oranı 0,65 mg/mmol 'ün üzerinde olan kişilerde iskemik kalp hastalığı gelişme riski, mikroalbuminürisi düşük kişilere göre 2-3 kat fazla olarak

saptanmıştır. Bu tahmini risk yaş ve cinsiyetten bağımsızdır. Burada mikroalbuminüri bulunan kişilerde glomerüler selektivitede azalma ve transvasküler albumin sızıntısında artış vardır. Üriner albümin ekskresyonu hemodinamik faktörler, yapısal veya fonksiyonel endotel ve altındaki intraselüler matriksteki bozukluğa bağlı ilerlemektedir (66). Çalışmamızda DM,HT ve HL görülme oranları iki grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. Bu sonuca bakarak çalışmamız da mikroalbuminürinin koroner arterlerdeki kritik darlıkları öngörmede HT,DM ve HL'den bağımsız olduğunu söyleyebiliriz. MA'nın aterosklerotik süreci hızlandırmasının mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. MA endotelial disfonksiyonu gösteren belirteçlerden biridir ve von Willebrand faktör, trombomodulin ve aktive faktör VII gibi diğer endotelial belirteçleri ile ilişkilidir (67). Endotelial disfonksiyona ek olarak, anormal vazodilatasyon, enflamasyon ve insülin rezistansıda bu durum ile ilişkilidir (68-70).

Yakın zamanda yapılmış olan bir çalışmada MA görülen veya görülmeyen akut miyokart enfarktüsü ile başvuran hastaların koroner arterlerindeki darlıkların oran ve yaygınlığı karşılaştırılmış olup MA + olan hastalarda bu darlıkların daha yaygın ve ciddi olduğu gözlenmiştir (71). Bizim çalışmamızda ise daha ılımlı bir grup olarak akut koroner sendromlu hastalar dışındaki hastalar değerlendirildiğinde de MA+ olan hastalarda koroner arterlerde darlık görülme oranı ve bu darlıklara bağlı girişimsel tedavi ihtiyacının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlendi.

Sonuç olarak, yapılan çalışmalarda koroner arter hastalığı ile ilişkili birçok risk faktörü tanımlanmış ve bu risk faktörleri ile ilişkili olarak MA'de risk faktörü olarak gözlenmiştir. Çalışmamız MA'nin, koroner arter kritik lezyon sayısı ve uygulanan girişimsel tedavi gereksinimi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu sonuç; ED'nin koroner aterosklerozun ortaya çıkması yanında, ED'deki progresyonun koroner ateroskleroz progresyonu ile ilişkili olduğu hipotezini desteklemektedir.

Çalışmamız ile ilgili iki önemli kısıtlayıcı faktör gözlenmiş olup bunlardan ilki çalışmaya alınan hasta sayısının yetersiz olmasıdır. İkincisi ise MA ile ilişkili olabilecek serum ürik asit, homosisteinemi, egzersiz kapasitesi gibi parametreleri değerlendirmemiş olmamızdır.

## KAYNAKLAR

1. Belch JJ, Topol EJ, Agnelli G, Bertrand M, Califf RM, Clement DL et al. Critical issues in peripheral arterial disease detection and management: a call to action. *Arch Intern Med.* 2003; 163:884 – 892.
2. American Heart Association. 2001 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, Tx: American Heart Association, 2000.
- 3- Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes *Heart* 2000 ; 83: 362-366
- 4- Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Eng J Med* 1999 ; 340: 115-126
- 5- Predictors of coronary disease in patients with end stage renal disease. Varghese K, Cherian G, Abraham UT, Hayat NJ, Johny KV. *Ren Fail.* 2001 Nov;23(6):797-806.
- 6- Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421e6
- 7- Mykkanen L, Zaccaro DJ, O’Leary DH, Howard G, Robbins DC, Haffner SM. Microalbuminuria and carotid artery intima-media thickness in nondiabetic and NIDDM subjects: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Stroke* 1997;28:1710 –1716.
- 8- Rossa R. The pathogenesis of arteriosclerosis an update. *N Eng J Med* 1986; 314: 488-500
- 9- Fuster V, Badimon L, Cohen M, Ambrose JA, Badimon JJ, Chesebro J. Insight into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation* 1988; 77: 1213-1220
- 10- Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture; Mechanism Leading to Myocardial Infarction: Insight from studies of Vascular Biology. *Circulation* 1994; 90: 2126-2146
- 11-Vallance PJT, Webb DJ. Vascular endothelium, its physiology and pathophysiology. CRC Press, 200312- Guidelines Subcommittee of the World Health Organisation:
- 12- Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. The road ahead. *Cell* 2001; 104:503–16.

- 13- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868 –74.
- 14- Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;352:1685–95.
- 15- Harrison DG. Endothelial function and oxidant stress. *Clin Cardiol.* 1997;20:11-17.
- 16- Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995 ;92:1355-13.
- 17- Herbert C. Stary, A. Bleakley Chandler, Robert E. Dinsmore, Valentin Fuster, Seymour Glagov, William Insull, Michael E. Rosenfeld, Colin J. Schwartz, William D. Wagner, Robert W. Wissler. A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis A Report From the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association *Circulation.* 1995;92:1355-1374
- 18- Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, Albers JJ. Atherosclerosis regression plaque distription and cardiovascular events: A ratimale for lipid lowering in coronary artery disease.*Annu Rev Med* 1993;44: 365-376
- 19- Cominacini L, Rigoni A, Pasini AF, Garbin U, Davoli A, Campagnola M, Pastorino AM, Lo Cascio V, Sawamura T. The binding of oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL) to ox- LDL receptor-1 in endothelial cells reduces the intracellular concentration of nitric oxide through an increased production of superoxide. *J Biol Chem* 2001;276:13750–5.
- 20- Davies M. Stability and instability. Two face of coronary atherosclerosis.The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation* 1996; 94: 2013-2020
- 21- Davies MJ, Richardson PD, et al. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques. *Br Heart J* 1993; 69: 377-381
- 22- Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-2850
- 23- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 1992;

326: 242-250 and 310-318

24- Biegelsen ES, Loscalzo J. Endothelial function and atherosclerosis.

Coronary Artery Dis. 1999; 10: 241-256

25- Barua RS, Ambrose JA, Srivastava S, et al: Reactive oxygen species are involved in smoking-induced dysfunction of nitric oxide biosynthesis and upregulation of endothelial nitric oxide synthase: An invitro demonstration in human coronary artery endothelial cells. Circulation 107:2342,2003.

26- Barua RS, Ambrose JA, Eales-Reynolds LJ, et al. Dysfunctional endothelial nitric oxide biosynthesis in healthy smokers with impaired endothelial-dependent vasodilatation. Circulation 104:1905, 2001.

27- Tsuchiya M, Asada A, Kasahara E, et al. Smoking a single cigarette rapidly reduces combined concentrations of nitrate and nitrite and concentrations of antioxidants in plasma. Circulation 105:1155,2002.

28- Newby DE, McLeod AL, Uren NG, Flint L, Ludlam CA, Webb DJ, Fox KA, Boon NA. Impaired coronary tissue plasminogen activator release is associated with coronary atherosclerosis and cigarette smoking: direct link between endothelial dysfunction and atherothrombosis.

Circulation. 2001 Apr 17;103

29- Matetzky S, Tani S, Kangavari S, Dimayuga P, Yano J, Xu H, Chyu KY, Fishbein MC, Shah PK, Cercek B. Smoking increases tissue factor expression in atherosclerotic plaques: implications for plaque thrombogenicity. Circulation. 2000 Aug 8;102

30- Barua RS, Ambrose JA, Saha DC, Eales-Reynolds LJ. Smoking is associated with altered endothelial-derived fibrinolytic and antithrombotic factors: an in vitro demonstration. Circulation. 2002 Aug 20;106

31- Maseri A. Ischemic Heart Disease. New York.Churcill Living Stone; 1995

32- Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL,et al. Diabetes and Cardiovascular disease: A statement for health care professionals from the American Heart Association. Circulation 1999; 100: 1134-1146

33- Grundy SM, Posternak R,et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple risk factor assessment equations.Circulation 1999; 100: 1481-1492

34- Mitchell GF, Moyé LA, Braunwald E, Rouleau JL, Bernstein V, Geltman EM, Flaker GC, Pfeffer MA. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a



- powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. SAVE investigators. Survival and Ventricular Enlargement. *Circulation*. 1997 Dec 16;96
- 35- Libby P, Aikawa M, Schönbeck U. Cholesterol and atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta*. 2000 Dec 15;1529(1-3):299-309.
- 36- Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA*. 1998 Dec 2;280(21):1843-8.
- 37- Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993. *Diabetes Care*. 1998 Jul;21(7):1138-45.
- 38- Bierhaus A, Hofmann MA, Ziegler R, Nawroth PP. AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus. I. The AGE concept. *Cardiovasc Res*. 1998 Mar;37(3):586-600.
- 39- Eckel RH, Wassef M, Chait A, Sobel B, Barrett E, King G, Lopes-Virella M, Reusch J, Ruderman N, Steiner G, Vlassara H. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group II: pathogenesis of atherosclerosis in diabetes. *Circulation*. 2002 May 7;105
- 40- Lampert R, Joska T, Burg MM, Batsford WP, McPherson CA, Jain D. Emotional and physical precipitants of ventricular arrhythmia. *Circulation*. 2002 Oct 1;106(14):1800-5.
- 41- Jain D, Joska T, Lee FA, Burg M, Lampert R, Zaret BL. Day-to-day reproducibility of mental stress-induced abnormal left ventricular function response in patients with coronary artery disease and its relationship to autonomic activation. *J Nucl Cardiol*. 2001 May-Jun;8(3):347-55.
- 42- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002 Mar 5;105(9):1135-43.
- 43- Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 1998 Apr 9;338(15):1042-50.
- 44- Chambers JC, Ueland PM, Obeid OA, Wrigley J, Refsum H, Kooner JS. Improved vascular endothelial function after oral B vitamins: An effect mediated through reduced concentrations of free plasma homocysteine. *Circulation*. 2000 Nov 14;102
- 45- Bellamy MF, McDowell IF, Ramsey MW, Brownlee M, Bones C, Newcombe

- RG, Lewis MJ. Hyperhomocysteinemia after an oral methionine load acutely impairs endothelial function in healthy adults. *Circulation*. 1998 Nov 3, 1848-52.
- 46- Poddar R, Sivasubramanian N, DiBello PM, Robinson K, Jacobsen DW. Homocysteine induces expression and secretion of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 in human aortic endothelial cells: implications for vascular disease. *Circulation*. 2001 Jun 5;103: 2717-23.
- 47- Ma J, Hennekens CH, Ridker PM, Stampfer MJ. A prospective study of fibrinogen and risk of myocardial infarction in the Physicians' Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Apr;33(5):1347-52.
- 48- von Eckardstein A, Schulte H, Cullen P, Assmann G. Lipoprotein(a) further increases the risk of coronary events in men with high global cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Feb;37(2):434-9.
- 49- Kronenberg F, Kronenberg MF, Kiechl S, Trenkwalder E, Santer P, Oberhollenzer F, Egger G, Utermann G, Willeit J. Role of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotype in atherogenesis: prospective results from the Bruneck study. *Circulation*. 1999 Sep 14;100(11):1154-60.
- 50- Luc G, Bard JM, Arveiler D, Ferrieres J, Evans A, Amouyel P, Fruchart JC, Ducimetiere P; PRIME Study Group. Lipoprotein (a) as a predictor of coronary heart disease: the PRIME Study. *Atherosclerosis*. 2002 Aug;163(2):377-84.
- 51- Kaysen JA, Myers BD, Cowser DG, Rabkin R, Felts JM. Mechanisms and consequences of proteinuria. *Lab Invest* 1985; 54:479-98
- 52- Noth R, Krolewski A, Kaysen G, Meyer T, Schambelan M. Diabetic Nephropathy: Hemodynamic basis and implications for disease management. *Ann Intern Med* 1989; 110:795-813.
- 53- Viberti GC, Jarrett RJ, Mahmud U, Hill RD, Argyropoulos A, Keen H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982; 430-432
- 54- Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Eng J Med* 1984; 310(6): 356-360
- 55- Mogensen CE, Christenson CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Eng J Med* 1984; 311(2): 89-93
- 56- Feldt-Rasmussen B, Mathieson ER, Deckert T. Effect of two years of strict metabolic control on progression of incipient nephropathy in insulin-independent diabetes. *Lancet* 1986; 2: 1300-1304

- 57- Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Eng J Med* 1983; 309(5): 1543-1546
- 58- Tagle R, Acevedo M, Vidt DG. Microalbuminuria: is it a valid predictor of cardiovascular risk? *Cleve Clin J Med*. 2003;70(3): 255-261.
- 59- Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia*. 32. 1989;4):219- 226.
- 60- Kaneda H, Taguchi J, Kuwada Y, et al. Coronary artery spasm and the polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene. *Circ J*. 2004;70(4):409-413.
- 61- Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 2000;101(16):1899-1906.
- 62- Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001;104(22): 2673-2678.
- 63- Pedrinelli R, Dell’Omo G, Penno G, Mariani M. Non-diabetic microalbuminuria, endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Vasc Med*. 2001;6(4):257-264.
- 64- Park HY, Schumock GT, Pickard AS, Akhras. A structured review of the relationship between microalbuminuria and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus and hypertension. *Pharmacotherapy*. 2003;23(12):1611-1616.
- 65- Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*. 2001;286(4):421-426.
- 66- Jensen JS. Microalbuminuria and the risk of atherosclerosis. Clinical epidemiological and physiological investigations. *Dan Med Bull*. 2000 Apr;47 63-78.
- 67- Pedrinelli R, Giampietro O, Carmassi F, et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet*. 1994;344(8914):14-18
- 68- Meeking DR, Cummings MH, Thorne S, et al. Endothelial dysfunction in Type 2 diabetic subjects with and without microalbuminuria. *Diabet Med*. 1999;16(10):841-847.
- 69- Festa A, D’Agostino R, Howard G, Mykkaˆnen L, Tracy RP, Haffner SM. Inflammation and microalbuminuria in nondiabetic and type 2 diabetic subjects: the insulin resistance atherosclerosis study. *Kidney Int*. 2000;58(4):1703-1710.

70- Mykkaänen L, Zaccaro DJ, Wagenknecht LE, Robbins DC, Gabriel M, Haffner SM. Microalbuminuria is associated with insulin resistance in nondiabetic subjects: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes*. 1998;47(5):793-800.

71- Lekatsas I, Kranidis A, Ioannidis G, et al. Comparison of the extent and severity of coronary artery disease in patients with acute myocardial infarction with and without microalbuminuria. *Am J Cardiol*. 2004;94(3):334-337.

