

# **TEKHARF 2017**

## **Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük**

**Editör  
Altan ONAT**

Yazarlar

**Prof. Dr. Altan ONAT, Doç. Dr. Günay CAN, Prof. Dr. Hüsniye YÜKSEL,  
Prof. Dr. Evin ADEMOĞLU, Prof. Dr. Nihan ERGİNEL-ÜNALTUNA,  
Doç. Ayşem KAYA, Yard. Doç. Dr. Servet ALTAY**

**Tasarım ve Basım**

Logos Yayıncılık Tic. A.Ş.  
Yıldız Posta Cad. Sinan Ap. No. 36 K.12 D.66-67  
34349 Gayrettepe, İSTANBUL  
Tel: (0212) 288 05 41 - 288 50 22  
Faks: (0212) 211 61 85  
E-mail: logos@logos.com.tr

**Copyright**

© Prof. Dr. Altan Onat

**ISBN**

978-975-349-081-8

**Basım Yılı**

2017

Tüm hakları saklıdır. Bu kitabın hiçbir bölümü editöründen yazılı izin alınmaksızın çoğaltılamaz, elektronik ortamda saklanamaz, elektronik ve fotografik olarak kopyalanamaz ve herhangi bir şekilde yayınlanamaz.

# İÇİNDEKİLER

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Önsöz</b> .....   | <b>1</b>  |
| <b>Özet ve Sonuçlar</b> .....  | <b>3</b>  |
| <b>TEKHARF Taramalarının Yöntemi, Kohortları ve Takibi</b> .....   | <b>9</b>  |
| <i>Altan Onat</i>  |           |
| Yöntem ve gereçler .....   | <b>11</b> |
| Kalp hastalıkları için kriterler .....   | <b>13</b> |
| Takip taramalarının yöntemi ve gereçleri .....   | <b>14</b> |
| 2000 taramasında kanda validasyon ve ayarlaması .....  | <b>15</b> |
| Dört dönemde alınan 1659 yeni katılımcı .....  | <b>17</b> |
| Çalışmanın maliyet etkinliği .....   | <b>18</b> |
| <b>Erişkinlerimizde Kalp Hastalıkları Prevalansı, Yeni Koroner Olaylar ve Kalpten Ölüm Sıklığı</b> ..... | <b>20</b> |
| <i>Altan Onat ve Günay Can</i>   |           |
| 1990'da kalp hastalığı prevalansı .....  | <b>21</b> |
| Yirmi altı yıllık takipte ölüm, kalpten ölüm ve yeni koroner olayların sıklığı .....                     | <b>24</b> |
| Ölüm ve koroner olay sıklığına ilişkin değerlendirmeler .....  | <b>25</b> |
| <b>Halkımızda Koroner Kalp Hastalığı için Bağımsız Öngördürücülerin Nisbi Riski</b> .....                | <b>29</b> |
| <i>Altan Onat ve Günay Can</i>   |           |
| Yaş: Güçlü etmen .....   | <b>30</b> |
| Koroner kökenli ölüm ve KKH'nın çok değişkenli bağımsız öngördürücülerini .....                          | <b>30</b> |
| Nabız basıncının rolü .....  | <b>33</b> |
| Serum trigliseridlerinin bağımsız öngördürücülüğü .....  | <b>33</b> |
| Aile gelirinin gelecekteki KKH olayları için öngörüsü .....  | <b>34</b> |
| Koroner olayları öngöründe dislipidemik hipertansiyonun basit hipertansiyondan bağımsız rolü .....       | <b>35</b> |
| Türklerde koroner olayları çokdeğişkenli Cox regresyon analiziyle öngörme .....                          | <b>35</b> |
| Koroner olaylarla ilgili risk analizlerinin yorumu .....   | <b>36</b> |
| Ölüm oranını erkekte düşük Lp(a) düzeyi ile MİF genotipi öngörüyor .....                                 | <b>38</b> |
| <b>Türk Halkında Lipid, Lipoprotein ve Apolipoproteinler</b> .....                                       | <b>41</b> |
| <i>Altan Onat ve Hüsnüye Yüksel</i>  |           |
| TEKHARF çalışmasının yöntemi ve katılımcıları .....  | <b>42</b> |
| Total kolesterol düzeyleri .....   | <b>43</b> |
| Bölgeler arası kolesterol düzey dağılımı .....   | <b>44</b> |
| Hiperkolesterolemi .....   | <b>44</b> |
| Kolesterol düzeylerinde zaman içerisinde istikrar .....  | <b>45</b> |
| Tiroid uyarıcı hormon ile kolesterol arasındaki ilişki .....   | <b>45</b> |
| Trigliserid düzeyleri .....  | <b>46</b> |
| Hipertrigliseridemi .....  | <b>46</b> |

|   |    |
|---|----|
| Trigliserid düzeylerinde zaman içerisinde belirgin yükselme .....   | 47 |
| Trigliseridler Türklere gelecekteki kardiyovasküler hastalığı bağımsız şekilde<br>öngördürüyor .....                                    | 48 |
| HDL-kolesterol düzeyleri .....  | 48 |
| HDL-kolesterol düşüklüğü prevalansı .....   | 49 |
| Toplumumuzda HDL-kolesterol ile trigliserid/apoB yüksekliğine ilişkin<br>grupların sıklığı .....  | 49 |
| HDL-kolesterolün belirleyicileri .....  | 49 |
| LDL-kolesterol düzeyleri .....  | 50 |
| Yüksek LDL-kolesterol prevalansı .....  | 50 |
| Yüksek LDL-kolesterolü bulunan göbekli Türk kadınlarında diyabet gelişmesi<br>yatkinliği .....  | 51 |
| Total kolesterol/HDL-kolesterol oranı (TK/HDL-K) .....  | 51 |
| Plazmanın aterosjen indeksi (log [trigliserid/HDL-kolesterol oranı]) .....  | 52 |
| Serum total ve HDL fosfolipidleri .....   | 53 |
| A-I, A-II ve B apolipoproteinleri .....   | 54 |
| Apo B koroner hastalığı halkımızda öngörme bakımından LDL-kolesterolden<br>üstün .....  | 55 |
| Apo A-II düzeyleri .....  | 55 |
| Apo B/LDL-kolesterol oranı .....  | 57 |
| Apolipoprotein B ile LDL-kolesterol arasındaki diskordansın pontansiyel<br>mekanizması ve klinik anlamı .....                           | 57 |
| Apo B yüksekliği ile birlikte hipertrigliseridemi .....   | 57 |
| Apo A-I, apo B ve apo E genotipi .....  | 58 |
| Apolipoprotein E genotipi, apo E ve apo B düzeyleri .....   | 58 |
| Apolipoprotein E düzeyleri .....  | 58 |
| Apo E konsantrasyonların hipertrigliseridemili dislipidemileri, apo A-I fonksiyon<br>bozukluğunu ve koroner hastalığı belirlemesi ..... | 59 |
| Lipoprotein(a) [Lp(a)] .....  | 60 |
| Lp(a) düzeyinin insülin direnci ile korelasyonu .....   | 61 |
| Lp(a) "oranı" düşüklüğü kardiyometabolik risk açısından çok önemli .....  | 61 |
| Lp(a) düzeyinin glukoz kategorilerine göre farklılaşması .....  | 61 |
| Lipoprotein-ilişkili fosfolipaz A <sub>2</sub> .....  | 62 |
| Türk toplumunda lipid profilinin KKH üzerine etkisi .....   | 63 |

**Kronik Hastalıklar için Kilit Mekanizma: Artmış Yangı, Serum Protein Koruyuculuk Eksikliği ve Otoimmün Etkinleşme .....** 68

*Altan Onat*

|   |    |
|---|----|
| Apolipoprotein A-I: Diyabet ile koroner hastalıktan koruyucu değil,<br>risk faktörü .....                             | 70 |
| Apolipoprotein A-II: Proinflamatuvar aktivitesi MetS ile diyabete sürükleyici .....                                   | 71 |
| Apolipoprotein C-III: Diyabet ile metabolik sendrom ve koroner hastalık<br>için risk faktörü .....                    | 72 |
| Koruyucu HDL erkeğimizi diyabet, kadınıımızı koroner hastalıktan<br>korumuyor .....                                   | 73 |
| HDL-kolesterol ve gelecekte koroner hastalık, diyabet ve ölüm oranı .....   | 74 |
| Adiponektin Türk erkeğini diyabet ve hipertansiyondan, çoğu kadınıımızı<br>koroner kalp hastalığından korumuyor ..... | 76 |
| Şişmanlık derecesi ile adiponektinde azalma ilişkisi, adiponektinin<br>belirleyicileri.....                           | 76 |

|   |     |
|---|-----|
| Hastalıklarla adiponektinin ilişkileri .....  | 77  |
| Prehipertansiyon ve artmış apoB'nin eşlik ettiği dislipidemi, Türk kadınında işlevi bozuk adiponektinle etkileşince yüksek koroner hastalık riski bindiriyor .....                                | 78  |
| Lipoprotein ile ilişkili fosfolipaz A <sub>2</sub> (Lp-PLA <sub>2</sub> ) kardiyometabolik riskimiz üzerine çok etkili .....  | 79  |
| ApoA-I disfonksiyonunun nedeni lipoprotein(a)'nın birleşmesi .....  | 80  |
| HDL disfonksiyonunun klinik göstergeleri .....  | 81  |
| Kanda kreatinin'in hasar görüp immün etkinleşmeye yol açması .....  | 82  |
| Normal değerli tiroid uyarıcı hormonu KKH riski yükselmesi .....  | 83  |
| Lineer olmayan ilişkiler ve otoimmün etkinleşme .....   | 83  |
| Kardiyometabolik riskte cinsiyet farkı .....  | 83  |
| Kronik hastalık patogenezi hipotezi ve yeni araştırma gereksinimi .....   | 83  |
| Katılan hasarlı proteinler ve koruyucu proteinler .....   | 85  |
| Çeşitli kronik hastalıkların altında ortak patogenezi yatıyor .....   | 86  |
| Ancak otoimmün etkinleşme mekanizmasının açıklayabileceği literatür bildirileri .....   | 87  |
| Otoimmün etkinleşme kriterleri ve kronik hastalık belirtileri .....   | 90  |
| Saptanan ölümlerde otoimmün etkinleşme oranı yüksek .....   | 91  |
| <b>Bir Tersiye Hastaneye Başvuran Bireylerde Serum Kreatinin, HbA<sub>1c</sub>, Ürik Asit Düşüklüğü ile Yüksek-Normal Tiroid Uyarıcı Hormonun Kronik Hastalıklar Riski Açısından Anlamı</b> ..... | 96  |
| <i>Servet Altay ve Altan Onat</i>   |     |
| Kreatinin düşüklüğünün anlamı ve sonlanım .....   | 97  |
| Düşük HbA <sub>1c</sub> düzeyinin anlamı .....  | 99  |
| Ürik asit düzey düşüklüğünün anlamı .....   | 100 |
| Ötiroid bireylerde tiroid uyarıcı hormon düzeyinin morbidite/mortalite ile ilişkisi .....   | 101 |
| <b>Toplumumuzda Kan Basıncı ve Hipertansiyon</b> .....  | 104 |
| <i>Altan Onat</i>   |     |
| 1990 taramasına göre Türk erişkinlerinde hipertansiyon sıklığı .....  | 105 |
| İlk taramada elde edilen bulgulara ilişkin yorum .....  | 106 |
| Erişkinlerimizde kan basıncının 24 yıllık seyri, diğer önemli risk faktörleri ve koroner hastalıkla ilişkileri .....  | 107 |
| 1990-2000 döneminde .....   | 107 |
| Erkeklerde ortalama kan basıncı .....   | 107 |
| Kadınlarda ortalama kan basıncı .....   | 108 |
| Tüm kohortta, nabız basıncı dahil, KB'nın 2000 yılındaki durumu .....   | 108 |
| Günümüzde hipertansiyon prevalansı .....  | 109 |
| Coğrafi bölgelerde hipertansiyon prevalansı .....   | 110 |
| Sistolik ve diyastolik kan basınçlarının diğer 19 risk faktörüyle ilişkileri .....  | 110 |
| Dünyada kan basıncı ve hipertansiyon .....  | 110 |
| Hipertansiyonu cinsiyete özgü etkileyen gen polimorfizmi .....  | 111 |
| Dislipidemik hipertansiyonun (DH) yaygınlığı ve koroner riske katkısı .....   | 112 |
| Prehipertansiyon .....  | 112 |
| Hipertansiyonun hayat tarzı ve metabolik belirleyicileri arasında sigara .....  | 113 |
| Kan basıncının halkımızdaki bazı belirleyicileri .....  | 114 |
| Hipertansiyonun LDL-kolesterol yükseklığı ile birlikteliğinin anlam ve sıklığı .....  | 114 |

|  |     |
|--|-----|
| Kan basıncı yükselmesinde pro-inflamatuar durumun önemli rolü .....                                    | 115 |
| Ülkemizde antihipertansif ilaç kullanımının günümüzdeki yaygınlığı ve etkinlik değerlendirilmesi ..... | 116 |
| Yorum .....  | 117 |

**Türk Erişkinlerinde Sigara İçimi: Eğilimler ve Kadında Farklı Kardiyometabolik Etkiler** ..... 120  
*Altan Onat*

|   |     |
|---|-----|
| Sigara içiminde 1990 yılı verileri .....  | 121 |
| Sigara içiminde 1990'lı yıllarda değişim .....  | 122 |
| Taranan örneklem ve sigara içiminin kademeleri .....  | 122 |
| Sigara içimi kademelerinde değişim .....  | 123 |
| Tüm kohortta şimdiki sigara içicileri yüzdesi .....   | 123 |
| Sigara içmenin yetişkinlerimizde cinsiyete özgü kardiyometabolik etkileri .....                                 | 124 |
| Abdominal obeziteden koruyucu etki .....  | 124 |
| CRP düzeyi üzerine cinsiyetlerde farklı etki .....  | 125 |
| Apo C-III'ü azaltıcı etki .....   | 125 |
| İnsülin direncine etkisi .....  | 125 |
| Sigara içiciliğinin açlık glukoz ve insülin düzeylerini azaltıcı etkisi .....                                   | 125 |
| Kadınlarımızda metabolik sendrom ve diyabet gelişmesinden sigaranın koruyuculuğu .....                          | 126 |
| Apo A-I'i azaltıcı etki .....   | 126 |
| Sigaranın ADMA düzeylerini azaltıcı etkisi .....  | 126 |
| Homosistein .....   | 127 |
| Sigara glomerüler filtrasyon hızında artışla ilişkili .....   | 127 |
| Sigara kanda fibrinojen yüksekliği riskini yalnız erkekte artırıyor .....                                       | 128 |
| Kanda preheparin lipoprotein lipaz (LPL) ile ilişkisi .....   | 128 |
| Sigara kanda folatı düşürüyor .....   | 128 |
| Sigara ile HDL-kolesterol ilişkisi .....  | 128 |
| Ölüm ve koroner hastalık gelişmesine sigaranın erkek ve kadındaki etkisi .....                                  | 128 |
| Sigara kanser gelişmesini de erkek ve kadında farklı etkiliyor .....  | 130 |
| Sigara içiciliğinin başka toplumlarda da metabolik hastalıklar üzerine olumlu etkisine ilişkin bildiriler ..... | 131 |
| Sonuçlar .....  | 131 |

**Alkol İçimi: Risk Değişkenleri ve Kardiyometabolik Risk Üzerine Uzun Vadede Etkileri** ..... 134  
*Altan Onat*

|  |     |
|--|-----|
| Halkımızda alkollü içki alışkanlığının 1990 yılı dağılımı .....                  | 135 |
| Türkiye'de başka verilerle 2011-'15 yıllarında alkol tüketimi .....              | 135 |
| Alkol içiminin kardiyovasküler etkilerinin prospektif incelenmesi .....          | 136 |
| Alkol tüketiminin çeşitli akibetler üzerine etkisi .....                         | 137 |
| Alkol tüketiminin kan basıncı ve kan değerleri üzerine etkisi .....              | 138 |
| İlimli alkol tüketimi ve ölüm riski .....  | 139 |
| Alkol içimi, Apo E, folat, fibronejen ve albümin düzeyleri .....                 | 139 |
| Günümüz erişkinlerinde alkol içenlerin cinsiyet ve yaş gruplarına dağılımı ..... | 139 |
| Yorum .....  | 139 |

**Türk Erişkinlerinde Obezite ile Abdominal Obezite, Belirleyicileri ve Sonuçları ..... 141**  
*Altan Onat ve Hüsnüye Yüksel*

|  |     |
|--|-----|
| TEKHARF çalışmasında beden kitle indeksi .....   | 142 |
| 1990 yılında obezitenin yaş gruplarına göre dağılımı .....   | 143 |
| Obezite prevalansı .....   | 143 |
| Obezitenin bölgelere göre dağılımı .....   | 143 |
| Türkiye'deki obezite prevalansının diğer ülkelerle kıyaslanması .....  | 143 |
| TEKHARF çalışmasında abdominal obezite .....   | 144 |
| 2000 yılında yaş gruplarına göre antropometrik ölçüm ortalama değerleri ....                                 | 144 |
| Toplumumuzda abdominal obezite için kriterler ve prevalansı .....  | 144 |
| Bel çevresinin diğer 14 risk faktörü ile bağıntıları .....   | 146 |
| Erkek ve kadınlarda abdominal obezite belirleyicileri .....  | 147 |
| Abdominal obezitenin yol açtığı sonuçlar .....   | 148 |
| Kardiyovasküler risk faktörü olarak obezite ve abdominal obezite .....                                       | 149 |
| Türkler ve Almanlarda obezite karşılaştırması .....  | 149 |
| Şişmanlama: Ülkemizin ve gelişmiş ülkelerin önemli sorunu .....  | 150 |
| FTO gen varyantlarının obezite riskinin katkıları .....  | 151 |
| Türk yetişkinlerinde KKH riskine başlıca üç risk faktörünün (abdominal)<br>obeziteye aracılık edişi az ..... | 151 |
| Obezite ile depresyon ilişkili mi? .....   | 151 |
| Sonuç .....  | 152 |

**Halkımızda İnsülin Direncinin Bazı Yansıtıcıları: Viseral Adipozite,  
Hiperinsülinemi, HOMA ve Apo C-III ..... 154**  
*Altan Onat*

|  |     |
|--|-----|
| Viseral adipozite .....  | 155 |
| Abdominal obezite ile metabolik komplikasyonlar arasında ilişki .....                      | 157 |
| Viseral adipozite: risk belirleyiciliği .....  | 158 |
| Viseral yağ ile vücut yağ kitlesinin KKH ile MetS riskini cinsiyetlerde<br>öngörmesi ..... | 158 |
| Viseral yağın kadında sigara içiciliğinden olumlu etkilenmesi .....                        | 159 |
| İnsülin düzeyleri ve hiperinsülineminin anlamı .....                                       | 159 |
| Halkımızda yaş gruplarına göre insülin düzeyleri .....                                     | 159 |
| Diğer parametrelerle korelasyonlar .....   | 160 |
| Hiperinsülinemi ve KKH riski .....   | 160 |
| HOMA .....   | 161 |
| İnsülin direnci düşük Lp(a) oranınca öngörülebilir .....                                   | 162 |
| Apolipoprotein C-III düzeyleri .....   | 163 |
| Apo CIII-482C<T genotipi ile sigara içiciliğinin etkileşimi .....                          | 164 |
| Sonuç .....  | 164 |

**Metabolik Sendrom: Hekimlerimiz İçin Odak ..... 166**  
*Altan Onat ve Hüsnüye Yüksel*

|  |     |
|--|-----|
| Metabolik sendrom tanımı .....                                   | 167 |
| MetS'un halkımızda sıklığı .....                                 | 167 |
| MetS sıklığında 1990'lı ve 2000'li yıllarda belirgin artış ..... | 168 |
| Metabolik sendromun standart unsurlarının sıklığı .....          | 168 |
| Toplumumuzda metabolik sendromlu kişilerin nitelikleri .....     | 169 |

|   |     |
|---|-----|
| Halkımızda metabolik sendromu öngörmede çeşitli etkenlerin değeri ..... | 170 |
| Metabolik sendromun ana öğeler dışındaki öngörücüleri .....             | 170 |
| MIF (makrofaj migrasyon baskılayıcı faktör genotipi) ve proteini .....  | 170 |
| MIF-173G/C polimorfizmi .....   | 170 |
| MIF proteini .....  | 170 |
| Diğer bağımsız belirleyiciler .....                                     | 171 |
| Kardiyak risk faktörleri .....  | 172 |
| Sendromda KKH riski ve ana öğeler dışındaki KKH belirleyicileri .....   | 172 |
| Metabolik sendromun Türkler için en uygun tanımı .....                  | 172 |
| Hipertrigliseridemili bel (HtgB) fenotipi .....                         | 174 |
| Metabolik sendromda KKH gelişme riski .....                             | 174 |
| Metabolik sendrom bulunmaksızın insülin direnci varlığı .....           | 174 |
| Yüksek ve orta riskli Mets'da sıklık ve önlemler .....                  | 175 |
| Santral obezitede boyun çevresinin yeri .....                           | 176 |
| Obstrüktif uyku apnesi sendromu .....                                   | 176 |

## **Türk Erişkinlerinde Prediyabet ve Diyabet: Yeni Patogenez Tespiti** ..... 179

*Altan Onat*

|   |     |
|---|-----|
| 1990'da diyabet prevalansının dağılımı .....  | 180 |
| Glukoz regülasyon bozukluğuna ilişkin 1995-2012 verilerinin durumu .....  | 180 |
| Yöntem .....  | 180 |
| İzlenen kişiler ve ölçümler .....   | 181 |
| Ülkede diyabet ve prediyabetin tahmini prevalansı .....   | 181 |
| Yıllık 360 bin diyabet insidansı tahmini .....  | 182 |
| Diyabetlilerde anlamlı fark görülen bazı risk parametreleri .....   | 183 |
| Diyabetin ve prediyabetin yeni gelişmesini öngördüren etkenler .....  | 183 |
| Santral obeziteli kadınlarımızda LDL-kolesterol de diyabeti öngörmektedir .....                                   | 184 |
| MIF genotipinin diyabeti öngörmesi .....  | 185 |
| Lp(a) ile glukoz regülasyonu arasındaki cinsiyete özgü kritik ilişki .....  | 185 |
| Tip-2 diyabetin bağımsız belirleyicileri ve diyabet öngörüsü için algoritma .....                                 | 185 |
| Glukoz kategorilerinde glike hemoglobin (HbA <sub>1c</sub> ) .....  | 187 |
| Prediyabetli bireylerimizde iki ayrı mekanizma mı işliyor? .....  | 188 |
| Açlık ve tokluk glukozunun kardiyometabolik risk oluşturmada HDL disfonksiyonu .....                              | 188 |
| Açlık glukozunun KKH riski ile ilişkisinde J biçiminde eğri .....   | 188 |
| Prediyabet ve diyabet gelişmesinde saptadığımız cinsiyete özgü patogenez .....                                    | 189 |
| Yerleşmiş diyabeti yeni diyabetten ayıran farklılıklar .....  | 189 |
| Glukoz regülasyon anormalliği ve kalp hastalığıyla obezite ve metabolik sendrom ilişkisinde cinsiyetin rolü ..... | 190 |
| Diyabet gelecekte koroner hastalık gelişmesini bağımsız biçimde 2.4 kat yükseltiyor .....                         | 190 |
| Büyük bir meta-analizde diyabetin vasküler hastalık akibeti .....   | 191 |
| Yağlı karaciğerin diyabet ve ölüm riskleriyle farklı ilişkisi .....   | 191 |
| Depresyonun diyabet gelişmesini öngörmesinde cinsiyet farkı .....   | 191 |
| Romatoid faktör varlığı ile (pre) diyabet ilişkisi .....  | 191 |
| Statin tedavisi sırasında diyabet ve koroner hastalığına eğilim olasılığı .....                                   | 191 |
| Diyabet prevalansı ve halkımızdaki patogenezi ile ilgili yorum .....  | 192 |



|  |            |
|--|------------|
| <b>Fiziksel Etkinlik: Metabolik Bozukluklar, Koroner Hastalık ve Ölüm Riskinden Koruma</b> .....   | <b>196</b> |
| <i>Altan Onat</i>  |            |
| Kişiler ve yöntem .....  | <b>197</b> |
| 1990 yılı verileri .....   | <b>197</b> |
| 2000-2004 taramalarında fiziksel etkinlik durumu .....   | <b>198</b> |
| İstatistik analiz .....  | <b>198</b> |
| Fizik inaktivitenin diğer risk faktörleriyle korelasyonu .....   | <b>199</b> |
| Kardiyovasküler hastalık, koroner mortalite, genel mortalite ve metabolik bozukluklardan fizik inaktivitenin koruması .....  | <b>200</b> |
| Koroner hastalık riski .....   | <b>200</b> |
| Metabolik bozukluklar gelişme riski .....  | <b>201</b> |
| Sedanter hayatla ilgili yorum .....  | <b>201</b> |
| <b>Halkımızda Artmış Yangının Göstergeleri ve Aracıları: C-reaktif Protein, Fibrinojen, Kompleman C3, Ürik Asid, Gama Glutamiltransferaz, Bilirubin, Omentin-1, ASP, PAF Düzeyleri ile Romatoid Faktör Pozitifliği ve Anlamı</b> ..... | <b>204</b> |
| <i>Evin Ademoğlu ve Altan Onat</i>   |            |
| C-reaktif protein ve fibrinojen .....  | <b>205</b> |
| Genel bilgiler .....   | <b>205</b> |
| Ölçümler: Ölçüm yapılan kişiler ve metod .....   | <b>206</b> |
| Cinsiyet ve yaş grubu katmanlamasına göre CRP ve fibrinojen düzeyleri .....  | <b>207</b> |
| Başlangıç CRP düzeylerinin ilerideki yüksek CRP düzeylerini ve KKH, dislipidemi, metabolik sendrom ve diyabeti öngörmesi .....   | <b>207</b> |
| Plazma fibrinojen yüksekliğinin belirleyicileri .....  | <b>209</b> |
| Plazma fibrinojenin metabolik sendromu erkeklerde öngörmesi .....  | <b>209</b> |
| Fibrinojen konsantrasyonlarının mortalite riskini iyi öngördürmemesi .....   | <b>211</b> |
| Kompleman C3: MetS ögesi, koroner risk öngörücüsü, immün etkileşim ile ilişkili .....  | <b>212</b> |
| Öne dönük artmış kompleman C3 metabolik sendromun parçası .....  | <b>213</b> |
| Kompleman C3'ün yeni KKH ve diyabet gelişmesini öngörmesi .....  | <b>213</b> |
| Ürik asid düzeyleri .....  | <b>215</b> |
| Yangı ve HDL disfonksiyonunun belirteci ve erkekte KKH'nın bağımsız öngörücüsü .....   | <b>215</b> |
| Gama glutamiltransferaz (GGT) ve koroner risk .....  | <b>216</b> |
| Kanda düzeyler, MetS ve KKH riski .....  | <b>217</b> |
| GGT'li algoritma ve diyabet öngörüsü .....   | <b>217</b> |
| Türk yetişkinlerinde bilirubin düzeyleri: kadında oksidasyon karşıtı .....   | <b>219</b> |
| Öne dönük incelemede yüksek bilirubin düzey dilimi erkekte kardiyometabolik ve ölüm riski yüklüyor .....   | <b>220</b> |
| Ometin-1 düzeyleri: Lp(a) ile yakın ilişki ve bunda cinsiyet farkı .....   | <b>221</b> |
| Asilasyon uyarıcı protein (ASP) ve otoimmün aktivasyon .....   | <b>222</b> |
| Trombosit etkinleyici faktör (PAF) ve otoimmün aktivasyon .....  | <b>224</b> |
| Romatoid faktör pozitifliği: İmmün aktivasyona kanıt .....   | <b>225</b> |
| <b>Böbrek Fonksiyon Kusuru: Kreatinin, Adiponektin, ADMA, Folat ve Homosistein</b> .....   | <b>231</b> |
| <i>Altan Onat ve Ayşem Kaya</i>  |            |
| Yetişkinlerimizde glomerül filtrasyon hızı (GFR) .....   | <b>232</b> |

|   |         |
|---|---------|
| Kanda kreatinin ve kadında agregasyona maruz kalması .....  | 232     |
| Düşük görünen kreatinin düzeylerinin otoimmün aktivasyonu belirtisi<br>olması muhtemel .....  | 233     |
| Adiponektin .....   | 234     |
| Asimetrik dimetilarginin (ADMA) düzeyleri:<br>immün olaya katılımı prediyabet gelişmesinde önemli .....                               | 236     |
| B <sub>12</sub> vitamini, folat ve homosistein kan düzeyleri .....  | 237     |
| Folat, homosistein ve kovaryatları .....  | 238     |
| Folat, homosistein ve MetS ile koroner kalp hastalığı .....   | 239     |
| <b>Halkımızda Aile Geliri, Serum Testosteron, Seks Hormon Bağlayıcı Globülin,<br/>Lipoprotein Lipaz Düzeyleri ve Vücut Boyu</b> ..... | 243     |
| <i>Altan Onat ve Ayşem Kaya</i>   |         |
| Kardiyometabolik risk profilini şekillendirmede aile geliri .....   | 244     |
| Kanda total testosteron .....   | 245     |
| Seks hormon bağlayıcı globülin:<br>Metabolik bozukluklarda önemli bağımsız role sahip .....   | 246     |
| Preheparin lipoprotein lipaz kitlesi .....  | 248     |
| Boy kısalığı ömür süresiyle Türk kadınında ilişkili .....   | 250     |
| <b>Türk Yetişkinlerinde Koroner Risk, Koroner ve Genel Mortalite Öngörüsü İçin<br/>Algoritmalar</b> .....                             | 254     |
| <i>Altan Onat ve Günay Can</i>  |         |
| Koroner hastalık risk algoritması ve diskriminasyonu .....  | 255     |
| Yüksek ve orta riske ilişkin cinsiyete özgü kesit değerleri ve validasyonu .....  | 255     |
| Algoritmanın reklasifikasyonu .....   | 257     |
| Koroner ölüm risk algoritması .....   | 257     |
| Score Türkiye ile karşılaştırma .....   | 259     |
| Genel ölüm risk algoritması .....   | 259     |
| <b>TEKHARF Genetik Kanadı - Koroner Kalp Hastalığı ve Metabolik Sendrom<br/>Genetik Risk Faktörleri</b> .....                         | 262     |
| <i>Nihan Erginel-Ünaltuna</i>   |         |
| Apolipoprotein A5 (ApoA5) .....   | 263     |
| Lipoprotein lipaz (LPL) .....   | 264     |
| Kolesteril ester transfer proteini (CETP) .....   | 264     |
| C-reaktif protein (CRP) .....   | 265     |
| Apolipoprotein AIV (APOA4) .....  | 266     |
| Apolipoprotein CIII (ApoC3) .....   | 266     |
| Apolipoprotein A-I (APOA1) .....  | 267     |
| APOC3/A4/A5 gen kümesi .....  | 268     |
| Apolipoprotein E (APOE) .....   | 268     |
| Makrofaj migrasyon inhibitör faktör (MİF) .....   | 269     |
| ATP binding cassette transporter A1 (ABCA1) .....   | 269     |
| APOA5 ve USF1 gen-gen etkileşimleri .....   | 270     |
| FTO ve APOA4 gen-gen etkileşimleri .....  | 270     |
| Aromataz (CYP19A1) .....  | 272     |
| Koroner kalp hastalığı ve metabolik sendrom ekspresyon array çalışması .....  | 272     |
| <b>TEKHARF Çalışmasını Oluşturan Yayınlar (1991-2017)</b> .....   | 276-294 |

## Önsöz

### **Kalp-böbrek-metabolizma sağlığı konusunda öğrendiklerimiz, kronik hastalıklar için ışık sayılmalı**

Türk toplumunun kalp sağlığını inceleyen TEKHARF çalışmasına ait araştırmaların bir özeti oluşturulan bu kitap, benzer edisyonların 11'incisidir. İlk birkaç baskısında birçok hekim ve kurumumuz için kalp-damar hastalığı risk faktörlerine ilişkin temel veriler sağlanmıştı. Verilerin kapsamı kitabın her baskısında genişledi. Türk Kardiyoloji Derneği'nin başından beri az-çok desteklediği bu çalışma, şimdi 26'ncı yılını tamamladı. Uluslararası bilim dergilerinde yayımlar aracılığıyla, toplumumuzun kalp sağlığı konusunda bilgi dağarcığımızı genişletti. Son 10 yılda ise, yetişkinlerimizin kardiyometabolik sağlığı hususunda, tıpta daha önce tanımlanmamış kursurlu işleyişler saptandı ve yetişkinlerimizin yüksek koroner ve genel mortaliteye sahip olduğu tespitine geçerli bir açıklama getirildi.

Ülkemizin eşsiz tıp projesi olan TEKHARF çalışması, halkımızın risk faktörlerine ilişkin derslerde öğretim elemanlarınca kullanıldı, Türk Kardiyoloji Derneği'nce kamuoyuna sunulan Türkiye Kalp Raporu 2000'in de önemli bir bölümüne kaynak oluşturdu. İlaç ve besin sanayii bu çalışmanın verilerinden önemli ölçüde yararlandı. Web of Science sitasyonları arasında şimdikiye dek 4800'den fazla atıf almakla eşsiz başarı gösterdi. Erişkin kardiyolojisinde ülkemizdeki yayınların aldığı atıfların beşte birine denk gelen yüksek uluslararası sitasyon sağlamak suretiyle gıpta edilecek bir düzeye erişti. Uluslararası bilim internet siteleri yayınlarımızdan güncelleştirilmiş sentezler yaptı. Cambridge, Harvard, Utrecht Üniversiteleri, Non-communicable Disease RF Collab. ve DECODE ile Mayo Clinic'ten birer ünlü meta-analiz grubu veritabanımızın birçok bireysel verilerini meta-analiz araştırmalarına kattı.

Popülasyonu izleme süresinin genişlemesi sonucu, istatistiksel açıdan daha güçlü kardiyometabolik olay ile ölüm verilerine sahip olmamız, risk faktörlerindeki yeni eğilimleri öğrenmemiz ve yeni risk etmenlerinin çalışmaya katılması sayesinde, TEKHARF çalışması son yıllarda kardiyovasküler tıp bilimine giderek artan büyük katkılar yapmıştır; bunun kanıtları kitabın sonunda yer alan TEKHARF yayınlarıdır.

Yurtdışı dergilerde yer almış 130'u ve toplam 260'ı aşkın yayının özeti oluşturulan bu kitapta, bir önceki baskısının içerdiği bölümlerde istisnasız güncellemeler yer almaktadır. Hayli genişletilip güncelleştirilen bölümlerin başında bu kez de koruyucu protein işlev kusuru, diyabet ve artmış yangı göstergeleri bölümleri gelmektedir. Anılan eklemeler son 2 yılda, 9'u meta-analizler, 6'sı editöre mektup olmak üzere, toplam 36 TEKHARF yayınından kaynaklanan bilgilerin özeti simgelemektedir.

Halkımızın kalp sağlığı alanında tıbben bilinmeyen özelliklerinin ve bunların mekanizmalarının birkaç yıldır ortaya konmasına ilk örnekler olarak abdominal obezite için erkekte farklı bir kriterin uygulanması gereğine, sigaranın, özellikle kadınlarımızı metabolik sendrom ve diyabetten kısmen koruduğuna ilişkin saptamalarımız verilebilir. Ama TEKHARF çalışmasının en önemli buluşları bu kitapta "proteinlerin koruyuculuk eksikliği ve otoimmün etkileşim" başlığını taşıyan bölümde özetlenen son 10 yıla ait tespitlerdir. Serum adiponektinde koruyuculuk eksikliğinden sonra, başlıca koruyucu protein olan HDL parçacığı üzerindeki apolipoproteinlerin koroner hastalık ve diyabet için koruyuculuktan uzak olduğunu saptamamız, tıbbi katkıda bir



aşama teşkil etti. Son 4 yılda, başta lipoprotein(a) olmak üzere, bazı kan proteinlerinin hasara uğramasının indüklediği otoimmün etkileşiminin saptanması ve metabolik sendrom gelişmeden önce de benzer risk ortamının kısmen var olduğu bilgisi eklendi. Bu yenilikler aynı zamanda, böbrek bozukluğu da dahil, farklı kronik hastalıkların üniter bir patofizyolojik mekanizmaya bağlı olduğunu kuvvetle destekledi. Çığır açıcı nitelikteki bu bilgiler, Avrupa'da en yüksek olan koroner mortalitemizi ve diğer kronik hastalık yaygınlığını ileride geriletebilmemiz yolunda önlemler almak için ışık tutucu olmalıdır. Tıp camiasının, bu sarsıcı yeniliklere hala geniş ölçüde direnç sergilediğini belirtmeden geçemeyeceğim; ancak dünyanın farklı kurumlarından benzer bilgi kırintılarının artan biçimde yayınlanması, bu direncin iki yıldır yumuşadığını ve önümüzdeki 5-10 yılda kırılacağını düşündürmektedir.

TEKHARF çalışmasının genetik kanadı Prof. Nihan Erginel-Ünaltuna'nın önderliğinde araştırmalarını genişletmektedir. Kohortun 2300 kişiye yakın bir bölümünde mevcut olan DNA örneklerinden çıkan, halen LPL, apoE, apo A5, apoC3, apoA4, CRP, CETP, ABCA1, Lp(a), MIF, CYP19A, FTO genleriyle ilgili yayınlanmış çalışmalar bilgilerimize katkıda bulunmuştur.

Bu proje bir ekip çalışmasının sonucudur. Veri toplayan ekip elemanları şimdiye kadar 72'yi bulmuştur. Ülke bütününe bir veya daha fazla tarayanların katkılarını burada hassaten vurgulamak üzere, çoğunluğu halen doçent veya profesör ünvanına sahip şu Çalışma mensuplarımızı açıklamakta yarar görüyorum ve gurur duyuyorum: Dr. İ. Keleş, Dr. M. Yazıcı, Dr. E. Ayhan, Dr. Y. Doğan, Dr. A. Karabulut, Dr. S. Albayrak, Dr. İ. Sarı, Dr. H. Uyarel, Dr. K. Ceyhan, Dr. Z. Küçük-durmaz, Dr. Z. Kaya, Dr. S. Bulur, Dr. B. Yıldırım, Dr. A. Çetinkaya, Dr. D. Dursunoğlu, Dr. E. Örnek, Dr. B. Erer, Dr. Ö. Başar, Dr. H. Kaya, Dr. M. Uğur, Dr. G. Çiçek, Dr. M. Aydın, Dr. B. Kö-roğlu, Dr. A. Karagöz, Dr. M. Yüksel, Dr. H. Çakır, Dr. Y. Karadeniz, Dr. Adn. Kaya ve Laborant Mehmet Özmay ile Erdal İnce. İlk taramada organizasyon sorumluluğunda geniş pay üstlenen Prof. Günsel Şurdum-Avcı'nın, bilahare Prof. Vedat Sansoy'un, istatistik analizlerinde bize ışık tutan Prof. Mustafa Şenocak, Ömer Uysal, Dr. Sadık Toprak'ın değerli rolleri inkâr edilemez. Bu tür değerlendirmelerimizin son 12 yılda Doç. Dr. Günay Can sayesinde çok hızlandığını vurgulamam gerek. Prof. Gülay Hergenç'in 2003-'10 yıllarındaki katkıları, çalışmanın risk faktör çeşitliliğini yükseltmede etken olmuş, Prof. Evin Ademoğlu ile Doç. Ayşem Kaya'nın biyokimya alanındaki katkıları bu çizgiyi 6 yıldır hayli ileri götürmüştür. Taramalarda kısmi lojistik destek sağlamış bulunan T.C. Sağlık Bakanlığına ve taramalarda maliyetin büyük bir bölümünü destekleriyle üstlenmiş olan ilaç ve besin endüstrisinin ilgili şirketlerine ve TOFAŞ firmasına şükran borçluyuz. Türk Kardiyoloji Derneği'nden baştan beri gördüğümüz desteğe minnettarız. Nihayet, bu eseri basma işleri için Logos Yayıncılık A.Ş.'ne yazarlar adına teşekkür ederim.

**Şubat 2017**

**Prof. Dr. Altan ONAT**

## Özet ve Sonuçlar

Yirmialtı yıl takipli TEKHARF Çalışması, erişkinlerimizin kalp sağlığı ile koroner kalp hastalığını öngördüren belirleyiciler hakkında, klasik tıp bilgilerinden önemli derecede ayrılan farklı bilgi, nosyon, kardiyorenal-metabolik hastalıklar için de üniform mekanizma üretmiştir. Şöyle ki, metabolik sendromun mutlak egemen belirleyici olduğu orta yaşlı ve yaşlı yurttaşlarımızda, kadınlarımızda daha belirgin şekilde olmak üzere, alta yatan artmış yangı, protein hasarı, buna sıklıkla eşlik eden koruyucu protein disfonksiyonundan oluşan otoimmün etkileşim, diyabetin ve koroner kalp hastalığının başlıca nedeni olduğu gibi, kronik böbrek hastalığının da sebebinin oluşturmaktadır. Açlık kan şekeri, LDL- ve HDL-kolesterol düzeyleri ile sigara içiciliğinin bu alandaki rolleri görece olarak zayıf iken, diyabetin rolü kilit konumundadır. Bu bilgilerin -22 milyon yetişkinimizin maruz kaldığı Bakanlık'ça açıklanan kronik hastalıklardan- en sık görülen üçü alanında geliştirilecek halk sağlığı politikasına esas oluşturmasını, şimdide dek gibi, umutsuzca beklemek üzücüdür.

Kronik hastalıklar dünyanın orta yaşlı popülasyonunu tehdit ettiği gibi, ülkemiz sağlık harcamalarını da yükseltip ekonomimizi baskı altında tutmaktadır. Toplam sağlık harcamaları TÜİK verilerine göre 2015 yılında 104.6 milyar lira (\$ 40.8 milyar) düzeyinde bulunup gayri safi yurtiçi hasılasının %5.4'üne karşılık gelmektedir. Bu tutarın %92.6'sı genel sağlık sigorta sistemine yük bindirmektedir.

Koroner hastalığın yanısıra, **metabolik** ve **renal olaylara** (aterojen dislipidemi, metabolik sendrom, tip 2 diyabet, kronik böbrek hastalığı) halkımızda giderek sık rastlanmaktadır. Bunlara etken olan mekanizmalar Lp(a) oksidasyonu, hücre zarını etkileyen PAF ve PAF-bezeri fosfolipidlerin hidrolizinde eksikliği içermektedir. Monositlerin yangı ile agregasyon cevabı ve yağ hücreleriyle yakından ilişkili asilasyon uyarıcı protein (ASP) ile kompleman C3 artışının, kreatinin, HbA1c, tireotropin, ADMA vb. plazma proteinlerini hasara uğratması bağışıklık sistemindeki kusuru simgeler. Bu ortak paydalı kusurun romatoid artrit ile diğer bazı kronik hastalıkların da altındaki patofizyolojiyi temsil ettiğini çok muhtemel görmekteyiz.

**Hipertansiyon** erişkinlerimizde koroner kökenli olayları belirlemede, diyabetin ardından gelen önemli bir etkidir. Sistolik kan basıncında her 20 mmHg'lık yükselme anılan olay riskini bağımsız bir şekilde erkekte %35, kadında %30 oranında artırmaktadır. Çok yaygın bir risk faktörü olan hipertansiyonun (>140 ve/veya >90 mmHg), halen 6 milyon erkek ile 8 milyon kadınıımızda bulunduğu tahmin edilmektedir. Yetişkinlerimizde, tansiyon düşürücü tedavi uygulamasının yaygınlaşması sonucu, kan basıncında artış eğilimi 2000 yılından beri tersine dönmüştür. Artmış yangının sonucu ateroskleroz dislipidemiyle birlikte giden >130/85 mmHg'lık tansiyon yüksekliği, toplumumuzda basit hipertansiyondan %50 daha fazla risk yüklemektedir. Prehipertansiyona, apoA-I ile lipoprotein(a) arasındaki agregasyon anlamlı biçimde katkıda bulunmaktadır. Genel ölüm belirleyicisi olarak sadece şiddetli sistolik kan basınç yüksekliğinin (≥160 mmHg) etken olduğu hatırdan çıkarılmamalıdır.

**Sigara**, 30 yaşını aşkın her iki erkekte ve 6 kadından biri tarafından kullanılmaktadır. Erkeklerde koroner olay riski ile genel ölüm oranını 1.5 kat kadar yükselten sigara tiryakiliği, Türk kadınıında kardiyovasküler olayları %10-20 oranında, metabolik sendrom ve diyabet gibi önemli metabolik bozuklukların gelişme riskini yarıya yakın biçimde azaltmaktadır. Sigara içiciliğini bırakan kadınlarda metabolik hastalık riskinin hayli yükseldiği şaşmaz bir gözlemimizdir. Hipertansiyon gelişme riskinden de sigara içiciliği her iki cinsiyeti kısmen korumakta, bırakan erkeklerde bu risk yükselmektedir. Sigara içmenin etkileri temelde, abdominal obeziteyi azaltıcı ve otoimmün etkinleşmeyi baskılayıcı yollarla olmaktadır.

Kanda total **kolesterol** düzeyleri - Batılı popülasyonlarla karşılaştırılınca - genelde düşük olmakla birlikte, bu düzey yine de 12 milyon vatandaşımızda 200 mg/dl'nin üzerindedir. Anılan düzeyde her 40 mg/dl'lik yükselme, koroner kalp hastalığı riskini %35 oranında arttırmaktadır ki bunda Lp(a) proteininin de payı vardır. Kolesterol düzeyleri son 20 yılda yükselme eğilimi göstermemiştir. Önemlisi, ölüm riskini, geniş ölçüde LDL-kolesterolden oluşan HDL-dışı kolesterol yüksekliğinin değil, düşüklüğünün her iki cinsiyette, ama özellikle kadınlarımızda belirlediği'dir.

Erişkinlerimizde **HDL-kolesterol** ortalama değerlerimiz, Batılı toplumlardan her iki cinsiyette %20'ye yakın oranda daha düşük olmakla birlikte, yaşlandıkça ve bireyin risk yükü arttıkça, yükselmektedir. Düşüklükte kalıtsal faktörlerin yanı sıra, abdominal yağlanma, alkollü içki kullanma alışkanlığının azlığı, yaygınca sigara içimi, bedeni hareketsizlik ile erkekte hiperinsülineminin rolü sayılabilir. Düzeylerde 12 mg/dl'lik azalma, Türk kadınlarında değil, ama erkeklerinde fatal ve fatal olmayan koroner olay riskini bağımsız olarak %25 gibi bir oranda yükseltmektedir. HDL-kolesterol erkekleri diyabet gelişme riskinden korumamaktadır. HDL'nin yüksek düzeyleri heterojen nitelik sergilemekte, (40-60 mg/dl'lik) orta düzeyleri diyabetten yalnız kadını korumaktadır. Kanda HDL-kolesterol toplumumuzda şişmanlık, hipertansiyon, diyabet ve koroner hastalık sürecinde yükselmektedir ve de genel ölüm riskinden ne erkeği, ne de kadını korumaktadır.

Kanda **trigliserid** ortalama değerleri toplumumuzda 1990'ı izleyen 17 yılda (yaşı standart tutmak kaydıyla) erkekte ortalama 25, kadında 20 mg/dl yükselmek suretiyle, abdominal obezite göstergesiyle birlikte, en fazla değişim sergileyen parametredir. Triglisidlerin üst beştebir diliminin alt dilime kıyaslanmasında bağımsız olarak erkeklerde (ve her iki cinsiyet bir arada) gelecekteki kalp-damar hastalığı riskini 1.4 katlık hazard oranıyla öngördüğü gösterilmiştir. Hipertrigliseridemi birikteliğinde apo B yüksekliği, menopoza girmiş kadınlarımızda yüksek koroner riskin en güvenilir göstergesidir. HDL disfonksiyonuna açlık triglisid düzeyinin >150 mg/dl olması genelde eşlik etmektedir.

Kanda **total/HDL kolesterol oranı** halkımızda koroner kalp hastalığının iyi bir lipid öngördürücüsüdür. Oranda 1 birimlik artış koroner ölüm ve olay riskini bağımsız biçimde %30 oranında yükseltmektedir.

Kanda apolipoprotein A-I ve B düzeyleri optimalden uzaktır. Apo A-I/B oranı ortalama olarak erkeklerde 1.23, kadınlarda 1.35 olup hayli düşüktür. Karaciğerde VLDL salgılamasının artması sonucu, sayısı artan ve küçülen LDL parçacıklarını yansıtan yüksek apo B değerlerinin, toplumumuzda KKH'nin öngörüsünde LDL-kolesterol düzeyinden her iki cinsiyette de üstün olduğu gösterildi. Öngöründe kadında yangıyı daha iyi yansıtan apo B seviyesi tercih edilmeliyken, erkekte >1.02'lik apoB/apo A-I oranının daha yararlı olduğu söylenebilir.

Türk yetişkininde en kusurlu işleyen koruyucu kan protein parçacığı **apolipoprotein A-I** olup koruyuculuk vasfını yitirmiş, kardiyometabolik riske kolaylık sağlayan bir madde niteliğine bürünmüştür. Özellikle hipertrigliseridemi eşliğinde, kadında daha fazla olmak üzere, diyabete ve koroner hastalığa eğilimi anlamlı biçimde yükseltmektedir. Bu etki obezite, HDL-kolesterol, apo B ve apo E genotipinden bağımsızdır. Artmış yangı ortamında lipoprotein(a)'nın apoA-I ile agregasyonu, bu parçacığı pro-inflamatuvar niteliğe dönüştürmektedir.

HDL-dışı parçacıklar üzerindeki **apolipoprotein C-III**, parçacıklardaki lipolizi baskılamak ve VLDL klerensini geciktirmek suretiyle erkekte koroner kalp hastalığına katkıda bulunmaktadır. Türk kadınında HDL yüzeyindeki apo C-III'ün diyabete yol açan belli başlı risk etmeni olmasını saptamamız, immün kompleksin parçası oluşunu simgelediğini ve endotele doğrudan etkisini düşündürmektedir.

**Lipoprotein(a)** düzeyleri toplumumuzda hafifçe düşük olup en kritik proteindir. Onun oksidasyonu sonucu oluşan artmış yangı ve otoimmün kompleks formasyonu, toplumumuzda kronik hastalıkların muhtemelen baş müsebbibidir. Hasara uğrayan bölümü ölçümden uzaklaştığından, sanki azalmış gibi algılanmaktadır. Dolayısıyla Lp(a)'nın hem yüksek, hem de düşük konsantrasyonları kardiyometabolik risk yaratmaktadır. Artmış yangı ortamında apoA-I ile birleşerek bu parçacığı pro-inflamatuvar niteliğe dönüştürmek suretiyle, riske yol açar. Lp(a)'nın orta düzeyleri (5-17 mg/dl) her iki cinsiyette MetS ile ters ilişkilidir.

Damar sertliğine sürükleyen ve 5-6 milyon yurttaşımızı tutan **diyabetin** sıklığı, yılda 240 bin kişiye tekabül eden %6 oranındaki bir hızla artmaktadır. Yeni diyabet gelişme insidansının yılda 360 bin olduğunu da tahmin etmekteyiz. Bundan, nüfus artışı ve nüfusun yaşlanmasının dışında, şişmanlığın, oturgan hayat tarzının yaygınlaşması ve eşlik eden kan proteini işlev bozuklukları ile otoimmün etkileşim sorumludur. Türk halkında diyabetin bel çevresi ve diğer birkaç faktörden bağımsız olarak kardiyak olayları kadında 3 kata yakın, erkekte 2 kat yükselttiği gösterildi. Açlık ve postprandiyal glukoz değerleri erkekte KKH riski için anlamlı değilken, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) kadınlarımızda bu riski bağımsız ve anlamlı bir şekilde öngörmektedir. HDL-kolesterol bozuk açlık glukozu gelişmesine karşı korusa da, BGT'nin diyabete ilerlemesine HDL disfonksiyonu CRP yüksekliği ile birlikte aracılık etmektedir. Yani, artmış yangıyla ilişkili HDL işlev kusuru hem BGT'nin, hem de onun ilerlemesinin belirleyicisidir. Lp(a), apoB, GGT ve C3 düzeylerinde görelî yükselme, tip-2 diyabetin “yeni gelişme” halinin değil, yerleştiğinin göstergeleridir.

Aterojen **dislipidemi** için, diyabet ve KKH gelişmesi açısından, vücutta genel şişmanlıktan ziyade, karaciğere porta veni yoluyla aşırı miktarda yağ asitlerinin dökülmesine yol açan viseral yağlanmanın asıl tahripkâr etkisi olduğu bilinmektedir. Bilgisayarlı tomografi incelememizde viseral yağlılığın bizde en iyi yansıtıcısının bel çevresi olduğu, bunu kadında eşdeğere yakın biçimde beden kitle indeksinin izlediği anlaşıldı. Aterojen dislipidemi gelişme riskinin her iki cinsiyette bel çevresi ikinci çeyrek diliminden ( $\geq 87/\geq 83$  cm) itibaren anlamlı ölçüde yükseldiği anlaşıldı.

Obezite ve **abdominal obezite** her iki cinsiyette sıklaşmaktadır. Yetişkinlerimizde KKH ve diyabet riskleri değerlendirmelerine dayanarak erkekte  $\geq 87$  cm'lik, kadında  $\geq 83$  cm'lik bel çevresinin uyarı düzeyini, erkekte  $\geq 95$  cm'lik, kadında  $\geq 88$  cm'lik bel çevresinin abdominal obezite eylem düzeyini simgelediği anlaşıldı. Halen 30 yaşını aşkın beş kadından üçü (bel çevresi  $\geq 88$  cm), iki erkekten biri ( $\geq 95$  cm) abdominal obezite kapsamına girmektedir. Göbekliliğin belirleyicileri arasında kanda insülin ve CRP değerleri ile (erkekte) alkol içmenin sakıncalarının yanında, kadında sigara içiciliğinin koruyuculuğu net bir şekilde saptandı. Bel çevresi, özellikle kadınlarda hipertansiyon ve diyabet riskini çok artırmaktadır. Gelecekteki KKH'nın öngörüsüne bel çevresi kadınlarda hipertrigliseridemi ve apoB yüksekliğinden oluşan dislipidemi aracılığıyla katkı yaparken, erkekte bu dislipidemiden ve apo A-I'den bağımsız katkısı da anlamlıdır. 12 cm'lik bel genişlemesi erkekte KKH riskini %44 yükseltir. Aynı miktarda göbektlenme, obstrüktif uyku apnesi olasılığını da yarı yarıya artırmaktadır. Yüksek kan basıncının ve –ondan daha güçlü bir şekilde– kanda yüksek glukoz ile kolesterol değerlerinin KKH riskini yükseltmelerinin obeziteye aracılık etmekten ibaret olduğu, toplumumuzda ve dünyada gösterildi.

Erkeklerin %30'unun, kadınların %3'ünün tükettiği **alkollü** içki kullanımının, gelecekte yüklediği risk kullanılan miktara bağlıdır: şiddetli içicilik diyabet ile KKH riskini ve erkeklerde ölüm oranını yükseltirken, ılımlı kullanım KKH riskini sınırdan anlamlı biçimde düşürmekle birlikte, genel mortalitede etki nötr sayılabilir. İlimli içicilik yalnız kadınlarda, kanda trigliserid ve C-reaktif protein düzeylerini azaltıcı etkisiyle, metabolik sendrom riskini düşürme eğilimindedir.

Yetişkinlerimizde kronik yangı sürecine, diastolik hipertansiyon ve glukoz tolerans bozuk-



luğuna karşı koyduğu ortaya konan, kadınlarımızda HDL-kolesterolü yükseltmede, erkeklerde hiperkolesteroleminin önlenmesinde yararlı olduğu düşünülen **fiziksel etkinliğin**, erkekleri metabolik sendrom gelişmesinden, kadınları (şişmanlık, insülin ve diğer etkenlerden bağımsız olarak) diyabet gelişmesinden koruduğu, gelecekteki koroner ölümler için anlamlı bir risk faktörünü oluşturduğu toplumumuzda gösterildi. Fizik aktivitede azalmanın genel ölüm riskini erkekte anlamlı biçimde, kadında anlamlılığa ulaşmayan bir şekilde yükselttiği, obstrüktif uyku apnesi olasılığını da artırdığı saptandı. Türk kadınında 1990'da az olduğu değerlendirilen fizik aktivitenin, sonraki 10 yılda azalması kaygı verici bir gelişme olarak görülmelidir. Bu konuda halkın bilincini artırmak gereklidir.

**Hemoglobin A1c** düzeylerinde diyabetik olmayan erkeklerde düşüklük, genel mortalite ve bileşik sonlanımda anlamlı biçimde artışa işaret etmiştir. Bu durum HbA1c'nin agregasyona maruz kaldığını ve immun-temelli ölçüm yöntemlerinde düzeyinin eksik ölçüme yol açtığını düşündürmektedir.

Kanda **gama GT**'nin başlıca kalıtım-dışı etmeninin bel çevresi ve kadınlarda artmış yangının güvenilir göstergesi olduğu toplumumuzda belirlendi. Öne dönük değerlendirmede, artmış serum GGT aktivitesinin, aşırı alkol için ve diyabeti bulunanlar dışında, halkımızda BKİ'ye ek olarak, hipertansiyon, MetS ve tip-2 diyabet riski yüklediği, KKH riski için yağlanmaya sadece aracılık ettiği sonucuna varıldı. Üstelik GGT steatohepatitin güvenilir bir göstergesidir. Bu tespitler, GGT'nin, oksidatif stres yoluyla atero-trombogeneze katıldığını düşündürmektedir.

**Ürik asid** düzeylerinin de başlıca bağımsız etmeninin bel çevresi olduğu anlaşıldı. Bel çevresi ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak, ürik asid yükselmesi metabolik sendrom olasılığını artırmaktaydı. Ürik asid düzeyinde artış, yangı ve HDL disfonksiyonunun her iki cinsiyette belirteci olduğu gibi, erkekte KKH'nın bağımsız öngörücüsüdür. Bununla birlikte düşük ürik asid düzeylerinin KKH ve ölüm riskini yükselttiğine ilişkin bulgularımız, bu maddenin agregasyona girmek suretiyle otoimmün etkinleşmede yer aldığını da işaret etmektedir.

Hafif **böbrek fonksiyon bozukluğu** diyabeti bulunmayan her 5 yetişkinimizden birinde rastlanmakta ve erkeklerde, santral obeziteden bağımsız biçimde, insülin direnciyle birlikte gitmektedir. Kadında tahmini glomerül filtrasyon hızının (GFR) azalması konusunda artmış yangı ve otoimmün aktivasyon başrolü oynamaktadır. Klinik önemi, bu immün komplekse kanda kreatininin hasar görerek katılıp ölçüm hatası doğurması ve böylece koroner riskin kadında kreatinin tarafından öngörülmesini engellemesidir.

Yetişkinlerimizde cinsiyet ile etkileşim gösteren serum **homosistein** kadınlarda metabolik sendrom olasılığı, erkeklerde ise hipertansiyon olasılığı ile ilişkilidir.

Kanda **fibrinojen** düzeylerimiz (erkekte 3.1, kadında 3.3 g/L) her iki cinsiyette de normal sayılır. Sigara içmenin bu düzeyleri erkekte yükselttiği anlaşıldı. Kanda fibrinojenin erkekte metabolik sendromu öngördürüp onun bir ögesi sayılabileceği, öne dönük şekilde gösterildi. Kanda yüksek fibrinojen düzeyleri erkeklerimizde, abdominal obezite ve/veya insülin direncinin tamamen kapsamadığı bir yangı durumunu temsil etmektedir. Kadında fibrinojen yüksekliği (muhtemelen trombojen unsurları yoluyla) koroner hastalık riskine hafif ölçüde bağımsız katkıda bulunur. Bunların yanısıra fibrinojende düşük düzeylerin (<2.7/3.0 g/L) ölüm riskinden net bir şekilde korumadığı saptanmış olup, bu düşüklüğün oksidatif süreçte hasar görmüş fibrinojenden kaynaklandığı düşünülmektedir.

İnflamasyon markerlerinden plazma **C-reaktif protein** (CRP) düzeyleri Türk erişkinlerinde normaldir (geometrik ortalama değeri erkekte 2.0, kadında 2.3 mg/L). CRP düzeyinin bağımsız belirleyicileri olarak erkekte dar gelirlilik, sigara içiciliği ve apo B yüksekliği ortaya çıktı. CRP diyabete kadında bel çevresi ve apo B'ye ek olarak sürüklemekte, toplumumuzda kardiyometabolik



riski metabolik sendromdan bağımsız öngörmektedir. Bu risk, cinsiyet, sigara içiciliği ve apo B tarafından şekillenmektedir. Bağımsızlığından ötürü, gelecekteki hem koroner hastalık riskini, hem de diyabet riskini öngörmek üzere geliştirdiğimiz algoritmalara alınmıştır. Ancak CRP (>5 mg/L) ölüm riskini, kadında değil, yalnızca erkekte öngörmektedir.

**Kompleman C3** düzeylerinin halkımızda her iki cinsiyette MetS'un bir parçası olduğunu saptadık ve dünyada ilk kez gösterdik. Ayrıca MetS öğelerinden bağımsız ve onlara ek bir şekilde KKH riski yüklediği yargısına varıldı. C3 düzeyleri her iki cinsiyette öngördüğü diyabeti, MetS'li erkeklerde bağımsız olarak öngörmektedir. Kompleman C3'ün halkımızda, apoE düzeylerini yükseltme aracılığıyla apoA-I disfonksiyonunu kolaylaştıran bir sinyal işlevi görebileceği konusunda emare bulunmaktadır. C3 aktivasyonu kemoatraktan üretimine de katkı yapmaktadır.

Kanda seks hormon bağlayıcı globülin'in (**SHBG**) bir koruyucu protein olduğunu saptadık. SHBG düşüklüğü, abdominal obeziteye tam varmamış yetişkinlerimizde bile görülen yüksek trigliserid/düşük HDL dislipidemisine yatkınlığın ve MetS öngörüsünün altında yatan bir etkidir. Hipertrigliseridemili bel fenotipinden koruyan normal SHBG düzeyleri, kadında düşük testosteron ile etkileşime girince -immün kompleks sonucu meydana gelen- SHBG düzeyinde yükselik, tersine KKH'na azami risk bindirmektedir.

Türk halkının kalp sağlığı için en önemli tek bilgi üretimi **metabolik sendromla** (MetS) ilgilidir. MetS tanımı için Türk erkeğinde göbeklilik tanımının  $\geq 95$  cm olarak alınması kritiktir. Her 8 Türk yetişkininden üçünde bulunan MetS'da, HDL-kolesterol düşüklüğü ile hipertansiyon ve kadınlarda abdominal şişmanlık varlığı kuraldır. KKH'na yakalanan her 3 yurttaşımızdan ikisinin altında yatan MetS, yaştan bağımsız olarak koroner riski 2.2 kat yükseltmektedir. MetS'lularda yüksek risk düzeyi, 50 yaşı aşkın olma veya HOMA indeksinin  $> 2.1$ 'i, CRP düzeyinin  $> 2.0$  mg/L'yi aşması kriterlerini kullanmak suretiyle öngörülebilir. Ancak, MetS öncesi dönemde de kardiyometabolik riski Türk erkeklerinde yükselten durum bulunduğunu, bunun geniş ölçüde apoA-I ve HDL disfonksiyonundan ibaret olduğunu, kadınlarımızda riskin glukoz intoleransı ve MetS ile başladığını saptamış bulunmaktayız.

Günümüzdeki tanımıyla MetS gelişmeden önce de, makrofaq hijret baskılayıcı faktör (**MIF**) **genotipi** yangı artışına ve MetS gelişmesine büyük katkı yapmaktadır. Artmış yangı sonucu **MIF proteininin** hasara uğrayıp immün ölçümden kısmen uzaklaşmasına bağlı olarak bu proteindeki azalma otoimmün etkinleşmeye katkı sağlayarak metabolik hastalıkların gelişmesini kolaylaştırmaktadır.

**Preheparin** serum **LPL kitlesinde** yüksekliğin halkımızda metabolik sendromdan başlıca şu üç etkene, kadınlık, LPL 447X alel taşıyıcılığı ve sigara içiciliğine bağlı olarak korur görüldüğü, düşük LPL kitlesinin kadınlarımızda MetS ve hipertansiyon ile anlamlı ilişki içinde olduğu belirlendi.

**APOA5** genindeki nadir allel (c.56G ve -1131C) taşıyıcıları %15 yüksek trigliserid düzeyine sahip olup, taşıyıcı kadınlar, diğer kadınlara kıyasla, hem aterojen dislipidemi, hem de MetS için daha fazla risk sergilemektedir.

Ülkemizde yaklaşık 3.5 milyon koroner kalp hastasının bulunduğunu ve bu sayının yaşlanma yolunda ilerleyen halkımızda yılda %4 arttığını, yılda 210 bin yurttaşımızın da koroner kalp hastalığından öldüğünü tahmin etmekteyiz. Fatal ve fatal olmayan koroner olaylar için -çoğu metabolik sendromun ögesi olan- önemli bağımsız etkenler olarak her iki cinsiyette hipertansiyon, diyabet, abdominal obezite, kompleman C3 ve CRP ile erkekte sigara içimi, trigliseridler ve düşük HDL-kolesterol, kadında da fibrinojen belirlemiştir. Kadında bu etmenler otoimmün etkileşimin birer yansıtıcısıdır.

Halkımızda koroner mortalite, 45-74 yaş kesimi karşılaştırılınca, Avrupa ülkeleri arasında en yüksek seviyelerdedir. Nüfusumuz gelişmekte olan toplumlardaki gibi nisbeten genç yapıdayken, halkımızdaki koroner hastalık mortalitesinin, yaşlı nüfus yapısına sahip gelişmiş toplumlardaki kadar yüksek olması, hem günümüz, hem de gelecek için kaygı vericidir.

Otuz ila 74 yaşındaki Türk erkek ve kadınlarında bireylerin KKH riski sıralamasını güvenilirlikle tahmin etmeğe elverişli bir koroner risk puanlama sistemi ortaya atıldı. Algoritmada her iki cinsiyette yaş, diyabet varlığı, sistolik kan basıncı, LDL-kolesterol ve CRP, yalnız erkekte sigara içiciliği ile HDL-kolesterol düşüklüğü yer almaktadır. Yüksek ve ılımlı derecede yüksek riski belirlemeye elverişli puan sınırları, hekimlerimizin yararlanmasına sunuldu. Yeni türettiğimiz genel ölüm risk algoritmasında, konvansiyonel risk faktörlerinden sadece diyabet ve şiddetli sistolik hipertansiyon ile erkekte sigara içiciliğinin belirleyici bulunduğu, artmış yangı ve otoimmün etkinleşmenin rolünü yaşın orantısız biçimde üstlendiği anlaşıldı.

Böylece, TEKHARF çalışması başlangıçtaki, risk faktörlerinin durumunu sağlıklı biçimde tasvir edici ve koroner morbidite ile mortalitenin toplumumuzda yüksek olduğunu saptayıcı kimlikten çıkmıştır. Çalışma risk durumunda zaman içerisindeki - sakıncalı - gelişmeleri yansıtmış, risk faktörlerinin kendi aralarındaki ve hastalıkla ilişkilerini araştırarak yetişkinlerimizde kardiyometabolik riskin Batılılardan bazı yönleriyle farklı bir patogeneze sahip olduğu yolunda kanıtlar ortaya koymuştur. Daha ötesinde, başta diyabet olmak üzere, kronik hastalıklardan en önemlileri için artmış yangı-protein hasar gelişmesi-otoimmün aktivasyondan oluşan ortak bir patogeneze varlığını saptamış ve tıbbi önermiştir. Hemen tüm uluslararası büyük meta-analizlerin kattığı TEKHARF çalışmasının tıbbi katkısı da doğal olarak büyüktür.



**TEKHARF Taramalarının Yöntemi,  
Kohortları ve Takibi**

**Prof. Dr. Altan Onat**

## TEKHARF Taramalarının Yöntemi, Kohortları ve Takibi

**Prof. Dr. Altan Onat**

Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (kısaca TEK HARF) taraması 1990 yazında önce kesitlemesine bir tarama olarak öngörülmüş, ancak ortaya koyduğu tutarlı, güvenilir ve ilginç verileri nedeniyle, zaman dilimi içerisinde uzunlamasına bir taramaya dönüştürülmüştür. 1994/95, 1997/1998 yazlarında, 2000 yazı başında, 2001/02, 2003/04, 2005/06, 2007/08, 2009/10, 2011/12, 2013/14 ve 2015/16 yazlarında tüm coğrafi bölgelerimizde tam 11 takip taraması gerçekleştirilmiştir. Taramalarda temelde aynı muayene ve laboratuvar yöntemleri uygulanmış, araştırılan risk faktörleri zamanla genişletilmiştir. Bel/kalça oranlarının saptanması ilk kez 1995 yılında, HDL-kolesterol, apo A-I, apo B ve fibrinojen belirlemeleri 1997 yılında eklenmiştir. Apolipoprotein C-III ve C-reaktif protein tayinleri 2000, plazma insülin ölçümleri 2001 yılında çalışmaya katılmıştır. Serum ürik asid, gamaglutamil transferaz, fosfolipidler, kompleman C3, lipoprotein(a) 2003 yılından, kreatinin, albümin, TSH, testosteron, seks hormon-bağlayıcı globülin, homosistein, lipoprotein lipaz, ADMA, apolipoprotein E konsantrasyonları ve bazı diğer parametreler 2005/06 döneminden itibaren ve adiponektin 2006 serumlarıyla çalışmanın ilgi kapsamına girmiştir. Lp-PLA<sub>2</sub>, asilasyon uyarıcı protein (ASP) 2009 yılında, PAF, romatoid faktör 2011, hemoglobin A<sub>1c</sub> ile MIF protein 2013 ve omentin 2014 yılında kohortun bir bölümünde ilk kez ölçülmüştür. Kalp hastalıklarının sıklığı ilk taramada belli kriterlerle değerlendirilmiştir. Yeni gelişen koroner olaylar ve ölümler 24 yıllık izleme döneminde incelenmiştir. 1997/1998 ve 2002/03 ve 2007/08 yılı takiplerinde, ölüm ve kayıpları kısmen gidermek amacıyla ve yine rastgele yöntemle, toplam 1569 kişilik yeni kohort dahil edilmiştir. Gönüllü olarak çalışmaya alınan katılımcıların rızası, ilk taramadan itibaren her dönemde, taramanın amacı ve işlemler hakkında sözlü açıklamayla ve yazılı bir not okutularak alındı. Son 14 yıldır imzalı bilgilendirmiş rıza da sağlanmaktadır. İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmış bulunmaktadır.

2000 takibinden sonra biyokimyasal tahlillerin genişletilmesi ihtiyacının hissedilmesi sonucu, birçok parametrenin sahada değil, İstanbul'da merkezi olarak tayinine gidilmesine başlanmıştır. 2003 yılından 2007'ye dek tahliller Yıldız T. Ü. Medikososyal laboratuvarında Prof. Dr. Gülay Hergenç'in sorumluluğunda yürütüldü. 2008 taraması biyokimya tahlilleri İstanbul Acıbadem LabMed'de, 2009-10 tahlilleri İstanbul Laboratuvarı'nda yapıldı. Prof. Evin Ademoğlu'nun TEK HARF Çalışmasına katılımıyla, 2011 taramasından itibaren tahliller İstanbul Ü. Kardiyoloji Enstitüsü Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Yine 2003'ten 2007 yılına kadar, halkımızın beslenme verileri 1700'ü aşkın bir kohort kesiminde, Prof. Dr. Perihan Arslan (Hacettepe Ü. Beslenme) yönetiminde sağlanmıştır. TEK HARF çalışmasının genetik kanadında araştırma faaliyeti, 2004 takibinden beri Prof. Dr. Nihan Ünaltuna'nın (İstanbul Tıp Fakültesi, Genetik) yönetiminde, DNA örneklerinin 2200'ü aşkın sayıda bir katılımcıda hazırlanması amacıyla sürdürülmektedir.

Türkiye’de kalp-damar hastalıklarına yakalanma riskinin öngörüsüne ve koroner kalp hastalığının sıklığına ilişkin güvenilir veriler 1990 yılına kadar saptanmamıştı. Kardiyovasküler alanda kalp hastalığı sıklığına ait veri elde etmek amacıyla, daha önce bazı çalışmalar gerçı yapılmıştı. Bu meyanda hastane materyali üzerinde 1968’de kalp hastalığı tür dağılımı<sup>1</sup>, Ankara civarında bazı kasabaların çocuk yaşı<sup>2</sup> veya tüme yakın nüfusta hastalık türü “prevalansı”<sup>3</sup> ve okullarda romatizmal kalp hastalığı sıklığı<sup>4</sup> taramalarda incelenmişti. 1980’li yıllarda da çalışan bireylerde kan basıncı taraması yapılmış ve sadece özetleri yayınlanmıştı.<sup>5</sup> Ama bunların hiçbirinde ne örnekleme usulü uygulanmış, Türkiye geneli için geçerli yaygınlıkta veriler araştırılmış, ne de kanda kolesterol, trigliseridler, glukoz tayini, nisbi ağırlık, fizik aktivite ve benzeri risk faktörleri incelenmişti.

Bu eksikliği gidermek için Türk Kardiyoloji Derneği İnceleme Grubu 1990 yılında, Sağlık Bakanlığı’nın lojistik desteği ile bir tarama yürüttü. Bu taramada Türkiye’de 20 yaş ve üstünde bulunan nüfus hakkında kalp hastalığı ve buna yol açan etkenler açısından geçerli bir hükme varabilmek üzere örnekleme yöntemiyle 3687 kişi muayeneden geçirildi. Gerçek örnekleme yöntemiyle Türkiye’de ilk kez yapılan bu taramanın metodolojisi bu bölümde özetlenmektedir.

## YÖNTEM VE GEREÇLER

### Nüfus örnekleme

1985 yılı Türkiye nüfus sayımı verilerinin 1990 yılına projeksiyonuna göre, Türkiye’de 20 yaş ve üzerinde 29.5 milyon erişkin insan yaşamaktaydı. Randomize örnekleme seçilen toplam 3687 kişinin, bu çalışma amacıyla Türkiye nüfusunu yeterli ölçüde yansıtabileceği hesaplandı.

Cinsiyet, 10 yıllık yaş grupları, yerleşim birimlerinin büyüklüğü ve kent-kır özellikleri yönünden Türkiye’deki gerçek oranları katmanlayacak tarzda örnekleme popülasyonuna biçim verildi. Böylece Türkiye’nin 7 ayrı bölgesine yayılan toplam 59 (32 kentsel ve 27 kırsal) yerleşim birimi (Şekil 1) örnekleme popülasyonuna kaynak oluşturdu. Tablo 1, her bölge ve seçilen yerleşim birimindeki yaş grubu ve cinsiyet dağılımına göre taramaya alınan bireylerin sayısını göstermektedir.



**Şekil 1. Örnek popülasyonun tarandığı toplam 59 yerleşim biriminin Türkiye’nin 7 bölgesine dağılımı.**

**Tablo 1. Örnek popülasyonun tarandığı toplam 59 yerleşim biriminin Türkiye'nin 7 bölgesine dağılımı**

|                           | Yerleşim Birimleri   | Erkek | Kadın | Erkek       | Kadın       |
|---------------------------|--|-------|-------|-------------|-------------|
| MARMARA BÖLGESİ           |  |       |       |             |             |
| Kentsel                   | İstanbul*, Bursa, Çanakkale, Erdek                             | 300   | 285   | 466         | 437         |
| Kırsal                    | Meriç, Beyazköy, Derbent, Aksakal                              | 166   | 152   |             |             |
| EGE BÖLGESİ               |  |       |       | 271         | 264         |
| Kentsel                   | İzmir*, Denizli, Kütahya                                       | 155   | 150   |             |             |
| Kırsal                    | Akköy, Selimiye, Güre, Beyköy                                  | 116   | 114   |             |             |
| İÇ ANADOLU BÖLGESİ        |  |       |       | 417         | 420         |
| Kentsel                   | Ankara*, Kayseri, Afyon, Keskin                                | 231   | 231   |             |             |
| Kırsal                    | Kemerhisar, Akpınar, Himmetdede, Sirkeli, Dökmetepe, Pınarbaşı | 186   | 189   |             |             |
| AKDENİZ BÖLGESİ           |  |       |       | 165         | 167         |
| Kentsel                   | Adana, Ceyhan, Manavgat, Elmalı                                | 97    | 95    |             |             |
| Kırsal                    | Denizciler, Tömük, Aydınçık                                    | 68    | 72    |             |             |
| KARADENİZ BÖLGESİ         |  |       |       | 207         | 215         |
| Kentsel                   | Trabzon, Zonguldak, Çarşamba, Bulancak                         | 109   | 115   |             |             |
| Kırsal                    | Kaynaşlı, Derepazarı, Kırçal                                   | 98    | 100   |             |             |
| DOĞU ANADOLU BÖLGESİ      |  |       |       | 163         | 166         |
| Kentsel                   | Malatya, Erzurum, Van, Kars                                    | 94    | 94    |             |             |
| Kırsal                    | İçme, Çukurkuyu, Karapınar                                     | 69    | 72    |             |             |
| GÜNEYDOĞU ANADOLU BÖLGESİ |  |       |       | 163         | 166         |
| Kentsel                   | Gaziantep, Diyarbakır  | 71    | 72    |             |             |
| Kırsal                    | Narlı, Şambayat, Sakçağöz, Cülmen                              | 92    | 94    |             |             |
| TÜRKİYE                   |  |       |       |             |             |
|                           | Kentsel Geneli   | 1058  | 1042  |             |             |
|                           | Kırsal Geneli  | 795   | 794   |             |             |
| <b>TÜRKİYE GENELİ</b>     |  |       |       | <b>1852</b> | <b>1835</b> |

\* Bu tabloda Avcılar, Pendik, Sarıyer rakamları İstanbul'a, Çubuk rakamları Ankara'ya, Bornova, Balçova, Buca rakamları İzmir'e dahil edilmiştir. Afyon kohortu son yıllarda Ege bölgesine, Narlı kohortu Akdeniz bölgesine katılmıştır.

### Yerleşim birimlerindeki bireylerin seçimi

Her tarama ekibi örneklem yerleşim birimine vardığında orada genellikle yerel yönetici ya da halk sağlığı hizmeti sorumlusuyla temasa geçip yörede yaşayanların sosyo-ekonomik dağılımı hakkında bilgi aldıktan sonra seçilmiş evleri ziyaret edip, ertesi sabah için muayene randevusu verdi. Yerleşim birimi başına ortalama 62 birey tarandı. Tarama 13 Temmuz 1990'da başladı ve 10 haftada tamamlandı.

### Yürütücü kurul, denetleyici kadro ve ekip üyelerinin eğitimi

Yürütücü Kurul Dr. A. Onat başkanlığında 3 profesörden oluştu. Üyelerden Dr. M. Şenocak bilgi işlem programlaması ve verilerin analizinden sorumlu epidemiyolog idi. Ekipleri denetleyici kadroda Dr. A. Onat ve Dr. G. Şurdum Avcı yer almaktaydı.

### Laboratuvarın kalite kontrolü

İç kalite kontrolü üreticiden alınan kontrol stikleri ile yapıldı. Kolesterol için 300 mg/dl üstü ya da 100 mg/dl altındaki örnek değerleri hemen tekrar ölçüldü ve iki sonuç da kaydedildi. Dış kalite kontrolü, referans laboratuvarı olarak doğruluğu ABD'nin Hastalık Kontrol Merkezi, Houston Branch tarafından belgelenmiş bulunan Amiral Bristol Hastanesi (İstanbul)'nin biyokimya laboratuvarınca yapıldı.

Örneklemin %6'sına yakın plazma örneği kolesterol tayini, az miktarda da trigliserid düzeyleri için yollandı. Valide edilecek değerler referans laboratuvarındakiler ile karşılaştırıldı. Aradaki varyasyon katsayısı (standart sapmaların ortalama değere oranı) ve yanılığı yüzdeleri (ortalama değerler arasındaki fark) hesaplandı.

#### *Formda sağlanan veriler*

Ad ve soyadı, yaş doğum yılı, kaldığı adres, telefonu, medeni durumu, mesleği, ailenin aylık gelir düzeyi sorgulanıp kaydedildi. Kişisel ve ailesel kalp-damar hastalığı öyküsü, sonra da sigara ve alkol alışkanlığı öğrenildi. Sigara içme konusundaki cevaplara göre, düzenli içenler üç dereceye (her gün 1-10, 11-20 ve 20'nin üzerindeki sigara) ve sigarayı bırakanlara (geçmişte içip hali hazırda içmeyenler) sınıflandı. Günlük fiziksel aktivite dört derecede değerlendirildi.

Angina pektorisin varlığı ve egzersize tahammülü daha önce belirlenmiş soruları yöneltmenin yanısıra, muayene edenin görüşü de kaydedilerek araştırıldı.

Fizik muayene ayakbaksız boy ölçümünü, ağır dış giysiler olmadan vücut ağırlığı tartısını, kalp tepe vurumunun karakter, yer ve alanının palpasyonla belirlenmesi, kalp sesleri ve üfürümlerin dinlenmesini kapsıyordu. Kan basıncını iki kez oturur pozisyonda ve (olanaksız kılacak özgül bir durum olmadıkça) sağ kolda ölçme konusuna itina edildi. Sistolik ve diyastolik kan basınçları 5 dakika dinlenmeden sonra ve iki ölçüm arasında en az 3 dakika olacak şekilde Alman Ulusal Kan Basıncı programınca<sup>6</sup> istenen tekniğe uygun olarak ölçüldü. Kan basıncı değerleri en yakın 2 mmHg olarak kaydedildi ve bu taramadaki analizler için iki okumanın ortalama değeri kullanıldı. Antihipertansif tedavi alıp da normotansif bulunanlar ayrıca kaydedildi. Beden kitle indeksi (kg/m<sup>2</sup>) bilgisayara aktarma sırasında hesaplandı.

Katılanlar kan basınçları, EKG bulguları ve biyokimyasal parametreler konusunda yazılı ve sözlü bilgi edindiler. Bir risk faktörü taşıyanlara, muayene eden hekim iki ay içerisinde bir doktora başvurmasını önerdi. Bütün EKG'ler deneyimli bir elektrokardiyogramcı (A. O.) tarafından değerlendirildi. Her bireyde ortalama 11 saniyelik bir kayıt elde edildi. EKG analizinde Minnesota kodlaması<sup>7</sup> esas alındı.

#### *Veri işleme ve istatistiksel analiz*

Veri kalite ve tamlığını emin amacıyla, toplanan tarama verileri nihai veri tabanını oluşturmadan önce denetleyici kadro tarafından kontrol edildi.

#### **Kalp hastalıkları için kriterler**

İlk taramada farklı kalp hastalıklarının kesin ve şüpheli tanıları için kullanılan kriterler TEKHARF çalışmasının önceki kitaplarında açıklanmıştır.

#### *Yöntemin irdelenmesi*

Rasyonel bir kalp sağlığı politikası ancak bu alanda mevcut bilgilere dayandırılabilir. Birçok diğer ülkede yapılan tarama ekonomik nedenlerle erkeklerle sınırlı kalmış veya en yüksek riskli yaş grubunu kapsamak üzere 35-65 yaş grubuyla kısıtlanmıştır.<sup>8</sup> Türkiye'de, tüm erişkin kadınlar tamamen alındığı gibi, 35 yaş altındaki genç erişkinler ile 65 yaş üzerindeki yaşlılar da kapsanmıştır.

Diyabet prevalansı rakamları saptanırken, diyabetli olduğu bilinen kişiler tarama sonuçlarına bakılmaksızın hasta sayılmış, buna açlık ya da 1.5 ila 2.5 saat postprandiyal durumda belirli kriterleri aşan glukoz değerlerine dayanarak diyabetliler eklenmiştir. Son anılan kriterler 1997/98 taramasından itibaren, genel olarak modifiye edilen tanımlara uyumlu biçimde,

değiştirilmiş olup ilgili yerlerde (s.142) açıklanacaktır.

Diğer ülkelerde yapılan birçok taramada yer almayan EKG bulgularının elde bulunması, taramanın önemli bir avantajı sayılabilir. Benzeri taramalar gibi, biz de bu çalışmada Minnesota kodlamasına uyduk.

Ülkemizde KKH'nın mortalite ile morbiditesini ve risk faktörleri ile ilişkisini inceleyen epidemiyolojik takip çalışmalarına ihtiyaç vardı. Bu amaçla, 1990 yılı kesitini oluşturan kohort, 18 yıl süreyle izlenerek bu erişkinlerde fatal ve ölüme sürüklemeyen KKH'nın sıklığı ve anılan klinik olaylar için risk faktörlerinin öngördürücülüğü araştırıldı.

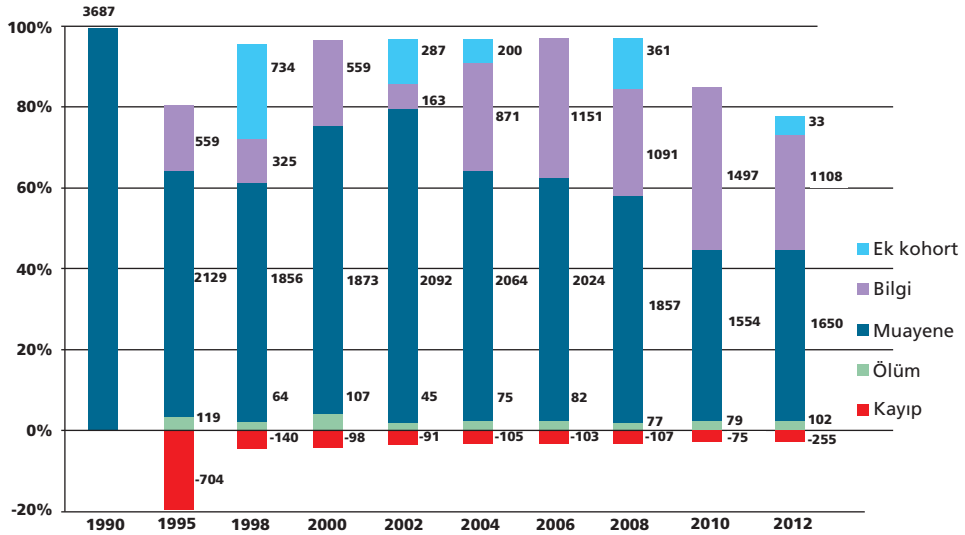
### TAKİP TARAMALARININ YÖNTEMİ VE GEREÇLERİ

Taramanın Yürütücü Kurulunda 1995 yılından itibaren başkan yardımcılığı görevinde Dr. G. Şurdum-Avcı'nın yerini Dr. V. Sansoy aldı ve 2004'e kadar sürdürdü. Çalışmanın biyokimya alanında 2001 yılından itibaren faal olan Dr. G. Hergenç, 2004 ile 2010 arasında başkan yardımcılığı görevini yerine getirdi, akabinde aile hayatına daha çok zaman ayırma lehine, Çalışma ile ilişkisine son verdi. Bu görevi o zamandan beri Dr. Hüsnüye Yüksel yerine getirmektedir.

#### Takip taramasının lojistiği

TEKHARF çalışması kohortu 3687 kişiden ibaretti. 1997/98 taramasında 735 kişi, 2002/03 izleminde de 487 kişi, 2007/08 izleminde de 347 kişi (Şekil 2 ve Tablo 4), 2012/13 takibinde de 90 kişi yeni kohort olarak alındı.

2015/16 yılı takip taraması itibarıyla kohortlarda toplam birikimli ölümlerin ve izlenen kohortun coğrafi bölgelere göre dağılımı Tablo 2'de bildirilmektedir. Aynı tabloda, tümüyle kayıp 1997 kişinin (%38) dağılımı da görülmektedir. 2015/16 yılı taramasında ekiplerin izlediği kohort sayısı, 1545'i orijinal katılımcılar olmak üzere, 2549 idi.



Şekil 2. Yirmi iki yıl sürede çalışmanın bellibaşlı katılımcı kümelerine ilişkin şema.



**Tablo 2. TEKHARF kohortlarının sayısı ile birikimli izlenenlerde takip süresi, kayıp ve ölüm oranlarının coğrafi bölgelere göre dağılımı**

|                    | Kohort tamsayısı | İzlenen kohort |            | Kayıp       | Takip süresi (yıllık) | Yıllık binde ölüm |
|--------------------|------------------|----------------|------------|-------------|-----------------------|-------------------|
|                    |                  | hayatta        | ölen       |             |                       |                   |
| Marmara            | 1393             | 647            | 224        | 522         | 18840                 | 11,9              |
| İç Anadolu         | 988              | 438            | 168        | 382         | 16274                 | 10,3              |
| Ege                | 789              | 329            | 142        | 318         | 11230                 | 12,6              |
| Karadeniz          | 555              | 233            | 119        | 203         | 8690                  | 13,7              |
| Akdeniz            | 688              | 294            | 112        | 282         | 9129                  | 12,3              |
| Güneydoğu Anadolu  | 390              | 209            | 48         | 133         | 5444                  | 8,8               |
| Doğu Anadolu       | 449              | 195            | 97         | 157         | 6460                  | 15,0              |
| <b>T o p l a m</b> | <b>5252</b>      | <b>2345</b>    | <b>910</b> | <b>1997</b> | <b>76067</b>          | <b>12,0</b>       |

Afyon Ege'ye dahil.

Toplam takip süresi hesaplanırken, ölüm oranı açısından öldüğü anlaşılan, muayene edilenlerin fiili takip süreleri, sağlığı hakkında bilgi edinilen katılımcılarda toplam takip süresinin 3/8'i alındı. Oysa yeni koroner olaylar açısından sessiz miyokard iskemisi ve angina varlığı önem taşıdığından, daha önceki gibi, sadece muayene edilen ya da öldüğü anlaşılan kişilerin izleme süreleri dikkate alındı.

### 2000 taramasında kanda validasyon ve ayarlaması (Tablo 3)

Kanda total kolesterol konsantrasyonu ölçülen bireyler arasında %4.3 ila %6'sını oluşturan kişilerde alınan venöz kan örneklerinin, referans laboratuvarı işlevi gören V. K. V. Amerikan Hastanesi Biyokimya laboratuvarında total ve HDL-K ve trigliseridler açısından validasyonu yapıldı. Alınan kan örneklerinde Reflotron değeri total kolesterol için gözlemlenen 0.98 yerine 0.995 katsayısı ile, trigliseridler için 1.17 yerine 1.14 katsayısıyla, HDL-K için gözlemlenen 0.958 yerine 0.96 katsayısı ile çarpılarak ayarlandı (Tablo 3); korelasyon çok yüksekti: total ve HDL-K hususunda  $r=0.96$ , trigliserid bakımından  $r=0.978$ ). Plazma apo A-I 420 katılımcıda, apo B 673 kişide tayin edildi. Bu örneklerin Malatya, Diyarbakır ve Trabzon kohortundan alınan rastgele %7-10'luk bir bölümü, Ankara'da Düzen Laboratuvarı'nda valide edildi. Aradaki korelasyon yüksekti: apo A-I ile ilgili olarak  $r=0.89$ , apo B'de  $r=0.927$ . Gözlemlenen fark eğrisine göre, apo A-I'de  $[(\text{turbidimetre değeri} * 1.17) + 18.83]$  formülü, apo B'de  $[(\text{turbidimetre değeri} * 1.024) - 1.18]$  formülü aynen uygulandı.

**Tablo 3. 2000 taramasında bazı parametrelerde gözlenen değerler ve validasyon uygulaması**

|                  | Referans / Reflotron oranı |           | Korelasyon katsayısı |
|------------------|----------------------------|-----------|----------------------|
|                  | Gözlemlenen                | Uygulanan |                      |
| Total kolesterol | 0.98                       | 0.995     | 0.96                 |
| HDL-kolesterol   | 0.958                      | 0.96      | 0.96                 |
| Trigliseridler   | 1.17                       | 1.14      | 0.978                |
| Glukoz           | 0.956                      | 0.96      | 0.985                |
| Fibrinojen*      | 1.05                       | 1.03      |                      |

\*1998, saha ölçümleri

### *Takipte izlenemeyen kişilerin nitelikleri*

Şekil 2 verilerinden hesaplanabilir ki, kohortun yılda %2.4'ü her yıl kayıp hanesine geçmektedir.<sup>9</sup> Kendileri hakkında bilgi edinilemeyen ve 24 yılda takipten kaybedilmiş kişilerin sayısı 1881'i (%36) buluyordu. Takipten uzaklaşanların büyük bölümüyle ilk beş yılda karşılaşıldı. Bu grubun cinsiyet, yaş ve risk faktör nitelikleri, izlenen kohortla kıyaslanınca, anlamlı fark görülmedi; yalnız ortanca gerçek yaş izlenen erkeklerde 47 iken, izlenmeyen erkeklerde 43, izlenen kadınlarda 45.5 iken, muayene edilmeyen kadınlarda 44 idi.<sup>10</sup> Bireylerin global risk yükü itibarıyla muayene edilen ve izlenmeyenler arasında anlamlı fark görülmedi.

**Ölüm ve yeni koroner olayların tanımlanması:** Hedef noktası olarak iki unsur araştırıldı: Ölüm ve yeni koroner olay.<sup>10</sup> Ölenler hakkında bilgi ilgili sağlık ocağı hekimi veya hemşiresinden, eşi, evladı veya kardeşinden, gelin, torun gibi yakın akrabasından, muhtardan, komşusu, işvereni ya da ev sahibinden edinildi; çok küçük bir bölümünde kaynak iyi belirlenemedi. Ölümün yaklaşık tarihi, yeri, şekli ve nedeni konusunda olabildiğince bilgi alınmaya çalışıldı. Semptom başlangıcından itibaren 24 saat içinde gelişen ölüm ani sayıldı ve başka bilgi yokluğunda, genelde kalp kökenli kabul edildi; tek risk etmeni hipertansiyon olan birinde daha çok serebrovasküler kökene bağlanması planlandı.

**Fatal koroner olay** tanımına, daha önce kalp yetersizliği saptanmamış bir kişide ya miyokard infarktüsü düşündürür bir hikaye sonucu iki hafta içinde ya da aniden gelişen ölüm durumu dahil edildi. Bilgi eksikliği halinde bu kapsama alınmadı.

Kalp veya kalp dışı kökeni belirlenemeyen ölümler "belirsiz" olarak nitelendi.

Fatal olmayan yeni koroner olaylar: 1990 yazındaki taramadan sonar aşağıdaki tanımlamalara uyup ölüme sürüklemeyen durumlar, yeni non-fatal koroner olay olarak kabul edildi.<sup>10</sup>

**1. Yeni miyokard infarktüsü (MI):** Anamnezde uzun süreli yatırıma ile tedavi edilen kalp krizinin ve/veya önceki EKG'de bulunmayan infarkt sekelinin son kontrolde varlığı.

**2. Yeni angina:** İlk taramada yokken, daha sonra anginal tipte göğüs ağrısının kesin niteliklerini içeren durum. Buna erkeklerde EKG bulguları eşlik edebilir veya etmeyebilir; kadınlarda eşlik etmediğinde -2000 yılından itibaren- KKH şüpheli sayılıp yarım puanla değerlendirildi. Menopozu girmemiş, 45 yaşından genç bir kadında (iskemik tipte EKG bulguları göstermeksizin) tipik angina anamnezi yeni koroner olaylar için şüpheli dahi sayılmadı.

**3. Yeni miyokard iskemisi:** Önceki trasesinde bulunmadan son EKG'de 4.1-2, 5.1-2 veya 7.1 Minnesota kodlarının<sup>7</sup> varlığı.

**4. Yeni akut miyokard iskemisi:** Daha önce KKH olsun ya da olmasın, EKG'de yeni repolarizasyon bozukluğu eşliğinde istirahat anginasının varlığı (kararsız angina). Bu kohortta rastlanmadı.

**5. İlk taramada KKH kanıtları olmadığı halde, geçen süre içerisinde koroner bypass ameliyatına ya da anjiyoplastiye/stent yerleştirilmesine tabi tutulmuş kişiler.**

Bu tanımlamalardan anlaşıldığı gibi, daha önce şüpheli sayılan anginanın sonradan tipik veya kesin olması, tipik anginanın şiddetinin zaman dilimi içerisinde hafif ile orta şiddette artması, yeni gelişen bir atriyal fibrilasyon veya eski bir koroner kalp hastasında yeni bir olay geçirmeksizin uygulanmış bir koroner bypass veya koroner anjiyoplasti/stent yerleştirme yeni koroner olay halinde nitelenmedi. Bir hipertansif kalp hastasında, iskemik tipte EKG bulguları eşlik etmeksizin, yeni atipik veya tipik angina anamnezinin elde edilmesi, yeni koroner olay

için yeterli sayılmadı.

Uzun vadeli takip ve prognozda anlam taşıyabilecek bazı elektrokardiyografik unsurlar yan bulgu olarak bireylerde ayrıca saptanıp belirlendi; bunlar arasına yeni gelişen dal blokları, atriyum fibrilasyonu ve Minnesota 5.1 ila 5.3 kodları girmektedir.

#### DÖRT DÖNEMDE ALINAN 1659 YENİ KATILIMCI

1990 yılında çalışmaya alınan orijinal kohortun zaman içerisinde ölüm ve izlem dışındakalma (kayıp) nedeniyle bir süre sonra ülke nüfusunu temsilde yetersiz kalabileceği düşünceyle ve ileride meydana gelebilecek kalp hastalığı prevalansı değişikliğini araştırmak üzere, 1997/1998'de Türkiye genelinde (212'si Marmara bölgesinde) toplam 735 kişi yeni kohort olarak araştırma kapsamına alındı.<sup>12</sup> Daha sonra 2002/03 yıllarında da 487 kişi<sup>14</sup> ve 2007/08 döneminde 347 katılımcı yeni olarak kohorta dahil edildi.<sup>14</sup> Nihayet 2012 ve 2013 döneminde Marmara ve Ege bölgelerinden (78 ve 12) yeni katılımcı kohorta alındı.

**Tablo 4. Taramalarda ilave edilen yeni kohortun yerleşim birimleri**

| Yerleşim Birimi       | Bölge Kodu | Erkek |     |     | Kadın |     |                       | Yerleşim Birimi | Bölge Kodu | Erkek |     |     | Kadın |     |     |
|-----------------------|------------|-------|-----|-----|-------|-----|-----------------------|-----------------|------------|-------|-----|-----|-------|-----|-----|
|                       |            | '98   | '03 | '08 | '98   | '03 | '08                   |                 |            | '98   | '03 | '08 | '98   | '03 | '08 |
| Afyon                 | 1/2        | 13    | 7   |     | 12    | 11  | Açana                 | 4               | 11         | 19    |     | 10  | 24    |     |     |
| Akpınar               | 1          | 9     |     |     | 7     |     | Ceyhan                | 4               | 9          | 10    |     | 9   | 6     |     |     |
| Emek, Ankara          | 1          | 5     | 10  |     | 9     | 9   | Denizciler,Hatay      | 4               | 9          | 14    |     | 9   | 18    |     |     |
| Gaziosmanpaşa, Ankara | 1          | 8     |     |     | 7     |     | Tömük,Elvanlı         | 4               | 5          | 14    | 10  | 9   | 18    |     |     |
| Kayseri               | 1          | 16    | 5   |     | 20    |     | Aydıncık              | 4               |            |       | 19  |     | 9     |     |     |
| Kemerhisar            | 1          | 9     |     |     | 6     |     | Manavgat              | 4               |            |       | 11  |     | 6     |     |     |
| Pınarbaşı             | 1          | 5     |     |     | 7     |     | Erzurum               | 5               | 8          | 10    |     | 8   | 11    |     |     |
| Samanpazarı, Ankara   | 1          | 15    |     |     | 16    |     | İçme, Elazığ          | 5               | 6          | 7     | 5   | 5   | 9     |     |     |
| Keskin                | 1          |       | 11  |     |       |     | Malatya               | 5               | 11         |       | 12  | 8   | 13    |     |     |
| Akköy                 | 2          | 5     |     |     | 4     | 6   | Diyarbakır            | 6               | 8          | 14    | 12  | 9   | 18    |     |     |
| Denizli               | 2          | 11    |     |     | 15    |     | Cülmen, Urfa          | 6               | 6          | 7     | 6   | 10  | 9     |     |     |
| Güre, Uşak            | 2          | 6     |     |     | 14    |     | Gaziantep ve Sakçagöz | 6               | 5          | 8     | 6   | 8   | 8     |     |     |
| İzmir (3 semt)        | 2          | 28    | 19  | 15  | 21    | 18  | Narlı                 | 6/4             | 8          |       |     | 7   |       |     |     |
| Bulancak              | 3          | 9     |     |     | 10    |     | Şambayat, Ad.         | 6               |            |       | 6   |     | 11    |     |     |
| Kaynaşlı              | 3          | 11    |     |     | 11    |     | Meriç ve Beyazköy     | 7               | 15         |       |     | 14  |       |     |     |
| Zonguldak             | 3          | 12    | 11  |     | 14    | 9   | Derbent               | 7               | 8          |       |     | 9   |       |     |     |
| Trabzon               | 3          | 13    | 9   |     | 15    | 11  | İstanbul              | 7               | 39         | 24    | 19  | 49  | 32    |     |     |
| Bursa                 | 7          |       | 12  |     | 9     |     | Sarıyer, İstanbul     | 7               | 13         | 11    | 14  | 12  | 10    |     |     |
| Çanakkale             | 7          |       | 12  |     | 9     |     | Avclar, İstanbul      | 7               | 10         |       | 10  | 10  | 15    |     |     |
| Aksakal               | 7          | 9     |     |     | 9     |     | Pendik, İstanbul      | 7               | 7          | 13    | 12  | 8   | 7     |     |     |
|                       |            |       |     |     |       |     |                       |                 | 353        | 241   | 167 | 392 | 246   | 180 |     |

1990 yılından beri ülke nüfusunun coğrafi dağılımında kırsal kesimin payının azaldığı, Karadeniz bölgesi ile Doğu ve İç Anadolu'nun nüfus payı azalırken, Marmara ve Akdeniz bölgelerinin yükseldiği genel bilgilerdendi. Yeni kohortun yapısı -planlama sonucu- bu gelişmelerle uyum içindeydi. Yeni kohort cinsiyet, ortanca yaş, yaşanan yerleşim birimlerinin coğrafi dağılımı ve risk parametrelerindeki ortalama değerler<sup>12</sup> açılarından önemli farklar arzemedi. Koroner kalp hastalığına yakalanma şansı daha yüksek olan 35-65 yaş grubuna daha fazla ağırlık verildi.

Tablo 4 yeni kohortun yerleşim birimlerine göre fiili sayısını, yaş ve cinsiyete göre dağılımını göstermektedir. Kırsal kesim, bu yeni örneklemede daha sınırlı sayıda seçildi, çünkü

hem kırsal kesimde izleme kayıpları daha azdı, hem de ülkede şehirlere hızlı göç sürüyordu. Yeni katılımcıların yaş dağılımının orjinal kohortunki ile uyum göstermesine itina edildi. Türk halkının ortanca yaşının da giderek ilerlediği dikkate alındı. Diyabet veya koroner kalp hastası olduğunu bilen kişilerin sınırlı olarak alınmasına özen gösterildi.

#### *Koroner hastalık sıklığında eski kohortla uyum*

Romatizmal ve diğer kökenli kalp hastalıkları erişkinlerimizde seyrek görüldüğünden ve

**Tablo 5. İleride takibe uygun kohortlar ve bölgelere dağılımı**

| <i>Kohortlar</i>               | Toplam      | 2017 takibi | 2018 takibi |
|--------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Orijinal                       | 1336        | 734         | 602         |
| 1997/98 kohortu                | 405         | 223         | 182         |
| 2002/03 kohortu                | 268         | 103         | 165         |
| 2007/08 kohortu                | 285         | 124         | 161         |
| 20012/13 kohortu               | 88          | 60          | 28          |
| <b><i>Bölgeler toplamı</i></b> | <b>2382</b> | <b>1244</b> | <b>1138</b> |
| Marmara                        | 677         | 603         | 74          |
| İç Anadolu                     | 413         | 413         |             |
| Ege                            | 337         | 129         | 208         |
| Karadeniz                      | 257         | 99          | 158         |
| Akdeniz                        | 294         |             | 294         |
| Doğu Anadolu                   | 195         |             | 195         |
| Güneydoğu Anadolu              | 209         |             | 209         |

örneklemimiz anılan prevalansları yansıtacak boyut gücünde olmadığından, eski ve yeni kohortlardaki sıklığında anlamlı bir fark bulunmadı. Koroner ve hipertansif kalp hastalıklarının toplam prevalansı 1990 yılı kohortunda %6 iken,<sup>15</sup> yeni örnekleme bu %8, 2002/03 kohortunda %10 olarak ortaya çıktı. Ancak bu farkın, 1990 yılındakine kıyasla yeni kohortun giderek daha yaşlı olmasından kaynaklanmaktadır, çünkü koroner hastalık prevalansı dekad yaşlanma başına %80 dolayında yükselmektedir.<sup>16</sup>

#### *Gelecekte izlenebilir kohortun yaşı ve bölgelere dağılımı*

2015/16 taraması sonunda toplam 2387 kadın ve erkek hayatta ve izlenebilir durumdaydı. Bunların ortanca yaşı her iki cinsiyette de 60 (çeyrek dilimlerrarası 1945; 1961 doğumlu)

olup bölgelere, kohort alım dönemi ve önümüzdeki iki yarı-taramada izlenme gereğine göre dağılımı Tablo 5'te verilmiştir.

#### **TEKHARF çalışmasının maliyeti düşük, maliyet-etkinliği yüksek**

TEKHARF başlangıç çalışması ve sonra gerçekleştirilen ülke çapındaki 11 takip taraması çerçevesinde geçen 26 yılda toplam 964,000 \$ tutarında malzeme, cihaz ve hizmet için har-

**Tablo 6. TEKHARF Çalışmasında ve ülkemiz ile dünyada bilime yönelik Ar-Ge tahsisat birimine göre yayın üretimi ve atıfların kıyaslanması (meta-analizler hariç)**

| per 2017 Oca 24                 | TEKHARF      | Türkiye ¶ | Dünya   |
|---------------------------------|--------------|-----------|---------|
| Ar-Ge için tahsisat (milyon \$) | 0.964/0.920* | 2200      | 174.000 |
| Toplam SCI makale sayısı ('000) | 121          | 19        | 110     |
| Makale /100,000 \$ tahsisat     | 12.8         | 0.83      | 0.63    |
| Toplam SCI atıf sayısı ('000)   | 3151         | 160       | 20.000  |
| Atıf /100,000\$ tahsisat        | 342          | 6.7       | 11.5    |

TEKHARF'in katıldığı meta-analizlerden aldığı 1703 atıf dışlanarak hesaplandı.

Toplam AR-GE harcamalarının dünyada %15'inin, ülkemizde % 25'inin bilimsel yayın üretimine yönelik olduğu varsayılmıştır.

\*TEKHARF'te maliyet atıflar için 2015, yayınlar için 2016 sonuna kadar geçerli sayıldı.

¶Mutlak sayılar için TEKHARF'te '000 eklenmeyecek.

Dünyada ve Türkiye'de son 4 yıllık verilerden bilim payına düşen tahsisat.

Ülkemizde AR-GE harcamalarının 2015 yılında 20.62 milyar TL (~7.47 milyar \$) olarak TÜİK tarafından açıklanmıştır.

cama yapılmıştır. Bu meblağın %46'sı ilaç ve besin sanayii, %42'si, Türk Kardiyoloji Derneği, %5.4'ü TOFAŞ firması, %3,5'i İstanbul Üniv., %1,7'si de Çalışma yöneticisi tarafından karşılanmıştır. Kuruluşlara şükranlarımızı burada tekrar beyan ederiz. Taramalar sonucu üretilen makale ve sağlanan atıf sayıları ile birim maliyet başına elde edilen yayın ve atıfların ülkemiz ve dünya geneli perspektifinde karşılaştırılması Tablo 6'da sunulmuştur. Toplam AR-GE harcama verilerinin dünyada %85, ülkemizde %75'inin sanayi geliştirmeye, kalanının bilimsel yayın üretimine yönelik olduğu varsayılmıştır. Görülmektedir ki, 100,000\$ tahsisat başına TEKHARF çalışması 12.8 SCI makalesi ve 342 SCI atfı sağlamış olup bu verimlilik dünya ve ülkemiz geneline kıyasla yayında 17 kat, atıfta 37 kat yüksektir.

## KAYNAKLAR

1. Özcan R, Ekmekçi A, Göksel F. La lutte contre les maladies cardiovasculaires en Turquie. Arch Union méd Balk 6: 1968.
2. Aytan N, Kaymakçalan S, Tuncalı T, Karamehmetoğlu A. Toplumda kalp hastalıkları. Ank Ü Tıp Fak Mecm 1969; 22:498.
3. Baykan N. Türkiye'de kalp hastalıkları prevalansı üzerine çalışmalar. Ankara, Ank Ü Yayını, 1973.
4. Öztürk M, Öztürk E. Sivas'ta ilk ve orta öğrenim öğrencilerinde kalp hastalıkları prevalansı. Cerrahpaşa Tıp Fak Derg 1974; 5:225.
5. Ertem G, Akbulut T, Dişçi R ve ark. Türkiye'de koroner kalp hastalığı risk faktörleri prevalansı: 1. Hipertansiyon - Çalışanlarda kan basıncı taraması. V. Ulusal Kardiyol Kongr özetleri 1986; İstanbul, Hilal Matbaac, s. 65-66.
6. Hense HW, Stieber J. Blutdruck-Messkurs. GSF-MEDIS Institut, Heidelberg, 1988.
7. Rose GA, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ, Cardiovascular Survey Methods, 2nd edn. Geneva, WHO, 1982: p.124-127.
8. The WHO MONICA Project: Geographical variation in the major risk factors of coronary heart disease in men and women aged 35-64 years. Wld Hlth Statist Quart 1988; 41:115-40.
9. Onat A, Karakoyun S, Akbaş T, Özpamuk-Karadeniz F, Karadeniz Y, Çakır H, Şimşek B, Can G. TEKHARF 2014 taraması ve coğrafi bölgelere göre ölüm oranı ile koroner hastalık insidansı. Türk Kardiyol Dern Arş 2015; 43:326-32.
10. Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A ve ark. On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29:8-19.
11. Onat A, Dursunoğlu D, Kahraman G ve ark. Türk erişkinlerinde ölüm ve koroner olaylar: TEKHARF çalışması kohortunun 5-yıllık takibi. Türk Kardiyol Dern Arş 1996; 24:8-15.
12. Keleş İ, Onat A, Sansoy V ve ark. TEKHARF 1997/98 taraması yeni kohortunda risk faktörleri ve kalp hastalıkları prevalansı. Türk Kardiyol Dern Arş 1999; 27:104-9.
13. Onat A, Yazıcı M, Sarı İ ve ark. TEKHARF 2003 yılı tarama takibi: ölüm ve koroner olaylara ilişkin sonuçlar şehirlielerde mortalitenin azaldığına işaret. Türk Kardiyol Dern Arş 2003; 31:762-9.
14. Onat A, Uğur M, Tuncer M, Ayhan E, Kaya Z, Küçükdurmaz Z, Bulur S, Kaya H. TEKHARF Taramasında ölüm yaşı: 56,700 kişi-yıllık izlemede dönemsel eğilim ve bölgesel dağılım. Türk Kardiyol Dern Arş 2009; 37:155-60.
15. Onat A, Sarı İ, Tuncer M, Karabulut A, Yazıcı M, Türkmen S, Doğan Y, Keleş İ, Sansoy V. TEKHARF çalışması takibinde gözlemlenen toplam ve koroner mortalitenin analizi. Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32:611-7.
16. Onat A, Şenocak MŞ, Şurdum-Avcı G, Örnek E. Prevalence of coronary heart disease in Turkish adults. Int J Cardiol 1993; 39:23-31.

**Erişkinlerimizde Kalp Hastalıkları  
Prevalansı, Yeni Koroner Olaylar ve  
Kalpten Ölüm Sıklığı**

**Prof. Dr. Altan Onat ve Doç. Dr. Günay Can**

## Erişkinlerimizde Kalp Hastalıkları Prevalansı, Yeni Koroner Olaylar ve Kalpten Ölüm Sıklığı

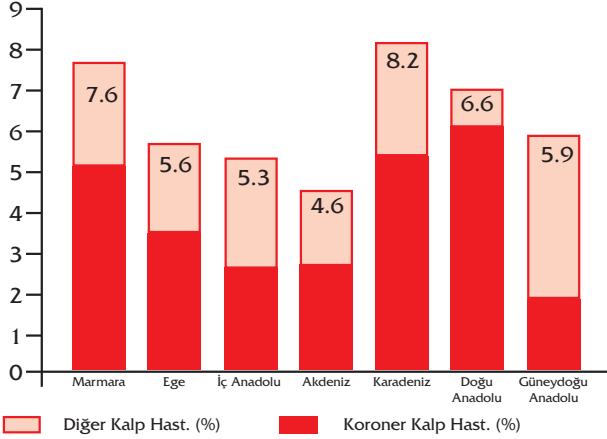
Prof. Dr. Altan Onat ve Doç. Dr. Günay Can

TEKHARF çalışmasında koroner ve diğer kalp hastalıklarının prevalansı temelde 1990 kesit taramasında incelendi. Koroner kalp hastalığından ölüm ve yeni koroner olayların yıllık insidansına ilişkin bilgi, 26 yıllık izleme taramasından edinildi. Bu bilgiler aşağıda sunulmaktadır.

### 1990'DA KALP HASTALIĞI PREVALANSI

Türkiye genelinde erişkinlerde kalp hastalığı prevalansı %6.7 bulundu; bu değer erkeklerde %6.2, kadınlarda %7.3'tü (Tablo 7). Şekil 3'te de görüldüğü gibi, ülkemizde erişkinlerde kalp hastalığı, Karadeniz ve Marmara bölgelerinde en yüksek oranlarda, Akdeniz ve İç Anadolu bölgelerinde en düşük oranlarda saptanmıştı.<sup>1</sup>

Türkiye genelinde erişkinlerde kalp hastalığı türlerinin dağılımı şöyle bulunmuştu (Tablo 7): Koroner kalp hastalığı prevalansı %3.8, hipertansif kalp hastalığı prevalansı %2.2, romatizmal kalp hastalığı prevalansı %0.5 ve diğer tüm kalp hastalıklarının prevalansı %0.3. Kalp hastalığı türlerinin coğrafi bölgelere dağılımı Şekil 3'te görülmektedir. Türkiye'de erişkinlerde kalp hastalığı prevalansının yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 8'de sunulduğu gibiydi: 49 yaş veya daha gençlerde %2.3 (=59/2606) iken, 50-59 yaş grubunda %13.3, 60-69 yaş grubunda %21.6, 70 yaş ve üzerinde %20 bulunmuştu.



Şekil 3. Türkiye'de erişkinlerde kalp hastalığı prevalansının coğrafi bölgelere göre dağılımı, 1990

Tablo 7. Türkiye'de erişkinlerde kalp hastalığı prevalansının hastalık türlerine ve cinsiyete göre dağılımı, 1990

|         | Cinsiyet | Taranan | Hasta % | Koroner KH % | Hipert. KH % | Romat. KH % | Diğer KH % |
|---------|----------|---------|---------|--------------|--------------|-------------|------------|
| TÜRKİYE | E        | 1852    | 6.2     | 4.1          | 1.5          | 0.2         | 0.2        |
|         | K        | 1835    | 7.3     | 3.5          | 2.8          | 0.7         | 0.3        |
| TOPLAM  |          | 3687    | 6.7     | 3.8          | 2.2          | 0.5         | 0.3        |

**Tablo 8. Türkiye’de erişkinlerde kalp hastalığı prevalansının yaş ve cinsiyete göre dağılımı, 1990**

|         | Toplam hasta | 20-29 Sayı % | 30-39 Sayı % | 40-49 Sayı % | 50-59 Sayı % | 60-69 Sayı % | 70 Sayı % |
|---------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-----------|
| Türkiye |              |              |              |              |              |              |           |
| E       | 114          | 3 0.5        | 10 2.4       | 14.5 4.9     | 32 12.5      | 44 21.6      | 10.5 13.1 |
| K       | 134          | 6.5 1.1      | 13.5 3.3     | 11.5 4       | 36 14        | 44 21.7      | 22.5 26.4 |
| Genel   | 248          | 9.5 0.8      | 23.5 2.8     | 26 4.4       | 68 13.3      | 88 21.6      | 33 20     |

Ülkemizde koroner kalp hastalığı prevalansının 1990 yılındaki durumu, yakın dönemdeki değişimi değerlendirmek amacıyla, 2007/08 durumunun da açıklandığı S. 22’de yer almaktadır.

#### *Kırsal kesim - Kent farkı*

Toplam hasta sayısının, 10.000 nüfus üstündeki (şehir) ve altındaki yerleşim birimlerine dağılımı Tablo 9’da belirtilen şekilde idi. Aradaki farklar, istatistiki bakımdan anlamlı olmamakla beraber, koroner KH şehirlerde %15 oranında daha sık kaydedilirken, başta hipertansif türü olmak üzere, romatizmal ve doğumsal kalp hastalıklarına kırsal kesimde daha sık rastlandı.

#### *Kalp hastalığı prevalansının saptanması*

1990 yılında ülkemizde 20 yaş ve üzerindeki 29.5 milyon erişkinde 1.860.000 kalp hastası mevcuttu. Bunların 1.050.000’i koroner kalp hastası, 590.000’i hipertansif kalp hastası, 140.000’i romatizmal kalp hastası ve 800.000’i diğer tür kalp hastasıydı. Bu demektir ki, 1000 erişkin nüfusta 63 kalp hastası vardı (%95 GA 55 ve 71); bunların 35’i koroner, 20’si hipertansif kalp hastası, 5’i romatizmal kalp hastası ve 3’ü diğer tür kalp hastasıydı. Aynı ayarlama cinsiyet için yapılınc, 1000 erişkin içinde o yıl 57 erkek kalp hastası ve 69 kadın kalp hastası bulunuyordu. Kalp hastalıkları türlerinin kır ve kent kesimlerinde dağılımı Tablo 9’da verilmektedir.

Erişkinlerde romatizmal kalp hastalarının 1990’a öncelik eden 20 yılda hayli azaldığına ve kalp hastalığı etiyolojileri arasında ancak üçüncü sırayı aldığı ilişkin bulgumuz ilgi çekiciydi. Ankara Tıp Fakültesince 1971’de N. Baykan tarafından yapılan yerel taramada sağlanan veriler hesaplanırsa, erişkinlerde romatizmal kalp hastalığı bin erkekte 3, bin kadında 12 kişide kaydedilmişti. İlk taramamızda bu değerler erkekte binde 2, kadında binde 7 olduğuna göre, %40 oranında bir azalmadan söz etmek mümkündür.

#### *Kalp hastalığı sıklığına ilişkin değerlendirmeler*

Ülkemizde koroner kalp hastalığına, 1990 yılında erişkin nüfusun binde 35’inde rastlanmıştır. Genel popülasyon taramalarında angina pektorisin miyokard iskemisini yansıtmada önemli kısıtlamalarının olduğu bilinmektedir; bu özellikle kadınlar için daha geçerlidir. Bu nedenle,

**Tablo 9. Erişkinlerimizde görülen kalp hastalıkları türlerinin kırsal kesim ve kentlere dağılımı (1990)**

| Şehir (2099 kişi) |         | Kırsal kesim (1590 kişi) |         |
|-------------------|---------|--------------------------|---------|
| Hasta sayısı      | Yüzdesi | Hasta sayısı             | Yüzdesi |
| 85.5              | 4.1     | 55.5                     | 3.5     |
| 35.5              | 1.7     | 44.5                     | 2.8     |
| 8.5               | 0.4     | 8.5                      | 0.5     |
| 3.0               | 0.1     | 3.0                      | 0.2     |
| 2.5               | 0.1     | 1.5                      | 0.1     |
|                   |         |                          |         |
| 135               | 6.4     | 113                      | 7.1     |



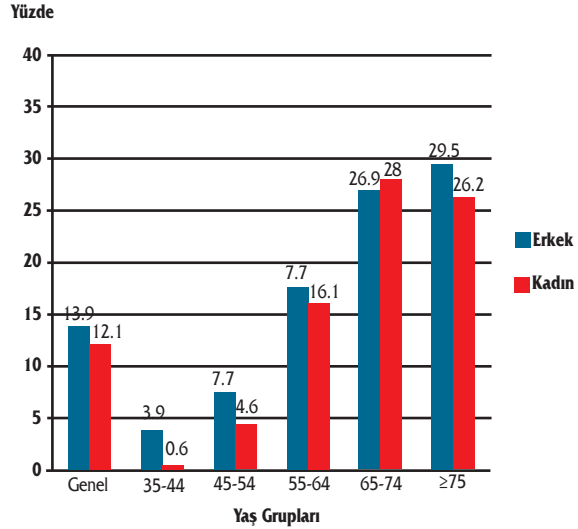
eldeki çalışmada klasik angina dışına çıkan kişilerde şüpheli angina kategorisi yarım puanla değerlendirilerek angina şüphesi bulunan iki kişi bir koroner hastası sayılmıştır. Öte yandan, anginası olmayan kişilerde EKG'deki belirli bulgularla, daha küçük bir hasta grubunda da anamnezinde miyokard revaskülarizasyonu ya da klinik kalp yetersizliği belirtilerini saptamak suretiyle koroner kalp hastalığı teşhisi konmuştur. Tanı koymada yöntemlerin ağırlığı %74 ile anginada, %20 ile de angina yokluğunda EKG'de idi.

Türkiye'de kadınların erkeklere kıyasla KKH'na (2000 verilerine göre sadece %21) daha az yakalanması dikkat çekicidir. Rochester, Minnesota şehri sakinlerinden örnekleme usulüyle seçilen 35 yaş ve üstündeki 2122 kişinin incelenmesinde, KKH erkeklerin %13.3'ünde, kadınların %7.5'inde tespit edilmiştir.<sup>2</sup>

KKH sıklığının erkeklerimizde ve özellikle kadınlarımızda beklendiğinden daha fazla kaydedilmesinin nedeni üzerinde düşünölmeye değer. Üç önemli risk faktörü kanda total (ya da LDL) kolesterol düzeyleri, kan basıncı yüksekliği ve obezite Türk kadınlarında erkeklerdekinden daha yüksek bulunmaktadır. Böylece, sigara dışındaki risk faktörlerini daha fazla barındıran Türk kadınlarının, erkeklere yakın bir oranda KKH'na maruz kaldıkları kısmen açıklanabilir. Ama her iki cinsiyette koruyucu proteinlerin (apo A-I, apo A-II, apoE, apo C-III, HDL ve adiponektin ve SHBG'nin) işlevlerindeki önemli kusur, açıklamanın temelinde yatmaktadır.

#### Halkımızda koroner hastalık sıklığı 10-12 yılda ikiye katlanıyor

TEKHARF çalışması 2007/08 tarama örnekleminde 449 erkek ile kadında KKH varlığı 35 yaş ve üzerindeki 29.5 milyon nüfusta 3.1 milyon kişinin, yani bin yetişkin başına Türkiye genelinde 105 kişinin koroner hastası olduğu anlamına gelir (Şekil 4). Bu tespit KKH'nın halkımızda 1990 yılından beri yılda %6.4 hızında -diğer bir ifadeyle 200 bin kişi- arttığını göstermektedir. Bu dönemde 35 yaş ve üzerindeki nüfus yılda %3.3 hızıyla yükseldiğine göre, KKH nüfus artışı ve nüfusun yaşlanmasından bağımsız, hayat tarzımıza bağlı değişiklikler sonucu, yılda ortalama %3 artmaktadır.



Şekil 4. 2007/08 yılı koroner hastalarında yaş dağılımı

#### Koroner hastalarının yaş gruplarına dağılımı

Koroner kalp hastalığının cinsiyet ve yaş grubuna katmanlanan prevalansı Şekil 4'te görölmektedir. Bu grafikte, 45-54 yaş grubunda %6 dolayındaki koroner prevalansı, 55-64 yaş grubunda %17 dolayına, 65 yaş ve üzerindeki bireylerde %28 düzeyine yükselmektedir.<sup>3</sup> Söz konusu prevalanslar 1990 yılındakilere<sup>3</sup> kıyasla 50 yaş üstü kesimde %80 oranında artmıştır.

## YİRMİ ALTI YILLIK TAKİPTE ÖLÜM, KALPTEN ÖLÜM VE YENİ KORONER OLAYLARIN SIKLIĞI

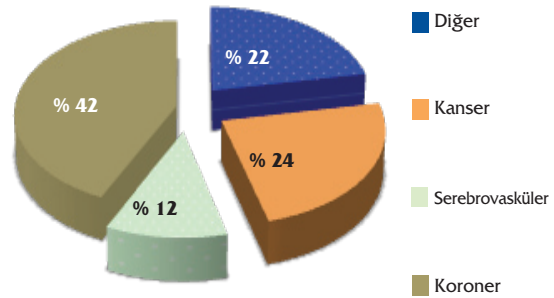
Ölüm ve koroner olaylarla ilgili veriler bağlamında, önceki dönem verileri<sup>3-5</sup> üzerinde durulmayarak, 24/26-yıllık izlemeden sağlanan veriler<sup>6,7</sup> toplu olarak açıklanmaktadır.

### Mortalite, KKH ölümleri ve ölüm yaşı

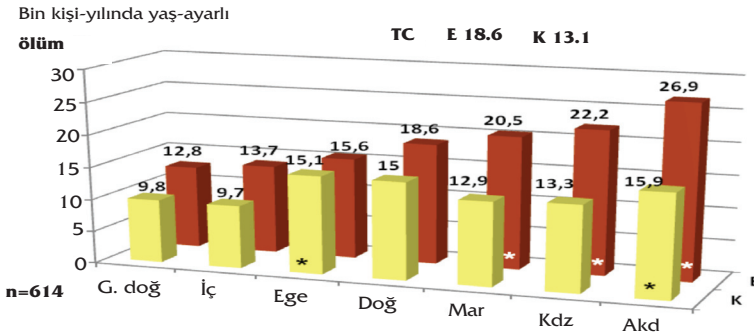
TEKHARF çalışması kohortunun bütününde 26 yılda kaydedilen toplam 906 ölümün, bellibaşlı nedenlere göre dağılımı Tablo 10 ve Şekil 5'te görülmektedir. Orijinal kohort ölümleri (72,350 kişi-yılı süreli takipte) 657'yi bulmuştur. Yıllık mortalitenin 20 yaş ve üzeri nüfusta binde 11.4 (erkeklerde 13.5, kadınlarda 9) olduğu hesaplanmıştır. Toplam 957 koroner kökenli ölüme (Tablo 10) dayanarak, koroner mortalite insidansının 2000'li yıllarda yaklaşık 70 milyon nüfuslu Türkiye genelinde erkekte yılda binde 5.7, kadında binde 3.6 seviyesinde olduğu ifade edilebilir. TEKHARF kohortunda 1998-2014 döneminde bin kişi-yılında 53 yaşına ayarlı tüm ölümler erkekte 18.6, kadında 13.1 (Şekil 6), yeni gelişen koroner kalp hastalığı bin kişi-yılında erkekte 15.2, kadında 16.2 (Şekil 7) olarak saptanmıştır.<sup>7</sup>

**Tablo 10. TEKHARF kohortundaki 1990-2016 ölüm nedenleri**

|  | Erkeklerde | Kadında | Toplam |
|--|------------|---------|--------|
| KKH ölümü                                      | 216        | 141     | 357    |
| Fatal koroner olay                             | 118        | 49      | 167    |
| Diğer (kalp yetersizliği vs.)                  | 98         | 92      | 190    |
| Belirsiz                                       | 26         | 31      | 57     |
| KKH-dışı ölüm                                  | 285        | 207     | 492    |
| Kalp (kapak, damar vs.)                        | 9          | 12      | 21     |
| Serebrovasküler olay                           | 39         | 60      | 99     |
| Kanser   | 123        | 84      | 207    |
| Trafik kazası, şiddet, intihar                 | 19         | 8       | 27     |
| Diğer (Cor pulmon., DM, böbrek, Alzheimer vs.) | 95         | 43      | 138    |
| Toplam   | 527        | 379     | 906    |

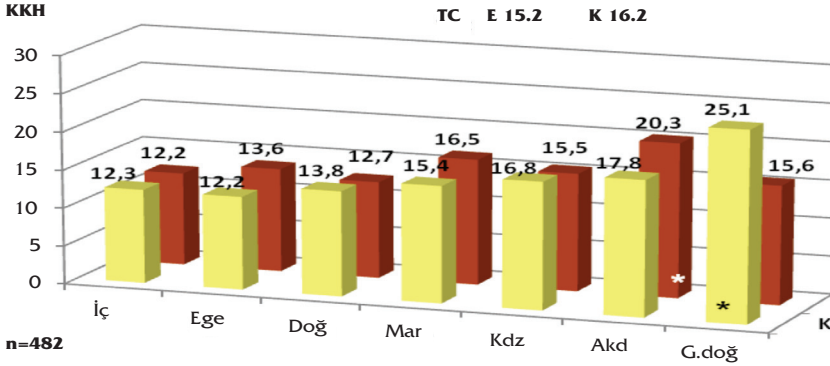


**Şekil 5. TEKHARF'te ölüm sebebi dağılımı (1990-2016, n=906)**



**Şekil 6. TEKHARF Çalışması 1998-2014 verilerine göre, yaş ayarlaması yapılmış bin kişi-yılında genel ölüm oranının Türk erkek ve kadınlarında coğrafi bölgelerimize dağılımı.** Ortalama 9,6 yıllık takip başlangıcında katılımcılar 53 yaşındaydı. Toplam 614 ölüme dayanarak ülke için kadında 13.1, erkekte 18.6 oranı tahmin edilmiştir.

Bin kişi-yılında yaş-ayarlı



**Şekil 7. TEKHARF Çalışması 1998-2014 verilerine göre, yaş ayarlaması yapılmış bin kişi-yılında koroner kalp hastalığı (KKH) insidansının Türk erkek ve kadınlarında coğrafi bölgelerimize dağılımı.** Ortalama 9,6 yıllık takip başlangıcında katılımcılar cinsiyete göre fark göstermeden 52 yaşındaydı. Toplam 482 kişide yeni gelişen KKH verisine dayanarak ülke geneli için kadında 16,2, erkekte 15,2 oranı tahmin edilmiştir.

Orijinal kohorttan hayatını 2013 yılı öncesi yitiren 610 bireyin 6'şar yıllık üç inceleme dönemindeki ortalama ölüm yaşı ilk dönemde  $66.2 \pm 13$ , ikinci dönemde  $69.3 \pm 12$ , son dönemde  $73.1 \pm 11.7$  idi; yani 12 yılda ömür 7 yıl uzamıştı. Bu ömür uzamasının erkek-kadın, kent-kır sakinleri ve coğrafi bölgelerde önemli farklar sergilemediği anlaşıldı.<sup>8</sup> Erkekler kadınlardan 3 ila 4 yıl daha erken ölmekteydi. Koroner kökenli ölümlerde ortanca yaş (çeyrek dilimler arası) daha düşük olmayıp erkeklerde 69 (60; 77), kadınlarda 74 (69; 79) idi. Ancak 2011-2014 yıllarında tüm kohortta saptanan 183 ölümden ortalama yaşın erkeklerde  $69.7 \pm 16.4$ , kadınlarda  $71.1 \pm 16$  (genelde 70.2) yıl bulunması, anılan trend'in en azından durduğuna işaret etmektedir.<sup>7</sup>

Başka ülkelerin mortalite verileriyle kıyaslamak üzere, TEKHARF kohortunun 45-74 yaş kesiminde tüm 24 takip yılında gelişen ölüm ve KKH ölüm prevalansları Tablo 11'de sunulmaktadır. Bu yaş kesiminde toplam ölümler erkek ve kadında yıllık binde 16.4 ve 9.7, koroner mortalite binde 7.3 ve 3.8 düzeyindeydi<sup>7</sup> (Şekil 8).

TÜİK'e göre 2014 yılında 375.291 kişi (202.978'i erkek) ölüm vakasında neden bildirildi. Bunlardan kadınların %44.9'u, erkeklerin %36.6'sında köken kardiyovasküler idi.<sup>8</sup> Bu veriler 29,711 kadın ile 23,523 erkekte serebrovasküler ölümü kapsıyordu.

### Ölüm ve koroner olay sıklığına ilişkin değerlendirmeler

Bellibaşlı bir bulgumuz, yıllık toplam mortalitenin genelde binde 11.4 olduğudur.<sup>8</sup> Tarama döneminin ortası olan 2004 yılında 35 yaş ve üzerindeki erişkin nüfusunun 28 milyon kabul edilmesiyle, ilgili yaş kesimi ölümlerinin dönem ortasında yılda 320 bin dolayında bulunduğu hesaplanabilir. TÜİK verilerine göre, ülkemizde 2013 yılında -bebek ölümleri hariç- 358 bin kişi hayatını yitirmişti.<sup>9</sup> Bu verilerle tahminimiz yakın uyum içinde sayılabilir. Yıllık ölüm sayısının 140 bini koroner kalp hastalığına, 35 bini serebrovasküler olaya, 70 bini kansere, 75 bini diğer sebeplere bağlanabilir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün raporunda dünya genelinde 2015 yılında doğan kız bebekler için ortalama yaşam beklentisi 71.8, erkek bebekler için 69.1 yıl olarak bildirildi. Türkiye'de bu beklentiler kadında 76.6, erkekte 72.0'dir. Ortalama ölüm yaşı TEKHARF tarama verilerine

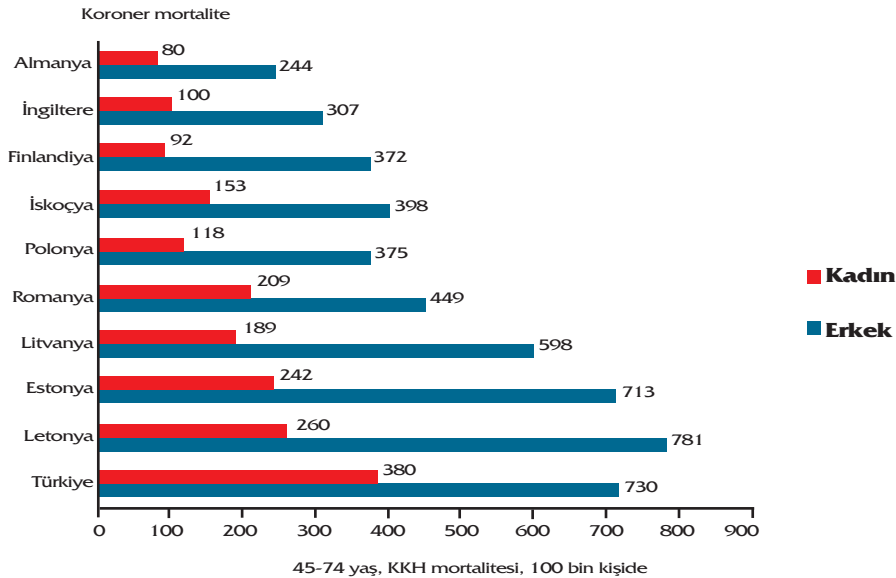
**Tablo 11. TEKHARF 45-74 yaş kohortunda 23.5 yılda gelişen ölüm ve KKH ölüm insidansı**

|                   | Toplam             |            |              | Erkek              |            |              | Kadın              |            |              |
|-------------------|--------------------|------------|--------------|--------------------|------------|--------------|--------------------|------------|--------------|
|                   | Takip süresi (yıl) | Ölen binde | Yıllık binde | Takip süresi (yıl) | Ölen binde | Yıllık binde | Takip süresi (yıl) | Ölen binde | Yıllık binde |
| Tüm ölümler       |                    |            |              |                    |            |              |                    |            |              |
| Türkiye 1990-2014 | 34332              | 492        | 13.0         | 18545              | 304        | 16.4         | 19310              | 188        | 9.7          |
| Koroner KH ölümü  |                    |            |              |                    |            |              |                    |            |              |
| Türkiye 1990-2014 | 34332              | 209        | 5.5          | 18545              | 136        | 7.3          | 19310              | 73         | 3.8          |

göre 2003-08 döneminde erkek ve kadında sırasıyla ortalama 71.9 ve 74.8'e ulaştı ve 12 yıl öncesine göre 6-7 yıl ertelendi.<sup>6</sup> Ortalama ömürdeki bu uzama kentsel ve kırsal kesimler ile coğrafi bölgelerde benzerdi.

Tüm ölümlerin incelenmesinde, kırsal kesimde binde 11.6 olarak hesaplanan yıllık mortalite, şehirlerde binde 9.6 ile anlamlı derecede düşük çıkmıştır. Bunu, kırsal bölgelerdeki tedavi ve bakım imkanlarının daha az iyi ve sağlık bilincinin daha düşük olmasına bağlamak uygun görülmüştü.

Ancak yeni yaptığımız önemli bir çalışma, 2007 yılı öcesi ve sonrasındaki iki dokuz yıllık dönemde farklı sonuçlar ortaya koymuştur. Şöyle ki, ikinci dönemde erkeklerde ölüme yaş iyileşir ve yaş-ayarlı ölüm riski benzer gözlemlenir iken, kadınlarda ölüme yaş son periyotta sadece az miktarda ertelenip yaş-ayarlı ölüm riski anlamlı biçimde yüksek bulundu. Benzer şekilde kırsal katılımcılarda yaş-ayarlı ölüm riski iki dönemde benzer gözlemlenirken, kentli katılımcılarda yaş-ayarlı ölüm riski anlamlı yüksek çıkıyordu. İki yeni gözlem de otoimmün

**Şekil 8. Koroner mortalitesi yüksek olan seçilmiş bazı ülkelerde 45-74 yaş kesiminde yüzde olarak koroner kalp hastalığından ölüm oranı**

etkinleşmenin ölüm riski üzerine etkisini destekler görünmektedir. Şehirlerdeki risk yükselme eğiliminde önemli rolü olabilecek hava kirliliği de, sistemik yangıda artış yaratma aracılığı üzerinden etkin olabilir.<sup>12</sup>

#### *Coğrafi bölgelerimizde ölüm ve KKH insidansı tahminleri*

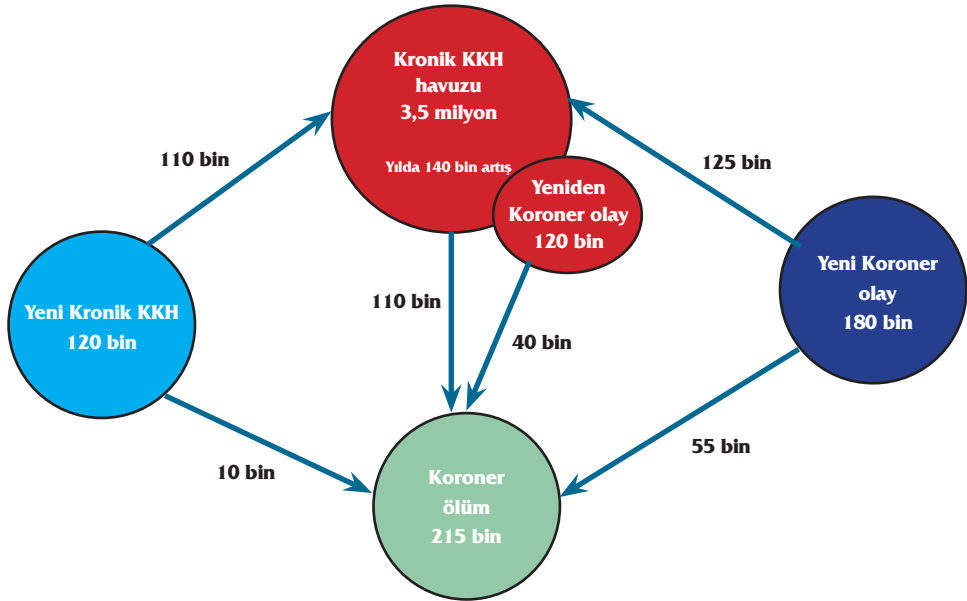
Şekil 6 ve 7'den anlaşılabilir olduğu gibi, bu veriler anlamlı farklar sergilemektedir. Yaş-ayarlı genel ölüm oranı Akdeniz bölgesi sakinlerinde, Marmara ile Karadeniz bölge erkeklerinde ve Ege'li kadınlarda yüksek iken, yaş-ayarlı koroner hastalık gelişmesi Akdeniz erkeği ile Güneydoğu'lu kadında anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur.<sup>7</sup>

#### *Tüm ve KKH ölümleri Avrupa'da en yüksek*

Tüm kökenli ölüm prevalansını Avrupa ülkeleriyle kıyaslamak amacıyla standart 45-74 yaş verilerini kullanmak gerekir. Tablo 11'de görüldüğü gibi, yıllık binde olarak bu oran erkeklerde 16.4, kadında 9.7'dir.<sup>7</sup> Erkeklerdeki oranımız sadece Rusya'ya ilişkin prevalanstan 10 düşüktür. Kadınlardaki oranımıza gelince, Ukrayna kadınları hariç, diğer Avrupalı kadınların tüm mortalitesinden<sup>10,11</sup> yüksektir.

Ölümlerin %7'sinde neden belirlenemedi. Bunlar dışlanınca, KKH ölümü %43'lük bir pay ile başı çekmekte, onu kanser %24'lük ve de serebrovasküler kökenlisi %11'lik oranla izlemekteydi. Ölümlerde bu sıranın elde edilmesi, gelişmekte olan ülke kalıbından farklı olup sanayileşmiş ülkelerde 30-40 yıl önce rastlanan kalıba uymaktadır. Nitekim Amerika Birleşik Devletlerinde toplam nüfusta tüm ölümler bin kişide 8.8, tüm kalp kökenli ölümler binde 2.8, kanser binde 2.0 ve inme binde 0.6 ile ön saflarda yer almaktaydı.<sup>13</sup>

Avrupa ülkelerinde KKH hastalığından yıllık ölüm oranının 45-74 yaş kesiminde erkekler-



**Şekil 9. Türk yetişkinlerinde koroner kalp hastası sayısı, yıllık koroner olay ve koroner kökenli ölüm sayılarını simgeleyen şema**

de binde 2 ile 8, kadınlarda binde 0.6 ile 3 arasında değiştiği bildirilmiştir.<sup>9</sup> Halbuki aynı yaş kesiminde bu oranın binde olarak erkeklerimizde 7.6, kadınlarımızda 3.8 bulunması düşündürücüdür. Rusya ile Ukrayna'nın dahil edilmediği Avrupa 2000 yılı analizlerine<sup>11</sup> göre de, Türk erkeklerinde koroner mortalite Letonya hariç en yüksek, kadınlarda en yüksek konumda<sup>10</sup> görülmeğe devam etmektedir (Şekil 8).

#### *Halkımızda meydana gelen koroner olay ve ölüm sayısı*

Yeni koroner olaylar yüksek sıklıkta rastlanmaya devam etmiştir. 2012 yılında erişkinlerimizde koroner olayların sayısal dinamiğini şöyle değerlendirmek uygun olur. Ülke genelinde yılda 420 bin civarında koroner olay meydana gelmekte, bunlardan 120 bini KKH'sı bilinen hastalarda akut olayın tekerrür etmesini, 180 bini yeni akut koroner sendromu, 120 bini de sağlıklı görünen kişilerde "sessiz" gelişme diye nitelenebilecek ve kadınlarımızda sık olarak rastlanan yeni kronik KKH'yu temsil etmektedir (Şekil 9).

Yılda 300 bin yeni ve yeniden koroner olay sonucu gelişen yıllık yaklaşık 95 bin ölüm, ani kalp krizi ve akut koroner sendromda bir yıllık mortalite olarak %32'ye karşılık gelmektedir. Yaklaşık 55 bininin hastane dışında aniden, 40 bininin de, başta acil serviste olmak üzere, hastaneden taburu edilene kadar olduğu tahmin edilebilir. Kırk yaş ve üzeri nüfusun bir yıldaki artışına denk gelen 50-65 bine yakın KKH'lı kişi de hesaba katılınca, toplam koroner hasta sayısı yılda 140 bin kadar artmaktadır.

Sonuç olarak, TEKHARF çalışmasının son takipleri, Türk erişkinlerinde hem KKH mortalitesi, hem de yeni koroner olay prevalansının gereğinden ve çevre ülkelerindekinden her iki cinsiyette, ama özellikle kadınlarda, fazla yüksek olduğuna dair önceki kanıtları desteklemiş, ülkemizde koroner hastalıktan koruyucu önlemleri çok daha etkinleştirme gereğini vurgulamıştır.

## **KAYNAKLAR**

1. Onat A, Şurdum-Avcı G, Şenocak M, ve ark. Türkiye'de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 3. Kalp hastalıkları prevalansı. Türk Kardiyol Dern Arş 1991; 19:26-33.
2. Philips SJ, Whisnart JP, O'Fallon WM, Frye RL. Prevalence of cardiovascular disease and diabetes mellitus in residents of Rochester, Minnesota. Mayo Clin Proc 1990; 65:344.
3. Onat A, Dursunoğlu D, Sansoy V. Relatively high coronary death and event rates in Turkish women: Relation to three major risk factors in five-year follow-up of cohort. Int J Cardiol 1997; 61:69-77.
4. Onat A, Keleş İ, Aksu H, ve ark. Türk erişkinlerinde toplam ve kardiyak ölümlerin prevalansı: TEKHARF çalışmasının 8-yıllık takip verileri. Türk Kardiyol Dern Arş 1999; 27:8-14.
5. Onat A, Sarı İ, Tuncer M, Karabulut A, Yazıcı M, Türkmen S, Doğan Y, Keleş İ, Sansoy V. TEKHARF çalışması takibinde gözlemlenen toplam ve koroner mortalitenin analizi. Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32:611-7.
6. Onat A, Uğur M, Tuncer M ve ark. TEKHARF taramasında ölüm yaşı: 56,700 kişi-yıllık izlemede dönemsel eğilim ve bölgesel dağılım. Türk Kardiyol Dern Arş 2009; 37:155-60.
7. Onat A, Karakoyun S, Akbaş T ve ark. TEKHARF 2014 taraması ve coğrafi bölgelere göre ölüm oranı ile koroner hastalık insidansı. Türk Kardiyol Dern Arş 2015; 43:326-32
8. Onat A, Kaya Adnan, Akbaş-Şimşek T, Şimşek B, Tusun E, Karadeniz Y, Can G. 25 years of the TARG study: The 2015 survey and temporal trends in mortality and loss to follow-up. Türk Kardiyol Dern Arş 2016; 44:365-70.
9. TÜİK Haber Bülteni, Ankara Sayı: 16050, 30 Nisan 2014
10. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D, on behalf of the ESC Task Force on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe: The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Eur Heart J 1997; 18:1231-48.
11. Müller-Nordhorn J, Binting S, Roll S, Willich SN. An update on regional variation in cardiovascular mortality within Europe. Eur Heart J 2008; 29:1316-26.
12. Onat A, Özbek M, Karakoyun S, Uzun O, Keskin M, Karadeniz Y, Hayiroğlu Mİ, Çamkıran V, Kaya Adn, Can G. Trend in overall mortality in Turkey –stratified to sex and residential area; and report on the TARG Survey 2016. TKD Arş 2 Jan '17 (Henüz yayınlanmadı)
13. Emanuel EJ, Emanuel LL. The promise of a good death. Lancet 1998; 351(suppl II):21-29.



# **Halkımızda Koroner Kalp Hastalığı için Bağımsız Öngördürücülerin Nisbi Riski**

**Prof. Dr. Altan Onat ve Doç. Dr. Günay Can**

## Halkımızda Koroner Kalp Hastalığı için Bağımsız Öngördürücülerin Nisbi Riski

Prof. Dr. Altan Onat ve Doç. Dr. Günay Can

Koroner kalp hastalarının çoğunda nedenin, barındırdıkları risk faktörleri ile açıklanabileceği günümüzde kabul edilen bir görüştür. Türk halkında bir yandan kolesterol düzeylerinin düşük, öte yandan HDL-kolesterol değerlerinin alçak olması,<sup>1</sup> oturgan hayata eğilimin, erkeklerde sigara içiminin, kadınlarda da obezitenin fazla olması çerçevesinde, hangi risk faktörlerinin ağırlık kazandığı TEKHARF çalışmasından önce bilinmiyordu.

Risk faktörleriyle KKH hastalığı ve ölümü arasındaki ilişki konusunda bu bölümde, başlangıçtaki KKH'lı bireylerin dışlanması ve prospektif inceleme yöntemine dayanan KKH morbidite ve mortalitesi iki tür verilerle bildirilmektedir: a) sadece yaş-ayarlı lojistik regresyon analiz yoluyla iki cinsiyette ayrı ayrı, b) bir faktörün fatal ve nonfatal KKH için bağımsız belirleyici oluşunun prospektif biçimde çokdeğişkenli regresyon analiziyle. Değerlendirmeler genelde 1998 taraması baz alınarak, 3-12 (ortalama 7.8) yıllık dönemi ilgilendirmektedir. İki değerlendirme (aile geliri ve trigiserid konularında) 1990'u izleyen 10 ila 12 yılda yapılmıştı. Hesaplamalar SPSS 10.0 programı ile yapıldı. KKH'nın (ve diğer risk faktörlerinin) en güçlü etmeni yaş oldu için, önce toplumumuzda yaşın bu etkenleri etkileyişi irdelenecektir.

### Yaş: Güçlü Etmen

TEKHARF kohortunda diğer faktörlerden bağımsız olarak, her yaşın KKH olasılığını erkekte %3.9, kadında %3.6 yükselttiği gösterilmiştir. Bu demektir ki, her 11 yıl (=1 SD) yaşlanma KKH olasılığını Türk insanında 1.5 kat artırmaktadır (Tablo 15). Yaş bir ferдин çevresel etmenlerinin başında gelir; gen-çevre etkileşiminde önemli olarak yer alır. Bu nedenle, orta yaşlı halkımızda yaşın diğer değişkenlerle bağıntısını bilmek yararlıdır. Lipoprotein(a), albümin gibi bazı parametrelerin ömür boyu değişkenliği azken, sistolik kan basıncı, kreatinin, glukoz, kadında bel çevresi gibi bazı diğerlerinin fazla olabilir. Genelde kadında erkeğe göre yaşa bağlı değişkenlik daha çok risk faktöründe görülür. Anılan bağıntının anlamlılığı ve korelasyon katsayıları 29 parametre için, erkek ve kadında ayrı olmak üzere, toplu biçimde Tablo 12'de özetlenmektedir. Herhangi iki parametre arasındaki ilişkiyi değerlendirirken, (cinsiyet ve) yaş için ayarlama mutlaka yapılmalıdır.

### Koroner kökenli ölüm ve KKH'nın çok değişkenli bağımsız öngördürücüleri

TEKHARF çalışmasının dahil olduğu "Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2010" çalışmasınca yüzyılımızın başındaki kardiyometabolik hastalık ve risk faktörü epidemisinin esas öğeleri yüksek tansiyon ve giderek artan obezite ile diyabet etkisi olarak ifade edilmiştir.<sup>2</sup> Kardiyovasküler, kronik böbrek hastalıkları ve diyabete bağlı ölümlerin %40'tan fazlası yüksek KB'na bağlıdır; %15'eri BKİ ve glukoz yüksekliğine, %10'dan az fazlası da yüksek kolesterole bağlanmıştır. Bu 4 metabolik risk faktörünün ölüm üzerine bileşik etkisi 2010 yılında dünya ölçeğinde tüm ölümlerin %63'ünü (10.8 milyon) oluşturmuştur. Bunların ölüm yükü yüksek-gelirli ülkelerden düşük- ve orta-gelirli ülkelere kaymıştır.



**Tablo 12. TEKHARF 2000/06 erkek ve kadın kohortunda çeşitli risk parametrelerinin yaşla korelasyonu**

|  | n=1528 |            |        | n=1622 |            |        |
|--|--------|------------|--------|--------|------------|--------|
|  | n      | Erkek<br>r | p      | n      | Kadın<br>r | p      |
| Sistolik kan basıncı (mmHg)              | 1525   | 0.347      | <0.001 | 1620   | 0.37       | <0.001 |
| SHBG (nmol/L)¶ *                         | 493    | 0.397      | <0.001 | 367    | 0.117      | 0.025  |
| Bel/kalça oranı                          | 1109   | 0.198      | 0.006  | 1144   | 0.298      | <0.001 |
| Bel çevresi (cm)                         | 1524   | 0.097      | <0.001 | 1618   | 0.267      | <0.001 |
| Ürik asid (mg/dl)                        | 906    |            | AD     | 955    | 0.235      | <0.001 |
| Diyastolik kan basıncı (mmHg)            | 1525   | 0.145      | <0.001 | 1620   | 0.224      | <0.001 |
| Log C-reaktif protein (mg/L)¶ *          | 1299   | 0.096      | 0.001  | 1390   | 0.223      | <0.001 |
| Total kolesterol (mg/dl)                 | 1504   | -0.03      | 0.29   | 1596   | 0.215      | <0.001 |
| Açlık trigliseridleri (mg/dl)*           | 1265   | -0.126     | <0.001 | 1434   | 0.213      | <0.001 |
| LDL-kolesterol (mg/dl)                   | 1234   | -0.006     | 0.84   | 1397   | 0.204      | <0.001 |
| Apolipoprotein B (mg/dl)                 | 1219   | -0.003     | 0.92   | 1320   | 0.204      | <0.001 |
| Total fosfolipidler (mg/dl)              | 393    |            | AD     | 528    | 0.198      | <0.001 |
| Kompleman C3 (g/L)                       | 628    |            | AD     | 739    | 0.197      | <0.001 |
| Kreatinin (mg/dl)                        | 941    | 0.18       | <0.001 | 1006   | 0.191      | <0.001 |
| Fibrinojen (g/dl)                        | 1156   | 0.195      | <0.001 | 1223   | 0.131      | <0.001 |
| Beden kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> ) | 1517   | -0.004     | 0.87   | 1613   | 0.127      | <0.001 |
| Glukoz (mg/dl)                           | 1268   | 0.17       | <0.001 | 1431   | 0.126      | <0.001 |
| Apolipoprotein A-I (mg/dl)               | 1167   | 0.043      | 0.14   | 1235   | 0.121      | <0.001 |
| Fizik aktivite derecesi I-IV             | 1419   | -0.22      | <0.001 | 1490   | -0.34      | <0.001 |
| Gama GT (U/L)                            | 902    |            | AD     | 955    | 0.105      | 0.001  |
| Açlık insülini (mU/L)¶ *                 | 987    | 0.034      | 0.29   | 1129   | 0.088      | 0.003  |
| Folik asid (ng/ml)¶ *                    | 247    | 0.125      | 0.050  | 443    | 0.079      | 0.098  |
| B <sub>12</sub> vitamini (pg/ml)¶ *      | 251    | -0.206     | 0.001  | 450    | 0.075      | 0.114  |
| Total bilirubin (mg/dl)                  | 939    | 0.075      | 0.022  | 1007   | 0.070      | 0.026  |
| HDL-kolesterol (mg/dl)                   | 1400   | 0.152      | <0.001 | 1484   | 0.042      | 0.109  |
| Total testosteron (ng/ml)¶ *             | 548    | 0.193      | <0.001 | 701    | -0.102     | 0.07   |
| Tiroid uyarıcı hormon (µU)¶ *            | 484    | 0.057      | 0.21   | 555    | -0.068     | 0.111  |
| Albümin (g/dl)                           | 941    | -0.151     | <0.001 | 1007   | -0.031     | 0.32   |
| Lipoprotein(a)¶*(mg/dl)                  | 589    | 0.04       | 0.33   | 692    | -0.002     | 0.97   |

\* Spearman korelasyonu ¶ log-transformasyonlu

Kardiyometabolik çoklu-hastalığın (mülmorbidite: diyabet, inme, MI) ömür beklentisini ne kadar kısalttığı Emerging Risk Factors Collaboration'ın –TEKHARF'in de katıldığı- 689,300 kişide incelendi. Bu hastalıklardan hiçbirinin bulunmadığı 60-yaşa ayarlanmış bireylerde genel mortalite 1000 kişi-yılında 6.8 idi. Bu oran diyabetlilerde 15.6, inme geçirenlerde 16.8, her iki hastalık öyküsü bulunanlarda 32.8, MI dahil üç hastalık öyküsünde 59.5 idi.<sup>3</sup> Risk oranları kalp-damar risk faktörleri ayarlamasıyla az etkilendi. 60 yaşındaki bir fertte anılan durumlardan herhangi ikisinin varlığı ömür beklentisinin 12 yıl, her üçünün varlığı 15 yıl kısaltmasıyla ilişkili bulundu. (Bu durumlarda ölüm riskinin benzer ve de faktöryel (çarpan) bulunması, temelde ortak bir patogenetik süreç varlığı ile bağdaşmaktadır; bkz. S. 64).

**Tablo 13. TEKHARF çalışmasında gelişen koroner ölüm ve koroner hastalık için cinsiyete göre başlangıçtaki yaş-ayarlı hazard oranları (HR)**

| Değişken                | 1 SD                    | Erkek |       | n= 1801, KKH 239 | Kadın |       | n= 1852, KKH 202 |
|-------------------------|-------------------------|-------|-------|------------------|-------|-------|------------------|
|                         |                         | n     | HR    | %95 GA           | n     | HR    | %95 GA           |
| Yaş                     | 10 yıl                  | 1801  | 1.86  | 1.68; 2.08       | 1852  | 2.06  | 1.82; 2.32       |
| Total kolesterol        | 40 mg/dl                | 1577  | 1.68  | 1.43; 1.96       | 1619  | 1.55  | 1.32; 1.81       |
| Kompleman C3            | 0.25 g/l                | 608   | 1.43  | 1.11; 1.84       | 717   | 1.47  | 1.20; 1.80       |
| Sistolik kan basıncı    | 20 mmHg                 | 1620  | 1.46  | 1.27; 1.64       | 1665  | 1.37  | 1.22; 1.55       |
| Apolipoprotein B        | 40 mg/dl                | 996   | 1.38  | 1.13; 1.68       | 1036  | 1.32  | 1.08; 1.61       |
| Diastolik kan basıncı   | 10 mmHg                 | 1620  | 1.33  | 1.21; 1.48       | 1665  | 1.32  | 1.18; 1.47       |
| LDL-kolesterol          | 36 mg/dl                | 1317  | 1.59  | 1.33; 1.60       | 1426  | 1.24  | 1.07; 1.48       |
| Bel çevresi             | 10.5/11.5 cm            | 1604  | 1.39  | 1.22; 1.60       | 1654  | 1.33  | 1.15; 1.54       |
| Açlık trigliseridleri   | 90/80 mg/dl             | 1287  | 1.24  | 1.09; 1.43       | 1361  | 1.38  | 1.17; 1.49       |
| Aile geliri             | +1 birim (4)            | 1594  | 1.00  | 0.74; 1.36       | 1644  | 0.62  | 0.44; 0.89       |
| Beden kitle indeksi     | 5/5.5 kg/m <sup>2</sup> | 1565  | 1.14  | 1.04; 1.25       | 1616  | 1.40  | 1.23; 1.59       |
| HDL-dışı apo C-III      | 3.1 mg/dl               | 381   | 1.39  | 1.05; 1.83       | 449   | 1.41  | 1.02; 1.94       |
| Kreatinin               | 0.25/0.2 mg/dl          | 917   | 1.50  | 1.21; 1.84       | 987   | 1.15  | 0.999; 1.33      |
| Total apo C-III         | 5.5 mg/dl               | 381   | 1.37  | 1.06; 1.78       | 449   | 1.21  | 0.88; 1.68       |
| HDL-kolesterol          | 11/13 mg/dl             | 1556  | 0.78  | 0.68; 0.915      | 1617  | 0.96  | 0.81; 1.12       |
| Fibrinojen              | 1.1 g/L                 | 1089  | 1.07  | 0.92; 1.25       | 1118  | 1.46  | 1.23; 1.74       |
| Açlık glukozu           | 25 mg/dl                | 1358  | 1.22  | 1.10; 1.35       | 1438  | 1.25  | 1.10; 1.38       |
| Bel/kalça oranı         | 1/16= 0.063             | 1595  | 1.19  | 1.04; 1.35       | 1644  | 1.05  | AD               |
| Ürik asid               | 1.3 mg/dl               | 891   | 1.11  | 0.96; 1.30       | 939   | 0.99  | AD               |
| Apolipoprotein A-I      | 29/33 mg/dl             | 1002  | 1.09  | 0.94; 1.26       | 1041  | 1.00  | 0.82; 1.22       |
| Sigara içen             | İçmeyen                 | 1612  | 1.49  | 1.04; 2.14       | 1660  | 0.948 | AD               |
| Alkol kullanımı         | haftada <1              | 1421  | 1.49  | 0.97; 2.227      | 1536  | AD    | AD               |
| Fizik aktivite derecesi | +1 birim                | 1604  | 0.89  | 0.77; 1.03       | 1650  | 0.95  | 0.76; 1.20       |
| Açlık insülini¶         | İkiye katlama           | 801   | 1.21  | 1.08; 1.37       | 943   | 1.09  | 0.94; 1.26       |
| HOMA¶                   | İkiye katlama           | 318   | 1.28  | 1.07; 1.55       | 421   | 1.29  | 1.08; 1.55       |
| Seks hormon bağı. glob¶ | yarıya inme             | 708   | 1.28  | 1.03; 1.58       | 732   | 1.11  | 0.90; 1.37       |
| Gama GT¶                | Üçe katlama             | 887   | 1.41  | 1.13; 1.46       | 938   | 1.21  | 0.98; 1.50       |
| C-reaktif protein¶      | Üçe katlama             | 1276  | 1.17  | 1.06; 1.28       | 1338  | 1.21  | 1.09; 1.35       |
| Lipoprotein(a)¶         | İkiye katlama           | 273   | 1.04  | AD               | 361   | 1.16  | 1.00; 1.34       |
| Tiroid uyarıcı hormon¶  | İkiye katlama           | 232   | 0.991 | AD               | 268   | 0.95  | AD               |

¶Log transformasyonlu Başlangıçtaki KKH dışlandı  
Hazard oranı ve güven aralığı nisbi risk değerinin 1 SD eksponenti ile hesaplanmıştır  
GA: güven aralığı SD= standart sapma

Başlangıç 1997/98 taramasında koroner hastalığı tanısı konanlar dışlandıktan sonra, geri kalan kohortta cinsiyet dışındaki 7 belli başlı risk faktörünün içerildiği bir lojistik regresyon analizinde, gelecekteki koroner ölüm ve sonraki KKH'dan oluşan bileşik hedef noktasının bağımsız öngördürücüleri araştırıldı. Anılan değişkenler şunlardı: yaş, sistolik basınç, total kolesterol, HDL-K, bel çevresi, diyabet varlığı, sigara içimi durumu. Analize giren örneklem 3072 kişiden ibaretti ve bunların arasında 192'si erkek olmak üzere, 366 kişide koroner ölüm veya olay belirlenmişti. Parametreler için 1997/98 değerleri kullanıldı. Regresyon analizinin sonuçlarına

göre, gelecekte toplam koroner olayların gelişmesi riski bakımından - yaş dışında- 6 anlamlı bağımsız öngördürücünden sistolik kan basıncı, total kolesterol, bel çevresi ve diyabet varlığı her iki cinsiyette, HDL- kolesterol ile sigara içiciliği yalnız erkekte anlamlıydı.<sup>5,6</sup> Erkekte sistolik basınçta 20 mmHg'lık artış, toplam koroner olay ihtimalini %35, total kolesterol düzeyinde 40 mg/dl'lik artış bu olasılığı %49 oranında yükseltiyordu. Sigara içiminde yalnız erkeklerde içmeyenlere kıyasla 1.72 kat daha sık olay öngörülüyordu.

#### *Nabız basıncının rolü*

2601 erkek ve kadının ortalama 9.3 yıllık izleminde kaydedilen 80 koroner ölüm ile 158 kişide yeni gelişen KKH'nın lojistik regresyon analizinde, koroner mortalite ve morbiditeden oluşan bileşik hedef noktasının öngördürücüleri olarak, diyastolik kan basıncı bağımsız biçimde ilintili değilken, sistolik basınç kadın ve erkekte bağımsız nitelikteydi (RR 1.016).<sup>7</sup> Kan basıncının 3 ögesinden ikisi modele birlikte girildiğinde, erişkinlerimizde hem koroner olayları, hem koroner ölümü öngörmeye nabız basıncının sistolik basınçtan düşük, ama diyastolik basınçtan yüksek bir kıymeti vardı. Kadınlarda diyastolik kan basıncı ile nabız basıncı öngörmeye eşdeğeri.<sup>7</sup> Sistolik basıncın >120 mmHg olduğu kategorilerde her iki cinsiyet birarada tutulunca, nabız basıncı sistolik basıncın öngördürücü gücüne anlamlı biçimde katkı yaptı, oysa diyastolik basıncın katkısı görülmeydi. Böylece, geniş bir yaş dağılımı gösteren bir popülasyonda nabız basıncı KKH riskinin bellibaşlı bir belirleyicisi (ve diyastolik basınçtan daha iyi bir öngördürücü) idi.

#### *Serum trigliseridlerinin bağımsız öngördürücülüğü*

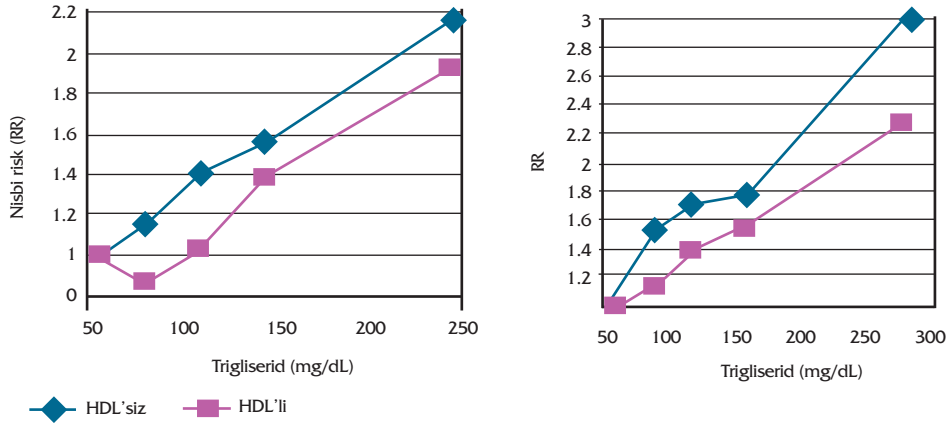
TEKHARF 1990 taramasına katılıp açlık trigliserid değerleri bilinen, kardiyovasküler hastalığı bulunmayan 2682 erkek ve kadın 2003/04 yılına kadar izlendi. Trigliserid konsantrasyonları eşit beştebir dilimlere bölündü. Başlangıçtaki ortalama yaşın 43±14 olduğu katılımcılarda 9.3 yıllık ortalama takip süresi içerisinde 120 fatal ve 221 fatal olmayan yeni kardiyovasküler hastalık gelişmişti.<sup>8</sup>

Lojistik regresyon analiziyle kalp-damar hastalığını açlık trigliserid kategorileri yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, sistolik kan basıncı, HDL-kolesterol düzeyi, sigara içme ve glukoz regülasyon durumlarından bağımsız olarak öngörüyordu. Nisbi risk [RR] erkekler için >185 mg/dl'lik üst dilimde 3.0 (%95 GA 1.56; 5.78) idi (Tablo 14). Modele HDL-K de katılınca, RR 2.28 ile çok anlamlı kalıyor (Şekil 10) ve 1.42'lik bir hazard oranına (HR) tekabül ediyordu.<sup>9</sup> Ka-

**Tablo 14. KKH dışlanmış başlangıç kohortu erkek ve kadınlarda trigliserid beştebir dilimlerinin yeni kardiyovasküler hastalık gelişmesi için ayarlı nisbi riski**

|  | p            | Nisbi risk  | %95 GA       | p               | Nisbi risk  | %95 GA       |
|--|--------------|-------------|--------------|-----------------|-------------|--------------|
|  | <b>Erkek</b> |             |              | <b>Yetişkin</b> |             |              |
| Yaş (yıl)                                | 0.000        | 1.07        | 1.054; 1.088 | 0.000           | 1.073       | 1.061; 1.085 |
| Trigliserid 3. dilim                     | AD           | 1.69        |              | AD              | 1.41        |              |
| Trigliserid 4. dilim                     | AD           | 1.75        |              | 0.059           | 1.56        | 0.984; 2.47  |
| Trigliserid üst dilim                    | 0.001        | <b>3.00</b> | 1.56; 5.78   | 0.001           | <b>2.16</b> | 1.38; 3.39   |
| Sistolik basınç (mmHg)                   | 0.000        | 1.017       | 1.011; 1.022 | 0.000           | 1.017       | 1.011; 1.022 |
| Beden kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> ) | 0.012        | 1.062       | 1.013; 1.113 | 0.007           | 1.038       | 1.010; 1.067 |
| Sigara içen                              | 0.002        | 2.15        | 1.32; 3.50   | AD              | 1.28        |              |
| Diabetes mellitus                        | AD           | 1.77        |              | 0.057           | 1.63        | 0.985; 2.69  |

Modele başlangıçta 1247 erkek ile 1378 kadın ve izlemede gelişen 336 fatal ve nonfatal kardiyovasküler hastalık dahildir.



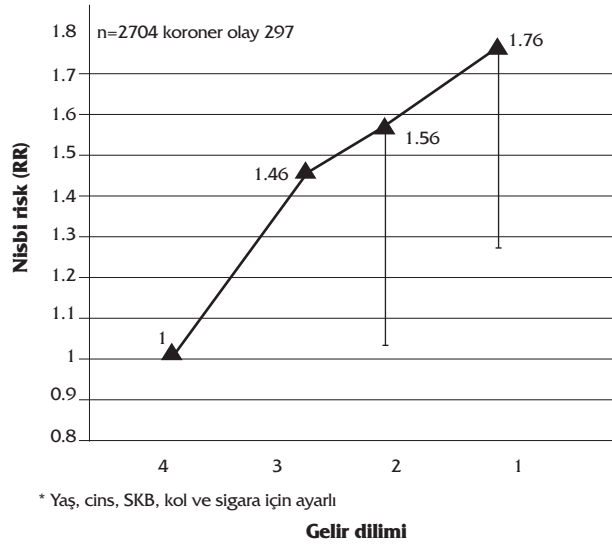
**Şekil 10. Serum trigliserid beştebir dilimlerinin, HDL-kolesterolün dahil olduğu ve olmadığı çokdeğişkenli modellerde, erkek ve kadınlarda (solda) ve erkeklerde (sağda) uzun vadede yeni kalp-damar olaylarını bağımsız şekilde öngördürmesi**

dınlarımızda kardiyovasküler hastalık için anlamlı bağımsız öngörü sergilemeyen trigliseridler, erkek ve kadın birlikte ele alındığında, HDL-kolesterolün de katıldığı analizde HR 1.31 ile KVH öngörüsünü belirliyordu. Halkımızda, açlık trigliseridlerinin, yaş, cinsiyet, ve HDL-kolesterol ile diyabeti de içeren geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak gelecekteki kalp-damar hastalığını güçlü bir şekilde öngördürdüğü sonucuna varıldı.

#### *Aile gelirinin gelecekteki KKH olayları için öngörüsü*

TEKHARF çalışması orijinal kohortunda, KKH tanısı konanların dışlanmasından sonra, 5-12 yıl takip edilen 2704 erkek ile kadın incelemeye alındı. Yaşları 20 ve üzerinde (ortalama  $41.6 \pm 15$ ) olanların ilk taramadaki aile gelir dilimleri ve üç majör risk parametresine ilişkin veriler lojistik regresyon modelinde kullanıldı. Aile geliri artan 4 dilime bölünmüştü. Ortalama 10.0 yıllık izleme süresinde 250 ölüm ile 297 fatal ve fatal olmayan KKH gelişmişti.<sup>10</sup>

Lojistik regresyon analizinde, yaş, cinsiyet ve 3 majör risk faktörü için ayarlanınca, tüm ölümler ile gelir dilimleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Fatal ve fatal olmayan KKH bakımından



**Şekil 11. Oniki yıllık prospektif takipte aile gelirinin Türk erkek ve kadınlarında koroner olayları öngördürücü değeri**

(Şekil 11), yaş, cinsiyet ve 3 majör risk faktörü için ayarlandıktan sonra da, üst gelir dilimine kıyasla iki alt gelir diliminde anlamlı yükseklik kaydedildi (nisbi riskler sırasıyla 1.56 ve 1.75 idi,  $p<0.03$ ).<sup>10</sup> Böylece, ailede dar gelirliliğin, cinsiyet ve 3 majör risk faktöründen bağımsız biçimde belirleyici olduğu ve gerek bireye, gerekse topluma büyük bir koroner risk yüklediği sonucuna varıldı.

#### *Koroner olayları öngöründe dislipidemik hipertansiyonun basit hipertansiyondan bağımsız rolü*

Yine 1997/98 kohortunun prospektif izlenmesiyle sağlanan halkımıza ilişkin önemli bir bulgu, koroner hastalık teşhisli fertlerin dışlanmasıyla, 2225 erkekle kadında dislipidemik hipertansiyon hususunda idi. Metabolik sendromun NCEP kriterlerine uyan biçimde kan basıncı, plazma trigliserid ve HDL-kolesterol düzeyleri ile tanımlanan dislipidemik hipertansiyon, diğer iki ölçütü doldurmayan yüksek-normal veya hipertansif değerlerden oluşan "basit hipertansiyon" ile karşılaştırıldı. Ortalama 4.1 yıllık takipte fatal ve fatal olmayan 166 kardiyovasküler hastalık gelişti. Her 6 erişkinden birinde rastlanan dislipidemik hipertansiyonlu kişiler basit hipertansiyonlulara göre anlamlı derecede daha yüksek beden kitle indeksi, apo B, açlık insülini, glukoz ile CRP düzeyleri ve bozuk açlık glukozu ile metabolik sendrom prevalansı sergiliyordu.<sup>11</sup>

Cox regresyon analizi dislipidemik hipertansiyon için -basit hipertansiyona kıyasla cinsiyet, yaş, LDL-kolesterol ve sigara içiminden bağımsız olarak 1.57 (GA 1.08; 2.28) kat yüksek bir hazard oranı açıkladı. Hazard oranı aynı zamanda, dislipidemik hipertansiyon dışında kalan metabolik sendromlu bireylere kıyasla, cinsiyet ve yaştan bağımsız olarak 1.45 kez ( $p=0.096$ ) daha yüksekti. Dislipidemik hipertansiyonlu fertlerde yaş, diyabet varlığı ile basınç farkı kalp-damar hastalığı için bağımsız öngördürücülerken, yüksek LDL-kolesterol ve açlık hiperinsülinemisi sınırdan anlamlı öngördürücüyüdü.<sup>11</sup>

Fibrinojen'in koroner hastalığı yalnız kadında öngörmesi için s.210'a, hiperinsülineminin ve metabolik sendromun KKH riskini belirlemesi konuları için s.160 ve s.172'ye bakınız.

#### **Türklerde koroner olayları çokdeğişkenli Cox regresyon analiziyle öngörme**

TEKHARF Çalışmasında geleneksel risk faktörlerini içeren bir Cox modelinde en yeni ve en uzun izlemeli analiz Tablo 15'de görülmektedir. Ortalama 52 yaşındaki 2926 yetişkinin 8.4 ±3.7 yıllık (toplam 25,740 kişi-yılı) izlemesinde, diyabet varlığı her iki cinsiyette de en güçlü etken olarak ortaya çıkmaktadır. HDL-kolesterol ilımlı bir koruyuculuk sergilerken, erkekte üç başlıca faktör 1.5 nisbi riske yaklaşan oranlar vermektedir. Kadında ise, sistolik kan basıncı ile total kolesterol %35 oranında birer risk yükü bindirirken, sigara içiciliği anlamlılığa ulaşmayan %10 dolayında koruyuculuk eğilimi göstermektedir.

**Tablo 15. Geleneksel risk faktörlerinin KKH gelişme riskini Cox regresyon analiziyle öngörüsü**

|                               | Nisbi risk   | % 95 GA    | Nisbi risk   | % 95 GA    |
|-------------------------------|--------------|------------|--------------|------------|
|                               | <b>Erkek</b> | n=209/1424 | <b>Kadın</b> | n=227/1502 |
| Yaş, 11 yıl                   | <b>1.52</b>  | 1.33; 1.75 | <b>1.48</b>  | 1.28; 1.69 |
| Diyabet varlığı               | <b>1.83</b>  | 1.20; 2.81 | <b>3.24</b>  | 2.24; 4.69 |
| Total kolesterol, 36/38 mg/dL | <b>1.48</b>  | 1.29; 1.65 | <b>1.35</b>  | 1.16; 1.52 |
| Sistolik KB, 22/25 mmHg       | <b>1.42</b>  | 1.24; 1.61 | <b>1.35</b>  | 1.19; 1.52 |
| HDL-kolesterol, 11/12 mg/dL   | <b>0.80</b>  | 0.69; 0.93 | <b>0.77</b>  | 0.66; 0.88 |
| Sigara terk vs. içmemiş       | 1.26         | 0.86; 1.85 | 0.84         | 0.39; 1.79 |
| Sigara içen vs. içmemiş       | 1.44         | 1.03; 2.02 | 0.90         | 0.60; 1.34 |

Başlangıçta diyabet 78 E, 95 K'da vardı, 748 E, 285 K sigara içicisiydi.  
Başlangıç ve son dönemlerdeki sigara içiciliğinde uyuma yönelik kappa 0.70 ( $p<0.001$ ) idi.

**Tablo 16. Yeni KKH gelişmesi için başlangıçtaki risk faktörlerinin Cox regresyon analizi<sup>1</sup>**

|                                      | HR           | % 95 GA     | HR           | % 95 GA    |
|--------------------------------------|--------------|-------------|--------------|------------|
|                                      | <b>Erkek</b> | n=158/1043* | <b>Kadın</b> | n=144/1189 |
| Yaş 40-49 y                          | <b>3.89</b>  | 1.95; 7.76  | <b>3.55</b>  | 1.34; 9.40 |
| 50-59 y                              | <b>4.95</b>  | 2.45; 9.99  | <b>8.74</b>  | 3.39; 22.5 |
| ≥60 y                                | <b>8.09</b>  | 4.01; 16.3  | <b>10.5</b>  | 4.04; 27.5 |
| Diyabet varlığı                      | <b>2.21</b>  | 1.25; 3.92  | <b>2.52</b>  | 1.58; 4.03 |
| LDL-kolesterol, 100-130 mg/dL        | 0.77         | 0.49; 1.21  | 1.31         | 0.79; 2.17 |
| ≥130 mg/dL                           | 2.06         | 1.38; 3.09  | 1.43         | 0.87; 2.35 |
| Sistolik KB, 120-139 mmHg            | 1.42         | 0.93; 2.16  | <b>2.09</b>  | 1.17; 3.71 |
| 140-159 mmHg                         | 1.61         | 1.00; 2.60  | 1.19         | 0.61; 2.30 |
| ≥160 mmHg                            | 3.64         | 2.20; 6.04  | 3.51         | 1.96; 6.29 |
| Halen sigara içen vs. içmeyen        | 1.57         | 1.06; 2.32  | 0.83         | 0.50; 1.38 |
| HDL-kolesterol                       |              |             |              |            |
| 40-49/50-59 mg/dl                    | 1.61         | 0.85; 3.03  | 1.27         | 0.72; 2.26 |
| <40/<50 mg/dl                        | 1.77         | 1.00; 3.13  | 1.17         | 0.66; 2.08 |
| CRP <sup>¶</sup> , mg/L† 0.8-1.4/1.6 | 1.05         | 0.59; 1.85  | 1.61         | 0.74; 3.51 |
| 1.41-2.8/ 1.61-3.2                   | 0.90         | 0.52; 1.55  | 1.26         | 0.58; 2.74 |
| 2.8-4.99/3.21-6.3                    | <b>1.96</b>  | 1.16; 3.31  | <b>2.03</b>  | 0.97; 4.25 |
| >5/ >6.3                             | 1.62         | 0.98; 2.68  | <b>2.59</b>  | 1.25; 5.38 |

\*Yeni KKH/ riskli sayısı.

¶ geometrik ortalama ve SS. CRP. C-reaktif protein, †cinsiyete özgü kategoriler.

Referans kategorileri: yaş 30-39, diyabeti olmayan, LDL-K &lt;100 mg/dl, SKB &lt;120 mmHg, sigara içmeyen, HDL-K ≥50/60 mg/dL, CRP &lt;0.8 mg/L.

Halkımızda koroner kalp hastalığını öngörmek üzere bir algoritma geliştirmek (bkz. Koroner risk puanlama, S. 215) amacıyla, başlangıçta KKH'sı bulunanlar dışlanmak suretiyle, 2232 orta yaşlı yetişkinimizde Cox orantılı hazard regresyon analizi kullanıldı. Bireyler ortalama 7.6 yıl süreyle izlenmişti. Önce 12 parametre ile ortak model geliştirildi. Anlamlı bulunanlar arasında, modelin diyabet veya CRP içermesi durumunda, bel çevresinin iki cinsiyette de KKH'nın anlamlı bir öngörücüsü olmadığı önceki çalışmalarımızdan biliniyordu. CRP'nin diyabetle anlamlı interaksiyon sergilediği sadece kadında, artmış LDL-kolesterol ile etkileşimi zayıf biçimde sadece erkekte sergilediği anlaşıldı.<sup>5,6</sup>

KKH 302 kişide yeni gelişti. İnsidan KKH için 7 risk faktörüne ilişkin bulgular Tablo 16'da sunulmaktadır. Çok-değişkenli Cox analizinde HDL-kolesterol düzeyleri erkekte sınırdan öngörü değerine sahipti; sigara içiciliği, HDL- ve LDL-kolesterol kadında öngörücü değildi. Yaş, diyabet varlığı, sistolik kan basıncı ile C-reaktif protein her iki cinsiyette de öngörücü iken, sigara içiciliği ile LDL-kolesterol yalnızca erkekte öngörücü bulundu. Vardığımız sonuç, MetS'na yatkın bir popülasyonda, düşük düzeyli inflamasyon KKH için, aynen serum lipoproteinleri ile sigara içiciliği gibi, bağımsız öneme sahiptir.<sup>5,6</sup>

Bu önemli çalışma altını çizmektedir ki, toplumumuzda KKH öngörüsü için Framingham risk fonksiyonuna yeterli veya uygun değildir. Birinci neden, mutlak KKH riskimizin Framingham risk fonksiyonundan elde edilene göre çok daha yüksek oluşudur. Bunu rekabile etmek de yeterli kılmamaktadır, çünkü özellikle kadında diyabet ve CRP'nin rolleri ayrı ayrı çok önemli olup HDL-kolesterol ile sigara içiciliği genelde önem taşımamaktadır. Yetişkinlerimize uygun bir koroner risk algoritması 18. bölümde sunulmaktadır.

### Koroner olaylarla ilgili risk analizlerinin yorumu

Çalışmamızdan çıkan ana sonuç, toplumumuzda fatal ve fatal olmayan koroner hastalığın değiştirilebilen başlıca bağımsız öngördürücülerinin, insülin direnç sendromunu yansıtan HOMA indeksi ve bu sendromun öğeleriyle ilgili olan kan basıncı, apolipoprotein B ve A-I,

trigliseridler, diyabet, (santral) obezite ve C-reaktif protein olduğudur. Ayrıca, erkekte sigara içme, LDL-kolesterol (veya total kolesterol) ve kreatinin ile kadında kanda fibrinojen ateroskleroz riski yükselten başlıca etmenler olarak görülmektedir. Kadında sigaranın koroner riski hiç yükseltmediği, sosyoekonomik seviye düşüklüğünün (muhtemelen metabolik sendroma zemin hazırlama yoluyla) riski artırdığı söylenebilir. Bunların nisbi risklerinin boyutu, diğer toplumlardan farklılaşmaları ve mutlak riskimiz aşağıda irdelenmektedir.

Son dört yıldaki tespitlerimiz, mutlak koroner riskimizin yüksekliğini 5 önemli proteinin işlev kusuruna atfetmeyi haklı kılmaktadır. HDL parçacığı erkeği diyabetten, kadını KKH'dan korumamaktadır, apo A-I ve apo A-II özellikle kadında diyabeti ve kısmen KKH riskini yükseltmektedir, HDL yüzeyindeki apo C-III diyabete yol açmakta, adiponektin erkeği diyabet ve hipertansiyondan korumamaktadır. Artmış apo E düzeyi hipertrigliseridemili dislipidemileri, apoA-I fonksiyon bozukluğunu ve KKH'ni belirlemektedir.<sup>12</sup> Artmış yangı sürecinde hasara uğrayan bazı polipeptid ve proteinlere, koruyucu proteinlerimizin atak yapmasını simgeleyen otoimmün aktivasyonun, halkımızı tutan başlıca kronik hastalıklardan sorumlu olduğunu saptamış durumdayız.<sup>13</sup> Bu bilgiler tıpta çığır açıcı bilgiler olup yetişkinlerimizde kardiyometabolik riskten korunma tedbirleri ve tedavi için önemle dikkate alınıp uygulanmalıdır (ayrıntı için S. 65-87'ye bkz.).

Koroner morbiditenin yetişkinlerimizde en güçlü belirleyicilerinden yüksek TK/HDL-K oranı, bir açıdan küçük yoğun LDL parçacıklarının baskınlığını yansıtır. CRP'nin, yüksek kolesterolü toplumlarda<sup>14,15</sup> olduğu gibi, bizde de güçlü bir marker olduğu, halkımızda yangının aterosklerozda etkin bir rol aldığına ilişkin ipuçları mevcuttur. TK/HDL-K oranında 2 birimlik artışın gerek KKH riskini, gerekse koroner ölüm ve KKH riskini %68 yükseltmesi, Framingham<sup>16</sup> ve PROCAM deneyimlerine<sup>17</sup> kıyasla büyük fark sergilememektedir. CRP TK/HDL-K oranına, kadında değil, ama erkekte bağımsız katkı yapmaktadır. Kadında küçük yoğun LDL parçacıkları ile düşük yoğunluklu yangının birbiriyle daha iç içe girdiği anlaşılmaktadır.

TEKHARF çalışmasında kanda trigliseridlerin, HDL kolesterol dahil, geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak gelecekteki KV hastalığı etkilediği ve öngördüğü yeni olarak açıkça ortaya konmuştur. Bu bilgiyi uzman hekimlerimiz iyi değerlendirerek halkın yararına sunulacak çoğu konservatif girişimlere geçmelidirler. Ayrıca, s.120'de açıklandığı gibi, MetS'i bulunmayan insülin duyarlı kişilere kıyasla, HOMA tayini ile belirlenen insülin direnci grubu içerisinde, MetS tanısını destekleyen yeterli komponent olmasa bile, anlamlı biçimde yüksek KVH olasılığı bulunduğu ilişkin delil vardır. Yaklaşık 5 milyon Türk erişkini, MetS tanısını almaksızın yüksek kardiyovasküler riskli insülin direnci taşımaktadır ve bu fertler de hekimlerimizce belirlenip koruma altına alınmalıdır.

Toplumumuzda mutlak koroner olay riskinin diğer popülasyonların çoğundan daha yüksek olduğunu gösteren iki gözlemden biri, TEKHARF çalışmasının 10-yıllık verilerine göre, belli yaş kesimindeki koroner mortalitemizin Avrupa'da en yüksek düzeylerde bulunduğu ilişkindir. İkincisi de, Framingham risk skorlamasının<sup>16</sup> TEKHARF örnekleme uyarlanması sonucu, yüksek riske sahip erkek ve kadınlarımızda, risk fonksiyonunca beklenenden çok daha yüksek riskin gözlemlenmesidir.

KKH'nın patogeneziindeki bellibaşlı etkenler Şekil 12'de simgelenmiştir. Öncelikle viseral yağ dokusunun önemli miktarda sitokin ürettiği bilinir. Sitokinler vasküler hastalık ve doku hasarının gelişmesinde aktif bir unsurdur; kompleman sistemini aktive etmek suretiyle, yangıya sürükleyebilir.<sup>18,19</sup> Bu da 7 önemli proteinin işlev kusuruna bağlanabilir (S.86).

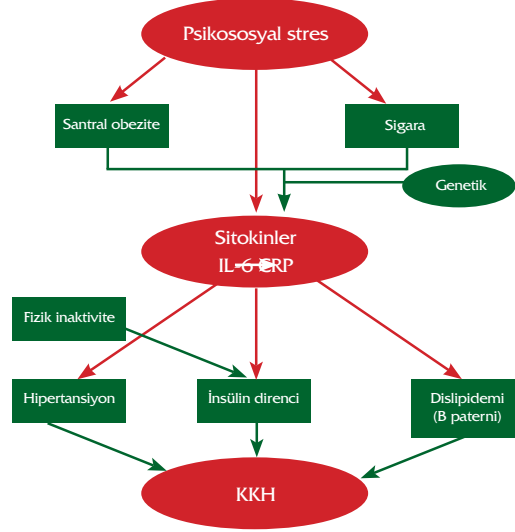


Yetişkinlerimizde KKH ölümü ve genel ölüm öngörüsü için en güncel analizler S. 235'te yer almaktadır.

### Ölüm oranını erkekte düşük Lp(a) düzeyi ile MIF genotipi öngörüyor

MIF (makrofaj hücresini önleyen faktör) genotipi ile Lp(a) konsantrasyonlarının TEKHARF kohortunda birlikte ölçüldüğü 1297 kişide akibetin doğrusal olmayan ilişkisini ortaya koyabilmek amacıyla, yaş, sigara içiciliği, HDL-kolesterol ve sistolik KB'na ayarlamak suretiyle Lp(a) beştebir dilimlerinin öngörüsünü inceledik.<sup>20</sup> Bireylerin (yaş  $54 \pm 11$ ) 5.2 yıl süresince takibinde gelişen ölümlerin belirleyicisi olarak kadında yaş dışında anlamlı bir etmen bulunmadı (Tablo 17). Oysa erkekte -HDL-kolesterol ile sistolik KB anlamlı öngörüye sahip olmadığı halde- üst beştebir Lp(a) diliminden itibaren serum düzeyleri azaldıkça 2. beştebir dilimine kadar artmakta, bu dilimde anlamlı biçimde alt dilimdenkinin 2.4 katı ölüm kaydedilmekteydi. Mortaliteyi ayrıca MIF genotipi bağımsız olarak öngörmekteydi (HR 1.79 [%95 GA 1.01; 3.18]).

Görünürde düşük Lp(a) ölçümlerinin Türk erkeğinde ölümü öngörmesi, yani mortalitenin başlıca belirleyicilerinden olması, "düşük" serum Lp(a)'nın otoimmün etkinleşmeye aracılık ettiği kavramını desteklemektedir (bkz. 5. bölüme). Kadın-



**Şekil 12. Ülkemizde mutlak koroner riskin fazlalığına ışık tutabilecek şema.** İlgili risk faktörleri erişkinlerimizde oldukça yaygındır.

**Tablo 17. Genel ölüm oranını öngörmeye ayarlı Lp(a) beştebir dilimleri ile MIF-173 genotipinin Cox regresyon analizi**

|                                   | Toplam      |            | Erkek       |            | Kadın       |            |
|-----------------------------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|
|                                   | HR          | %95 GA     | HR          | %95 GA     | HR          | %95 GA     |
| <i>n</i> =                        | 121/1274†   |            | 69/592†     |            | 52/682†     |            |
| Cinsiyet, kadın                   | 0.91        | 0.56; 1.47 |             |            |             | 0.56; 1.47 |
| Yaş, 11 yıl                       | <b>3.09</b> | 2.58; 3.73 | <b>3.09</b> | 2.38; 4.07 | 3.15        | 2.38; 4.19 |
| Sigara içen                       | 1.65        | 0.92; 2.94 | <b>2.22</b> | 1.07; 4.59 | 0.93        | 0.22; 3.95 |
| Sigarayı terk etmiş               | 1.49        | 0.90; 2.47 | <b>1.98</b> | 1.08; 3.66 | 0.49        | 0.07; 3.55 |
| HDL-kolesterol, 12 mg/dl          | 1.00        | 0.83; 1.20 | 1.01        | 0.78; 1.31 | 0.99        | 0.77; 1.27 |
| Sistolik kan basıncı, 25 mmHg     | 1.08        | 0.86; 1.31 | 1.03        | 0.76; 1.42 | 1.10        | 0.84; 1.49 |
| MIF genotipi GC+CC vs GG          | 1.48        | 0.91; 2.22 | <b>1.79</b> | 1.01; 3.18 | 1.03        | 0.57; 1.88 |
| Lp(a) 2. beştebir 4.9/6.5 mg/dl¶  | 1.65        | 0.90; 3.02 | <b>2.42</b> | 1.03; 5.81 | 1.19        | 0.50; 2.86 |
| Lp(a) 3. beştebir 9.5/12 mg/dl    | 1.27        | 0.70; 2.28 | 1.59        | 0.69; 3.70 | 0.97        | 0.39; 2.43 |
| Lp(a) 4. beştebir 18.3/23 mg/dl   | 1.31        | 0.73; 2.38 | 1.52        | 0.64; 3.64 | 1.31        | 0.57; 3.02 |
| Lp(a) 5. beştebir >24.2/≥31 mg/dl | 1.43        | 0.77; 2.60 | 1.44        | 0.58; 3.53 | 1.59        | 0.69; 3.67 |
| Ölüm oranı / 1000 kişi yılı       | <b>17.5</b> |            | <b>21.7</b> |            | <b>13.9</b> |            |

†Ölüm/risk altındaki kişi sayısı \*Referent en düşük beştebir dilim <3.2/<4.2 mg/dl (n=276)

¶Erkek ve kadındaki geometrik ortalama değerler. MIF GG genotipini katılımcıların 2/3'si taşıyordu.



larımızda benzer ilişkinin yokluğundan, daha sonra saptadığımız gibi, MIF proteininin hasar görmesi ve otoimmün etkinleşmenin daha çapraşık olması sorumlu tutulabilir.

## KAYNAKLAR

1. Mahley RW, Palaoğlu E, Atak Z, et al. Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *J Lipid Res* 1995; 36:839-59.
2. Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration. Danaei G, Lu Y, Singh GM, et al. Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardio-metabolic risk factors from 1980 to 2010: a comparative risk assessment. *Lancet Diabet Endocrinol* 2014; 2:634-47
3. Di Angelantonio E, Wormser D, Kaptoge S, et al. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality: the Emerging Risk Factor Collaboration. *JAMA*. 2015; 314:52-60
4. Onat A. Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis* 2001; 156:1-10.
5. Onat A, Can G, Hergenç G, Küçükduymaz Z, Uğur M, Yüksel H. High absolute coronary disease risk among Turks: involvement of risk factors additional conventional ones *Cardiology* 2010; 115:297-306.
6. Onat A, Can G, Hergenç G, Uğur M, Yüksel H. Coronary disease risk prediction algorithm warranting incorporation of C-reactive protein in Turkish adults, manifesting sex difference. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22:643-50.
7. Onat A, Ceyhan K, Erer B, Başar Ö, Uysal Ö, Sansoy V. Systolic, diastolic, and pulse pressures as coronary risk factors in a population with low cholesterol levels: a prospective 10-year evaluation. *Clin Cardiol* 2003; 26:91-97.
8. Onat A, Sansoy V, Yıldırım B. Which fasting triglyceride levels best reflect coronary risk? Evidence from the Turkish Adult Risk Factor Study. *Clin Cardiol* 2001; 24:9-14.
9. Onat A, Sarı İ, Yazıcı M, Can G, Hergenç G, Avcı GŞ. Plasma triglycerides, an independent predictor of cardiovascular disease in men: a prospective study based on a population with prevalent metabolic syndrome. *Int J Cardiol* 2006; 108:89-95.
10. Keleş İ, Onat A, Toprak S, Avcı GŞ, Sansoy V. Family income a strong predictor of coronary heart disease events but not of overall deaths among Turkish adults: a 12-year prospective study. *Prevent Med* 2003; 37:171-6.
11. Onat A, Hergenç G, Sarı İ, Türkmen S, Can G, Sansoy V. Dyslipidemic hypertension: distinctive features and cardiovascular disease risk in a prospective population-based study. *Am J Hypertens* 2005; 18: 409-16.
12. Onat A, Can G, Örnek E, Ayhan E, Erginel-Ünaltuna N, Murat S. High serum apolipoprotein E determines hypertriglyceridemic dyslipidemias, coronary disease and apo A-I dysfunctionality. *Lipids* 2013;48:51-60.
13. Onat A, Can G, Yüksel H. Dysfunction of high-density lipoprotein and its apolipoproteins: New mechanisms underlying cardiometabolic risk in the population at large. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2012; 40:368-85.
14. Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC. C-reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *Br Med J* 1996; 312:1061-5.
15. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336:973-979. [Erratum, *N Engl J Med* 1997; 337:356].
16. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97:1837-47.
17. Assmann G, Schulte H. Results and conclusions of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. In G.Assmann (ed). *Lipid Metabolism Disorders and Coronary Heart Disease*. München, MMV

Medizin Verlag. 1989, p 96.

18. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Vidya M-A. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2001; 148:209-14.
19. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102:42-7.
20. Onat A, Can G, Çoban N, Dönmez İ, Çakır H, Ademoğlu E, Erginel-Ünaltuna N, Yüksel H. Lipoprotein(a) level and MIF gene variant predict incident metabolic syndrome and mortality. *J Investig Med* 2016; 64:392-9.



**Türk Halkında Lipid,  
Lipoprotein ve Apolipoproteinler**

**Prof. Dr. Altan Onat ve  
Prof. Dr. Hüsniye Yüksel**

## **Türk Halkında Lipid, Lipoprotein ve Apolipoproteinler**

**Prof. Dr. Altan Onat ve Prof. Dr. Hüsniye Yüksel**

Bu bölümde önce Türk toplumundaki genel lipid ve lipoprotein düzeyleri, cinsiyet ve yaş gruplarına göre katmanlanması, bölgelerarası ve kırsal ve kentsel kesim farkları üzerinde durulacaktır. Veri olarak TEKHARF çalışmasının bulgularına dayanılacak, Türk Kalp Çalışması'nın bazı verilerinden de yararlanılacaktır. Sunulan bulgular Batılı toplumlardaki veriler çerçevesine oturtulmaya çalışılacaktır. 20'nci yüzyılın son onyılındaki değişimler ve eğilimlerin altı çizilecek, lipidlerin diğer risk faktörleri ile ilişkileri açıklanacak ve toplumdaki metabolik sendroma da değinilecektir. Lipid ve lipoprotein düzeylerinin koroner kalp hastalığının (KKH) gelişmesi üzerine, TEKHARF çalışması bulgularına dayanan öngördürücü etkilerinin tahmini, bir önceki "Nisbi risk" ile ilgili bölümde açıklanmıştır.

Halkımızda lipid ve lipoprotein düzeyleri hakkında 1990 yılına, yani 27 yıl gibi kısa bir dönem öncesine kadar, hiçbir bilgi yoktu; hatta total kolesterol değerlerinin genelde düşük olduğu bile bilinmiyordu. Kliniklerden kaynaklanan gözlemler, yüksek (o zamanki görüşle 240 mg/dl'yi aşan) değerlere koroner hastası ya da şüphesi olan bireylerde dahi sık rastlanmadığı yönündeydi.

1990 yılında ülke çapında yapılan Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (kısa adıyla TEKHARF) taraması, bu konuda ilk verilerin sağlanmasına yol açmıştır. Bunu izleyen iki yılda yerli<sup>1</sup> ve yurtdışı platformlarda<sup>2</sup> Türk Erişkinlerine ilişkin lipid verileri yayınlanmış, total kolesterol düzeylerinin düşüklüğü üzerinde durulmuştur.

### *TEKHARF çalışmasının yöntemi ve katılımcıları*

Türkiye'de 20 yaş ve üzerindeki nüfusu temsil etmek üzere, rastgele örneklem usulüyle toplam 3687 kişi cinsiyet, 10 yıllık yaş grupları, yerleşim birimlerinin büyüklüğü ve kent-kır özellikleri yönünden Türkiye'deki gerçek oranları yansıtabilecek tarzda seçildi. Böylece Türkiye'nin 7 ayrı bölgesine yayılan toplam 59 (32 kentsel ve 27 kırsal) yerleşim birimi örnekleme kaynak oluşturdu.<sup>3</sup>

Kanda total kolesterol ve trigliserid konsantrasyonları başlangıçta enzimatik kuru kimya tekniği (Böhringer Mannheim kiti) ve Reflotron cihazı aracılığıyla ölçüldü. Trigliserid tayini yalnız postabsorptif dönemde muayeneye gelen kişilerde yapıldı. Katılımcıların %6'sını oluşturan bir bölümünde alınan venöz kan örneklerinin bir referans laboratuvarında validasyonu ve gerekli ayarlamalar yapıldı.

Veriler basılı bir formda özgeçmişe ilişkin bilgiler, kardiyovasküler sistemin fizik muayenesinin kaydından, laboratuvar tahlillerinden ve bir istirahat elektrokardiyogramından (EKG) oluşuyordu. Koroner kalp hastalığı tanısı konanlar, TEKHARF çalışmasında daha önce tanımlanan klinik ve elektrokardiyografik bulguların<sup>4</sup> Minnesota kodlanmasına<sup>5</sup> dayandırıldı. Ortanca yaş 37 idi.

**Tablo 18. Plazma kolesterol ve trigliserid düzeylerinin (mg/dl) cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı, 1990**

| Yaş grupları | Erkekler   |             | Kadınlar   |             |
|--------------|------------|-------------|------------|-------------|
|              | Kolesterol | Trigliserid | Kolesterol | Trigliserid |
| 20-29        | 148 ± 35   | 106 ± 67    | 153 ± 35   | 59 ± 49     |
| 30-39        | 174 ± 38   | 150 ± 99    | 171 ± 36   | 106 ± 63    |
| 40-49        | 188 ± 41   | 163 ± 101   | 188 ± 39   | 125 ± 68    |
| 50-59        | 189 ± 44   | 143 ± 88    | 204 ± 40   | 137 ± 83    |
| 60-69        | 184 ± 43   | 131 ± 79    | 204 ± 45   | 157 ± 93    |
| 70 ve üzeri  | 177 ± 39   | 115 ± 50    | 194 ± 34   | 142 ± 86    |

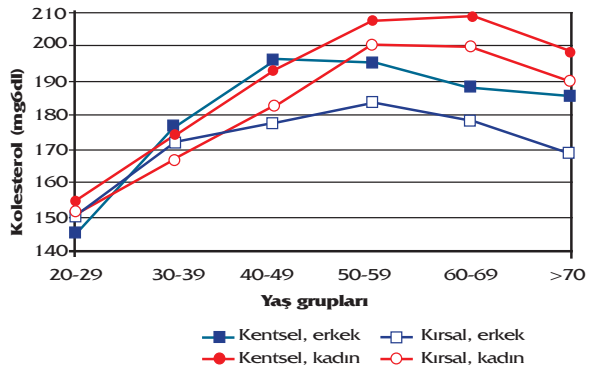
### Total kolesterol düzeyleri

Dünya Sağlık Örgütü'nün 35-64 yaş kesimi için yapılan standardizasyonundan sonra ortalama total kolesterol konsantrasyonları erkekte 185 mg/dl, kadında 192 mg/dl bulundu.<sup>2</sup> Plazma kolesterol ve trigliserid düzeylerinin cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 18'de sunulmaktadır. Yirmili yaşlarda düşük kolesterol düzeyleri sergilenirken, plato erkeklerde 40'lı yaşlarda 188 mg/dl, kadınlarda 204 mg/dl'lik seviyelere ulaşıyordu. Ortalama total kolesterol konsantrasyonları Kuzey Avrupa ülke halklarındakinden çok daha düşük olup Akdeniz popülasyonlarının da altlarında sayılırdı. MONICA projesine giren şehirlerde kolesterol düzeyleri açısından orta bir yer işgal eden şehir sakinlerinde rastlanan ortalama 234 mg/dl düzeyine<sup>6</sup> göre, bizim 40-50 mg/dl daha düşük kolesterol konsantrasyonu barındırmamız sevilecek bir husustur.

Total kolesterol ortalamalarının yaş, cinsiyet ve kent kırsal kesimdeki dağılımları Şekil 13'te grafik biçimde izlenebilir. Görüldüğü gibi Türk erişkinleri 20-29 yaş grubunda 150 mg/dl gibi iyice düşük seviyelerle yola çıkmakta, ama 20 yıl içerisinde 188 mg/dl'lik düzeylere hızla ulaşmaktadır. Yüzde 25 oranındaki bu artış diğer popülasyonlarla ilgili mevcut çalışmalarda görülmemiş derecede diktir. Bu dik çıkışın yaşa eşlik eden hormonal değişiklikler sonucu LDL katabolizmasının azalmasıyla<sup>7</sup> ilgili olacağı tahmin edilmektedir.

Kadınların 50 yaşından itibaren erkeklerden anlamlı biçimde daha yüksek kolesterole sahip olduğu TEKHARF çalışmasında kuşkusuz ve tutarlı bir şekilde gösterilmiştir. Kırk yaşını aşkın bireylerde kadınlar erkeklerden kentsel kesimde bile 9.6 mg/dl daha yüksek kolesterol barındırırken, kırsal kesimde 14.4 mg/dl daha yüksek düzeyler sergiledi ( $p < 0.01$ ).

Kent-kırsal kesim farkı: Total kolesterol ortalama değerleri 40 yaşından itibaren kentlilerde kırsal kesimdekilere göre daha yüksek



**Şekil 13. Türk erişkinlerinde 1990 yılında kırsal kesimde ve şehirde oturanların ortalama kolesterol düzeyinin yaş gruplarına göre dağılımı**

bulundu: erkekte 13.5 mg/dl, kadında 8.4 mg/dl ( $p<0.01$ ).

#### *Bölgeler arası kolesterol düzey dağılımı*

40-59 yaş erkek ve kadınlarında, kolesterol ortalama konsantrasyonlarının bölgelere dağılımı Tablo 19'da verilmiştir. Buna göre, Marmara (201 mg/dl), Karadeniz (196 mg/dl) ve Ege bölgeleri (195 mg/dl) en yüksek, Akdeniz bölgesi en düşük (172 mg/dl) kolesterol düzeyleri sergilemekteydi.<sup>9</sup>

**Tablo 19. 40-59 yaş erkek ve kadınlarında, kolesterol ortalama konsantrasyonlarının (mg/dl) bölgelere dağılımı, 1990**

| Bölgeler          | Erkekler |      |    | Kadın |      |    |
|-------------------|----------|------|----|-------|------|----|
|                   | n        | ort. | SD | n     | ort. | SD |
| Marmara           | 138      | 199  | 42 | 133   | 204  | 39 |
| Karadeniz         | 64       | 197  | 42 | 64    | 195  | 39 |
| Ege               | 82       | 191  | 46 | 82    | 200  | 39 |
| İç Anadolu        | 126      | 191  | 42 | 122   | 194  | 35 |
| Doğu Anadolu      | 51       | 179  | 31 | 51    | 190  | 31 |
| Güneydoğu Anadolu | 47       | 175  | 31 | 46    | 188  | 35 |
| Akdeniz           | 46       | 161  | 35 | 45    | 183  | 39 |
| Türkiye geneli    | 554      | 189  | 42 | 543   | 196  | 39 |

1990-93 yıllarında ülkemizin 6 şehri çevresinde 10 bine yakın kişinin muayenesi yapılan Türk Kalp Çalışmasında total kolesterol bakımından şu ortalama değerlerin varlığı sırasıyla erkek ve kadınlar için yayınlandı:<sup>7</sup> İstanbul 202, 181 mg/dl; Adana 184, 190 mg/dl; Trabzon 174, 175 mg/dl; Kayseri 171, 179 mg/dl; Aydın 173, 166 mg/dl ve Ayvalık 160, 162 mg/dl.

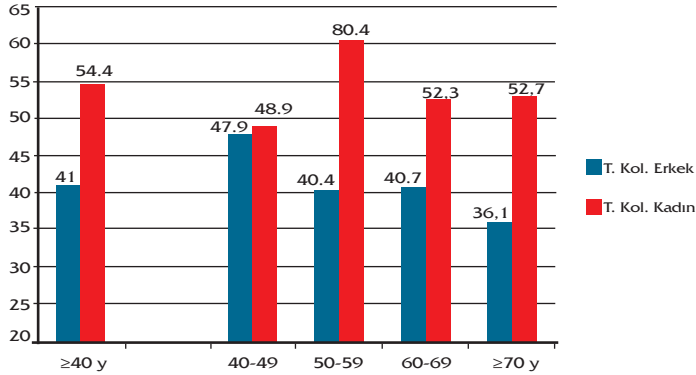
Tüm şehirlerden yalnız 40-59 yaş grubu dikkate alındığında, erkeklerde 198, kadınlarda 188 mg/dl'lik düzeyler ortaya çıkmaktaydı. TEKHARF çalışması değerlerine kıyasla kadında çok yakın, erkekte ise 13 mg/dl daha yüksek olması, diğer çalışmanın rastgele yöntem yerine ağırlıkla fabrika işçileri ve yönetici kadrolarından seçilmelerinden kaynaklansa gerektir.

TEKHARF 2002 yılı taraması değerlendirildiğinde, total kolesterol seviyelerinde bölgeler arasındaki farkların azaldığı görülmüştür.<sup>9</sup> En düşük düzeylerin saptandığı Akdeniz ve Karadeniz bölge sakinlerine göre, Marmara ( $p<0.001$ ) ve İç Anadolu bölgeleri ( $p<0.05$ ) sakinleri anlamlı biçimde yüksek total kolesterol düzeylerine sahipti. Farklar erkek ve kadınlarda 11 ila 14 mg/dl çevresindeydi.

#### *Hiperkolesterolemi*

1990 yılında erişkinlerin tam 1/4'ünde, o zamanki 7.5 milyon nüfusu yansıtır biçimde >200 mg/dl'lik hiperkolesterolemi mevcuttu. Ailevi hiperkolesterolemi varlığını düşündüren >300 mg/dl'lik düzeyler –ülke kapsamında 200-210 bin nüfusu temsil eden- binde 7 oranında rastlanılmıştı. Yaş gruplarına göre >200 mg/dl'lik hiperkolesteroleminin 2000 yılı taramasındaki prevalansları Şekil 14'te özetlenmiştir.

Otuz yaş üzerindeki fertlerde anılan sınırın üstündeki oranların erkeklerin %28, kadınların %35'inde bulunduğu dikkat çekmektedir.



**Şekil 14. Değişik yaş gruplarındaki erkek ve kadınlarımızda hiperkolesterolemi (≥200 mg/dl) prevalansı, 2010/13**

Türk Kalp Çalışması'nda  $\geq 200$  mg/dl'lik hiperkolesterolemi düzeyleri erkeklerin %32'sinde, kadınların %22'sinde kaydedilmişti. Bu oranlar 20-74 yaş Amerikan Erişkinlerinde erkeklerin %48'inde, kadınların %50'sinde rastlanmaktaydı;<sup>8</sup> şu halde bizdeki hiperkolesterolemi oranı benzer yaş kesiminde ABD'dekinin yaklaşık yarısı kadardı.

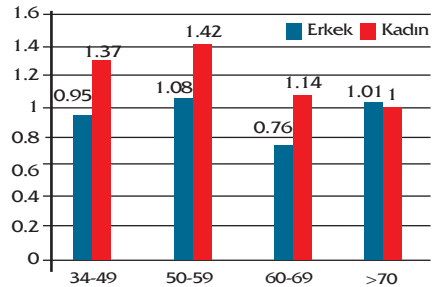
#### *Kolesterol düzeylerinde zaman içerisinde istikrar*

Standart nüfuslu 30-79 yaşındaki bireylerde 2000 yılı taramasında ortalama TK düzeyleri erkek ve kadında 180.2 ve 186.8 mg/dl ile, on yıl öncesine göre anlamlı fark sergilemedi.<sup>10</sup> Bu değerler erkek ve kadınlarda 2 ve 1 mg/dl kadar düşüşe karşılık gelmekteydi. 2001/02 taramasında da (yeni kohort dahil olmak üzere) ortalama kolesterol düzeyleri erkek ve kadında 186 ve 195 mg/dl bulundu. Şu halde, aşağıda açıklanacak trigliserid konsantrasyonlarındaki artışa karşılık, total kolesterol düzeylerinde 10 yılı aşkın bir dönemde istikrardan söz edilebilir.

Aile gelirinin kolesterol düzeylerine etkisi gerek TEKHARF,<sup>2</sup> gerek Türk Kalp<sup>7</sup> çalışmalarında incelenmiş ve benzer bulgular sağlanmıştı. O da aile geliri veya ekonomik durum iyileştikçe, ne yazık ki, total kolesterol düzeylerinin artmasıydı. Bu Batılı popülasyonlardaki eğilimin tersi yönündeydi; orada sosyoekonomik durum iyileştikçe kolesterol seviyelerinde anlamlı düzeltilmeler kaydedilmekteydi.

#### *Tiroid uyarıcı hormon ile kolesterol arasındaki ilişki*

Subklinik tiroid hormon eksikliği veya fazlalığı TSH ölçümleriyle saptanabilmektedir. Tiroid fonksiyonunun hiperkolesterolemi, KKH ve metabolik sendrom ile ilişkilerini araştırmak amacıyla 2004/05 yıllarında taranan kohortun yarısında (1047 erkek ve kadın: ortalama yaş  $52 \pm 11$ ) serumda TSH konsantrasyonları immuno kemiluminesans yöntemiyle ölçüldü.<sup>11</sup> TSH geometrik ortalama düzeyi erkekte  $1.00 \pm 2.61$ , kadınlarda  $1.31 \pm 2.6$   $\mu\text{U/ml}$  bulundu (Şekil 15).



**Şekil 15. Cinsiyet ve yaş gruplarına göre 1047 Türk Erişkininde TSH geometrik ortalamaları (µU/ml)**

Bel çevresi, diyastolik kan basıncı, sigara, alkol kullanımının dahil olduğu çok değişkenli regresyonda, TSH düzeyleri her iki cinsiyette total kolesterolün anlamlı bağımsız pozitif belirleyicisiydi.

Hiperkolesterolemi (>200 mg/dl) için 996 bireyde cinsiyet ve yaş-ayarlı lojistik regresyon yapıldığında, TSH >4.2 IU/ml düzeyleri, düşük ve normal TSH düzeylerine göre, 1.71 odds oranı (%95GA 0.92; 3.17) ile sınırda anlamlılık sergiledi. Fizyolojik TSH düzeylerinin ikiye katlanması total kolesterol konsantrasyonlarında 1.17 kat (32 mg/dl), erkeklerde 1.22 kat (41 mg/dl) artışa eşlik etmekteydi.<sup>11</sup>

Koroner kalp hastalığı bakımından yine 996 bireyde cinsiyet ve yaş-ayarlı lojistik regresyon, TSH >4.2 IU/ml düzeyleri için - normal düzeye kıyasla - anlamlı sonuç vermedi (odds oranı 1.62, p 0.48).

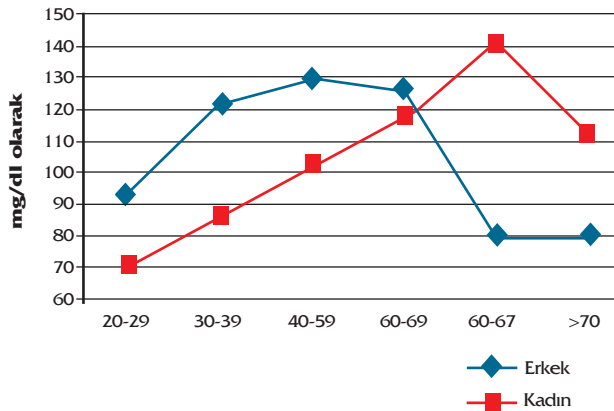
### Trigliserid düzeyleri

TEKHARF Çalışması'nın sürdüğü 20 yıllık dönemde halkımızda gelişen en önemli iki değişiklik vücut yağlanması ve kanda trigliserid düzeylerinde artışlar olmuştur.<sup>12</sup> Trigliserid değerleri -bütün popülasyonlardaki gibi- bizde de normal dağılım değil, log normal dağılım sergilemektedir. 1990 taramasındaki yaş gruplarında ortanca değerler incelendiğinde (Şekil 16), erkeklerde 137 mg/dl civarındaki platoya 35-55 yaşlarında ulaşıp sonra düşme eğilimine girildiği, kadınlarda erişkin hayat boyunca sürekli yükselerek 60-69 yaş grubunda 140 mg/dl'ye ulaştığı anlaşılmaktaydı. Ortalama değerlere 30-69 yaş standardizasyonu ile bakıldığında, erkeklerde 149, kadınlarda 126 mg/dl trigliserid düzeyleri elde edilmekteydi.<sup>2</sup> Türk Kalp Çalışmasında trigliseride ilişkin genel ortalamalar erkekte 131, kadında 105 mg/dl dolayındaydı, ama daha genç bir örnekleme kapsıyordu.

Trigliserid değerleri kentlilerde -kırsal kesimdekilere kıyasla- 8 ve 4 mg/dl fazla idiye de, bu anlamlı bir fark değildi.

### Hipertrigliseridemi

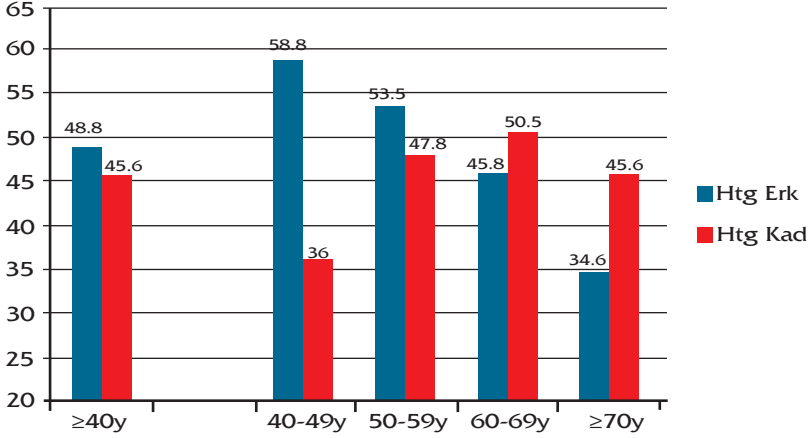
2001'de yayımlanan NCEP ATP III kılavuzunda <150 mg/dl olarak tanımlanan kanda normal trigliserid sınırı burada da kullanılacaktır. Şekil 17'den



**Şekil 16. Türk erkek ve kadınında 1990 yılındaki kanda trigliserid ortanca değerleri**

anlaşıldığı gibi, Türk erkeklerinin %39.6'sı, kadınların ise %29.2'sinde bu sınırdan yüksek bir trigliseridemi bulunmaktadır. Buna göre, 30 yaş ve üzerindeki nüfusta trigliserid düzeyi >150 mg/dl olan erkeklerin sayısı yaklaşık 6.7 milyon, kadınların 4.9 milyon olmak üzere, toplam 11.6 milyon olarak tahmin edilebilir. Ek bir bilgi olarak, trigliserid değerleri 100-200 mg/dl arasında olanların, yetişkinlerimizin %43'ünü oluşturduğu belirtilebilir.





**Şekil 17. Türk erişkinlerinde çeşitli yaş gruplarında hipertrigliseridemi (≥150 mg/dl) prevalansı, 2011-14**

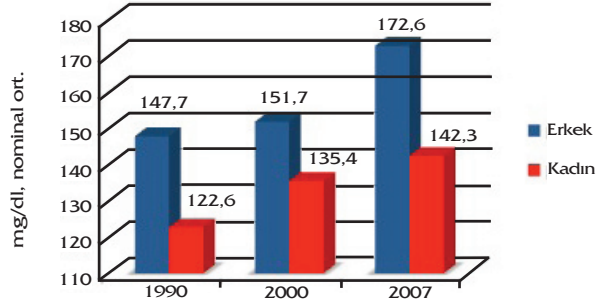
#### *Trigliserid düzeylerinde zaman içerisinde belirgin yükselme*

1990 yılında 30-79 yaşındaki ortalama (nominal) açlık trigliserid değerleri Türk erkeklerinde 148 mg/dl, kadınlarında 123 mg/dl olup dünya genelinde üst-orta durumda sayılabildi. Şekil 18'de görüldüğü gibi, 2007 yılında bu nominal düzeyler erkekte ortalama 25 mg/dl artarak 173 mg/dl, kadında 19.7 mg/dl artarak 142 mg/dl seviyelerine yükseldi.<sup>12</sup>

Bu etkileyici artışı daha yakından izlemek üzere, 1998/99 döneminde taranıp 8-9 yıllık bir dönem süresince izlenen ve aynı kişilerden oluşan 2294 bireyin dönem başı ve sonundaki açlık trigliserid değerleri, bu defa log-dönüşümlü biçimde hesaplandı (Tablo 20).

Geometrik ortalama seviyeler erkekte 17 mg/dl artarak 152 mg/dl, kadında 19.6 mg/dl artarak 136 mg/dl düzeylerine yükseldi.<sup>12</sup> Böylece, halkımızda trigliserid düzeylerinde endişe verici artış iki ayrı yöntemle, doğrulanmış oldu. Yüzde 15 düzeyindeki bu artış, bir standart sapmanın (%70) beşte biri kadar yüksek boyutta bulunmaktadır. Böylece, taramanın ilk 10 yılında, yaşın sabit tutulması halinde, serum trigliserid konsantrasyonlarının yetişkinlerimizde yılda ortalama 1 mg/dl dolayında yükseldiğine ilişkin gözlemimiz<sup>10</sup>, daha uzun bir süre için de geçerliliğini korumuştur. Benzer bir yükselme gözlemi, Mahley grubunun daha sonraki sınırlı sayıda kişi üzerindeki incelemesinde<sup>13</sup> teyid edilmiştir.

*Bölgelerarası trigliserid düzey farkları:* 2001/02 yılı taramasında plazma trigliseridleri Marmara bölgesi kadın ve erkeklerinde en düşüktü (127 ve 160 mg/dl). Buna karşılık Akdeniz



**Şekil 18. TEKHARF başlangıç taramasında, 2000 yılı ve son dönem taramalarında 30-79 yaş kesimindeki erkek ve kadınların ortalama serum açlık trigliserid değerlerini kıyaslayan grafik.** İncelenen sürede erkeklerde ortalama 25, kadınlarda 20 mg/dl'lik artışlar olduğu örneklendirilmiştir.

**Tablo 20. Cinsiyet ve yaş gruplarına göre 1998 ve 2007 dönemlerinde açlık serum trigliseridleri¶**

| Yaş                         | Erkek n=1072 |              |          | Kadın n=1222 |              |         | Toplam n=2294 |              |             |
|-----------------------------|--------------|--------------|----------|--------------|--------------|---------|---------------|--------------|-------------|
|                             | n            | Ort.         | SD       | n            | Ort.         | SD      | n             | Ort.         | SD          |
| <b>1998/99</b>              | 1072         | <b>135.6</b> | 132-139† | 1222         | <b>116.6</b> | 113-119 | 2294          | <b>124.3</b> | 121.4-126.9 |
| 29-36                       | 162          | 112.8        | 1.7      | 221          | 94.4         | 1.6     | 383           | 101.8        | 1.7         |
| 37-46                       | 378          | 146.2        | 1.7      | 398          | 112.0        | 1.7     | 776           | 127.6        | 1.7         |
| 47-56                       | 273          | 150.7        | 1.7      | 307          | 124.3        | 1.6     | 580           | 136.1        | 1.7         |
| 57-66                       | 171          | 123.1        | 1.7      | 219          | 129.4        | 1.7     | 390           | 126.6        | 1.7         |
| ≥67 yaş                     | 88           | 109.1        | 1.7      | 77           | 136.8        | 1.6     | 165           | 121.3        | 1.7         |
| <b>2007</b>                 |              |              |          |              |              |         |               |              |             |
| <b>geometrik ort. fark*</b> |              | <b>16.7</b>  | 149-156† |              | <b>19.6</b>  | 133-139 |               | <b>18.5</b>  | 139.5-145.7 |
|                             |              | <b>152.3</b> |          |              | <b>136.2</b> |         |               | <b>142.8</b> |             |
| 37-44                       | 162          | 148.9        | 1.7      | 221          | 111.3        | 1.6     | 383           | 125.9        | 1.7         |
| 45-54                       | 378          | 166.2        | 1.7      | 398          | 135.6        | 1.7     | 776           | 149.8        | 1.7         |
| 55-64                       | 273          | 157.4        | 1.7      | 307          | 145.0        | 1.6     | 580           | 150.7        | 1.7         |
| 65-74                       | 171          | 135.0        | 1.7      | 219          | 146.5        | 1.6     | 390           | 141.3        | 1.6         |
| ≥75 yaş                     | 88           | 116.8        | 1.6      | 77           | 145.6        | 1.5     | 165           | 129.5        | 1.6         |

\*Bireylerin eşli değerleriyle ilgili yaş grupları arasında (≥75 yaş grubu dışındaki) farklar her iki cinsiyette p<0.001 düzeyinde idi. † standart hata ¶ log-dönüşümlü

bölgesi fertlerinde (172 ve 195 mg/dl) ve Güneydoğu (160 mg/dl) ile İç Anadolu kadınlarında (145 mg/dl) trigliseridler anlamlı ölçüde yüksekti.<sup>9</sup>

*Trigliseridler Türklerde gelecekteki kardiyovasküler hastalığı bağımsız şekilde öngördürüyor*

1990'da taramaya katılıp açlık trigliserid değerleri bilinen ve kardiyovasküler hastalığı dışlanmış olan 2682 erkek ve kadının 2003/04 yılına kadar izlenmesinde, 120 fatal ve 221 fatal olmayan yeni kardiyovasküler hastalık gelişti.<sup>14</sup> Halkımızda açlık trigliserid üst beştebir diliminin yaş, cinsiyet ve HDL-kolesterol ile diyabeti de içeren geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak, gelecekteki kalp-damar hastalığını 2 kat nisbi riskle öngördürdüğüne ilişkin bilgi için s. 32'ye bakınız.

Yetişkinlerimizde trigliseridlerin kalp-damar ve metabolik hastalıklar gelişmesi üzerine oynadığı olağanüstü rol, HDL-kolesterolü azaltıcı, plazma aterojen indeksi yükseltici, pro-inflamatuvar durum yaratıcı ve düşük ve yüksek yoğunluklu lipoprotein parçacıklarını küçük yoğun hale dönüştürmesi aracılığıyla oluşmaktadır (bir sonraki bölüme bkz.).

### **HDL-kolesterol düzeyleri**

Bu düzeyler TEKHARF çalışmasında 1997/98 taramasından itibaren ölçülmüştür. Bu tarihten birkaç yıl önce yayınlanan Türk Kalp Çalışmasında ortalama HDL-kolesterol konsantrasyonları 2119 erkekte 38.3 mg/dl, 527 kadında da 45.5 mg/dl olarak saptanmıştı.<sup>13</sup> Yaşla anlamlı fark saptanmamıştı. Daha sonra aynı grup 405 erkek ve kadın üzerinde yaptıkları incelemede, daha da düşük HDL kolesterol değerleri kaydettiler.<sup>13</sup>

TEKHARF çalışmasında 1997/98'de HDL-kolesterol ortalama değerleri 1211 erkekte 37.2 mg/dl, 1261 kadında da 44.9 mg/dl bulundu (Tablo 21).<sup>15</sup> Düzeyler yaşla, erkeklerde değil ama, kadınlarda anlamlı biçimde yükseliyordu (r=0.14, p<0.001). Dört yıl sonraki taramada erkeklerde de yaşla artış kaydedildi; şöyle ki, her iki cinsiyette dekad başına 1 ila 1.5 mg/dl

**Tablo 21. HDL-kolesterol ortalama değerleri, mg/dl**

|           | Erkek |             | Kadın |           |
|-----------|-------|-------------|-------|-----------|
|           | n     | ort         | n     | ort.      |
| 2011 yaşı |       |             |       |           |
| 40-49 y   | 215   | 42.5        | 248   | 52.8      |
| 50-59 y   | 412   | 42.7        | 413   | 52        |
| 60-69 y   | 268   | 44.5        | 287   | 51        |
| ≥70 yaş   | 229   | 46          | 260   | 51.5      |
| ≥40 y     | 1124  | 43.8 ± 11.6 | 1208  | 51.8 ± 13 |
|           |       | p=0.002     |       | p=0.42    |

artış görülmektedir.<sup>15</sup>

Yetişkinlerimizde rastlanan HDL-kolesterol düzeyleri, Amerikan veya Almanlara kıyasla, her iki cinsiyette %20 oranında düşüktür.<sup>16</sup>

#### *HDL-kolesterol düşüklüğü prevalansı*

2001 yılına ait NCEP kılavuzuna kadar erkek ve kadınlarda HDL-kolesterol düşüklüğü sınırı olarak farklı (<35 ve <45 mg/dl) değerler kullanıldıysa da, anılan kılavuzda <40 mg/dl sınırı her iki cin-

siyete de uygulanmaktadır. Son sınırdan düşük konsantrasyonlara, Türk Kalp Çalışmasında-ki erkeklerin %74'ünde, kadınların %53'ünde rastlanmıştır.<sup>13</sup> TEKHARF 2001/02 kohortunda da, biraz daha küçük oranlar olmakla birlikte, buna yakın prevalanslar elde edildi: erkeklerin %64'ünde, kadınların %35.5'inde.<sup>16</sup> Temsil etme niteliği daha güçlü olan çalışma oranları dikkate alınır, halen 17 milyon kadar Türk Erişkininde HDL-kolesterol düşüklüğü bulunduğu tahmin edilebilir. Bu çok yüksek prevalanstır.

#### *Toplumumuzda HDL-kolesterol ile trigliserid/apoB yüksekliğine ilişkin grupların sıklığı*

Başlıkta anılan üç değişkenin birlikte normal olması (HDL-K >40/>50 mg/dl, TG <150 mg/dl, apo B <120 mg/dl) hali incelediğimiz 2024 yetişkinin sadece 372'sinde (%18.4) mevcuttu. Bireylerin 153'ünde yalnızca apoB yüksekliği, 66'sında yalnızca TG yüksekliği eşlik ediyordu. Fertlerin 548'inde yalnızca HDL-K düşüklüğü görülürken, 225'inde bu düşüklüğe apoB yüksekliği, 248'inde TG yüksekliği eşlik ediyordu. TG yüksekliği ayrıca 91 kişide apoB yüksekliği ile birlikte iken, 321 kişide buna hem apoB yüksekliği, hem de HDL düşüklüğü eşlik ediyordu. Başka bir şekilde ifade edilirse, yetişkinlerimizin üçte ikisinde herhangi bir HDL düşüklüğü, %36'sında herhangi bir TG yüksekliği ve %39'unda herhangi bir apoB yüksekliği bulunuyordu.

HDL düşüklüğünün TG veya apoB yüksekliği ile birlikte gittiği kişilerde, HDL parçacıklarının küçük olduğu ve dolayısıyla işlevlerinde kusurlu olduğu, HDL-kolesterol düzeyinin normal ama apoB veya TG'in yüksek olduğu bireylerde (yetişkinlerimizin %15'inde) HDL parçacıklarının bir ölçüde disfonksiyonlu olduğu düşünülebilir.

#### *HDL-kolesterolün belirleyicileri*

HDL-K ile ters ilişki sergilediği genelde bilinen sigara içimi, bel çevresi ve bedeni hareketsizlik, serum insülin ve CRP konsantrasyonları, 2326 kişilik kohortumuzda önce yaşı da içeren lineer regresyon yöntemiyle incelendi. Tablo 22'de görüldüğü gibi, yaşın ayarlandığı durumda, her beş değişken HDL-K'ü azaltıcı anlamlı etkiyle birlikte gidiyordu. İnsülinin 2 kat olması, HDL-K değerlerinde %20 azalmaya, CRP'nin 2 kat olması HDL-K'ü %10 oranında azaltmaya karşılık geliyordu. Haftada 1 ya da daha sık alkollü içki içen erkeklere, geri kalan erkeklere kıyasla, 1.4 mg daha yüksek HDL-K eşlik ediyordu.<sup>16</sup>

Trigliserid, apolipoprotein A-I ve B değerlerini de lineer regresyona kattığımızda, modeldeki birey sayısı 578'e iniyordu. Bu modelde cinsiyet, yaş ile sigara içimi, alkol içimi, fizik aktivite derecesi ve aile geliri HDL-K ile ilişki için birlikte incelendiğinde, sonuncusu ile apo A-I, total kolesterol ve alkol içimi arasında doğrusal, HDL-K ile apo B, trigliserid, bel çevresi ve

**Tablo 22. TEKHARF kohortunda lineer regresyon analizi ile yaş-ayarı HDL-kolesterolün bağımsız belirleyicileri<sup>16</sup> (n=2326)**

|   | $\beta$ | %95 GA        | P      |
|---|---------|---------------|--------|
| Sigara içimi                              | -1.55   | -1.87; -1.23  | <0.001 |
| Bel çevresi (cm) (n=2137)                 | -0.14   | -0.18; -0.105 | <0.001 |
| Log insülin (n=1217)                      | -5.90   | -7.75; <0.001 | <0.001 |
| Log CRP (n=1888)                          | -2.65   | -4.1; <0.001  | <0.001 |
| Alkol içimi (haftada >1 vs <1) (n=1108**) | 1.38    | 0.71; 2.04    | <0.001 |
| Fizik aktivite derecesi* (1169 kadın)     | 1.17    | 0.05; 2.29    | 0.04   |

\*Erkeklerde anlamlı değil. \*\*Yalnız erkekler

sigara içimi arasında ters ilişki elde edildi; sınırdan anlamlı olan alkol ilişkisi dışında hepsi  $p < 0.001$  bulundu. Bir standart sapmaya tekabül eden ve aşağıda anılan farklar, HDL-K'de şu etkilere eşlik etmekteydi. 80 mg/dl trigliserid için HDL-K'de 1.6 mg azalma, 12 cm bel için HDL-K'de 1.33 mg/dl azalma, sigara içimi HDL-K'de 3.16 mg/dl azalma, apo B'de 30 mg/dl için HDL-K'de 2.07 mg/dl azalma, 40 mg/dl total kolesterol için HDL-K'de 3.32 mg/dl artma. Haftada 1 ya da daha sık alkol içenlerin HDL-K değeri diğerlerine kıyasla 3.5 mg/dl yükselme ifade ediyordu.<sup>16</sup>

Bu bulgulara dayanarak şu sonuca varabiliriz: toplumumuzda sigara içimi, alkollü içki kullanılmama, trigliserid ve apo B yüksekliği, bel çevresinin ve insülin konsantrasyonlarının artması ve, kadınlarda bedeni hareketsizlik HDL-kolesterol düşüklüğünün başlıca bağımsız belirleyicileridir. HDL-kolesterol düşüklüğü ile birlikte inflamasyon markeri de bağımsız biçimde yükselmektedir.

HDL'yi gerek doğrudan, gerekse insülin direncini etkileyerek hiperinsülinizme, abdominal obezite ve hipertrigliseridemiye yol açan önemli genetik belirleyicilerin varlığı kabul edilmektedir. Hatta genetik öğelerin serumda HDL-K'deki değişkenliğin %40-80'ini açıkladığı tahmin edilmiştir.<sup>17-19</sup> Mahley ve grubu, Türklerde düşük HDL-kolesterol düzeylerine eşlik eden hepatik lipaz aktivitesinde %25-30 kadar artışın katkıda bulunabileceğini<sup>20</sup> ve ergenlik sırasında genç kız ile erkeklerimizde HDL-kolesterolde 10-20 mg/dl'ye varan önemli düşüş gözlemleyerek bunun bir hormonal düzensizlik olabileceğini<sup>21</sup> öne sürmüşlerdir.

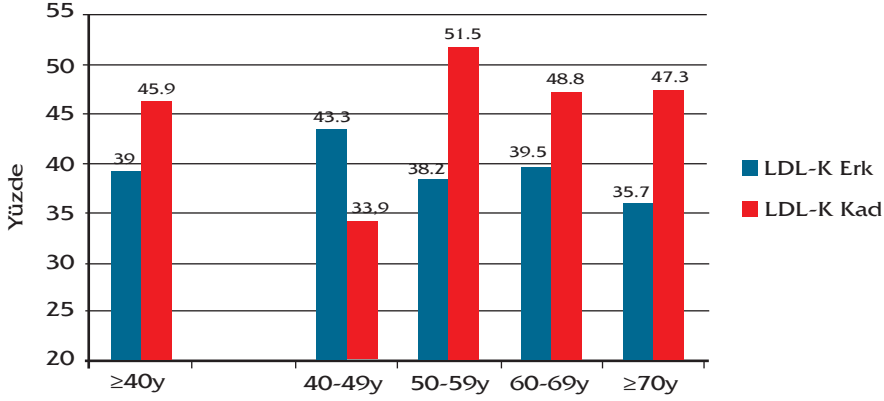
### LDL-kolesterol düzeyleri

Türk Kalp Çalışması'nda ortalama LDL-kolesterol konsantrasyonları 2119 erkekte 136 mg/dl, 527 kadında da 111 mg/dl olarak saptanmıştı.<sup>13</sup> Kırk yaşın üzerinde ortalamalar 148 ve 142 mg/dl'ye yükseliyordu. HDL-kolesterol değerinin bilinmesini gerektiren LDL-kolesterol düzeyleri TEKHARF çalışmasında 1997/98 taramasından itibaren hesaplanabildi; sonraki yıllarda anlamlı ölçüde değişmedi. 2001/02 taramasında ortalama değerler 842 erkekte 114.6±34.7 mg/dl, 999 kadında 122.4±38 mg/dl bulundu (yayınlanmamış gözlem). Dikkat edilirse, Türk Kalp Çalışması rastgele bir örneklem olmadığından, erkeklerde yüksek LDL-kolesterol seviyeleri bildirilmişti. Düzeyler çalışmamızda yaşla erkeklerde hafif ( $r=0.11$ ,  $p < 0.004$ ), kadınlarda daha güçlü bir şekilde yükseliyordu ( $r=0.27$ ,  $p < 0.001$ ).<sup>15</sup>

Yetişkinlerimizde rastlanan LDL-kolesterol düzeyleri, Amerikalı<sup>8</sup> veya Danimarkalılara<sup>22</sup> kıyasla, her iki cinsiyette 30 mg/dl daha düşüktür.

### Yüksek LDL-kolesterol prevalansı

Sınırdan yüksek ve yüksek LDL-kolesterol (>130 mg/dl) değerleri, Türk Kalp Çalışması-



**Şekil 19. Erişkinlerimizde LDL-kolesterol >130 mg/dl düzeyinin prevalansı (2011/14 yılı)**

daki erkeklerin %37'sinde, kadınların %28'inde rastlanmıştır.<sup>7</sup> Yaş gruplarındaki dağılımı Şekil 19'da açıklanan TEKHARF 2011/14 kohortunda da, erkekte buna yakın prevalans (%39) elde edildi, fakat menopozal kadınların hakim olduğu bir örnekleimde (%46) erkekte yüksek LDL-kolesterol düzeyleri kuraldır (yayınlanmamış gözlem). Öte yandan, Türk koroner hastalarının kadınlarda yarısının, erkeklerde %60'ının LDL-kolesterol açısından normal (<130 mg/dl) düzeyli bireyler olduğu tahmin edilmiştir. Bu bulgu, KKH'nın gelişmesinde bizde normal LDL düzeylerine çok sık rastlanabileceğinin ve hekimlerimizin bu durumda KKH olasılığını uzak görmemesi gerektiğinin altını çizmektedir.

LDL-kolesterolün korelatları: TEKHARF örnekleminde LDL-kolesterol anlamlı ve en güçlü bağıntıları doğal olarak total kolesterol ( $r=0.86$ ) ile apolipoprotein B ( $r=0.65$ ) arasında açıklamıştır. Ayrıca trigliserid (erkek ve kadında  $r=0.14$  ve  $0.28$ ), bel çevresi ( $r=0.15$ ) ve CRP ( $r=0.15$ ) konsantrasyonları ile LDL-kolesterol arasında da anlamlı ama ilimmi korelasyonlar mevcuttur.

#### *Yüksek LDL-kolesterolü bulunan göbekli Türk kadınlarında diyabet gelişmesi yatkinliği*

TEKHARF 1998 kohortuna ait diyabeti bulunmayan 3038 katılımcının ortalama 6 yıllık prospektif izlenmesinde LDL-kolesterol düzeyi 130 mg/dl sınırından, bel çevresi de erkekte 95 cm, kadında 91 cm'den olmak üzere, 4 gruba bölünerek gruplarda diyabetin yeni gelişmesi incelendi.<sup>23</sup> Yüzüç kadın ile 116 erkekte diyabet gelişti. Diyabet için lojistik regresyonda sigara içimi, statin kullanımı ve yaş için ayarlı nisbi risk, yalnız abdominal obezitesi bulunan grup referans alınmak suretiyle, LDL-kolesterol yüksekliği ile birlikte göbekliliği bulunan erkeklerde anlamlı çıkmadı; kadınlarda 1.85 (%95GA 1.12; 3.04) ile anlamlı öngörü mevcuttu. Tek başına LDL-kolesterol yüksekliği bulunan kadınlarda diyabet öngörülemeydi. Kombine hiperlipidemi fenotipini taşımak bu ilişkiyi açıklamaya yetmedi. Santral obeziteli Türk kadınlarında insülin direncinin etkinlik azlığı LDL-kolesterol yüksekliğine eğilim yaratırken, seks hormon-bağlayıcı globülin düşüklüğünün küçük yoğun LDL parçacıklarının artmasına yol açarak diyabete sürüklediği görüşü önerildi.<sup>23</sup> Bu ilişkinin abdominal obez kadınlarımızın insülinemiye ters seyreden Lp(a) düzeylerinden kaynaklanması muhtemeldir.

#### **Total kolesterol/HDL-kolesterol oranı (TK/HDL-K)**

LDL-kolesterolü normal sınırlarda bulunan bireylerde, koroner hastalık riski HDL-kolesterol konsantrasyonuna bağlı olarak yüksek veya düşük olabilir. Bu gibi kimselerde iki orandan

yararlanılmaktadır. Biri, iki lipoproteininin birbirine, LDL-K'ün HDL-K'e oranı (LDL-K/HDL-K), diğeri ise, TK/HDL-K'dür. VLDL'yi de içeren sonuncu oran daha fazla kullanılmakta, özellikle bizim gibi trigliserid düzeyleri yüksek, metabolik sendroma çok sık rastlanan toplumlarda koroner riski daha iyi öngördürmektedir. Oranların başka parametrelerle ilişkileri incelenirken, normal dağılım yerine log-normal dağılım sergilendiği için, ortalama değerden çok ortanca değere itibar edilir.

TK/HDL-K ortanca değeri 30-69 yaş kesiminde erkek ve kadınlar için sırasıyla Almanlarda 4.6 ve 3.5,<sup>24</sup> Amerikalılarda 4.5 ve 3.8 iken,<sup>8</sup> halkımızda yaklaşık 0.6 birim daha yüksekti, yani 5.18 ve 4.25'ti.<sup>17</sup> Koroner kalp hastalarımıza gelince, TK/HDL-K ortanca değeri erkeklerde 5.17, kadınlarda 5.05 bulunmaktaydı. TEKHARF 2001/02 kohortunda erkeklerin tam dörtte biri 6.0 birimin üstünde, %37'si genelde yüksek risk taşıdığı kabul edilen 5.5'in üzerinde bir orana sahipti. 2003/04 taramasında ortanca kolesterol oranı 4.4 bulunan kadınlarımızın %32'sinde oran, >5.0 idi. Türk Kalp Çalışması'ndaki TK/HDL-K ortalama değerleri erkeklerde 5.4, kadınlarda 3.9 bildirilmek<sup>13</sup> suretiyle, bizim verilere uymakta, yalnız kadınlarda biraz düşük görünmekteydi.

### **Plazmanın aterojen indeksi (log [trigliserid/HDL-kolesterol oranı])**

Tip 2 diyabet ve metabolik sendromda insülin direncine eşlik eden etkenler ve küçük, yoğun LDL parçacıklarında artma kalp-damar riskini yükseltmektedir. Bu durumla birlikte giden ve riski tek başına önemli ölçüde artıran aterojen lipoprotein fenotipini, sayısal olarak yansıtan bir gösterge olarak, plazmanın aterojen indeksi geliştirilmiştir.<sup>25</sup> Plazmada mmol/L olarak ifade edilen açlık trigliserid düzeyinin HDL-kolesterol düzeyine oranının logaritmasından ibaret olan bu indeks, lipoprotein parçacıklarının büyüklüğü ile yakından ilgilidir. Aterojen indeks, HDL içindeki serbest kolesterolün esterleşme hızına (FERHDL) ve HDL parçacıklarının küçülmesine paralel gider. Bu süreçle senkronize olan LDL parçacık büyüklüğü de, trigliserid ve HDL konsantrasyonlarıyla yakından ilişkilidir. Düşük HDL-K ile yüksek trigliserid düzeyleri, hem küçük HDL parçacık, hem de küçük, yoğun LDL parçacık sayısının yükselmesini indükler.

Aterojen risk arttıkça, aterojen indeksin yükseldiğinin gösterildiği çalışmada<sup>26</sup> indeks -0.24 ile +0.51 arasında değişmiştir. Koroner arteriyografiye tabi tutulan 1108 hasta arasında, koroner arter varlığını öngördüren çokdeğişkenli bir modelde yaş, sigara içimi, bel çevresi ve diyabetin yanısıra plazmanın aterojen indeksi<sup>28</sup> bulunmuştur.

TG/HDL-C oranını logaritmik olarak ifade eden aterojen indeksinin kardiyometabolik hastalıklarla ilişkisi, 2676 orta yaşlı kişide 7.8 yıllık izlemede öne dönük biçimde incelendi.<sup>27</sup> Aterojen indeks lineer regresyon analizlerinde yüksek apo B ve düşük LDL-kolesterol düzeyleriyle ilişkili olup küçük LDL parçacık boyutunu yansıtmaktaydı. Erkeklerde insülin seviyesi, obezite ve HDL dışı-kolesterol başlıca belirleyicilerken, kadınlarda beden kitle indeksinden bağımsız olan C-reaktif protein (CRP) en güçlü belirleyici idi.

Yaş-ayarlı aterojen indeks çeyrek dilimleri koroner kalp hastalığını her iki cinsiyette anlamlı biçimde öngördü; kadınlarda daha güçlü öngörü değerine sahip olan aterojen indeksin 3. dilimi de 2 katı aşan bir nisbi riskle öngörücü bulundu.<sup>27</sup> İlişkiler CRP ile geleneksel risk faktörleri için ayarlamadan sonra da anlamlı kaldı. Aterojen indeks, diyabet ve hipertansiyonu her iki cinsiyette, yaş ve cinsiyet ayarlamasından sonra anlamlı olarak öngördü; BKİ'nin modele katılması, kadınlarda hipertansiyonu öngörme dışında, nisbi riski hayli zayıflattı. MetS'u öngörmede, diğer iki komponenti, CRP ve aterojen indeks için ayarlanınca, sistolik kan basıncı ve CRP'nin kadınlarda ilişkiyi kaybetmesi veya ancak zayıf ilişki göstermesi, aterojen indeksinin proinflamatuar durumun bir parçası olduğunu düşündürdü.

Küçük LDL paçacak boyutunun bir göstergesi sayılan yüksek aterojen indeks, erkeklerde obezite ve hiperinsülinemiyi, kadınlarda proinflamatuvar durumu yansıtmaktadır. KKH'yı bağımsız biçimde, tip-2 diyabeti obezite aracılığıyla ve kadınlarda hipertansiyon, MetS ve KKH'yı proinflamatuvar durumla iç içe olmasıyla öngörmektedir.<sup>27</sup>

TEKHARF çalışması 2003/04 kohortunda indeks değerleri bir ölçüde daha yüksek bulunmuştur; şöyle ki, ortanca (ve dörttebirler arası) değerler erkeklerde 0.28 (-0.62 ila 1.33), kadınlarda 0.15 (-0.57 ila 1.02) idi. Dislipidemisinin Abdominal Obeziteyle İlişkisi konusu için s.148'e bakınız.

### Serum total ve HDL fosfolipidleri

Fosfolipidler ve okside formları aterogenez ve inflamatuvar süreçlerde biyolojik olarak aktif moleküllerdir. Serum lipoproteinlerin ve hücre membranlarının yapısal elemanları olduğu gibi, ligand, reseptör olarak ve ters kolesterol transportunda işlev görmektedirler. Total fosfolipidlerin (TPL) heterojen niteliklerinden ötürü, epidemiyolojik çalışmalarda daha çok spesifik PL altgrupları serumda ölçülegelmıştır. Serum total ve HDL fosfolipidlerinin (HDL-pl) koroner kalp hastalığı ile metabolik sendromdaki rolünü değerlendirmek amacıyla, TEK HARF çalışmasının 2003/04 takip taramasında, anılan iki değişken sırasıyla 1088 ve 642 katılımcıda ölçüldü. Ölçümler, kolin içeriğini ölçen ve total fosfatidilkolin, sfingomyelin ile lizo-fosfatidilkolin'in tümünü kapsayan bir enzimatik yöntemle yapıldı.<sup>28</sup>

Serum TPL ve HDL-pl düzeyleri kadınlarda (TPL 217±45, HDL-pl 94±27 mg/dl), erkeklere kıyasla (TPL 202±38, HDL-pl: 87±25.6 mg/dl), anlamlı biçimde daha yüksekti.<sup>28</sup> Serum TPL değerlerinin HDL-dışı kolesterol, apo B, trigliseridler, kompleman C3 ve GGT dahil, birçok parametreyle korelasyonları güçlüydü. HDL-pl ile korelasyon sergileyen yegane değişkenler, HDL-dışı kolesterol, HDL-trigliserid ve apo A-1 idi. TPL varyansının %57'sini açıklayan bir çoklu lineer regresyon modelinde HDL-K, apo B, trigliserid, total kolesterol, log GGT, diyabet ve kadın cinsiyet erişkinlerde TPL düzeylerinin anlamlı bağımsız belirleyicileri olarak ortaya çıktı (Tablo 23).

**Tablo 23. Serumda total ve HDL fosfolipidlerin anlamlı bağımsız belirleyicileri<sup>28</sup>**

| Erişkinler                 | Total fosfolipidler |        | HDL-fosfolipidler |       |
|----------------------------|---------------------|--------|-------------------|-------|
|                            | β                   | p      | β                 | p     |
|                            | n= 574              |        | n= 346            |       |
| Apo B (mg/dl)              | 0.004               | <0.001 | AD                |       |
| HDL-kolesterol (mmol/L)    | 0.517               | <0.001 | 0.20              | 0.004 |
| Trigliserid (mmol/L)       | 0.110               | <0.001 | AD                |       |
| Cinsiyet (K)               | 0.137               | 0.002  |                   |       |
| Diyabet/Bozuk aç. glukozu  | 0.158               | 0.007  | 0.13              | 0.026 |
| <b>Erkek</b>               | n= 224              |        | n= 139            |       |
| Apo B (mg/dl)              | 0.005               | <0.001 | AD                |       |
| HDL-K (mmol/L)             | 0.428               | <0.001 | AD                |       |
| Trigliserid (mmol/L)       | 0.101               | <0.001 | AD                |       |
| Diyabet/ Bozuk aç. glukozu | 0.115               | 0.096  | AD                |       |
| <b>Kadın</b>               | n= 339              | n= 207 |                   |       |
| Apo B (mg/dl)              | 0.003               | <0.001 | AD                |       |
| HDL-K (mmol/L)             | 0.592               | <0.001 | 0.29              | 0.001 |
| Trigliserid (mmol/L)       | 0.128               | 0.001  | AD                |       |
| Diyabet/Bozuk aç. glukozu  | 0.187               | 0.033  | 0.13              | 0.082 |

Modele ayrıca fizik aktivite, C3, SKB, bel çevresi ve yaş dahildi.

Model TPL varyansının %32'sini, HDL-fosfolipidlerin varyansının %6'sını açıklamaktaydı.



TPL'in metabolik sendrom için cinsiyet ve yaş-ayarlı odds oranı 1.73 (%95GA 1.35; 2.21) bulundu. Bu, TPL'de 1 standart sapma (40 mg/dl) artışın erişkinlerde MetS riskinin %33 yükselmesine eşlik ettiği anlamını taşıyordu. Buna karşılık HDLpl, metabolik sendromdan %18 korumaya eğilim gösteriyordu. Prevalan koroner kalp hastalığı için TPL anlamlı ilişki göstermezken, HDL-pl'in 1 standart sapma yükselmesi cinsiyet, yaş, LDL-K ve trigliserid için ayarlı olarak KKH olasılığının %32 oranında azaldığına işaret ediyordu ( $p=0.057$ ).<sup>28</sup>

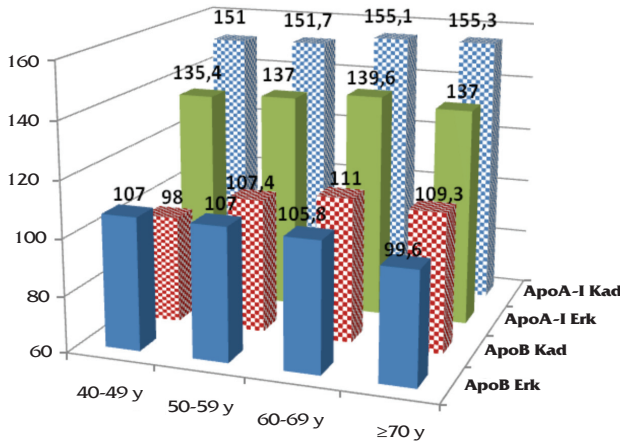
Yüksek TPL düzeylerinin MetS riskini yükselttiği, ama prevalan koroner kalp hastalığı ile ilişkili bulunmadığı söylenebilir. Buna karşılık HDL-fosfolipidlerin hem metabolik sendromdan, hem de KKH'dan korunma yönünde bir gösterge olduğu sonucuna varıldı.

### A-I, A-II ve B apolipoproteinleri

Lipoproteinlerin, kolesterol, trigliserid ve fosfolipid gibi, lipid içeriklerinin yanında, üstünü örten protein unsurları da vardır ve bunlara apolipoprotein (apo) denir. Apo A-I şilomikron ve HDL'de bulunurken, apo B VLDL, LDL ve Lp(a)'da içermektedir. Karaciğerde veya barsak mukozasında senteze uğrayan apolar, kanda kolesterol, kolesterol ester ve trigliserid gibi suda çözilemeyen yağların nakledilme biçimini sağlar. Lipoprotein parçacığının genelde protein unsuru tarafından oluşturulan yüzeyi, lipid metabolizması bakımından büyük önem taşır, çünkü bu, trigliseridi ayıran ya da kolesterolü esterleyen enzimler ve lipid transfer proteinleri ile hücre yüzeyinde yer alan reseptörler arasındaki ilişki yoluyla gerçekleşir. Apo A-I antiaterojen, apo B aterojen nitelik taşır.<sup>29</sup>

TEKHARF çalışmasında serumda apo A-I ile apo B ölçümleri sahada Behring kitleriyle immunotürbidimetrik usulle,<sup>15</sup> daha sonra nefelometriyle yapıldı. 2010/13 kohortunda tayini yapılmış 2160 kişide ortalama apo B değerleri erkekte  $105.1 \pm 29$  mg/dl, kadında  $106.7 \pm 29$  mg/dl idi. Yaş gruplarına göre, apoların dağılımı Şekil 20'de görülmektedir. Yaşlanma apo A-I değerlerini anlamlı etkilememektedir, buna karşılık apo B değerleri yaşla kadında yükselme, erkekte azalma eğilimindedir ( $p<0.01$ ). Bu gözlem otoimmün etkinleşmede apoB'nin Lp(a) ile erkekte konkordan, kadında diskordan davranmasıyla uyum içindedir.

Binikiyüz erkek ve kadında ölçülen apo B konsantrasyonlarının korelasyonu çerçevesinde, başta plazma trigliseridleri ve LDL-kolesterol ile güçlü ( $r=0.43$  ve  $0.36$ ) olmak üzere, açlık



Şekil 20. 2010-2013 yıllarında muayene olan 2160 katılımcıda ölçülen apoA-I ve apoB ortalama konsantrasyonlarının erkek ve kadında yaş gruplarına göre dağılımı görülmektedir. Apo B değerleri yaşla kadında %8 yükselme, erkekte %7 azalma eğilimindedir ( $p<0.01$ ).



**Tablo 24. Serum apo B düzeylerinin bağımsız kovaryatları için lineer regresyon analizi**

|   | Erkek n=96      |        | Kadın n=112     |        |
|---|-----------------|--------|-----------------|--------|
|   | $\beta$ katsayı | p      | $\beta$ katsayı | p      |
| Apo E polimorfizmi $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$                 | 16.0            | 0.001  | 16.7            | 0.0005 |
| Apo E konsantr.¶, ikiye katlanma                                      | 2.2-kat         | 0.0005 | 2.6-kat         | 0.0005 |
| Açlık trigliseridleri, mg/dl  | 0.075           | 0.0005 | 0.03            | 0.13   |
| C-reaktif protein¶ ikiye katlanma                                     | 1.55-kat        | 0.084  | 1.52-kat        | 0.025  |
| Alkol kullanımı   | -1.35           | 0.86   | -32.7           | 0.069  |
| Açıklanan apo B varyansı  | % 44            |        | % 54            |        |
| Modellerde p<0.001  |                 |        |                 |        |
| Analize giren yaş, bel çevresi ve sigara içme durumu anlamlı değildi. |                 |        |                 |        |
| ¶Log-transformasyonlu değerler  |                 |        |                 |        |

insülini, (abdominal) obezite göstergeleri, log CRP ve bedeni hareketsizlik ile ılımlı ölçüde ama çok anlamlı ilişkiler elde edilmiştir. Serum apo B düzeylerinin bağımsız belirteçleri arasına apo E polimorfizmi, apo E düzeyleri, erkekte trigliseridler, kadında C-reaktif protein anlamlı olarak girmektedir (Tablo 24).

Apo'lar esas itibariyle koroner riski değerlendirmek amacıyla belirlenir; ayrıca tedavi etkisinin denetlenmesinde (örneğin restenoz gelişme olasılığı bakımından) yararlanılır. Center for Disease Control standardizasyonuna göre, 1.2'den düşük bir apo A-I/apo B oranı, ateroskleroz riskinin net biçimde arttığını ifade eder. Normal sınır olarak apo A-I için 110-160 mg/dl, apo B için 70-130 mg/dl verilmiştir (CDC standardına göre 50-90 mg/dl).<sup>29</sup>

#### *Apo B koroner hastalığı halkımızda öngörme bakımından LDL-kolesterolden üstün*

TEKHARF çalışması 1997/98 ve 2002/03 taramalarına katılıp 2004/05 taramasına kadar izlenen ve serumda apo B belirlenmiş olan 28-74 yaşlarındaki 1138 erkek ve 1210 kadın 7 yıl süresince prospektif biçimde incelendi. LDLkolesterol dilimleri 130 ve 100 mg/dl, apo B dilimleri 120 ve 95 mg/dl sınırlarıyla üçe bölündü.<sup>30</sup>

Yaş-ayarlı lojistik regresyon analizinde, yeni gelişen (insidan) KKH'yı LDL-kolesterol öngörmediği halde, apo B konsantrasyonları, hem yaş için ayarlanınca her iki cinsiyette, hem de ilaveten CRP için ayarlanınca, erkekte 1.005 nisbi riski ile anlamlı biçimde öngördü. Apo B dilimi <95'e göre >120 mg/dl, bel çevresi ve log CRP ayarlamasından sonra da, tüm grupta öngörü anlamlılığını korudu (Tablo 25). Apo B/apo A-I oranı üst üçtebir dilimi yeni gelişen KKH için kadında anlamlı düzeye erişmediyse de, erkekte >1.02'lik dilim alt dilime kıyasla 1.89'lük nisbi riskle anlamlı öngöründe bulundu.<sup>30</sup>

Yeni gelişen KKH için - küçük, yoğun LDL parçacıklarının sayısını yansıtan - apo B düzeylerinin, halkımızda da LDL-kolesterol'den her iki cinsiyette de daha iyi öngörücü olduğu sonucuna varıldı. Öngöründe kadında apo B düzeyi tercih edilmeliyken, erkekte >1.02'lik apo B/apo A-I oranı salt apo B düzeyine göre avantajlıdır. Açlık durumu gerektirmeyen apo B ölçümlerinin, kanımızca şehirlerdeki teçhizatlı laboratuvarlarda LDL-kolesterol hesaplamasına izin veren tayinlere tercih edilmesi için ortam yaratılması gerekir.

#### **Apo A-II düzeyleri**

Apo A-II'nin, apo A-I gibi antiaterojen özelliklere sahip olmadığı görüşü yaygındır. Ancak

**Tablo 25. Apo B ve LDL-kolesterolün sürekli değişken ya da üçtebir dilimlerde insidan KKH'yi öngördürme durumu<sup>30</sup>**

|   | Erkek |              |                   |            | Kadın |              |       |            |
|---|-------|--------------|-------------------|------------|-------|--------------|-------|------------|
|   | Apo B |              | LDL-K             |            | Apo B |              | LDL-K |            |
|   | RR    | %95GA        | RR                | %95GA      | RR    | %95GA        | RR    | %95GA      |
| Yaş-ayarı<br>Yaş, bel, log CRP ayarlı<br>Yaş ve CRP-ayarı                         | 1.005 | 1.000; 1.010 | 1.0050,998; 1.012 |            | 1.005 | 1.001; 1.009 | 1.003 | AD         |
|   | 1.005 | 1.000; 1.010 |                   |            | 1.004 | 0.999; 1.009 |       |            |
|   | 1.005 | 1.000; 1.010 |                   |            | 1.004 | 0.999; 1.009 |       |            |
| Tertil I <95/100 mg/dl<br>Tertil II 95-120/130 mg/dl<br>Tertil III >120/130 mg/dl | 1     |              | 1                 |            | 1     |              | 1     |            |
|   | 1.18  | AD           | 0.60              | 0.33; 1.07 | 1.54  | AD           | 1.11  | AD         |
|   | 1.12  | AD           | 0.82              | AD         | 1.86  | 1.04; 3.36   | 1.71  | 0.90; 3.24 |
| Tertil III yaş, bel, CRP ayarlı<br>Tertil III yaş ve bel-ayarı                    | 1.43  | 0.80; 2.56   |                   |            | 1.49  | 0.85; 2.59   |       |            |
|   | 1.41  | 0.84; 2.37   |                   |            | 1.85  | 1.09; 3.16   |       |            |

KKH'da apo A-II içeren HDL fraksiyonunun da azalmış olduğu saptanmıştır. Apo A-II'nin lipid metabolizmasındaki rolü tartışılmazdır. Yangı belirteçleri ve pıhtılaşma sistemi ile ilişkileri apo A-II'nin aterogeneze rol alabileceğine işaret etmekteyse de, fikir birliği bulunmamaktadır. Apo A-II'nin insülin direnci ve diyabet ile ilişkisi de araştırılmaktadır.

HDL'nin içerdiği ikinci önemli apo olan apo A-II konsantrasyonları TEKHARF çalışmasında 2003 kohortunun 194 erişkininde incelendi.<sup>31</sup> Apo A-II düzeyi ile şu değişkenler arasında ileri derece anlamlı korelasyonlar saptandı: fosfolipidler, apo A-I, HDL-K, total kolesterol ( $r=0.66$  ila  $0.30$ ), trigliseridler, kompleman C3, LDL-K, beden kitle indeksi, (ters olarak) sigara içme ve yaş ( $r=0.26$  ila  $0.15$ ). Metabolik sendrom ile apo A-II arasında sınırdan bir ters ilişki gözlemlendi. Oniki-değişkenli bir lineer regresyon analizinde, kompleman C3 ile HDL-K apo A-II'nin yegane bağımsız belirleyicileri olarak ortaya çıktı. Öne dönük incelemede apo A-II'nin MetS ve diyabete sürüklediği sayfa 65'te açıklanmaktadır.

Yüksek koroner risk sayılan apo B >120 mg/dl sınırını aşanların tüm kohorttaki oranı erkeklerimizde %34 (=201/593), kadınlarımızda %33 (=203/614) idi.

Düşük apo A-I (<110 mg/dl) seviyelerine erkek katılımcılarımızda %30 (=134/444), kadınlarda %18 (=80/455) oranında rastlandı.

Klinik değerlendirmede konvansiyonel kolesterol modelinin esaslı sınırlamaları olduğu, bu bağlamda üç ölçüm ile bir hesaplamanın (LDL-K için), ölçümlerin üstelik açlık kanında yapılması gerektiği öne sürülmüştür.<sup>32</sup> Vasküler riskin marker'i olarak, kolesterol göstergelerinden herhangi birine kıyasla, apo B'nin daha yüksek değer taşıdığı birden fazla çalışmadan anlaşılmıştır. Aporların tayini açlık gerektirmez. Kolesterol taşıyan her HDL dışı lipoprotein parçacığının bir apo B molekülünü içerdiği bilinir. Bu nedenle, plazma apo B düzeyi aterojen parçacıkların toplam sayısını gösterir. Tip 2 diyabetlilerde LDL-kolesterolü hesaplama formülünün yeterince sağlıklı olmadığı vurgulanmıştır.<sup>33</sup> Toplumumuz gibi, normal ya da düşük LDL-kolesterol konsantrasyonları barındırmakla birlikte, dislipidemisi sık olan erkek ve kadınların tanı ve tedavisinde, kolesterol modelinden çok, apo B ve apo A-I'in yüksek değer taşıdığı yargısına varılmıştır.<sup>32</sup>

Apolipoprotein C-III'ün kusurlu sağlığımızdaki rolü s. 70'te, düzeyleri "insülin direncinin yansıtıcıları" ile ilgili bölümde s. 163'de açıklanmaktadır.

### **ApoB/LDL-kolesterol oranı**

LDL parçacık boyutunun kalp-damar olaylarını ve KKH ilerlemesini öngördüğü bilinmektedir. Ültrasontrifüj veya jel elektroforezi gibi ileri teknikler kullanılmadan bunu yansıtabilecek bir klinik gösterge olarak apoB/LDL-K oranını örneklemimizde inceledik. ApoB LDL ve VLDL parçacıkları bileşiminin bir ölçüsünü temsil eder ve MetS ya da insülin direnci bulunan kişilerde artmış LDL parçacık sayısının bir ölçüsüdür. Küçük LDL parçacık boyutu, MetS'u tanımlayan ateroskleroz dislipidemi ve yüksek apoB düzeyi ile sıklıkla ilişkilidir. Herne kadar MetS'lu kişilerde küçük LDL parçacık sayısı kalp-damar olaylarıyla bağlantılı bulunmamışsa da, farklı etnisitelerde ilişkinin nasıl çıkabileceği belirsizdir.

Diyabet, MetS ve KKH risklerini bağımsız biçimde öngörmeye apoB/LDL-K oranının değerini 2466 yetişkinin ortalama 6.2 yıllık izlemesinde değerlendirdik. Anılan oran popülasyonumuzda çok yüksekti; ortanca değer 0.92, çeyrek dilimler arası (0.79; 1.11) bulundu.<sup>34</sup> Oran bel çevresiyle log-lineer biçimde ve yalnızca erkeklerde çok-değişkenli bir modelde HDL-kolesterol ile bağımsız ilişki sergiledi. Ayrıca, açlık insülini, fibrinojen, apoA-I, (ters olarak) SHBG ile ve yalnızca kadınlarda CRP düzeyi ile pozitif parsiyel korelasyon gösterdi.

Cox regresyon analizi, apoB/LDL-K iki üst çeyrek diliminin insidan diyabeti, bel çevresi, açlık glukozu, lipid düşürücü ilaç kullanımı ve bazı diğer değişkenlerden bağımsız olarak, 2-katlık nisbi risk ile belirlediğini gösterdi (nisbi risk üçüncü çeyrek dilimde bile 1.74 [1.11; 2.72] idi). KKH ise apoB/LDL-K çeyrek dilimleriyle her iki cinsiyette de bağımsız ilişki içinde değildi. MetS'un yeni gelişmesine gelince, apoB/LDL-K üst çeyrek dilimince 1.46'lık bir nisbi riskle (1.00; 2.15) öngörüldü.<sup>34</sup>

Bu sonuçlara göre, insülin direncinin ve kadınlarda pro-inflamatuvar durumun belirlediği apoB/LDL-K oranı, yeni gelişen diyabet için ve zayıf olarak MetS için bağımsız bir öngörü değerine sahiptir, ama koroner hastalık için bağımsız değer ifade etmez.

### **Apolipoprotein B ile LDL-kolesterol arasındaki diskordansın potansiyel mekanizması ve klinik anlamı**

ApoB ile LDL-K arasındaki tutarlılık ve tutarsızlığın niceliği 2800 genç (25 yaşlarındaki) katılımcının daha sonra 50 yaşlarında koroner arter kalsifikasyon bulguları ile değerlendirilmeğe çalışıldı.<sup>35</sup> Yüksek apoB/düşük LDL-K -düşük apoB/yüksek LDL-K'e malik gençlere göre- ayarlı koroner arter kalsifikasyon gelişmesini daha iyi öngörüyordu. Yazarlar apoB düzeylerinin orta ve ileri yaşta kalp-damar hastalığı riski açısından LDL-K'e kıyasla genç yetişkinlerde daha fazla önem taşıdığını işaret ettiler. Bu değerlendirmeyi nehyetmeden, ek bir yangısal-ateroskleroz mekanizmaya genişletmeye yönelik olarak şu argümanı kullandık.<sup>36</sup> Yüksek konkordans gösteren grupta dahi, otoimmün sürece apoB katılmaksızın hasar görmüş Lp(a) sonucu, görece düşük LDL-K de güçlü koroner arter kalsifikasyon gelişmesini öngörebilir. Bu olasılık, Women's Health çalışmasında atriyal fibrilasyonun LDL-K tarafından ters yönde öngörülmesi ile ve TEKHARF çalışması'nda apoB/LDL-K oranında artışın insülin direnci ile ve, kadınlarda ayrıca pro-inflamatuvar durum ile belirlenmesi suretiyle desteklenmektedir.<sup>37</sup>

### **Apo B yüksekliği ile birlikte hipertrigliseridemi**

Bazı kesitsel ve iki prospektif çalışmada<sup>38,39</sup> küçük, yoğun LDL parçacıkları varlığının kural olduğu hipertrigliseridemili kişilerde, LDL parçacık sayısının önemini vurgular biçimde, eşlik eden apo B düzeyi normal olanlara kıyasla, yüksek olan kişilerde riskin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu hipotezi biz de TEKHARF çalışması çerçevesinde 5 yıl önce üç postmenopozal

obez kadın grubunda denetlemeye çalıştık: lipid ve apo B düzeyleri normal; hipertrigliseridemili ve apo B düzeyi normal; hipertrigliseridemi ve hiperapo B düzeyli gruplar.<sup>40</sup> İlk gruba kıyasla, üçüncü grup kadında kompleman C3, açlık insülini ve glukoz anlamlı derecede yüksek, HDL-K ile seks-hormon bağlayıcı globülin anlamlı biçimde düşüktü. Aynı grupta ortalama risk puanı yüksek olduğu gibi, lojistik regresyonla KKH odds oranı diğer iki gruba kıyasla yüksekti: 2.56 (GA 1.12; 5.85,  $p<0.03$ ). Ayrıca, tüm çalışma grubu içinde, apo B düzeyleri -LDL-K'e göre- daha kapsamlı aterosjen risk faktörleri demetiyle, özellikle C3, glukoz ve risk puanı ile, korelasyon içerisindeydi.

Apo B yüksekliği ile birlikte hipertrigliseridemi kritik bir özelliği kanda apoE konsantrasyonunun çoğunlukla yüksek ( $>4.5$  mg/dl) olmasıdır<sup>41</sup> (bkz. aşağıya).

### **ApoA-I, apoB ve apoE genotipi**

Halkımızda apo A-I düzeylerinin diyabet gelişmesini kolaylaştırdığını saptadıktan sonra, anılan protein, apoB ve apoE genotipinin diyabet ve metabolik sendrom (MetS) olasılıklarıyla ilişkilerini 1673 katılımcıda kesitsel biçimde araştırdık.

Apo E2 grubunda –diğer genotip gruplarına göre - LDL-kolesterol ve apoB düzeyleri düşük apoE düzeyleri yüksekti. Kadınlarda apoA-I seviyeleri E4 grubundakine kıyasla diğer gruplarda yüksekti. ApoB'nin, çok-değişkenli lineer analizde başlıca bağımsız belirleyicileri olarak, apoE genotipi, serum apoE, C-reaktif protein, apoA-I ve trigliserid düzeyleri saptandı. Diyabet olasılığı için lojistik regresyon analizinde, apoE genotipleri, apoB ve lipid düşürücü tedaviden bağımsız olarak, sadece trigliserid düzeyleri ve kadınlarda, apoA-I ile (1SD artış karşılığında OR 1.43 [%95GA 1.10; 1.86]) ilişkili bulundu.<sup>42</sup>

Türk kadınlarında doğrulanmış olan serum apoA-I'in diyabetle pozitif ilişkisinin, apoE genotipi ve apoB düzeylerinden bağımsız olduğu sonucuna varıldı.

### **Apolipoprotein E genotipi, apo E ve apo B düzeyleri**

*ApoE genotipinin dağılımı:* ApoE genotipi belirlenmiş olan 1583 kişide dağılım şu şekilde idi: homozigot E3 1173 (%74.1), E3/E2 178 (%11.2), E4/E3 193 (%12.2), E4/E2 19 (%1.2), E4 ve E2 homozigotlar 10'ar kişide (%0.6). Serum apo B değerleri bilinen 1360 kişideki dağılım ileri derecede benzerdi: E3 alelinin frekansı 0.857, E2 ve E4 alellerinin frekansları sırasıyla 0.068 ve 0.075 bulundu.<sup>43</sup>

*ApoE genotipine göre apo B konsantrasyonları:* Ortalama serum apo B seviyeleri E2 taşıyıcılarından (95 mg/dl), E3 homozigot (108.4 mg/dl) ve E4 grubunda 113 mg/dl'ye doğru giderek yükselmekteydi ( $p<0.001$ , ANOVA).

Apo E4/E3 genotipinin E3 homozigota kıyasla cinsiyete özgü farkları Apo E4/E3 genotipli kişilerde, E3 homozigotlara kıyasla, yaş-ayarlı olarak CRP düşük, kadınlarda HDL- kolesterol ile apo A-I daha düşük, erkeklerde trigliserid yüksekti. Çokdeğişkenli analiz apo B düzeyinin belirleyicileri olarak apo E genotipi, apo E, CRP, trigliserid ve apo A-I seviyelerini gösterdi. Yaş ve sigara içimine ayarlı MetS için her iki cinsiyette, ilgi çekici biçimde, apo E genotipi değil, apo B üçtebir dilimleri bağımsız olarak belirleyiciydi.<sup>43</sup>

### *Apolipoprotein E düzeyleri*

Toplum genelinde apoE düzeylerinin aterosjen dislipidemi ve metabolik sendromu (MetS) ne ölçüde etkilediği ve bunun apoE genotipinden ne derece bağımsız olduğu iyi bilinmemektedir. Bu konuyu halkımızda kanda apoE ölçümü belirlenmiş olan 456 kişide kesitsel biçimde araştırdık.

Ortalama yaşı 54 olan toplam 222 erkek ile 234 kadında apoE ortanca (çeyrek dilimler aralığı) değerler 3.93 (1.75-5.82) mg/dl bulundu.<sup>43</sup> Homozigot E3 alel sahiplerine kıyasla, E4 alel taşıyıcıları, ortalama 1.0 mg/dl boyutunda olmak üzere, anlamlı olarak daha yüksekti. ApoE genotipi üç gruba ayrıldı: a) E2/E2, E3/E2, b) homozigot E3, c) E4/E3, E4/E4. Yüzde 1'den seyrek rastlanan E4/E2 genotipi, karışıklığa sebep olmaması amacıyla dışlandı. Çokdeğişkenli analizde apoE serum düzeyleri için apoE genotipi başlıca belirleyici olarak ortaya çıktı; serum apo B düzeyleri de başlıca bir kovaryattı.

Lojistik regresyon analizi apoE seviyesinin ikiye katlanmasının total kolesterol ile, yüksek apo B (>120 mg/dl) olasılığı (OR 4.54 [%95GA 2.83; 12.3]) ve trigliserid/HDL-kolesterol dislipidemisi olasılığıyla (OR 2.82 [%95GA 1.67; 5.18]) anlamlı biçimde ilişkiliydi ve bu ilişki, apoE polimorfizminden bağımsızdı. ApoE düzeyinin ikiye katlanması her iki cinsiyette MetS ile de (OR 1.72 [%95GA 1.24; 2.38]), gerekli ayarlamalardan sonra anlamlı olarak ilişkiliydi.<sup>43</sup>

*ApoE konsantrasyonlarının hipertrigliseridemili dislipidemileri, apoA-I fonksiyon bozukluğunu ve koroner hastalığı belirlemesi*

Apolipoprotein E (apoE) çok düşük-yoğunluklu lipoprotein (VLDL) artıkları ve şilomikron artıklarının LDL reseptör ve LDL reseptör-ilişkili protein yoluyla kandan klerensi için temel liganddır. Bu suretle lipoprotein ve lipid konsantrasyonlarını etkilemektedir.<sup>44</sup> Serum apoE konsantrasyonlarının, apoE geni izoformlarının kan yağları üzerine etkilerinden bağımsız olarak, bu yağ düzeylerini etkilediği bizim ve başkaları tarafından ortaya konmuştur. ApoE düzeyleri ateroskleroza karşı gelen bir protein sayılmıştır.<sup>45</sup> Bu, ateroskleroz lezyonlarında makrofajlarda apoE ekspresyonunu ve makrofajlardan kolesterolün taşınmasını artırması gözlemlerine dayandırılmıştır.<sup>46</sup> Oysa, dolaşan apoE'nin etkileri iyi bilinmemektedir. Bu nedenle toplumumuzda hipertrigliseridemili dislipidemiler ve disfonksiyonlu apoA-I üzerine etkilerini belirlemek amacıyla 1127 yetişkin (55±11 yaş) incelendi. Nefelometri ile tayin edilen apoE konsantrasyonları ortanca olarak (çeyrek dilimler arası) 3.89 (3.16-4.85) mg/dl bulundu.<sup>41</sup>

Çok-değişkenli regresyon analizinde apoE düzeyleri apoB ve apoA-I seviyeleri, bel çevresi ile log-lineer ilişki gösterirken bu, C-reactive protein (CRP), homeostaz model değerlendirme (HOMA) indeksi ve diğer bazı parametrelerden bağımsızdı.

Lojistik regresyonda gerek aterojen dislipidemi, gerekse artmış apoB eşliğindeki hipertrigliseridemi (HtgB) olasılıkları apoE'de 1-SD artış karşılığında kabaca iki kat yüksekti ve bunun, HOMA, apoA-I, CRP düzeyleri ile bel çevresine ek olduğu saptandı. Ancak bu arada, aterojen dislipidemiden koruyucu olan apoA-I, HtgB'yi kolaylaştırıyor görünümündeydi. Anılan bulgu bu çerçevede apoA-I fonksiyon bozukluğu ile bağdaşmaktaydı. Üstelik apoE düzeyinde 1-SD'lık artış her iki cinsiyette, cinsiyet, yaş, apoB, apoA-I ve CRP ayarlamasından sonra, MetS olasılığıyla (OR 1.52 [%95 GA 1.31; 1.76]) ilişkiliydi. Dolaşan apoE, yaş-ayarlı prevalan ve insidan koroner kalp hastalığını, apoE genotipi ile CRP'den bağımsız olarak, her iki cinsiyette de (OR 1.32 [%95 GA 1.11; 1.58]) öngördü.

Sonuç olarak, HtgB ile aterojen dislipidemiye, MetS'a ve KKH'a bağıntı sergileyen apoE konsantrasyonları, apoE genotipine bağlı kalmaksızın pro-inflamatuvar özelliklere sahiptir. Kanda apoE artışı muhtemelen apoA-I parçacıklarının disfonksiyonuna da yol açmaktadır. Diğer bir deyişle kanda apoE yüksekliği (>4.7 mg/dl), genelde otoimmün aktivasyon eşliğindeki bir artmış yangı durumunu temsil etmektedir.<sup>41</sup>

Batılılardan farklı olarak, E4 alel taşıyıcılarımız E3 homozigot kişilerden daha yüksek apoE

konsantrasyonlarına sahiptir. Ancak, yetişkinlerimizde apoE konsantrasyonları, apoE polimorfizminden bağımsız bir şekilde, serum total kolesterol, hiperapoB durumu ve ateroskleroz displipidemi ile anlamlı olarak bağlantılıdır. Bu düzeyler MetS'den de bağımsız şekilde ilişkilidir. Yetişkinlerimizde kardiyometabolik olayların öngörüsünde değer taşıyan yüksek apo B düzeyinin, çoğu kez muhtemelen apoE ile agregasyona girmesi, artmış yangı durumunu körüklemektedir. Bu konuda ayrıca S.85'e de bakınız.

### Lipoprotein(a) [Lp(a)]

Lp(a) konsantrasyonları TEKHARF çalışmasında 2003 taramasından itibaren Behring nefelometresiyle ölçüldü; normal dağılım sergilemediğinden, analizler logtransformasyonla yapıldı. Ortalama yaşı  $55.5 \pm 12$  olan 608 erkek ve 701 kadında, ortanca (çeyrek dilimler aralığı) değer sırasıyla  $9.23 (3.85; 19.75)$  mg/dl ve  $11.4 (4.8; 24.4)$  mg/dl bulundu.<sup>47</sup>

Türklerde Lp(a) düzeyleri konusunda daha önce yapılan 4 çalışmada ELISA yöntemi uygulanmıştı. Türk Kalp Çalışması'nda 800 erkek ve kadında, sayısal ortalama değerler biraz daha düşük, 11.2 ile 14.7 mg/dl olarak bildirilmişti.<sup>7</sup>

Bölgesel çalışmalarda<sup>48-50</sup> bir miktar daha yüksek düzeyler kaydedilmişti. Popülasyonları incelenen çalışmalarda yüksek değişkenlik bulunan ve dünya geneli için alt, orta ve üst üçtebir dilimlerinde Lp(a) konsantrasyonları 5, 20 ve 100 mg/dl<sup>51</sup> bildirilmişken, çalışmamızda dilimleri ayıran sınırlar 5 ve 17 mg/dl olarak saptandı. Başka bir deyişle, Lp(a) genel düzeylerimiz diğer çalışmaların genelinden belki üçtebir oranında düşüktü.

TEKHARF kohortunda Lp(a) ile, başta apo A-I, apo B ve LDL-K ( $r=0.15$ ) olmak üzere, total kolesterol, HDL-K, sistolik kan basıncı ve log CRP ile anlamlı doğrusal, erkeklerde TSH ( $r=-0.25$ ), kadınlarda log GGT ile anlamlı ters korelasyonlar kaydedildi. Log insülin dahil olmak üzere, Lp(a)'nın 10 parametre ile iki cinsiyette de anlamlı ilişkisi görülmedi.<sup>47,51</sup>

Bağımsız belirleyicileri için lineer regresyon analizinde serum total kolesterol ile Lp(a) arasında pozitif, bel çevresi ile yalnız erkeklerde, gama GT ile Lp(a) arasında kadınlarda ters anlamlı ilişki kaydedildi.<sup>52</sup> KKH olasılığı için lojistik regresyon analizlerinde yaş cinsiyet ve sigara içim durumu için ayarlanınca 588 erkekte Lp(a)'nın 5 kat artması karşılığında 1.20'lik bir OR anlamlılığa yetmedi.

Buna karşılık 676 kadında Lp(a) düzeyi KKH olasılığıyla anlamlı ilişki içindeydi: Lp(a)'nın 5 kat artması karşılığında olasılık 1.26 kat yüksekti (%95GA 1.00; 1.61). Her iki cinsiyet birlikte ele alınınca, yine anlamlı ilişki görüldü (OR 1.24 [%95GA 1.01; 1.48]). KKH riskiyle Lp(a) her iki cinsiyette MetS'dan bağımsız olarak ilişkiliydi (Tablo 26). Kadınlarda bu risk ilişkisi HOMA ile belirlenen insülin direncinden de bağımsızken, erkeklerde riske insülin direncinin aracılık ettiği anlaşılıyordu.

**Tablo 26. Lipoprotein(a) ile yaş, sigara içimi ve MetS için ayarlı KKH olasılığı<sup>47</sup>**

|                   | Erkek | n= 583     | Kadın | n= 679      |
|-------------------|-------|------------|-------|-------------|
|                   | OR    | %95GA      | OR    | %95GA       |
| Yaş (yıl)         | 1.07  | 1.04; 1.09 | 1.052 | 1.03; 1.075 |
| Metabolik sendrom | 2.20  | 1.32; 3.66 | 1.99  | 1.24; 3.21  |
| Lp(a)¶, mg/dl     | 1.44  | 0.84; 2.47 | 1.67  | 1.014; 2.75 |

¶Log transformasyonlu

*Lp(a) düzeyinin insülin direnci ile korelasyonu*

Lp(a)'nın yüksek düzeyleri ile MetS arasında anlamlı olmayan ters bir ilişki eğilimi kaydedilmekle birlikte, asıl 5-17 mg/dl gibi orta düzeyleri anlamlı ilişki gösterdi: Lp(a)'nın (4 ile 20 mg/dl arasında) 5 kat artması karşılığında MetS olasılığı iki cinsiyette 0.79 (%95GA 0.69; 0.90) odds oranıyla düşüktü. Bu ilişki erkekte göbeklilik aracılığıyla iken, kadında göbeklilik-

ten geniş ölçüde bağımsızdı: yine Lp(a)'nın 5 kat artması karşılığında MetS olasılığı 0.82 (%95GA 0.71; 0.96) bulundu.

Anılan bağıntı cinsiyet ve glisemiye bağlı olarak değişmektedir. Kanda glukozu normal olan bireylerde iki değişken arasında korelasyon ters yönde seyretmektedir (Tablo 27). Prediyabetli kişilerde ters ilişki kadında sınırlı anlamlıdır. Bu gözlem, Lp(a) düzeyleri düşünce, insülin direncinin yükseldiğine işaret etmektedir.<sup>53</sup>

**Tablo 27. Diyabeti bulunmayan kişilerde serum Lp(a) ile HOMA indeksinin glukoz kategorileri ve cinsiyet katmanlı korelasyonu<sup>53</sup>**

| Toplam (n=1685)       |          | Erkek (n=779) |          | Kadın (n=906) |          |
|-----------------------|----------|---------------|----------|---------------|----------|
| r                     | p-değeri | r             | p-değeri | r             | p-değeri |
| <b>-0.082</b>         | 0.001    | <b>-0.095</b> | 0.008    | <b>-0.078</b> | 0.018    |
| Normoglisemi (n=1315) |          |               |          |               |          |
| 0.046                 | 0.092    | -0.083        | 0.041    | -0.023        | 0.54     |
| Prediyabet (n=280)    |          |               |          |               |          |
| -0.114                | 0.055    | -0.072        | 0.42     | -0.143        | 0.076    |

*Lp(a) "oranı" düşüklüğü kardiyometabolik risk açısından çok önemli*

KKH (ve diyabet) insidansı serum Lp(a)'sı yüksek olan bireylerde artmıştır. Ama bu düzeyleri düşük olan fertlerde de yüksek olabileceğine dair yeterince önemsenmeyen bilgiler de literatürde mevcuttur. Bu nedenle, Lp(a) ile kardiyometabolik risk arasında U-biçimli bir ilişkinin mümkün varlığı araştırıldı. Diyabet varlığı 241 kişide saptanan toplam 1669 katılımcıda LPA rs10455872 A>G polimorfizmi elimizde mevcuttu. Bu bireylerde genotipin ve diğer kovaryatların Lp(a) konsantrasyonu üzerine etkisini ayarladık.<sup>53</sup> Cinsiyete özgü denklemler aracılığıyla, her katılımcıdaki beklenen Lp(a) konsantrasyonunu ve de gözlemlenen ile beklenen Lp(a) değer oranlarını tahmin ettik. Anılan değerlerde üçtebir dilimler kullanarak incelediğimiz sonuçlarımızla ilişkilerin lineer olup olmadığını araştırdık.

5.1 yıllık takipte 81 diyabet 128 KKH olgusu gelişti. Lp(a) konsantrasyonu LPA genotipi, cinsiyet, total kolesterol (ters), açlık insülininden türetilen denklem ile lineer ilişki gösterdi. Lojistik regresyonda diyabet gelişmesi için hem Lp(a) oranının (RR 1.95 [%95 GA 1.10; 3.47]), hem de Lp(a) değerinin alt dilimleri bağımsız olarak öngörücü bulundu. Cox regresyon modellerinde insidan KKH'yı cinsiyet, yaş, LPA genotipi, sigara içme durumu, sistolik KB ve HDL-kolesterol ayarlamasında sonra, orta tertile kıyasla, gerek alt (HR 1.77), gerekse üst tertil özellikle kadınlarda öngördü (Tablo 28). Böylece dolaşımdaki düşük Lp(a) ölçümlerince de kardiyometabolik risk bindirildiği ve düşük serum Lp(a)'nın kardiyometabolik riskin başlıca bir belirleyicisi olan otoimmün etkinleşmeye aracılık ettiği yolundaki kavramının desteklendiği sonucuna varıldı.<sup>53</sup>

*Lp(a) düzeyinin glukoz kategorilerine göre farklılaşması*

Tablo 29'da görüldüğü gibi, diyabeti bulunmayan bireylerde erkeklerin serum Lp(a) düzeyleri kadınlardakinden yaklaşık %20 düşüktür. Düzeyler prediyabetli erkeklerde %5, kadında

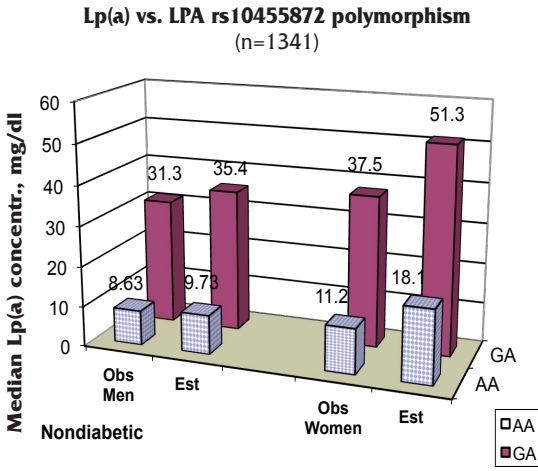


**Tablo 28. İnsidan tip-2 diyabet ile koroner KH öngörüsünde Lp(a) "oranı" ile ölçülmüş Lp(a) tertillerinin mültipl regresyon analizi**

|                         | Diyabet 81/1342†<br>Lojistik regresyon                            |            | Koroner KH 124/1121†<br>Cox regresyonu                                |            |
|-------------------------|---|------------|---|------------|
|                         | Cinsiyet, yaş, bel ve bozuk açlık<br>glukozu için de ayarlanmıştı |            | Cinsiyet, yaş, sigara içiciliği,<br>HDL-K ve SKB için de ayarlanmıştı |            |
|                         | RR  | %95 GA     | RR  | %95 GA     |
| Lp(a) oranı alt tertil* | <b>1.95</b>   | 1.10; 3.47 | <b>1.77</b>   | 1.10; 2.84 |
| Lp(a) oranı üst tertil* | 1.17  | 0.62; 2.18 | <b>1.84</b>   | 1.15; 2.94 |
| LPA genotipi GA vs AA   | 1.66  | 0.37; 7.43 | 1.07  | 0.34; 3.39 |
| Lp(a) alt tertil        | <b>1.98</b>   | 1.13; 3.49 | <b>1.71</b>   | 1.07; 2.74 |
| Lp(a) üst tertil        | 1.06  | 0.55; 2.04 | <b>1.92</b>   | 1.20; 3.08 |

† Olgu sayısı /risk altındaki sayı.

\*Referent orta üçtebir dilimde oran 0.74-1.26 idi (n=381).

**Şekil 21. Diyabeti bulunmayan 1341 erkek (sol panoda) ve kadında LPA SNP rs10455872'nin AA ve GA genotiplerinde çalışma başlangıcında gözlemlenen (obs) ve tahmin edilen (est) ortanca Lp(a) konsantrasyonlarına ilişkin grafik.<sup>53</sup>**

dinlarda ılımlı ölçüde, erkekte zayıf bir KKH riski yaratabileceğine dair kanıt elde etmiş olduk. Kadınlarda bu risk ilişkisi MetS'dan ve insülin direncinden bağımsızdı. Lp(a)'nın özellikle orta düzeylerinin, toplumumuz fertlerini MetS'ten %20-25 oranında koruduğu da anlaşılmaktadır. Bu koruma erkeklerde abdominal obezite ölçütüyle ilişkili, kadınlarda bağımsız olarak cereyan etmektedir.

### Lipoprotein-ilişkili fosfolipaz A<sub>2</sub>

Serum lipoprotein-ilişkili fosfolipaz A<sub>2</sub> (Lp-PLA<sub>2</sub>)'nin kardiyometabolik riske yatkınlığı olan popülasyonlardaki klinik anlamı iyi bilinmediğinden, Lp-PLA<sub>2</sub> kitlesinin başlıca belirteçlerini ve

%15 oranında düşerken açlık insülini anlamlı ölçüde yükselmektedir. Yeni diyabet gelişecek bireylerde Lp(a) konsantrasyonları erkekte (anlamlılığa ulaşmayan) %24, kadında anlamlı biçimde %36 oranında düşüktür.<sup>53</sup> Bu da Lp(a) kitlesinin otoimmün etkilendirme sürecine katıldığını desteklemektedir (bkz. bir sonraki bölüme). Tablodaki verilerden -diyabet gelişecek katılımcılarda- açlık insülin düzeyinin prediyabetli kişilerdeki kadar yükselmediği anlaşılmaktadır.

Değişkenliğinin ezici bir oranda apo(a) genine bağlı olduğu düşünülen Lp(a) konsantrasyonlarının, Türk yetişkinlerinde "düşmesi"nin kardiyometabolik risk açısından olumsuz olduğu tespitini şimdiden belirtiriz. MetS'dan bağımsız biçimde ve ka-



**Tablo 29. Diyabeti olmayan bireylerde cinsiyet ve açlık glukoz kategorisine göre yaş, lipoprotein(a), açlık insülin değerleri (n=1685)<sup>53</sup>**

|                         | Normoglisemi |      | Prediyabet   |      | Yeni diyabet gelişecek |      | Anova p-değeri |
|-------------------------|--------------|------|--------------|------|------------------------|------|----------------|
|                         | Ort.         | SD   | Ort.         | SD   | Ort.                   | SD   |                |
| <b>Erkek (n=779) n=</b> | 610          |      | 125          |      | 44                     |      |                |
| Yaş, yıl                | 54           | 11.2 | <b>56.7</b>  | 11.2 | <b>56.1</b>            | 9.5  | .023           |
| Açlık insülini, ¶ mIU/L | 7.27         | 1.94 | <b>12.3</b>  | 1.94 | 11.2                   | 2.1  | <.001          |
| Lipoprot.(a), ¶ mg/dl   | 9.29         | 2.87 | 8.83         | 2.87 | 7.06                   | 2.64 | .22            |
| <b>Kadın (n=906) n=</b> | 705          |      | 155          |      | 46§                    |      | Anova          |
| Yaş, yıl                | 54           | 11.6 | 58           | 11.6 | 57.3                   | 10.6 | <.001          |
| Açlık insülini, ¶ mIU/L | 7.74         | 1.85 | <b>12.75</b> | 1.85 | 10.9                   | 1.8  | <.001          |
| Lipoprot.(a), ¶ mg/dl   | 11.93        | 2.79 | 10.11        | 2.79 | <b>7.61</b>            | 3.09 | .006           |

Koyu rakamlar normoglisemili kişilerden anlamlı farklı değerleri belirlemektedir.  
 § Diyabeti olmayıp daha sonra yeni diyabet gelişen katılımcıların başlangıçtaki değerleri.

kardiyometabolik hastalıklarla ilişkisini 736 Türk yetişkininde araştırdık. Total Lp-PLA<sub>2</sub> kitlesi immunoassay aracılığıyla belirlendi. Kardiyometabolik risk ile ilişkisi 3 kategoride incelendi. İkinci bir örnekte (n=98 kişi) de, çöktürmeden sonra HDL içindeki enzim proteini ilaveten ölçüldü.<sup>55</sup>

Aterojen dislipidemi, bel çevresi, apolipoprotein C-III, HOMA ile anlamlı ters korelasyonlar, kadınlarda lipoprotein(a) ve fibrinojen ile lineer ters ilişkiler, Lp-PLA<sub>2</sub> kitlesinin insülin duyarlılığını yansıttığını ve bu ilişkilere HDL-bağımlı enzim kitlesinin egemen olduğunu düşündürdü.<sup>55</sup> Erkeklerde, total kolesterol ile doğrusal lineer ilişki ek olarak LDL-bağımlı enzim varlığına işaret etti. Dolaşan kanda düşük (<210 ng/ml) Lp-PLA<sub>2</sub> kitlesine karşı yüksek (>450 ng/ml) değerler, erkeklerde prevalan ve insidan KKH ile ilişkiliydi. Lp-PLA<sub>2</sub>'da 1 SD artış, potansiyel kovaryatlar için ayarlandıktan sonra. 1.64 kat (%95 GA 1.00; 2.70) KKH olasılığıyla ilişkili bulundu. Üstelik, Lp-PLA<sub>2</sub> kategorileri erkekte diyabetle ters ve bağımsız biçimde anlamlı ilişki (OR 0.61) sergiledi ve yalnız kadında metabolik sendromla ilişkiliydi (1-SD artış karşılığında OR 0.68).<sup>55</sup>

Serum total Lp-PLA<sub>2</sub> kitlesinin, lipoprotein gruplarındaki dağılımına bağlı olarak, cinsiyete özgü biçimde ya artmış ya da azalmış kardiyometabolik risk taşıdığı sonucuna varıldı.

### **Türk toplumunda lipid profilinin KKH üzerine etkisi**

Halkımızda en iyi bağımsız lipid öngördürücüsünün yukarıda açıklandığı üzere- TK/HDL-K oranı olduğu<sup>10,16</sup> hususunda kanıtlar güçlü sayılabilir. Nitekim Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığından Korunma ve Tedavi Kılavuzu<sup>56</sup> da risk değerlendirmesinde anılan oranı güçlü bir değişkeni olarak dikkate almış, ayrıca Mahley grubu<sup>13</sup> halkımızda lipid düşürücü önlemlerle tedavinin TK/HDL-K oranı esasına dayandırılmasını önermiştir. Bu durumda, lipid profilimizin koroner hastalığa etkisini tahmin etmeğe çalışırken, TK/HDL-K oranı yüksek riskli sayılabilecek erkekte 5.5, kadında 5 sınırını gözönünde tutmakta isabet vardır. Yetişkinlerimizin üçte birinden biraz fazlası, yani yaklaşık 12 milyon erişkinimiz bu sınırın üzerinde olduğuna ve Framingham çalışmasına<sup>57</sup> dayanarak 5 ila 5.5'lik bir TK/HDL-K oranının, müteakip 10 yılda %10'luk bir KKH riskine karşılık geldiğine göre, yılda 120 bin yurttaşımızın bu nedenle KKH'ya yakalanması beklenebilir. Bu kişilerde anılan oranın 1 birim geriletilmesi suretiyle, yılda 35 bin

kişinin KKH'ya tutulmaktan önlenebileceği düşünülür.

TK/HDL-K oranı, bilindiği gibi, plazmada hem A patterni LDL parçacıklarının, hem de B patterni LDL parçacıklarının varlığını yansıtmaktadır. B patterni, yani küçük, yoğun LDL parçacıklarının popülasyon genelinde ölçülmesi pratik değildir. Bu parçacıkların, trigliseridi >130 mg/dl olan bireylerde plazmada belirlediği, apo B düzeyleri 120 mg/dl'yi aşınca fazla sayıda bulunduğu yargısına varılabileceği kabul görmektedir.<sup>58</sup> Küçük, yoğun LDL parçacıkları kolesterolde değil, trigliseriddin zengin olduğundan total kolesterol değerine yeterince katkı yapmamaktadır, ancak ileri derecede aterojendirler.

Sonuç olarak, Türk yetişkinleri gerek genetik nedenler sonucu, gerekse visceral adipozitenin alta yattığı HDL-kolesterol düşüklüğü ve küçük yoğun LDL parçacıklarının dengesiz biçimde fazla olmasından kaynaklanan bir lipid risk profili oluşturmaktadır. Bununla ilişkili olarak metabolik sendroma eğilim güçlüdür ve KKH'na yatkınlık, diğer birçok popülasyona göre maa-lesef artmıştır. Son birkaç onyılıda güçlenen bu gelişme geniş ölçüde önlenabilir, yeter ki, ilgili hekimlerimiz ve yetkililer, bu vahim durumun önemine inanıp koruyucu hekimlik tedbirlerine başvursunlar.

#### KAYNAKLAR

1. Onat A, Şurdum-Avcı G, Şenocak M, Örnek E, İşler M, Özışık U, Karaaslan Y, Gözükara Y, Taşkın V, Tabak F, Öz Ö, Özcan R. Türkiye'de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 4. Kanda kolesterol ve trigliserid düzeyleri. Türk Kardiyol Dern Arş 1991; 19:88-96.
2. Onat A, Şurdum-Avcı G, Şenocak M, Örnek E, Gözükara Y. Serum lipids and their interrelation in Turkish adults. J Epidemiol Commun Hlth 1992; 46:470-6.
3. Onat A, Şurdum-Avcı G, Şenocak M, Örnek E, Özcan R. Türkiye'de Erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 1. Yöntemin tarifi. Türk Kardiyol Dern Arş. 1991; 19:9-15.
4. Onat A, Şurdum-Avcı G, Şenocak M, Örnek E, Gözükara Y, Karaaslan Y, Özışık U, İşler M, Tabak F, Özcan R. Türkiye'de Erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 3. Kalp hastalıkları prevalansı. Türk Kardiyol Dern Arş 1991; 19:26-33.
5. Rose GA, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ, Cardiovascular Survey Methods, 2nd edn. Geneva, WHO, 1982: p.124-27.
6. Thompson GR: A Handbook of Hyperlipidaemia. London, Current Science Ltd, 1990: 211.
7. Mahley RW, Palaoğlu KE, Atak Z ve ark. Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. J Lipid Res 1995; 36:839-59.
8. Johnson CL, Rifkind BM, Sempos CT, Carroll MD, Bachorik PS, Briefel RR, Gordon DJ, Burt VL, Brown CD, Lippel K, Cleeman JI. Declining serum total cholesterol levels among US adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys. JAMA 1993; 269:3002.
9. Onat A, Uzunlar B, Hergenç G ve ark. Coğrafi bölgelerimizde risk değişkenlerinin ve global koroner riskin dağılımı. Türk Kardiyol Dern Arş 2003; 31:323-30.
10. Onat A, Yıldırım B, Erer B, ve ark. Total kolesterol/HDL-kolesterol oranı koroner hastalığın en iyi lipid öngördürücüsü: Trigliserid ortalama düzeyimiz yılda 1 mg yükselme gösteriyor. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29:334-43.
11. Hergenç G, Onat A, Albayrak S, Karabulut A, Türkmen S, Sarı İ, Can G. TSH levels in Turkish adults: Prevalences and associations with serum lipids, coronary heart disease and metabolic syndrome. Turk J Med Sci 2005; 35:297-304.
12. Onat A, Hergenç G, Can G, Yüksel H, Uğur M, Kaya H. Türkiye'de kandaki trigliserid düzeylerinde halk sağlığı açısından alarm verici yükselme, koruyucu protein kusurunu yansıtıyor. Türk Klin J Med Sci 2010; 30:1647-54.

13. Mahley RW, Mahley LL, Bersot TP, Pépin GM, Palaoglu KE. The Turkish lipid problem: low levels of high density lipoproteins. *Turk J Endocr Metab* 2002; 1:1-12.
14. Onat A, Sarı İ, Yazıcı M, Can G, Hergenç G, Avcı GŞ. Plasma triglycerides, an independent predictor of cardiovascular disease: a prospective study based on a population with prevalent metabolic syndrome. *Int J Cardiol* 2006; 108:89-95.
15. Onat A, Yıldırım B, Uslu N, Gürbüz N, Keleş İ, Çetinkaya A, Aksu H, Uysal Ö, Sansoy V. Türk erişkinlerinde plazma lipoprotein ve apolipoproteinleri: Genel düzeyler, risk faktörleriyle ilişkileri ve kadınlarda HDL'nin koroner riski belirleyiciliği. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1999; 27:72-9.
16. Onat A, Hergenç G, Uzunlar B, Ceyhan K, Uyarel H, Yazıcı M, Doğan Y, Özmay M, Toprak S, Sansoy V. Türk toplumunda koroner risk faktörü olarak HDL-kolesterol: öngördürücülüğü, belirleyicileri ve ilişkileri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2003; 31:9-16.
17. Onat A. Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis* 2001; 156:1-10.
18. Steinmetz J, Boerwinkle E, Gueguen R, Visvikis S, Henny J, Siest G. Multivariate genetic analysis of high density lipoprotein particles. *Atherosclerosis* 1992; 92:219-27.
19. Perusse L, Rice T, Despres J, et al. Familial resemblance of plasma lipids, lipoproteins and postheparin lipoprotein and hepatic lipases in the HERITAGE family study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:3263-9.
20. Bersot TP, Vega GL, Grundy SM, Palaoglu EK, Atagündüz P, et al. Elevated hepatic lipase activity and low levels of high density lipoprotein in a normotriglyceridemic, nonobese Turkish population. *J Lipid Res* 2000; 41:432-8.
21. Mahley RW, Arslan P, Pekcan G, et al. Plasma lipids in Turkish children: impact of puberty, socioeconomic status, and nutrition on plasma cholesterol and HDL. *J Lipid Res* 2001; 42:1996-2006.
22. Schnohr P, Jensen G, Lange P, Scharling H, Appleyard M. The Copenhagen City Heart Study. Tables with data from the third examination 1991-1994. *Eur Heart J* 2001; 22(Suppl)3H:H1-H83.
23. Onat A, Hergenç G, Sarı İ, Karabulut A, Can G. Elevated LDL-cholesterol level predicts diabetes in centrally obese women but not men: Relative roles of insulin resistance and central obesity. *Circ J* 2007; 71:1463-7.
24. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Münster Heart Study (PROCAM): Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998; 19(suppl A):A2-A11.
25. Dobiasova M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FERHDL). *Clin Biochem* 2001; 34:583-8.
26. Frohlich J, Dobiasova M. Fractional esterification rate of cholesterol and ratio of triglycerides to HDLcholesterol are powerful predictors of positive findings on coronary angiography. *Clin Chem* 2003; 49:1873-80.
27. Onat A, Can G, Kaya H, Hergenç G. "Atherogenic index of plasma" (log<sub>10</sub> triglyceride/ high-density lipoprotein-cholesterol) predicts high blood pressure, diabetes and vascular events. *J Clin Lipidol* 2010; 4:89-98.
28. Hergenç G, Onat A, Sarı İ, Yazıcı M, Eryonucu B, Can G. Serum total and HDL-phospholipid levels in a populationbased study and relation to risk of metabolic syndrome and coronary disease. *Angiology* 2008; 59:26-35.
29. Fruchart J-C. Separation of lipoproteins as a function of their apolipoprotein composition: clinical applications [in French]. *Ann Biol Clin* 1986; 44:116-21.
30. Onat A, Özhan H, Can G, Hergenç G, Karabulut A, Albayrak S. Türk halkında yeni gelişen koroner hastalık öngördürücüsü olarak apolipoprotein B düzeyi LDL-kolesterolden üstün. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007; 7:128-33.
31. Hergenç G, Onat A, Sansoy ve ark. Bir grup Türk erkek ve kadınında apolipoprotein A-II pilot çalışması: düzeyleri ve koroner kalp hastalığı, metabolik sendrom ve diyabet riski ilişkileri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2004; 32:215-22.

32. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001; 358:2026-33.
33. Wagner AM, Pérez A, Blanco-Vaca F, et al. Inaccuracy of calculated LDL cholesterol in type 2 diabetes: consequences for patient risk classification and therapeutic decision. *Clin Chem* 2000; 46:1830-2.
34. Onat A, Can G, Çiçek G, Ayhan E, Doğan Y. Predictive value of serum apolipoprotein B/LDL-cholesterol ratio in cardiometabolic risk: population-based cohort study. *Clin Biochem* 2010; 43:1381-6.
35. Wilkins JT, Li JC, Sniderman A, Chan C, Lloyd-Jones DM et al. Discordance between apolipoprotein B and LDL-cholesterol in young adults predicts coronary artery calcification. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67:193-201
36. Onat A, Altay S, Karadeniz Y. Clinical significance and potential mechanism of discordance between apolipoprotein B and LDL-cholesterol. *Letter J Am Coll Cardiol* 2016; 67:3024
37. Mora S, Akinkuolie AO, Sandhu RK, Conen D, Albert CM. Paradoxical association of lipoprotein measures with incident atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7:612-9
38. Lamarche B, Despres JP, Moorjani S, et al. Prevalence of dyslipidemic phenotypes in ischemic heart disease (prospective results from the Quebec Cardiovascular Study). *Am J Cardiol* 1995; 75:1189-95.
39. Talmud PJ, Hawe E, Miller GJ, Humphries SE. Non-fasting apolipoprotein B and triglyceride levels as a useful predictor of coronary heart disease risk in middle-aged UK men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:1918-23.
40. Onat A, Yazıcı M, Can G, Sniderman A. Evidence for a complex risk profile in obese postmenopausal Turkish women with hypertriglyceridemia and elevated apolipoprotein B. *Clin Sci (Lond)* 2004; 107:97-104.
41. Onat A, Can G, Örnek E, Ayhan E, Erginel-Ünaltuna N, Murat SN. High serum apolipoprotein E determines hypertriglyceridemic dyslipidemias, coronary disease and apo A-I dysfunctionality. *Lipids* 2013; 48:51-60.
42. Onat A, Kömürçü-Bayrak E, Can G, Küçükdurmaz Z, Hergenç G, Erginel-Ünaltuna N. Apolipoprotein A-I positively associated with diabetes in women independently of apo E genotype and apolipoprotein B levels. *Nutrition* 2010; 26:975-80.
43. Onat A, Hergenç G, Ayhan E, Kaya Z, Küçükdurmaz Z, Bulur S, Can G, Ünaltuna NE. Serum apolipoprotein E concentrations among Turks: Additive information to genotype relative to dyslipidemia and metabolic syndrome. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2007; 35:449-57.
44. Mahley RW, Ji ZS. Remnant lipoprotein metabolism: key pathways involving cell-surface heparan sulfate proteoglycans and apolipoprotein E. *J Lipid Res* 1999; 10:1-16.
45. Larkin L, Khachigian LM, Jessup W. Regulation of apolipoprotein E production in macrophages. *Int J Mol Med* 2000; 6:253-8.
46. Zhang WY, Gaynor PM, Kruth HS. Apolipoprotein E produced by human monocyte-derived macrophages mediates cholesterol efflux that occurs in the absence of added cholesterol receptors. *J Biol Chem* 1996; 271:28641-6.
47. Onat A, Hergenç G, Özhan H, Kaya Z, Bulut S, Ayhan E, Can G. Lipoprotein(a) is associated with coronary heart disease in women independent of metabolic syndrome. *Coron Art Dis* 2008; 19:125-31.
48. Örem A, Değer O, Kulan K, Önder E, Kıran E, Uzunosmanoğlu D. Evaluation of lipoprotein(a) [Lp(a)] as a risk factor for coronary artery disease in the Turkish population. *Clin Biochem* 1995; 28:171-3.
49. Hergenç G, Özşüllü T, Çetinalp P, Beşoluk Ş, Sönmez B. Lp(a) levels in men with coronary artery occlusion and healthy male controls. *Biochem Soc Trans* 1999; 27:A1222.
50. Adam B, Talu C, Bedir A, Alvrur M, Sağkan O. The levels of lipids, lipoproteins and apolipoproteins in healthy people in the central region of the Black Sea. *Jpn Heart J* 1999; 40:427-34.
51. Onat A, Hergenç G, Yazıcı M, Türkmen S, Sarı İ, Can G, Sansoy V. Yüksek riskli bir örneklemimizde

lipoprotein(a): Dağılımı ve bağıntıları zemininde Türk erkeklerinde insülinemi ile ters ilişkisi gözlemi. Anadolu Kardiyol Dern 2005; 5:271-7.

52. Onat A, Yüksel H, Can G, Yüksel M, Kaya Ayşe, Ademoğlu E. Lipoprotein(a)-activated autoimmunity, insulin resistance and new-onset type-2 diabetes in nondiabetic people. (henüz yayınlanmadı).
53. Onat A, Çoban N, Can G, Yüksel M, Karagöz A, Ademoğlu E, Yüksel H, Erginel-Ünaltuna N. Low “quotient” Lp(a) concentration mediating autoimmune activation predicts cardiometabolic risk. Exp Clin Endocr Diabetes 2015; 123:11-18
54. The Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou S, Danesh J. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke and nonvascular mortality. JAMA 2009; 302:412-23.
55. Onat A, Hergenç G, Can G, Uğur M, Nartop F. Dual activity of serum lipoprotein-associated phospholipase A2 yielding positive and inverse associations with cardiometabolic risk. Clin Chem Lab Med 2011; 49:1349-57.
56. TKD Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu. Türk Kardiyol Dern Arş 2002; 30:568-94.
57. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. J Am Med Assoc 1986; 256:2835-8.
58. Sniderman AD, Castro Cabezas M, Ribalta J, et al. Familial Combined Hyperlipidemia in the 21st Century: the Barcelona Convention. Report of the 3. Workshop on FCHL. Barcelona, 3-5 May 2001.

**Kronik Hastalıklar için Kilit Mekanizma:  
Artmış Yangı,  
Serum Protein Koruyuculuk Eksikliği  
ve Otoimmün Etkinleşme**

**Prof. Dr. Altan Onat**

## **Kronik Hastalıklar için Kilit Mekanizma: Artmış Yangı, Serum Protein Koruyuculuk Eksikliği ve Otoimmün Etkinleşme**

**Prof. Dr. Altan Onat**

TEKHARF Çalışmasının 3. aşamasında edinilen bilgilerden biri, 10 yıl önce üst düzey bir dergide yayınlanan ve sigara içiciliğinin Türk kadınlarını metabolik sendrom ve şeker hastalığından koruduğuna ilişkin -mevcut bilgilere ters düşen- ama doğruluğundan kuşku duymadığımız saptamayıdır.<sup>1</sup> Halkımızda kronik düşük düzeyli yangının Batılı toplumlardan farklı nitelik taşıdığına ve bu konuda erkekle kadın arasında da önemli farkların bulunduğu dair ilk tespitti. Son 10 yıl içerisinde birbiri üzerine binen ve birbirini destekleyen, vücudumuzda kronik hastalıklardan koruyucu olduğu tıpta bilinen başlıca proteinlerin şu veya bu işlevlerinde önemli kusurların varlığını saptamış durumdayız. Milyonlarca yetişkinlerimizi ilgilendiren bu kusurların benzeri başka toplumlarda henüz tanımlanmadığı, bir kısmı ancak test tüpünde veya sıçanlarda gözlemlendiği için daha da önem kazanmaktadır. Son iki yılda, belirli proteinlerin agregasyona maruz kalması kavramını destekler biçimde bağışıklık sisteminde bir etkinleşme ifade eden bulgular ortaya çıktı. Sistemik yangı, otoimmünite ve protein disfonksiyonu konusunda, TEKHFARF'in başlıca buluşlarının tarihçesi Tablo 30'da açıklanmaktadır. Kritik olan, yalnızca açıklanan bu süreç bütünlüğü nedeniyle, 10 ila 20 milyon yetişkin yurttaşımızdan, yılda tahminen 180 binden fazlasının koroner kalp hastalığına, daha büyük sayıdaki yurttaşımızın da diyabete veya böbrek fonksiyon bozukluğuna yakalandığı kanısındayız. Bu demektir ki, konvansiyonel bilgilerle yapılan tedaviler azami etkinliğe sahip olsa dahi, yetişkinlerimizdeki kardiyometabolik riski kontrol altına almada hüsrana uğramaya mahkumdur.

**Tablo 30. TEKHFARF'in başlıca buluşlarının tarihçesi: Yangı-otoimmünite-disfonksiyon**

| Buluş   | Yayına sunu  | Yayınlandı       |
|---|--------------|------------------|
| Sigara içiciliğinin kadında farklılaşan etkisi  | Aralık 2005  | Mayıs 2007       |
| Adiponektin'in koruyuculuk eksikliği  | Haziran 2007 | Temm. 2008       |
| Apo A-I'in koruyuculuk eksikliği  | Mayıs 2008   | Haz. 2009 [Epub] |
| HDL-kolesterolün koruyuculuk eksikliği  | Temm. 2008   | Ekim 2009        |
| ApoA-I'in Lp(a) ile agregasyonu emaresi   | Ocak 2011    | Ekim 2013        |
| Kreatinin'in U-biçimli koroner risk eğrisi  | Kasım 2011   | Kas 2012 [Epub]  |
| Çok sayıda proteinin (ASP, TSH, ADMA vs.) hasara uğraması ve multipl koruyucu proteinin (apoA-I, apoE, adiponektin, SHBG, vs) agregasyon sürecine katılması | 2012         | kısmen 2012 sonu |

Artmış yangı alanında (viseral yağ, apoB, CRP, GGT, aterojen indeks, prehipertansiyon) 2004 ila 2011'de çok sayıda yayın

HDL'nin koruyucu işlevleri bozuldukça, stresin kolaylaştırdığı  $\beta$ -hücre apoptozu ve adacık inflamasyonu egemen olabiliyor diyabetin patogenezinde katkıda bulunabilir.<sup>2</sup> Aterogeneizde okside fosfolipidlerin ve HDL'nin rolüne ilişkin hipotez öne sürülmüştür.<sup>3</sup> HDL içindeki fosfolipidlerden, insülin direncinin patogenezinde rol oynadığı ileri sürülmüş olan ceramid'in birçok pro-inflamatuvar özelliği bulunmuştur.<sup>4</sup> Kalp-damar hastalığı patogenezinde disfonksiyonel HDL'nin dahil olabileceği konusunda malondialdehid'in, apo A-I'in kolesterolü nakledici ABCA1 aktivitesini bozması gösterilmiştir.<sup>5</sup>

### **Apolipoprotein A-I: Diyabet ile koroner hastalıktan koruyucu değil, risk faktörü**

HDL parçacığının yüzeyindeki başlıca apoprotein (apo) A-I dokulardan karaciğere 'ters kolesterol nakli'ni kolaylaştıran etkisiyle kalp-damar hastalıklarında önemli koruyucu etkiye sahiptir. Üstelik yangıya karşı koruyucu işlev gördüğünden, örneğin diyabet gelişmesinden korur. Çeşitli ileriye dönük çalışmalar ve yeni bir meta-analize göre, başlangıçta apo A-I değerleri üst üçtebir dilimine göre alt üçtebir diliminde bulunan bireylerin, ileride koroner kalp hastalığı gelişme riski 1.62 oranında artmıştı.<sup>6</sup> Apo A-I'i taşıyan HDL parçacıklarından belirli niteliktekileri fazla olan kişilerdeki yüksek apo A-I düzeylerinin çevre dokulardan kolesterolü taşıyıcılıkta iyi olmadığı ise, birkaç çalışmada<sup>7</sup> bildirilmiştir.

TEKHARF Çalışması'nda 1998 yılındaki ortalama yaşı 49 olan 1044 erkek ile 1067 kadının kanda apo A-I ölçümleri elimizdedi. Bu katılımcıların ortalama 7.4 yıl süresince izlemesinde apo A-I değerlerinin daha sonra yeni gelişen hipertansiyon, metabolik sendrom, diyabet ve koroner kalp hastalığından ne ölçüde koruduğunu inceledik. Kanda yüksek apo A-I değerlerinin bağımsız belirteçlerinin lineer regresyon modelinde araştırılmasında, kadın cinsiyet, yaşlanma, alkol alımı ve (ters yönde) sigara içiciliği her iki cinsiyette, ayrıca kadınlarda sistolik kan basıncı, anlamlı belirteçlerdi.<sup>8</sup>

Oluşturulan cinsiyete özgü apo A-I üçtebir dilimlerinin lojistik regresyonda kardiyometabolik akıbetlerle ilişkisi araştırıldı. Modele cinsiyet, yaş, beden kitle indeksi, C-reaktif protein, HDL-kolesterol ve lipid düşürücü ilaç kullanımı alındı. Sonuç çarpıcıydı: apo A-I üst üçtebir dilimindeki bireyler alt üçtebir dilimdekilere göre diyabete daha az yakalanacağına, iki cinsiyet birlikteliğinde nisbi risk 1.98 ( $p=0.001$ ) bulundu (Tablo 31). Başka bir ifadeyle, yaş, beden kitle indeksi, C-reaktif protein, HDL-kolesterol'den bağımsız olarak ve bunların yarattığı risklere ilaveten, yüksek apo A-I değerlerine sahip kişiler düşük değerleri bulunanlardan diyabete iki kat yatkınlık gösteriyordu. Diğer bir deyişle, apo A-I'de 1 standart sapma (=32 mg/dl)'lik artış, diyabet riskini %40 oranında yükseltiyordu. Bu modele seks hormon-bağlayıcı globülin eklenince, erkekte değilse de, kadında bu globülinin apo A-I'in diyabete sürükleyici ilişkisini anlamlı biçimde etkilediği görüldü.

**Tablo 31. Yeni gelişen tip-2 diyabeti başlangıçtaki apoA-I üçtebir dilimlerinin çokdeğişkenli öngörmesi**

|  | Toplam, n=1679 |            | Erkek n=828 |            | Kadın n=851 |            |
|--|----------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|
|  | RR             | 95% CI     | RR          | 95% CI     | RR          | 95% CI     |
| ApoA-I orta üçtebir                    | 1.40           | 0.92; 2.14 | 1.33        | 0.72; 2.44 | 1.50        | 0.82; 2.73 |
| ApoA-I üst üçtebir                     | <b>1.98</b>    | 1.31; 3.00 | <b>1.90</b> | 1.06; 3.42 | <b>2.02</b> | 1.12; 3.65 |
| Beden kitle indeksi, kg/m <sup>2</sup> | <b>1.10</b>    | 1.06; 1.14 | <b>1.13</b> | 1.07; 1.20 | <b>1.08</b> | 1.04; 1.13 |
| C-reaktif protein¶ 2-kat               | 1.06           | 0.99; 1.14 | 1.04        | 0.95; 1.14 | 1.09        | 0.99; 1.21 |
| HDL-kolesterol, mg/dl                  | 1.00           | 0.99; 1.02 | 1.01        | 0.99; 1.04 | 0.99        | 0.97; 1.01 |



Diyabeti apo A-I'in öngörmesi, herhangi bir eşik değere bağlı değildi. Apo A-I orta üçtebir dilimindeki bireyler de alt apo A-I üçtebir dilimline göre, anlamlılığa kavuşmasa da, 1.4 kat yüksek nisbi risk sergiliyordu. Yani, anılan sakıncalı ilişki, süreklilik gösteren dereceli nitelikteydi.

Yüksek apo A-I değerlerinin koroner kalp hastalığını benzer bir modelde öngörme yeteneği anlamlılığa ulaşmayınca, kronik yangıyı da ilgilendiren başka bir model kurduk. Bu modele 1196 erkekle kadın giriyordu ve cinsiyet, yaş, prehipertansiyon, yüksek trigliserid ile düşük HDL-kolesterolden oluşan displidemi, C-reaktif protein ve sürekli değişken olarak apo A-I alındı. Erkeklerde apo A-I değerleri ile koroner kalp hastalığı arasındaki ilişki doğrusal olmakla birlikte anlamlılığa ulaşmadı. Kadında 1.01 [%95GA 1.001; 1.019] ve iki cinsiyet birlikteliğinde nisbi risk anlamlı biçimde yüksek bulundu. Buna göre, apo A-I'de 1 SD artış, koroner kalp hastalığı riskini %38 oranında yükseltiyordu. Bu çarpıcı saptama, LDL-kolesterol'ün toplumumuzda bindirdiği koroner risk yükünden farklı değildir ve yangının önemli göstergesi C-reaktif protein'in bindirdiği yükün tam 2 katı olup bundan bağımsızdır.

Apo A-I yüksekliği aynı zamanda, cinsiyet, yaş, trigliserid, diyabet ve statin kullanımı için ayarlandıktan sonra, prehipertansiyon için anlamlı öngörücü idi (hazard oranı 1.32 [1.04; 1.74]).<sup>9</sup>

#### *Yorum*

Toplumumuzda giderek artan şişmanlık, göbeklilik ve metabolik sendrom sıklığına, artan bir düşük düzeyli yangı hali eşlik etmektedir. Bu ortamda bazı koruyucu proteinlerin içerdikleri enzimlerin işlevlerini yapmaz duruma gelmekte, hatta yangıyı körükler konuma dönüşebilmektedir. Deneysel olarak gözlemlenmeye başlanmış olan bu mekanizmalar, bir toplum genelinde dünyada ilk kez toplumumuzda ortaya çıkarılmıştır. Ama göbekliliği hızla artmış olan başka toplumlarda da benzer sonuçlara varılacağı tahmin edilebilir.

Sonuç olarak, kronik hastalıklardan koruyucu proteinlerden önemli biri olan apo A-I, ateroskleroza ve yangıya karşı koruyucu işlevlerini yetişkinlerimizde yerine getiremeyip tersine yangıyı körükler niteliğe bürünmüştür. Sonuçta her iki cinsiyette şeker hastalığına, kadınlarımızda da koroner kalp hastalığına sürüklenmektedir. Bu risklerin boyutu LDL-kolesterol'üne eşit, C-reaktif protein'inin iki katı düzeyindedir. Bu sakıncalı durum muhtemelen giderek artan şişmanlığın yarattığı artmış düşük düzeyli yangı ortamına bağlıdır.

#### **Apolipoprotein A-II: Proinflamatuvar aktivitesi MetS ile diyabete sürükleyici**

Apo A-II serum değerleri belirlenmiş olan yaşlıca 193 kişi 4 yıl takip süresince öne dönük değerlendirildi. Dokuz değişkeni içeren lineer regresyon analizinde, değerler HDL-kolesterolün yanısıra, kkompleman C3 ile anlamlı ilişkiydi. Lojistik regresyonda, HDL-kolesterol ile diğer bazı değişkenler için ayarlanınca, yüksek apo A-II (>30/>33 mg/dL) alçak değerlere kıyasla her iki cinsiyette insidan MetS ve tip 2 diyabeti, 1 SD karşılığında 3'ü aşan nisbi riskle öngördü (Tablo 32). Yüksek apo A-II KKH için anlamlı bir öngörücü değildi; erkeklerde çok hafif koruyucu yönde bulundu.<sup>10</sup>

Sonuç olarak serum apo A-II konsantrasyonları, halkımızda anti-inflamatuvar işlev kusuru sergilemektedir. Bu bulgu da yetişkinlerimizde görülen yüksek kardiyometabolik riske katkıda bulunmaktadır.

**Tablo 32. Düşük değerlere kıyasla yüksek apo A-II konsantrasyonlarının yeni gelişen metabolik sendrom ve diyabeti öngörmesi**

|                           | RR                | %95 GA     | RR             | %95 GA     | RR            | %95 GA     |
|---------------------------|-------------------|------------|----------------|------------|---------------|------------|
| <i>MetS</i>               | Toplam, n=25/85†  |            | Erkek, n=16/56 |            | Kadın, n=9/29 |            |
| Kadın cinsiyet            | 1.89              | 0.52; 6.88 |                |            |               |            |
| Yaş, 5 yıl                | 1.09              | 0.86; 1.38 | 0.93           | 0.67; 1.23 | 1.95          | 1.02; 3.76 |
| HDL-kolesterol¶, 12 mg/dl | <b>0.51</b>       | 0.27; 0.95 | 0.37           | 0.12; 1.14 | 0.49          | 0.19; 1.27 |
| Apo A-II, >30/>33 mg/dL   | <b>5.13</b>       | 1.58; 16.6 | 3.81           | 0.88; 16.5 | 19.4          | 0.83; 457  |
| <i>Diyabet</i>            | Toplam, n=13/157† |            | Erkek, n=9/82  |            | Kadın, n=4/75 |            |
| Kadın cinsiyet            | 0.96              | 0.24; 3.9  |                |            |               |            |
| Yaş, 5 yıl                | 0.88              | 0.66; 1.18 | 0.80           | 0.57; 1.14 | 0.94          | 0.54; 1.63 |
| HDL-kolesterol¶, 12 mg/dl | 0.42              | 0.17; 1.06 | 0.56           | 0.17; 1.86 | 0.39          | 0.10; 1.56 |
| Apo A-II, >30/>33 mg/dL   | <b>7.11*</b>      | 1.42; 35.6 | 2.60           | 0.50; 13.6 | 5.29          | 0.46; 60.9 |

### Apolipoprotein C-III: Diyabet ile Metabolik Sendrom ve Koroner Hastalık için Risk Faktörü

Apolipoprotein C-III (apoC-III) trigliseridlerden zengin lipoproteinlerin, daha az da HDL'nin yüzeyinde bulunan bir parçacık olup lipoprotein lipazı (LPL) baskılaması sonucu trigliseridlerden zengin lipoproteinlerin kanda klerensini geciktirir.<sup>11</sup> Sağlıklı bireylerde KKH riski ve prognozunun kabul edilen bir göstergesidir; ancak iki bölümünün rolleri ayrı ayrı netlik kazanmamıştır. Serum apoC-III'ün bazı belirleyicilerini ve iki bölümünün metabolik sendrom (MetS) ile tip-2 diyabet ve KKH için öngörü değerini öne dönük biçimde araştırdık.

Ülkemizin Orta ve Batı bölgelerinde oturan genel nüfustan serumda apoC-III tayini 2001 yılında türbidimetrik immunoassay yöntemiyle yapılan ve uzun vadede izlenen 802 birey kardiyometabolik risk açısından değerlendirildi.<sup>12</sup> Ortalama 4.7±1.1 yıl süreyle izlenen katılımcılar, anılan hastalıkları başlangıçta bulunanlar dışlandıktan sonra incelendi.

Gerek total, gerek HDLdışı apoC-III lineer regresyon analizinde sigara içiciliğinden ters biçimde, alkol içiciliğinden doğrusal olarak anlamlı biçimde etkileniyordu. Yaş, cinsiyet ve alkol için ayarlandıktan sonra, sigara kullananlarda total apoC-III -1.7±0.26 mg/dl (p=0.001), HDLdışı apoC-III -2.2 mg/dl (p=0.004) içmeyenlere kıyasla daha düşüktü. Total apoC-III kadınlarda ayrıca kompleman C3 düzeyleriyle, HDLapoC-III ise zayıf ama doğrusal olarak apoA-I ile ilişkili bulundu.

Total veya HDLdışı apoC-III yeni gelişen MetS'u, cinsiyet, yaş, sigara ve alkol içiciliği için ayarladıktan sonra, 1.8 (%95GA 1.4; 2.4) hazard oranıyla (HR) öngördü. Sistolik kan basıncının da eklendiği benzer ayarlamadan sonra, HDLdışı apoC-III yeni gelişen KKH'yı 1.32'lik (%95GA 1.03; 1.68) HR ile öngördü, Modele HDL dışı kolesterol eklenince, ilişki sınırdan anlamlılığa gevşedi. Total apoC-III yeni gelişen diyabeti, benzer faktörlere ilaveten bel çevresi için de ayarlandıktan sonra, 1.65'lik (%95GA 1.27; 2.13) HR ile öngördü.<sup>12</sup>

HDL apoC-III düzeylerinin bir akut faz reaktanı olan serum kompleman C3 ile ileri derece, toplumumuzda diyabet için bir risk faktörü olan apo A-I ile sınırdan (p=0.057) anlamlı korelasyon göstermesine ek olarak diyabeti bizzat çok güçlü biçimde öngörmesi, çok dikkat çekicidir. Şöyle ki statin etkisini araştıran CLAS çalışmasında<sup>13</sup> 2 yıllık takipte ilaç alanlarda koroner

**Tablo 33. Lojistik regresyonda yeni gelişen diyabet için başlangıçtaki apoC-III bölümlerinin çokdeğişkenle ayarlı öngörüsü<sup>14</sup>**

|                                  | RR                              | %95 GA     | RR              | %95 GA     | RR              | %95 GA     |
|----------------------------------|---------------------------------|------------|-----------------|------------|-----------------|------------|
|                                  | Toplam <sup>a</sup> , n=57/705† |            | Erkek, n=25/324 |            | Kadın, n=32/381 |            |
| Total apoCIII, orta tertil       | 1.57                            | 0.67; 3.67 | 2.14            | 0.60; 7.63 | 1.23            | 0.37; 4.06 |
| üst tertil, >14.2 mg/dl          | <b>3.36</b>                     | 1.51; 7.39 | <b>3.62</b>     | 1.02; 12.9 | <b>3.75</b>     | 1.27; 11.1 |
| Bel çevresi <sup>a</sup> , 11 cm | <b>1.51</b>                     | 1.08; 2.10 | <b>1.94</b>     | 1.17; 3.28 | 1.26            | 0.82; 1.96 |
| HDLdışı-apoCIII, orta tertil     | 1.08                            | 0.50; 2.35 | 0.92            | 0.28; 2.98 | 1.22            | 0.42; 3.52 |
| üst tertil, >7.05 mg/dl          | 1.92                            | 0.91; 4.03 | 2.12            | 0.68; 6.65 | 1.97            | 0.70; 5.57 |
| Bel çevresi <sup>a</sup> , 11 cm | <b>1.54</b>                     | 1.12; 2.15 | <b>1.98</b>     | 1.19; 3.28 | 1.33            | 0.86; 2.04 |
| HDL-apoCIII, orta tertil         | <b>3.34</b>                     | 1.20; 9.30 | 1.57            | 0.41; 6.01 | <b>9.82</b>     | 1.25; 77.5 |
| üst tertil, >7.0 mg/dl           | <b>6.05</b>                     | 2.27; 16.1 | 4.22            | 1.27; 14.0 | <b>14.9</b>     | 1.92; 115  |
| Bel çevresi <sup>a</sup> , 11 cm | <b>1.48</b>                     | 1.06; 2.04 | 1.84            | 1.10; 3.09 | 1.27            | 0.81; 1.98 |

<sup>a</sup>Her model ayrıca yaş (p<0.05), cinsiyet, alkol kullanımı, sigara içiciliği, sistolik KB ve HDL-kolesterol (hiçbiri anlamlı değildi) için de ayarlanmıştır.

<sup>a</sup> 1 SD artış için ifade edilmekte.

†Modelde yeni diyabetli sayısı/ risk altındaki kişi sayısı

aterosklerotik lezyonların ilerlememesini öngören HDL apoC-III, Türk yetişkinlerinde diyabet gelişmesi için açıkça ve güçlü bir risk faktörüdür.<sup>14</sup> O kadar ki, erkekte kudretli bel çevresine yakın bir bağımsız nisbi risk yükleyen HDL üzerindeki apoC-III, kadınlarda bel çevresinin 3 kat gücünde ve en güçlü belirleyicisi niteliğindedir (Tablo 33).

Tıbbı yenilik katan bu 8 yıl önceki tespitimiz yeni yeni doğrulanmaya başlamaktadır. Nitekim Harvard Ü.'den bir grup apo C-III ve apoE içeren HDL alt fraksiyonlarının KKH gelişme öngörüsü üzerinde çalışırken, normal kilolu ve obez 20'şer kişiyi araştırdı. Obez fertlerde apo C-III veya apoE içeren (riskli) HDL prevalansının daha yüksek olduğunu açıkladı.<sup>15</sup>

Serum total apoC-III'ün sigara içiciliği ile ters, alkol içiciliği ve bazı yangı göstergeleriyle doğrusal lineer ilişki içinde bulunduğu sonucuna varıldı. HDL apoCIII tip-2 diyabeti yetişkinlerimizde bel çevresinden bile daha güçlü bir şekilde öngörmektedir. HDL dışı apoC-III'ün yeni gelişen KKH için, lipid-dışı etmenlerden bağımsız ılımlı güçte bir risk faktörü olduğu anlaşılmıştır.

### **Koruyucu HDL Erkeğimizi Diyabet, Kadınıımızı Koroner Hastalıktan Korumuyor**

HDL-kolesterol insanı koroner kalp hastalığından koruyan başlıca yağ-protein, temel unsurdur. Bu koruma temelde 'ters kolesterol nakli' sürecini hem bazı enzimleri aracılığıyla, hem de apo A-I aracılığıyla yapar. HDL parçacıklarının, dokulardan 'ters kolesterol nakli' sürecine ilaveten, oksidasyona karşı ve yangıya karşı işleyen çeşitli mekanizmalara sahip olduğu gösterilmiştir ki, bu enzimlerden en iyi bilineni paraoksonaz'dır. HDL parçacıkları, üstelik, endotel hücre adhezyon proteinini ve C-reaktif proteinin yangı yapıcı etkinliğini baskıladığı<sup>14</sup> gibi, pıhtılaşmaya karşı etkilere de sahiptir. Kanda HDL-kolesterolde her 1 mg/dl'lık artışın çoklu ayarlanmış koroner kalp hastalığı riskinde %2-3'lük bir azalmanın eşlik ettiği tahmini genelde kabul görmektedir. Buna rağmen, diyabetlilerde HDL parçacıklarının damar sertliğinden koruyucu etkinliklerinin eksik olabileceği son zamanlarda bilinmektedir.<sup>16</sup> Bu değişim, HDL parçacıklarındaki yağlar, apoproteinler ve/veya enzimlerin oksidatif süreç yoluyla değişime maruz kalmasına bağlıdır.

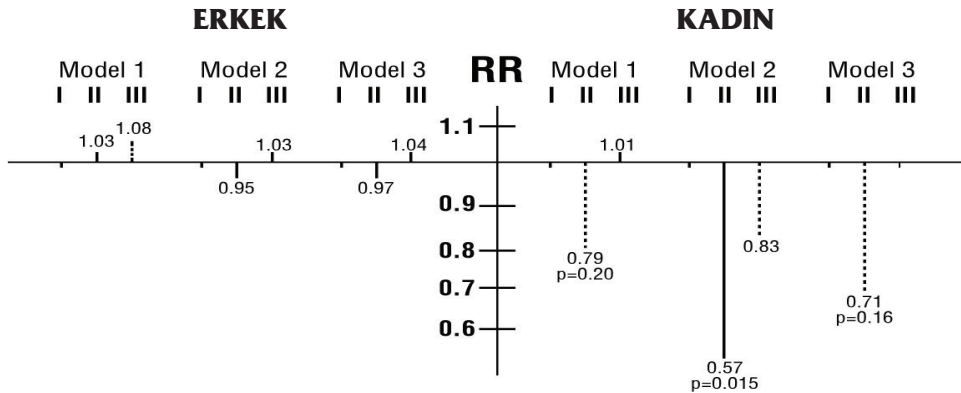
Bazı çalışmalarda antioksidan enzimlerin sistemik yangı varlığında etkinliğinin bertaraf edilebileceği ve parçacık içerisine alınan okside yağ ve proteinlerin HDL'yi yangı oluşturu parçacıklara dönüştürebileceği yakın zamanlarda test tüpünde gösterilmiştir.<sup>17</sup> Hasta insanlar üzerinde bir araştırma da, >70 mg/dl HDL değerlerine sahip veya HDL parçacık boyutları en büyük kümelerde kalp-damar hastalığı riski yüksek bulunmuştur.<sup>18</sup> Böylece, şeker hastalığı ve koroner kalp hastalığı gibi durumlarda bozulabileceğine dair ipucu saptanan HDL parçacıklarının, sağlıklı toplum genelinde, özellikle Türk yetişkinlerinde anılan hastalıklara ve tüm-nedenli ölüme karşı ilişkisini ileriye dönük biçimde araştırdık.

*HDL-kolesterol ve gelecekte koroner hastalık, diyabet ve ölüm oranı*

TEKHARF Çalışmasında, başlangıçta koroner kalp hastalığı dışlanmış ve ortalama yaşı 49 olan, 1492 erkekle 1543 kadın 7.8 yıl süresince izlendi. Her iki cinsiyette kanda fibrinojen ile pozitif korelasyon gösteren HDL-kolesterol düzeylerinin, CRP değerleriyle zayıf bir ters ilişki sergilediği ve kadınlarda obezite göstergeleri ve açlık insülini ile bağıntısının zayıf olduğu dikkat çekti.<sup>19</sup> Bunlar alışılmış doğrutu ve güçte bağıntılar değildi. HDL-kolesterol regresyon modelleri için erkekte 35-50 mg/dl, kadında 40-60 mg/dl değerlerinin orta düzeyi oluşturdu-ğu üç kümeye bölündü.

**Tablo 34. Başlangıçtaki belirli risk faktörlerinin insidan KKH'yi öngörüsünde lojistik regresyon<sup>19</sup>**

|                            | RR                  | %95 GA       | RR                | %95 GA       | RR                | %95 GA       |
|----------------------------|---------------------|--------------|-------------------|--------------|-------------------|--------------|
|                            | Toplam, n=408/3035† |              | Erkek, n=221/1492 |              | Kadın, n=187/1543 |              |
| HDL-kolesterol, mg/dl      | 0.991               | 0.982; 1.001 | 0.982             | 0.97; 0.996  | 1.000             | 0.99; 1.01   |
| Yaş, yıl                   | 1.065               | 1.054; 1.076 | 1.066             | 1.05; 1.08   | 1.065             | 1.05; 1.08   |
| Sigara içenler             | 1.40                | 1.05; 1.89   | 1.98              | 1.32; 2.97   | 0.87              | 0.51; 1.47   |
| Bel çevresi, cm            | 1.026               | 1.015; 1.036 | 1.031             | 1.016; 1.046 | 1.020             | 1.006; 1.034 |
| Hipertansiyon, 140/90 mmHg | 1.69                | 1.30; 2.21   | 1.72              | 1.15; 2.59   | 1.72              | 1.20; 2.45   |
| Diyabet                    | 2.43                | 1.66; 3.58   | 1.90              | 1.03; 3.50   | 2.80              | 1.68; 4.67   |



**Şekil 22. Üç HDL-kolesterol kategorisinin 3 çokdeğişkenli modelde diyabet için erkek ve kadındaki nisbi riskine (RR) ilişkin şema.** Referans kategorisi I'de (<35/<40 mg/dl) RR 1.0'dir. Erkeklerde HDL-K'ün diyabet riskiyle ilişkili olmadığı görülmektedir. Kadınlarda orta kategori (II=40/60 mg/dl), Model 2'de apo A-I dilimleri eklendiğinde anlamlı biçimde koruyuculuk sergilemekteyken, üst kategoride (III= >60 mg/dl) bu zayıflamaktadır.

Lojistik regresyon modelinde sürekli değişken olarak HDL-kolesterol yaş, sigara içiciliği, bel çevresi, fizik aktivite, hipertansiyon, diyabet ve lipid düşürücü ilaç için ayarlandıktan sonra, erkekleri koroner kalp hastalığından beklenen şekilde koruyordu (12 mg/dl'lık artış karşılığında nisbi risk 0.80 [%95GA 0.69; 0.95]) (Tablo 34). Ama HDL'nin üst kümesinde bile diyabet (nisbi risk 1.08, anlamlı değil) ya da genel ölüm için (nisbi risk 0.90, anlamlı değil) koruma kanıtı gözlemlenmedi. Modele apo A-I eklenmesi kayda değer bir fark yaratmadı.

Kadınlarda, HDL-kolesterol düzeyi koroner kalp hastalığıyla ilişkili bulunmadı (nisbi risk 1.00, anlamlı değil). Ama düşük kümeye kıyasla orta düzeyler (40-60 mg/dl), başka değişkenler arasında apo A-I üçtebir dilimlerinin de katıldığı modelde, diyabete karşı koruyordu (nisbi risk 0.57 [%95GA 0.36; 0.90]) (Şekil 22). Bu korumanın geniş ölçüde CRP aracılığıyla olduğu, modele CRP eklenince HDL-K kümelerindeki nisbi riskin önemli ölçüde zayıflamasından anlaşıldı. Genel ölüm oranı da yüksek HDL kümesindeki kadınlarda, yaş, sigara içiciliği, fizik aktivite, hipertansiyon, diyabet ve apo B için ayarlandıktan sonra, düşük bulundu (nisbi risk 0.25 [%95GA 0.07; 0.94]).<sup>19</sup>

#### Yorum

Bir genel nüfus örnekleminde HDL parçacıklarının yangı yaratıcılığına dönüşmesi – belki erkekte şeker hastalığı konusu dışında– doğal olarak saptanmamış olsa da, yangıya ve ateroskleroza karşı işlevlerinde açıkça zayıflama varlığı, cinsiyetleri karşılaştırma yoluyla belgelendi. Kanda HDL-kolesterol Türk erkeğini koroner kalp hastalığından ılımlı bir şekilde korumaktaydı; şöyle ki 1 mg/dl'lık artışın %1.8 korumaya karşılık geldiği tahmin edilebilirdi. Kadında bu açıdan hiç koruyuculuk emaresinin görülmemesi sonucu, 12 mg/dl'lık farkın Türk kadınlarında tüm koroner kalp hastalığı gelişmesinin %20 kadarını (yılda 15 bin kadını) korumaktan yoksun kıldığı düşünülebilir.

Diyabete karşı yüksek HDL-kolesterol değerlerinin (>50/>60 mg/dl) her iki cinsiyette koruyuculuktan uzak bulunması (Tablo 35) nedeniyle, bu kümedeki HDL parçacıklarının heterojen olduğu, antioksidan niteliğinin azaldığı ve kısmen yangı yaratıcılığına dönüştüğü ileri sürülebilir. HDL-kolesterol değerlerinin kanda fibrinojenle anlamlı bir doğrusal ilişki göstermesi de dikkat çekici olup bu parçacıkların belki pıhtılaşmaya karşı işlevinin de bozukluğa katıldığına işaretir.

**Tablo 35. Kanda HDL-kolesterolün Türk erkek ve kadınlarında çeşitli hastalıklarla ölümden koruyuculuğu**

|                        | Erkek                 | Kadın                            |
|------------------------|-----------------------|----------------------------------|
| Koroner kalp hastalığı | Geniş ölçüde koruyucu | Koruma yok                       |
| Tip-2 diyabet          | Koruma yok            | 40-60 mg/dl'lık düzeyler koruyor |
| Ölüm geneli            | Koruma yok            | 40-60 mg/dl'lık düzeyler koruyor |

Sonuç olarak, kronik hastalıklardan koruyucu proteinlerin başında gelen HDL kolesterol yetişkinlerimizde yangıya ve damar sertliğine karşı işlevlerinin, ileriye yönelik topluma dayalı çalışmamızda hayli zayıfladığı ve bunun cinsiyetle kesin ilişkisinin olduğu gösterildi. Bir toplum genelinde dünyada ilk defa saptanan bu sonuç, diyabetten Türk erkeklerinin ilgili korunmadan tamamen, yüksek (>50/>60 mg/dl) değerlerin her iki cinsiyette kısmen yoksun olmasından

çıkarıldığı gibi, koroner kalp hastalığından kadınlarımızın korunmadığı gözlemlerinden de kaynaklanmaktadır. Anılan bozukluk kronik düşük düzeyli yangının artmışlığından ileri gelebilir.

### **Adiponektin Türk Erkeğini Diyabet ve Hipertansiyondan, Çoğu Kadınımızı Koroner Kalp Hastalığından Korumuyor**

Vücudumuzdaki yağ hücreleri daha çeyrek yüzyıl öncesine kadar alınan aşırı kalorilerin depolanıp gerektiğinde enerjiye dönüştürebilecek enerji kaynağı işlevini gören basit bir doku olarak kabul edilmekteydi. Ancak bu arada, yağ dokusunun yangı yaratan önemli maddeler (adipokin), moleküller ve hormonlar salgıladığı, dolayısıyla sağlığımız için çok aktif bir organ olduğu anlaşıldı. Yağ hücrelerinin sağlığımızı korumaya yarayan bir hormon salgıladığı on yıl önce Japon araştırmacılar tarafından belirlendi ve adiponektin olarak terimlendirildi. Kanda adiponektin'in vücut yağ dağılımı, insülin duyarlılığı, kanda iyi kolesterol ve trigliseridle bağıntılı olduğu ve metabolik hastalıklar ile koroner kalp hastalığı açısından önemli ölçüde<sup>20</sup> aracılık yaptığı kabul edilmektedir. Şişmanlık veya göbeklilik arttıkça, genelde adiponektin düzeylerinin azaldığı bilinmektedir.

Kanda adiponektin değerleri Asyalı toplumlarda tip-2 diyabet ile ilişkili bulunduğu<sup>21</sup> gibi, kanda bu hormon değerlerinde azlığı tansiyon yüksekliğini öngördüğü<sup>22</sup> kabul edilmekte, dolayısıyla bu bağımsız bir risk faktörü sayılmaktadır. Kesitsel taramalarda düşük adiponektin değerleri koroner kalp hastalığı ile ilişkili bulunmuşsa da, ileriye yönelik topluma dayalı araştırmaların azlığı ve sonuçlarının çelişkili olması, özellikle kadınlarda koroner hastalığını öngörmeyebileceği, dikkat çekmiştir.

Adiponektinin yangıya karşı koyan, insülini duyarlılaştırıcı ve damar sertliğinden koruyucu işlevlere sahip olduğu bilinir.<sup>20</sup> İnsanlarda adiponektinde disfonksiyon varlığı bildirilmemiş, kandaki adiponektinin cinsiyet ve şişmanlıkla ilişkisi de etraflıca incelenmemiştir. Bu nedenle, TEKHARF Çalışması katılımcılarında adiponektinin çeşitli yönleri ve ilişkilerini kesitsel biçimde araştırdık. Elde edilen sonuçları üç yönden açıklayacağız.

#### *Şişmanlık derecesi ile adiponektinde azalma ilişkisi, adiponektinin belirleyicileri*

Kanda total adiponektin ölçümleri ile birlikte şişmanlık göstergeleri orta ve ileri yaşlardaki 1188 erkekle kadında elimizde mevcuttu. Total adiponektin ELISA yöntemiyle ölçüldü. Değerler logaritmik transformasyonla analize tabi tutuldu. Geometrik ortalama değerler erkekte  $8.60 \pm 1.67$ , kadında  $10.84 \pm 1.70$   $\mu\text{g/ml}$  ( $p < 0.001$ ) olarak bulundu. Değerler erkekte, beden kitle indeksi veya bel çevresinin alt üçtebir diliminden orta dilime geçişte anlamlı miktarda azaldıysa da, üst iki dilimde benzerdi. Kadında kanda adiponektin değerleri bu göstergelerin hiçbir üçtebir diliminde anlamlı farklılık göstermedi; beden kitle indeksi veya bel çevresinin alt üçtebir dilimi içerisinde anlamlı korelasyon sergiledi, ama üst iki dilimde bağıntılı değildi.<sup>23</sup>

Bel çevresi (veya beden kitle indeksi) için, kanda seks hormon bağlayıcı globülin'in (SHBG) de katıldığı doğrusal bir regresyon analizinde, bel çevresinin belirleyicileri olarak adiponektin değil, yalnız açlık insülini ve kadında SHBG ortaya çıktı. Kanda adiponektin için 12 değişkenin dahil olduğu bir diğer doğrusal regresyon analizinin iki modelinde, beden kitle indeksi değil, insülin ile SHBG düzeyleri anlamlı ilişki gösterdi. Beden kitle indeksi ile açlık insülin düzeylerinden bağımsız olarak, erkeklerde adiponektinin anlamlı kovaryatları HDL-kolesterol ile C-reaktif protein iken, kadında SHBG ve apo B doğrusal olarak ilişkili bulundu ( $p < 0.001$ ).<sup>23</sup> Özetlersek, yetişkinlerimizde artmış yağlanma ile adiponektin düzeyleri arasındaki ilişki beklendiği gibi tutarlı olmaktan uzaktı. şişmanlama artışında beklenen adiponektin değerlerinin azalmaması,

şışman bireylerde yağ hücrelerinin gereğinden fazla ve işlevi kısmen kusurlu adiponektin salgıladığı ya da normalden yavaş katabolize olduğu ihtimalini akla getirdi. Şışmanlık ve hiperinsülinemiden bağımsız olarak, kanda adiponektinin, yangı belirteçleri ve HDL ile beklenen anlamlı ilişkilerini yalnız erkeklerde gözlemledik. Adiponektinin seks hormon bağlayıcı globülin tarafından güçlü bir şekilde etkilendiği kadınlarımızda, yangıya karşı etkinlikleri hayli azalmış bulunmaktadır; ayrıca, apo B ile doğrusal ilişki göstermesi dikkat çekti.

**Tablo 36. Tip-2 diyabet ve hipertansiyon olasılığı için ayarlı serum adiponektin<sup>a</sup> ile BKİ'nin etkileşimi<sup>24</sup>**

| Model 1                                  | Diyabet           |            |                   |            | Hipertansiyon     |            |                   |            |
|--|-------------------|------------|-------------------|------------|-------------------|------------|-------------------|------------|
|  | Erkek (n= 66/547) |            | Kadın (n= 92/652) |            | Erkek (n= 66/547) |            | Kadın (n= 92/652) |            |
|  | OR                | %95GA      | OR                | %95GA      | OR                | %95GA      | OR                | %95GA      |
| Yüksek adiponektin <sup>b</sup>          | 1.001             | AD         | 0.55              | 0.35; 0.87 | 0.91              | AD         | 0.64              | 0.46; 0.91 |
| Yaş (yıl)                                | 1.039             | 1.02; 1.06 | 1.01              | AD         | 1.076             | 1.06; 1.09 | 1.036             | 1.02; 1.06 |
| Menopoz                                  |                   |            | 2.98              | 1.44; 6.17 |                   |            | 3.25              | 1.97; 5.38 |
| Model 2                                  |                   |            |                   |            |                   |            |                   |            |
| Yaş (yıl)                                | 1.036             | 1.02; 1.05 | 1.01              | 0.98; 1.04 | 1.068             | 1.05; 1.09 | 1.039             | 1.02; 1.06 |
| Sigara içiciliği                         | 0.73              | 0.44; 1.22 | 1.00              | AD         | 0.34              | 0.20; 0.57 | 0.70              | 0.40; 1.24 |
| Düşük BKİ/düşük adiponektin <sup>c</sup> | 0.74              | AD         | 2.35              | 1.02; 5.40 | 1.59              | AD         | 1.15              | AD         |
| Yüksek BKİ/ yüksek adiponek.             | 1.63              | AD         | 2.43              | 1.13; 5.25 | 3.53              | 1.99; 6.25 | 2.04              | 1.25; 3.32 |
| Yüksek BKİ/düşük adiponektin             | 1.70              | AD         | 3.96              | 1.86; 8.43 | 2.75              | 1.55; 4.91 | 3.83              | 2.32; 6.34 |
| Menopoz                                  |                   |            | 2.66              | 1.27; 5.59 |                   |            | 2.87              | 1.71; 4.82 |

Cinsiyet, hormon replasmanı veya doğum kontrol hapi anlamlı değildi. <sup>a</sup>log-transformasyonlu.

<sup>b</sup>Referent düşük BKİ/yüksek adiponektin.

### *Hastalıklarla adiponektinin ilişkileri*

Kanda kreatinin yüksekliği nedeniyle dışlanan 25 kişi haricinde, kanda total adiponektin değerleri mevcut 547 erkekle 652 kadının ortanca yaşı 54 (37 ila 79) idi. Adiponektin değerlerini, erkeklerde 8.3 µg/ml, kadınlarda 10.6 µg/ml sınırını kullanarak, yüksek ve düşük olarak ikiye ayırdık. Bu ayırmda düşük değerler her iki cinsiyette %48 oranını oluşturuyordu.

Yaş ayarlamadan sonra, düşük adiponektin değerlerine göre, yüksek değerler kadınlarda şeker hastalığı (odds oranı 0.55, p=0.01) ve hipertansiyon (odds oranı 0.64, p=0.012) ile anlamlı ilişki içinde görüldü, ama erkeklerde anlamlı ilişki kaydedilmedi.<sup>24</sup> Diğer bir ifadeyle, adiponektin beklediği şekilde kadını bu iki hastalıktan koruyorduysa da, koruma işlevi erkeklerde yetersizdi (Tablo 36). Sigara içiciliği ile yüksek/düşük beden kitle indeksi için eklenen ayarlama da, cinsiyete dayalı bu ilişkiyi değıştirmeydi.

Adiponektin ile beden kitlesi arasındaki ilişkiyi ve nisbi önemi cinsiyet yine şu şekilde etkiledi: düşük adiponektin ile obezite kadınlarda (yaklaşık 2-kat odds oranlarıyla) şeker hastalığı için bağımsız ve benzer bir anlam taşımaktaydı. Ama erkeklerde, risk faktörü olarak beden kitle indeksi daha önemli, adiponektin düşüklüğü önemsiz idi. Hipertansiyona gelince, beden kitle indeksi (2.5-katlık odds oranı) her iki cinsiyette esas belirleyiciydi, adiponektin düşüklüğü ise, şışman kadınlarda odds oranı için maddi artış sağlarken, erkeklerde önemsizdi. Metabolik sendromla ilişkide, düşük adiponektin düzeyi ile yüksek beden kitle indeksi her iki cinsiyette



etkileşim gösterdi. Ancak, metabolik sendromun beş ögesi için de ayarlama yapılıncsa, adiponektin yalnızca erkeklerde ek bir öge olarak sendromla ilişkili bulundu. Adiponektin'in MetS ile ilişkili geleneksel ve yükselen risk faktörlerine aracılık ettiği öne sürülmüştür.<sup>25</sup>

Sonuç olarak, metabolik bozukluklarla açıkça bağlantılı olan kan adiponektin değerleri, çeşitli işlevlerindeki kusurlar sonucunda, yetişkinlerimizde kardiyometabolik hastalık riskleri açılardan cinsiyetlerde ayrışma göstermektedir. Erkeklerimiz, şişmanlıktan bağımsız olarak, yangıya ve belki de oksidasyona karşı anlamlı işlev kusuru sergilemekte ve şeker hastalığı ile hipertansiyona karşı korunmaktan yoksun kalmaktadır. Bu kusur, adiponektin düzeylerinin erkeklerde metabolik sendrom öğelerinden bağımsız olarak sendromla ilişki göstermesinin de altında yatan neden olabilir. Koroner kalp hastalığı için kadınlık-artmış apoB-adiponektin ve de prehipertansiyon-adiponektin arasında etkileşim bulunmaktadır. Adiponektin'in damar sertliği gelişmesine karşı koyan işlevi Türk kadınlarında bozuk olup, bu durumu düşük düzeyli yangı sürecinin artmışlığına ve yaygınlığına bağlamak mümkündür. Kadınlarımızdaki bu eksikliğe, koroner kalp hastalığına yeni yakalanmaların %15'inden fazlası bağlanabilir.

*Prehipertansiyon ve artmış apo B'nin eşlik ettiği dislipidemi, Türk kadınında işlevi bozuk adiponektinle etkileşince yüksek koroner hastalık riski bindiriyor*

Kanda yüksek apo B (>120 mg/dl) birlikteliğinde trigliserid yüksekliğinin (>150 mg/dl) ve de prehipertansiyonun (120-139/80-89 mmHg) diyabet ile koroner kalp hastalığına sürüklenme riskinin yalnız kadınlarda yüksek olduğu ve bu durumun anılan iki hastalıkla işlev bozukluğuna uğramış adiponektinin etkileşimine bağlı olabileceği hipotezini denetlemeyi amaçladık. Hipotezi, TEKHARF Çalışması katılımcılarında ileriye yönelik biçimde inceledik. Bir tür kontrol grubu olarak da, kanda düşük HDL-kolesterol (<40/50 mg/dl) birlikteliğinde trigliserid yüksekliğinin (>150 mg/dl) [=aterojen dislipidemi] akıbeti karşılaştırıldı. Başlangıçta şeker ve koroner hastalıkları olan ya da prehipertansiyon veya anılan kan yağı bozuklukları bulunan kişiler analiz dışı tutuldu.<sup>26</sup>

Benzer sayıda erkek ve kadından oluşan 3309 kişinin başlangıçtaki ortalama yaşı 49±12 idi. Katılımcılar ortalama 7.4 yıl süresince izlendi.

Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, hem prehipertansiyon (RR 1.96 [%95GA 1.20; 3.22]), hem de yüksek apo B birlikteliğinde trigliserid yüksekliği (RR 2.10 [%95GA 1.09; 4.02]) yeni gelişen koroner kalp hastalığını yaş ve aterojen dislipidemi için ayarlayınca, yalnız kadında anlamlı biçimde öngördü. Gelecekteki koroner kalp ve şeker hastalıklarını öngörmede, erkeklerde prehipertansiyon anlamlı değildi. Yüksek apo B birlikteliğinde trigliserid yüksekliği de koroner kalp hastalığını öngörmedi, meğer ki ayarlanan adiponektin değerleri tarafından karşı konmuş olsun.<sup>26</sup>

Ayarlanan adiponektin değerleri tarafından karşı konan şeker hastalığı için, yüksek apo B birlikteliğinde trigliserid yüksekliği her iki cinsiyette risk faktörü niteliğinde bulundu.

Kanda adiponektin erkekleri koroner kalp hastalığı için anlamlı biçimde koruyordu (2'ye katlanma karşılığında nisbi risk 0.63 [%95GA 0.47; 0.86]), ancak diyabet için pek az koruyuculuk söz konusu idi (nisbi risk 0.86, anlamlı değil). Bu bulgulara göre, cinsiyet- artmış apoB- adiponektin arasında üçlü, prehipertansiyon adiponektin arasında da ikili birer etkileşimin varlığı anlaşıldı.

Sonuç olarak, koroner kalp hastalığı ile şeker hastalığı için kadınlık- artmış apoB- adiponektin arasında ve de prehipertansiyon-adiponektin arasında etkileşim bulunmaktadır. Böylece,



kadınlarla ilgili hipotezimiz koroner kalp hastalığı için doğrulanmış bulunmaktadır. Adiponektin damar sertliği gelişmesine karşı koyan işlevi Türk kadınlarında ileri derecede bozulmuş olup bu durumu oksidasyon ve düşük düzeyli yangı süreçlerinin artmışlığına ve yaygınlığına bağlamak olanaklıdır.

#### Yorum

Aterojen dislipidemi yangı tabiatlı olduğu halde, cinsiyet etkileşimi göstermemesi dikkat çekerken, cinsiyete bağlı olan prehipertansiyon ile yüksek apo B birlikteliğinde trigliserid yüksekliliğinin kardiyometabolik riskle belirgin şekilde ilişkili olması neye bağlanabilir? Acaba adiponektinin ateroskleroz gelişmesine ve yangıya karşı koyan işlevlerindeki bozukluğun, *küçük, yoğun LDL parçacıklarının artması* ile bağlantısından mı ileri gelmektedir?

Adiponektinin kadınlarda varolduğu bir önemli koruyucu işlevinin karşıt cinsiyette var olmaması tıpta ilk kez tanımlanmaktadır. Koruyuculuk boyutunun adiponektin değerlerinde yarılanma karşılığında 1.58 bulunması, erkeklerimizde HDL-kolesterolon sağladığı koroner hastalık korunmasındaki kadar güçlü olduğu sonucuna ulaştırır. Böylece, kusurlu işlevli adiponektinin potansiyel olarak düzeltilmesi suretiyle, dislipidemi ve koroner kalp hastalığı tedavilerinde etki elde edilebileceği varsayılabilir.

Prehipertansiyon ile yüksek apo B birlikteliğinde trigliserid yüksekliği orta ve ileri yaştaki kadınlarımızda sırasıyla %30 ve %32 gibi sık rastlanan durumlardır. Yedi milyonu aşkın kadın ifade eder ki, bunlarda KKH'dan korunmada, burada gösterildiği gibi, üçte bir oranında eksiklik sonucu, Türk kadınlarında meydana gelen tüm yeni KKH'nın %15'inden fazlasının oluşmasına denk gelebileceği tahmin edilebilir, yani olağanüstü bir halk sağlığı sorununu temsil eder. Bunu önlemede, orta yaştan itibaren şişmanlık gelişmesini önlemek başta gelir. Hernekadar, şişmanlık sıklığını toplumda azaltma girişimlerinin, adiponektin fonksiyonunu ne ölçüde düzeltilebileceği belirsizse de, bu girişimleri önemsememe yanlış olur.

#### *Lipoprotein-ilişkili fosfolipaz A<sub>2</sub> (Lp-PLA<sub>2</sub>) kardiyometabolik riskimiz üzerine çok etkili*

Öne dönük epidemiyolojik çalışma ve histopatolojik araştırmalar, artmış serum Lp-PLA<sub>2</sub> düzeylerinin KKH'yı geleneksel risk faktörlerinden bağımsız ve onlara ek olarak öngördüğünü saptamıştır.<sup>27,28</sup> Bu yeteneği, Lp-PLA<sub>2</sub> enziminin plak içerisindeki yangı için yüksek özgünlüğü sonucu, ateroskleroz plağının yırtılmaya yatkınlığını belirleme vasfına bağlanmıştır. Lp-PLA<sub>2</sub>'nin MetS'a ek olarak da prognoza bilgi kattığı belirlenmiştir. Ancak, KKH riskiyle ilişki bulmamış çalışmalar<sup>29,30</sup> da vardır ve bu risk özellikle kadınlarda iyi tanımlanmamıştır. Ayrıca, bu enzimin MetS ile diyabette ne anlam ifade ettiği hiç bilinmemektedir.

Serum Lp-PLA<sub>2</sub> kitlesinin sağlığını için anlamını daha açıklığa kavuşturmak için, gerek kovariyatlarını, gerekse KKH, tip-2 diyabet metabolik sendrom (MetS) riski için bağımsız bir belirteç olup olmadığı seçilmemiş 736 yetişkinimizde araştırıldı. Serumda total Lp-PLA<sub>2</sub> kitlesi belirlendi. Riskle ilişkileri enzimin (210 ve 450 ng/ml sınırlarıyla ayrılan) 3 uygun kategorisinde incelendi.<sup>31</sup>

Geometrik ortalama değerleri 320±153 ng/ml bulunup anlamlı cinsiyet farkı göstermedi. Diyabetli erkeklerde ortalama 263, kadınlarda 288 ng/ml, MetS'lu erkeklerde 296.5, kadınlarda 284.4 ng/ml gibi düşük düzeylerde bulundu. Lp-PLA<sub>2</sub> yüksek-trigliserid düşük HDL-kolesterolden oluşan dislipidemi, bel çevresi, apolipoprotein C-III, HOMA indeksi ile anlamlı ters korelasyon sergiledi ve kadınların bir bölümünde, lipoprotein(a) ile fibrinojen ile bağımsız lineer ters ilişki içindeydi. Bu gözlemler, yüksek total Lp-PLA<sub>2</sub> kitlesinin her iki cinsiyette insulin

duyarlılığını ve antioksidan aktiviteyi temsil ettiğini göstermekteydi ve ilişkileri<sup>31</sup> HDL'e bağlı Lp-PLA<sub>2</sub> kitlesinin hakim olduğunu düşündürdü (Enzimin HDL'ye bağlanmasının glikolizasyonla ilişkili olduğu öne sürülmüştür).<sup>32</sup>

Her modelde aterosjen dislipidemi varlığı, yaş, bel çevresi, apo B ve lipid düşürücü ilaç kullanımını için ayarlama yapıldı. Erkeklerde ek olarak serum total kolesterol ile pozitif lineer ilişkiler saptandı ki, bu da LDL'ye bağlı enzimin ilişkisini yansıtıyordu.

**Tablo 37. LpPLA<sub>2</sub> kategorilerinin prevalan ve insidan kardiyometabolik hastalıklarla ilişkisi<sup>31</sup>**

|                                    | OR               | %95 GA       | OR                | %95 GA     |
|------------------------------------|------------------|--------------|-------------------|------------|
| <i>Koroner k.hastalığı</i>         | Erkek, n=46/177† |              | Kadın, n=50/185†  |            |
| LpPLA <sub>2</sub> , 210-449 ng/ml | 2.69             | 0.52; 13.9   | 0.59              | 0.11; 3.13 |
| LpPLA <sub>2</sub> , ≥450 ng/ml    | 5.66             | 0.99; 32.3   | 0.84              | 0.15; 4.70 |
| <i>Diyabet</i>                     | Erkek, n=35/166† |              | Kadın, n=35/170†  |            |
| LpPLA <sub>2</sub> , 210-449 ng/ml | 0.62             | 0.19; 2.03   | 1.57              | 0.37; 6.70 |
| LpPLA <sub>2</sub> , ≥450 ng/ml    | 0.174            | 0.029; 1.054 | 0.96              | 0.19; 4.73 |
| <i>Metabolik sendrom</i>           | Erkek, n=98/229† |              | Kadın, n=109/244† |            |
| LpPLA <sub>2</sub> , 210-449 ng/ml | 1.82             | 0.60; 5.47   | 0.39              | 0.14; 1.09 |
| LpPLA <sub>2</sub> , ≥450 ng/ml    | 1.14             | 0.33; 3.96   | 0.25              | 0.08; 0.80 |

Her analize kardiyometabolik hastalığı bulunmayan 131 erkekle 135 kadın dahil edilmiş, geri kalan katılımcılar dışlanmıştı.

†Modeldeki hasta sayısı/risk altında bulunan sayısı

Dolaşımdaki düşük (<210 ng/ml) değerlere kıyasla, yüksek (>450 ng/ml) Lp-PLA<sub>2</sub> kitlesi prevalan ve insidan KKH'yla yalnız erkeklerde ilişkiliydi (Tablo 37). Yaş, dislipidemi, bel çevresi ve diğer bazı etmenler için ayarlandıktan sonra, enzimde 1 SD'lık artış, 1.64-kat (95%CI 1.00; 2.70) KKH risk artışı ifade etti. Benzer şekilde, Lp-PLA<sub>2</sub> kategorileri yalnız erkekleri diyabet riskinden koruyordu: enzimde 1 SD'lık artışa OR 0.61 [95%CI 0.36; 1.01] karşılık geldi. Lp-PLA<sub>2</sub> kitlesi, erkekleri değil, kadınları bağımsız olarak MetS'dan koruyordu: enzimde 1 SD'lık artış karşılığında OR 0.68 (95%CI 0.48; 0.94) bulundu.<sup>31</sup>

Sonuç olarak, serum total Lp-PLA<sub>2</sub> kitlesinin, apoB-içeren lipoproteine ya da HDL parçacıklarına bağlı oluşuna göre, kardiyometabolik risk yüklemek veya ona karşı koymak üzere, ikili bir işleve sahip olduğu yargısına varıldı. Dünyada bir popülasyonda ilk kez ortaya konan bu ilişkiler cinsiyet tarafından ayarlanmaktadır. MetS prevalansı bizim gibi yüksek toplumlarda, Lp-PLA<sub>2</sub> kitlesinin prognoz için kıymetini daha iyi değerlendirmek amacıyla, enzimin üst ve alt eşiklerinin belirlenmesi gerekir. Halkımızda eşik olarak 210 ve 450 ng/ml sınırlarını önermekteyiz.

Türk kadınlarında şişmanlama sonucu HDL'ye bağlı Lp-PLA<sub>2</sub> kitlesi azalınca diyabet riskine maruz kalma, erkeklerde aynı süreç sonucunda MetS riskine maruz kalma ön planda olmaktadır. Erkeklerde LDL'ye bağlı Lp-PLA<sub>2</sub> kitlesi artınca, KKH riski gelişmektedir.

#### **ApoA-I disfonksiyonunun nedeni lipoprotein(a)'nın birleşmesi**

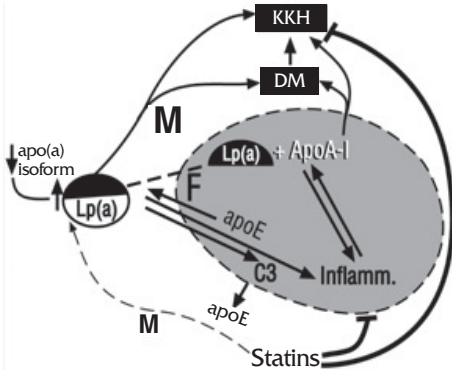
Orta yaşlı 1509 yetişkinin ortalama 4.9-yıllık takibinde, apoA-I ile Lp(a) arasındaki ilişki

incelendi. Kadın cinsiyetin yanı sıra, kompleman C3, apoE düzeyleri ve statin ilacı kullanımı kadınlarda log-Lp(a) ile lineer ilişki içindeydi, ama yaş ve apoA-I değildi. Alt Lp(a) üçtebir dilimindeki (<6.4 mg/dl) bireyler yüksek trigliserid ve apoE değerleri sergiledi ve geometrik ortalamaya Lp(a) değerleri apoE veya trigliseridin alt ve orta üçtebir dilimlerindeki kişilerde ılımlı biçimde yükseldikten sonra, üst dilimlerde birden çarpıcı biçimde düştü ( $p \leq 0.002$ ). Bu iki bulgu Lp(a)'nın, yüksek apo E (>4.5 mg/dl) ve/veya trigliserid (>2.0 mmol/L) ortamında beklenmeyen tarzda düşmesine yol açtığını düşündürmektedir. Düzeyler aslında Lp(a)'nın apoA-I ile bir immün kompleks halinde birleşmesini temsil edip apoA-I'i aterosjen kılmaktadır. Yeni gelişen KKH'yı Cox regresyon analizinde, geleneksel risk faktörleri ve statin kullanımına ayarladıktan sonra, Lp(a) değil, apoA-I anlamlı biçimde öngördü (HR 1.23 [%95GA 1.11; 1.37]). ApoA-I'in bu ters etkisi, prevalan MetS'dan bağımsızdı, ATPIII-tanımlı MetS'I bulunmayan bireylerde, özellikle kadınlarda, mevcuttu ve geleneksel risk faktörlerinininkine boyut itibarıyla benzerdi.<sup>33</sup> Kompleman C3'ün bu disfonksiyona katkısı, bir lipid antijeni sağlayan apoE'ye sinyal vermesi şeklinde olabilir. Bu süreçle ilgili hipotezimizi açıklayan bir şema (Şekil 23)'te sunulmaktadır.

Sonuç olarak, Lp(a) bizatihi aterosjen olmanın ötesinde, bir pro-inflamatuvar ortamda apoA-I ile birleşerek apoA-I'i de aterosjen kılmaktadır. Bu süreç ATPIII-tanımlı MetS'den bağımsız olup bindirdiği riskin boyutu geleneksel risk faktörlerinininkine benzerdi.

#### HDL disfonksiyonunun klinik göstergeleri

Kardiyometabolik hastalıklar üreten HDL parçacıklarında işlev bozukluğunu klinik açıdan yansıtabilecek göstergelere ihtiyaç vardır. Bu amaçla 2725 yetişkin Cox regresyon analiziyle ortalama 7.3±3.0 yıllık bir izleme döneminde incelendi.<sup>34</sup> CRP, kompleman C3 (C3), yüksek ve düşük Trg ile HDL-kolesterol kategorileri ele alındı. Aterosjen dislipidemi dışında, yüksek-Trg/normal HDL-kolesterol kategorisi kadınlarda artmış CRP ve diyabet riskleriyle



ilişkiliydi. Normotrigliseridemili erkekler arasında normal HDL-kolesterol düzeylilerin düşük HDL-kolesterol düzeyli erkeklerle kıyasla daha yüksek diyabet riski ve apoA-I seviyesi gözlemlendi. Hipertrigliseridemili kadınlarda diyabet riski, HDL-kolesterol düzeyi ne olursa olsun, ikiye katlanıyordu. CRP >2.5 mg/L düzeyi her iki cinsiyette diyabet riskini ikiye katlanıyorsa da, en iyi öngörüğü erkeklerde Trg/HDL-K >4.5, kadında Trg >150 mg/dl sağladı. C3 >1.3 g/L olması yalnız kadınlarda ek yarar sundu.<sup>34</sup>

**Şekil 23. Pro-inflamatuvar ortamda Lp(a) konsantrasyonlarını yükseltmek suretiyle Lp(a)'nın apoA-I ile kimyasal birleşmesine, onun fonksiyonunu bozmasına, sonuçta diyabet ve KKH gelişmesine ilişkin faktörlerle ilgili hipotezimizin şema halinde temsili.** Pro-inflamatuvar apoE lipid antijen sağlayıcısı, kompleman C3 sinyali tetikleyebilir. Kadınlarda (F), apoE, statin kullanımından bağımsız olarak, bol miktarda Lp(a)'nın apoA-I ile birleşmesine sürükleyerek [ve gerçek Lp(a) düzeylerini düşürerek] Lp(a)'yı yükseltme eğilimindedir, oysa erkeklerde (M) apoE ve statinler kardiyometabolik riske, apoA-I ile birleşmesinden çok Lp(a) düzeyini yükselterek aracılık etmektedir. Küçük apo(a) izoformun risk bindirme işlevi muhtemelen Lp(a) konsantrasyonlarını yükseltmek ve apoA-I disfonksiyonu yaratmak yoluylaadır.

KKH riski için, erkeklerde Trg/HDL-K >4.5'dan bağımsız olarak CRP katkıda bulundu (Tablo 38) (RR 2.46 [1.33; 4.53]) ama C3 bulunmadı; yüksek oran artmış CRP'ye sadece kadınlarda ek öngörüye sahipti. Beş parametre eşliği arasında, diyabet için öngörücü değer erkeklerde CRP>2.5 mg/L ile Trg>150 mg/dl, kadınlarda C3>1.3 g/dl olarak bulundu.<sup>34</sup>

**Tablo 38. Yaş-ayarlı insidan koroner kalp hastalığının serum Trg/HDL-kolesterol kategorileriyle öngörülmesinde Cox regresyon analizi**

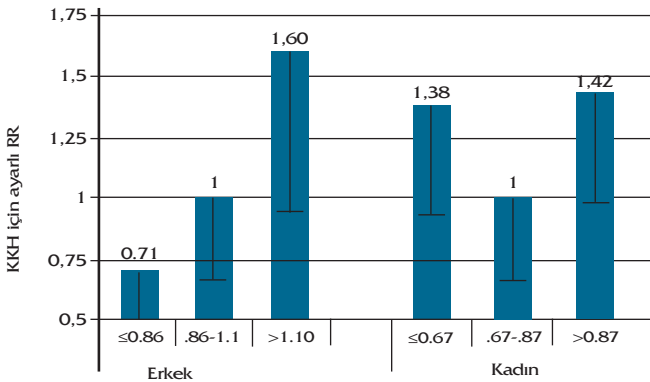
|  | Erkek                   |            | Kadın                   |            |
|--|-------------------------|------------|-------------------------|------------|
|  | RR                      | %95 GA     | RR                      | %95 GA     |
|  | n=125/1057 <sup>a</sup> |            | n=129/1163 <sup>a</sup> |            |
| Yüksek Trg-normal HDL-kol.                 | <b>3.19</b>             | 1.73; 5.86 | 1.62                    | 0.81; 3.24 |
| Düşük Trg-düşük HDL-C                      | 1.42                    | 0.85; 2.37 | 1.00                    | 0.63; 1.60 |
| Yüksek Trg-düşük HDL-C <sup>c</sup>        | <b>2.04</b>             | 1.22; 3.41 | 1.49                    | 0.93; 2.38 |
| C-reaktif protein <sup>d</sup> 3-kat artış | 1.06                    | 0.96; 1.18 | <b>1.20</b>             | 1.07; 1.34 |

<sup>a</sup> yeni vaka/risk altındaki katılımcı. Anlamli değerler koyu renkte.  
<sup>c</sup> aterojen dislipidemiýi tanımlar, <sup>d</sup> log-transformasyonlu deęerler  
Referans kategorisi düşük Trg/HDL-K oranı ile CRP <2.5 mg/L.

Sonuçta erkekte Trg/HDL-C oranının >4.5 ve/veya CRP >2.5 mg/L olması, kadında Trg>150+C3>1.3 bulunması HDL'nin anti-inflammatuar veya ateroprotektif işlevinde bozukluk varlığını yansıtan en uygun göstergeler sayılır.

#### Kanda kreatinin'in hasar görüp immün etkinleşmeye yol açması

Artmış yangı ortamında hasar görebilen bir polipeptid, kreatinindir. Bu konuda ayrıntılar 15. bölümde sunulmakla beraber, erkek-kadın farkına burada değinmek yararlıdır. Kreatinin düzeylerinin artan çeyrek dilimlerinin çokdeğişkenli lojistik regresyonda mevcut ve yeni gelişen 290 KKH olgusu riski için katılımcılar incelendiğinde, 1004 erkekte artan kreatinin dilimleri anlamlı biçimde giderek artan risk oranları sergiledi. Üst çeyrek dilim alt dilime göre 2 kattan



**Şekil 24. Erkek ve kadınlarda kanda kreatinin çeyrek dilimlerinin KKH riski için çokdeğişkenli lojistik regresyonla odds oranları.** İkinci ve üçüncü dilimler grafikte birleşik olarak sunulmaktadır. Ayarlı yaş, sigara içim durumu, sistolik basınç, HDL-kolesterol ve diyabet varlığını içermiştir.

fazla riskle ilişkiliydi.<sup>35</sup> Oysa kadınlarda (n=1078), orta düzeyleri temsil eden birleşik 2. ve 3. dilimler en düşük riske sahipken, alt çeyrek dilim -beklenmedik tarzda- üst dilime benzer biçimde yüksek KKH riskiyle ilişkiliydi (Şekil 24). Bu önemli gözlem, açıklanan kadınlarda bir miktar kreatininin artmış yangı sonucu zedelenecek mevcut immün kimyasal yöntemlerle ölçülemez duruma dönüşüp onların düşük düzeyli kategoride yer almasını işaret etmektedir.

### **Normal değerli tiroid uyarıcı hormonun KKH riski yüklemesi**

Ötiroid durumun KKH riskine etkisi olup olmadığı TEKHARF çalışmasında ortalama yaşı 52.7 olan 956 bireyin ortalama 4.8 yıllık takibinde kesitsel ve uzunlamasına araştırıldı.<sup>36</sup> TSH konsantrasyonları erkek ve kadınlarda ortalama 1.10 /1.35 mIU/L idi. Serum TSH diğer risk değişkenleriyle (erkeklerde yaş ve SKB ile zayıf bir bağlantı dışlanırsa) korelasyon içinde değildi. Yaş-ayarlı TSH orta tertili erkeklerde düşük Lp(a), apoB ve total kolesterol ölçümleriyle ilişkili idi. Cox regresyonunda yeni KKH gelişmesini erkeklerde alt TSH tertili üst dilime göre [HR 2.45 (%95 GA 1.05; 5.74)] ve iki cinsiyet birlikteliğinde (yaş, sigara içiciliği, SKB ve LDL-kolesterol ayarlamasından sonra) öngördü. Bu gözleme dayanarak normal sınırlar içerisindeki TSH seviyelerinin –kısmi ölçüm yetersizliğine bağlı olarak- orta yaşlı erkeklerde insidan KKH'nın bağımsız öngörücüsü olabileceği belirtilebilir. Mekanizma olarak oksidatif stres ortamında serum Lp(a)'nın indüklediği otoimmün yanıtlar sorumlu tutulabilir.<sup>36</sup> Benzer mekanizmayı düşündüren sonuçlar bir başka araştırmamızda da elde edilmiştir.<sup>37</sup> (bkz. bir sonraki bölüme).

### **Lineer olmayan ilişkiler ve otoimmün etkinleşme**

Gözlemcilerin geçerli açıklama sunmayı bilemediği çok sayıda gözlem literatürde bildirilmiştir. Bu a priori paradoksal fenomenler kanda dolaşan protein veya polipeptidlerle ilgili olup Lp(a), apolipoprotein B (apoB), lipoprotein-ilişkili fosfolipaz A<sub>2</sub> (Lp-PLA<sub>2</sub> veya PAF-AH), gliko hemoglobin A1c (HbA<sub>1c</sub>), kreatinin, ürik asid, asimetrik dimetilarginin, makrofaj migrasyon inhibitory faktör (MIF) ve muhtemelen fibrinojen ya da HDL üzerindeki apoC-III gibi diğer serum proteinleri.<sup>38</sup> Otoimmün etkinleşmeyi "Sürekli proinflammatuar durum/oksidatif stres ortamında geri dönüşme potansiyeline sahip bir kronik (serolojik) süreç" olarak tanımlıyoruz. Bu süreç bir veya daha fazla polipeptid ya da proteine hafif hasar yapıp, onların yabancı cisim olarak algılanmasına ve bu bağlamda koruyucu serum proteinlerine agrege olmalarına yol açmaktadır.<sup>39</sup> Otoimmün etkinleşmeyi örnekleyen başka serum proteinleri de bildirilmiştir: mesela tiroid uyarıcı hormon<sup>36</sup>, acylation stimulating protein<sup>40</sup>, cystatin-C.

Bir biyomarkerin paradoksal olarak yüksek kardiyometabolik riske sürükleyen lineer olmayan ilişkisinin muhtemel açıklaması, oksidatif strese bağlı epitop hasarına maruz kalan plazma proteinlerinin immunoassay'den kısmen kaçması sonucu gerçek kitleden daha düşük ölçülmesi, ama kardiyometabolik hastalık ve ölüm riski bindirme yeteneğine malik olmasıdır.<sup>41</sup>

### **Kardiyometabolik riskte cinsiyet farkı**

Estrojen hormonunun koruyucu etkileri dışında, kardiyovasküler ya da metabolik hastalık riski açısından, genelde menopoz sonrası kadına yük bindiren cinsiyet farkı bulunmaktadır. Yangısal durum, yangının insülin direncinden bağımsızlığı, HDL-disfonksiyonu, gen-çevre etkileşimleri ve sigara içiciliği/terketme alanlarında kardiyometabolik riskte cinsiyet farklılıkları önde gelir. Uzun zincirli yağ asitlerinin emilimi de, erkeğe göre, kadında artmıştır.<sup>42</sup>

Öte yandan kalp-damar hastalığının ilk belirtisi itibarıyla, erkekler KKH gelişme eğiliminde iken, kadınlar ilk olay olarak inme ya da kalp yetersizliğine yatkındır. MetS'a eğilimli toplumlarda birçok kronik hastalığın temelinde yatan pro-inflammatuar durum kaynaklı otoimmün etkileşme, kadınlarda çok daha sık gözlemlenir ve başlıca belirleyicileri oluşturur. Cinsiyet farkı ve buna bağlı hususlara tedavi yaklaşımı bir yayınıımızda gözden geçirilmiştir.<sup>42</sup>

### **Kronik hastalık patogenezi hipotezi ve yeni araştırma gereksinimi**

TEKHARF'in ürettiği bilgiler, bilinen genetik dahil, geleneksel risk faktörleriyle açıklanamayan kardiyometabolik hastalıkların büyük bir bölümü için yeni mekanizma yolları ifade etmek-

tedir. Artmış yangının çok önem taşıdığı orta yaşlı ve yaşlı Türk yetişkinlerinde, antijen niteliğine bürünen hasarlı polipeptid ve proteinler ile, antikor görevini yapan HDL, apoA-I, apoA-II, apoE, adiponektin ve seks hormon bağlayıcı globulin gibi koruyucu serum proteinleri arasında oksidatif stresin yavaş seyri sırasında otoimmün oluşumlar meydana gelir. MetS, diyabet, KKH, kronik böbrek hastalığı gibi kardiyometabolik hastalıklar için bu süreçler başlıca belirleyicidir. Platelet activating factor asetilhidrolaz, kreatinin, TSH, asilasyon stimulating protein, asimetrik dimetilarginin ve özellikle, lipoprotein(a) sistemik yangıyı artırmada ve otoimmün kompleks oluşumunun meydana gelmesinde kritik unsurlardır.<sup>39,41</sup> Lp(a)'nın kardiyometabolik hastalıklarda immün etkileşime girip girmemesine ait özet bilgi Tablo 39'da, artmış yangı sebepleri ile protein disfonksiyonuna dair kanıtlar Tablo 40'ta verilmektedir.

**Tablo 39. Erkek ile kadında kardiyometabolik riske katkı yapan mekanizmalara ilişkin hipotez**

| Erkek   | Kadın  | Akıbet               |
|---|--|----------------------|
| Immün kompleks yok<br>Yüksek Lp(a), yüksek ASP    | Immün aktivasyon<br>Düşük PAF-AH<br>Değişken Lp(a) & ASP | Koroner k. hastalığı |
| Immün kompleks yok<br>Yüksek Lp(a), yüksek ASP    | Immün aktivasyon<br>Düşük PAF-AH<br>Düşük Lp(a) & ASP    | Diyabet, tip-2       |
| Immün aktivasyon<br>Düşük ASP, düşük-normal Lp(a) | Immün aktivasyon<br>Düşük ASP, düşük-normal Lp(a)        | Metabolik sendrom    |

Immün kompleks genelde apolipoprotein A-I'in ASP [veya Lp(a)]'ya agregasyonunu ifade etmektedir.

**Tablo 40. Artmış sistemik yangının başlıca sebepleri ile koruyucu plazma protein disfonksiyonuna ilişkin kanıtlar**

| Artmış subklinik yangı sebepleri  | Disfonksiyona ilişkin epidemiyolojik kanıtlar  |
|---|--|
| Santral ve genel şişmanlık  | Yangı parametreleri ile kesitsel korelasyon ve çok değişkenli ilişkiler ve uzun vadede ilişkiler |
| Lp(a) üzerindeki fosfolipidlerin aşırı oksidlenmesi<br>İnsülin direnci                                    | Katmanlı analiz yoluyla doğrusal olmayan ilişki varlığı  |
| Serumda platelet activating faktör fazlalığı<br>Lp-ilişkili fosfolipaz A <sub>2</sub> (=PAF-AH) düşüklüğü | Kardiyo-renal ve metabolik risk akıbeti ile ilişkiye yönelik çokdeğişkenli analizler             |
| Koruyucu plazma proteinlerinde disfonksiyon<br>Immün kompleks oluşumu                                     | Epidemiyolojide genetik varyantın HDL'ye etkisi  |

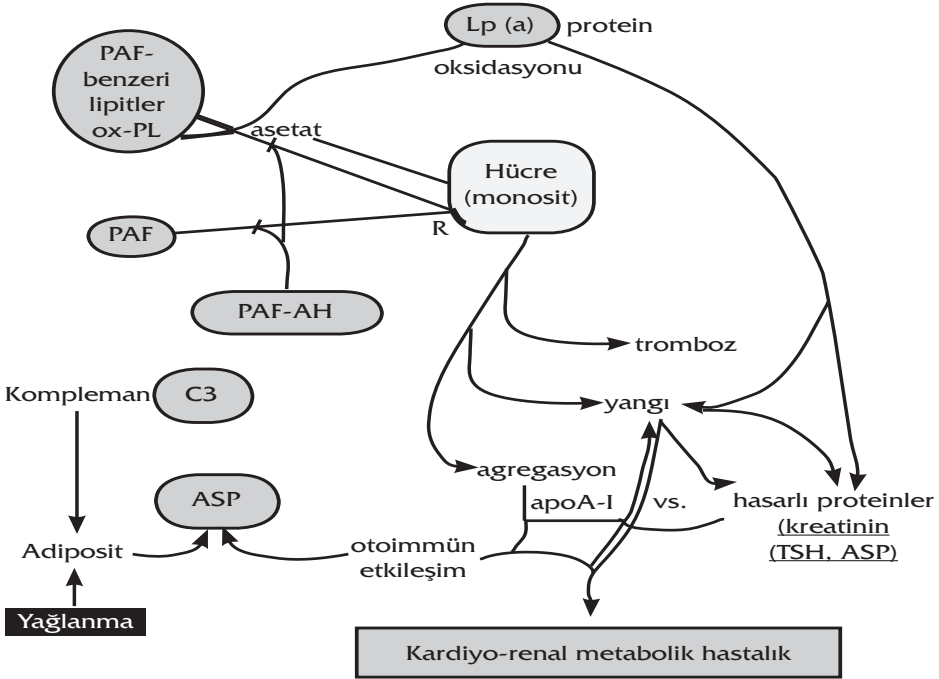
Bu itibarla, kalp-damar hastalıklarının patogeneziindeki rolü çoktandır bilinen Lp(a) düzeyinde artış dışında, herhalde daha yaygın bir rolü, Lp(a)'nın immün etkileşim içerisine dahil olması ve "düşük" düzeyde ölçülmesi ile, oynamaktadır. Önerilen süreçler, çok muhtemelen, diyabet, kronik böbrek hastalığı ve diğer bazı kronik hastalıkların gelişmesi alanında ortak bir payda niteliğindedir. Glukoz tolerans bozukluğuna yatkın toplumlar ve özellikle, kadınlar ilgili risklerle karşı karşıyadır. Bu dinamiklerin çeşitli etnisitelerdeki belirleyiciliği, ölçülmesi için spesifik immunoassay yöntemlerin geliştirilmesi, bireylerde ilave koruyucu önlemlerin ve tedavi

usullerinin açığa kavuşturulması ve hekimler için uygulama kılavuzları hazırlanması alanlarında gelecekte daha çok araştırma yapılması gerekmektedir.

Artmış yağının altında Lp(a) proteininin ve üzerindeki fosfolipidlerin oksidasyonu yatmaktadır. PAF-benzeri lipid olan bu maddeler ve PAF, asetat rezidüleri aracılığıyla, özellikle makrofajların (ama genelde hücrelerin) membranındaki reseptörü etkinleştirerek hücrenin bir dizi yangı cevabını indükler (Şekil 25). Tromboz, yangı ve agregasyona eğilime katkıda bulunur. Bu yangı cevabı PAF-AH tarafından dengede tutulabilirken, PAF-AH konsantrasyonunun eksikliği ya da enzimin kendisinin agregasyona girmesi sonucu, aşırı yangıya eğilim ve otoimmün etkileşim gelişir. Otoimmün etkileşim ve kompleman aktivasyonu kanda ASP düzeyini yükseltir. Hasara uğrayan proteinlerin başında Lp(a), ADMA, kreatinin ve ASP (belki de LPL kitlesi) gelir. ApoA-I, apoE, adiponektin ve SHBG koruyucu özelliklerini en sık kaybeden kan proteinleridir. Bu temel süreçler visceral (ve genel) yağlanmadan geniş ölçüde etkilenir.

### Katılan hasarlı proteinler ve koruyucu proteinler

Otoimmün olaya katılan polipeptid veya proteinlerden on kadarı TEKHARF çalışmasında veya başka bildirilerde epidemiyolojik olarak saptanmış olup bunlar Tablo 41'de sıralanmış ve kaynakları belirtilmiştir. Otoimmün sürecin parçasını oluşturan koruyucu proteinler de aynı şekilde Tablo'da açıklanmaktadır.



**Şekil 25. Koroner kalp, kronik böbrek hastalığı, prediyabet ve diyabet gelişmesinde önerdiğimiz yangı ve immün mekanizmaya ilişkin şema.**



**Tablo 41. Genel popülasyonda bilinen yangı mediyatörleri ile immün kompleks oluşum unsurları<sup>36</sup>**

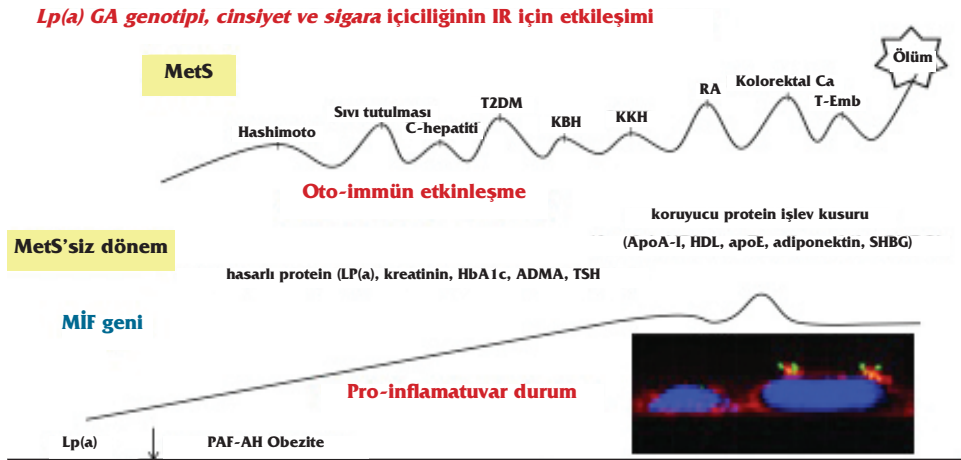
| Yangı mediyatörü işlevli  | Yangı mediyatörü ve otoimmün unsur işlevli  |
|---|---|
| Lipoprotein(a) <sup>33,43-46</sup><br>Apolipoprotein B <sup>47</sup><br>Asilasyon uyarıcı protein <sup>40</sup><br>Lp-ilişkili fosfolipaz A <sub>2</sub> (=PAF-AH) <sup>31,48</sup><br>Kreatinin <sup>35</sup> , sistatin C ve ürik asit <sup>49</sup><br>Tiroid uyarıcı hormon <sup>36,37</sup><br>Asimetrik dimetilarginin <sup>50</sup><br>MIF proteinini† | Apolipoprotein A-I <sup>8,9,18,33</sup> ve A-II <sup>10</sup><br>Apolipoprotein E <sup>51,52</sup><br>Apolipoprotein C-III <sup>14,15</sup><br>Yüksek-dansiteli lipoprotein <sup>18,19</sup><br>Adiponektin <sup>23,24</sup><br>Seks hormon-bağlayıcı globülin† <sup>37</sup><br>Omentin-1†<br>Total bilirubin† |

† henüz yayınlanmadı

Artmış yangı, bazı proteinlerin hasar görmesi ve koruyucu proteinlerimizin immün etki-leşim başlatıp anti-inflamatuvar, insülin duyarlaştırıcı özelliklerinin kaybindan oluşan bu pa-togenetik mekanizma -sürece dahil olan hasarlı proteinin ve koruyucu proteinin cinsine göre farklılıklarla- prediyabet, diyabet, aterosklerotik vasküler hastalık, kronik böbrek hastalığının altındaki ortak fizyopatolojiji temsil eder.

### Çeşitli kronik hastalıkların altında ortak patogenez yatıyor

Ortak mekanizma Şekil 26'da özet açıklamayla birlikte şematize edilmiştir.



**Şekil 26. Artmış yangı zemininde otoimmün etkinleşme: kronik hastalıkların temelinde yatan patogenez şeması.** Metabolik sendrom (MetS) gelişmeden önceki dönemde MİF gen varyantı ve MİF proteininin hasara uğraması ile steatohepatit gelişmesi MetS oluşumunda önem taşıyor. Yüksek Lp(a) konsantrasyonu veya Lp(a)'nın azalan PAF-AH ve artan vücut yağlanması sonucunda immün kompleks oluşumuna katılması yoluyla giderek artan sistemik yangı kandaki bazı proteinlerin epitopuna (reversibl) hasar yaratabilmektedir. Bu proteinler organizma tarafından yabancı cisim olarak algılanmakta ve koruyucu proteinlere aagrege olma sürecine yavaşça girmektedir. Anılan otoimmün etkinleşme süreci çok çeşitli kronik hastalıklara yol açmaktadır.



### **Ancak otoimmün etkinleşme mekanizmasının açıklayabileceği literatür bildirimleri**

Literatürde yer alan birçok bildiri elde edilen belli gözlemler açıklanamadan kalmıştır. Bunlar ancak otoimmün etkinleşme mekanizmasını öne sürerek açıklanamamaktadır. Örneklerin hepsine burada atıf yapmak ne bu kitabın amacıdır, ne de yer ayırmak anlam taşır. Bununla birlikte konunun belirgin örneklerine aşağıda yer vermekteyiz.

Çoğu diyabet ve pre-diyabetli 1008 Kızılderili Amerikalıda kanda Lp(a) düşük olup erkekte daha düşüktü.<sup>80</sup> Yeni gelişen kalp-damar hastalığı ile Lp-PLA<sub>2</sub> aktivitesi doğrusal, kitlesi ters ilişki gösterdi. Diyabet ya da insülin direnci olmayan grup ta benzer eğilim sergilemekle birlikte, bunun istatistik gücü sınırlıydı. Yazarlar enzim kitlesinin immunoassay tarafından az ölçülebileceği ihtimalini öne sürdülerse de, sonuçları tam açıklayabilmek için otoimmün etkinleşme mekanizmasından yararlanmadı.

Tip-2 diyabet gelişmesi riskinde Lp(a) konsantrasyonlarının rolü tıp araştırmacılarını çok uğraştırdı; bunun sebebi ilişkinin temelde U-biçiminde olmasıydı. Bu husus hem Women's Health çalışmasında<sup>43</sup>, hem de sonra EPIC-Norfolk kohortunda<sup>44</sup> gözlemlendi de, son araştırmacılar yüksek Lp(a) düzeylerinin düşük diyabet riski ile kavzal bir şekilde ilişkili olmadığı sonucuna varmakla yetindiler. Bu sonucun, diyabet ve diğer kronik hastalıkların temelinde yatan otoimmün etkinleşme mekanizmasını dikkate almama itibarıyla yanıltıcı olduğuna dair yorumumuz<sup>48</sup> yayınlandı.

Cardiovascular Health Çalışmasında diyabeti bulunmayan yaşlı ve çoğunlukla kadın kohortta showed Lp-PLA<sub>2</sub> aktivitesi HOMA-IR ve gelecekteki insidan diyabet riski ile doğrusal ilişki görülürken, Lp-PLA<sub>2</sub> kitlesi ile ilişki zayıftı ya da bulunmamaktaydı.<sup>53</sup> Bu gözlem enzimin immün süreçlere katılıp diyabetle ilişkisini kopardığını, ama insülin duyarlılığını artırmadığını desteklemektedir. Cardiovascular Health Çalışmasında, diyabeti bulunmayan kişilere kıyasla, diyabetli kişilerde artmış kardiyovasküler risk Lp-PLA<sub>2</sub> aktivitesiyle hiç ilişkili değildi.<sup>54</sup> Yazarlar diyabeti bulunmayan kişilerde kardiyovasküler riski açıklamadılar; bu, ilgili risk için genelde başlıca bir bağımsız risk faktörü sayılan enzimin agregasyonuna bağlı olabilir.

Stabil KKH ve/veya inmeli 825 hastanın kesitsel incelemesinde, Mayer ve ark.<sup>55</sup> aLp-PLA<sub>2</sub> ile yüksek açlık glisemisi, gliske hemoglobin A1c ve LDLc/apoB oran çeyrek dilimleri arasında ters ilişki bulundu. Yazarlar diyabet varlığının artan Lp-PLA<sub>2</sub> aktivitesi ile ters yönde olasılığı bulunduğunu öne sürdüler. Bundan önce 1000 kadar yaşlı İsveçliyi içeren bir diğer kesitsel analizde, Lp-PLA<sub>2</sub> düzeyleri ile karotis aterosklerozu ve arter darlığı miktarı arasında bağımsız bağlantı saptanamamıştı.<sup>56</sup> Bu gözlemlerin en doğru bir şekilde açıklanmasının Lp-PLA<sub>2</sub> ile kardiyometabolik risk arasındaki ilişkinin doğrusal değil, U-biçimli bir eğriye sahip olduğunu kapsayan otoimmün etkinleşme hipotezi aracılığıyla yapılacağını öne sürdük.<sup>41</sup>

4800 orta yaşlı Çinlinin kesitsel bir analizinde, glukoz veya HbA<sub>1c</sub> kriterleriyle tanımlanan yeni diyabette (NOD), risk profili farklı idi.<sup>57</sup> Kanda trigliserid,  $\gamma$ -glutamil transferaz (GGT) ve SKB bağımsız olarak yalnızca glukoz kriterleriyle, buna mukabil bel çevresi, total kolesterol ve sigara içiciliği HbA<sub>1c</sub> ölçütleriyle tanımlanan NOD'de daha güçlü ilişki görüldü. Sonucu grupta ilişkiler HDL-K için yüksek, LDL-K ile trigliserid için düşük olup, insülin değerleri yüksek GGT düşüktü. Bu farkların, belki cinsiyetle ilgili otoimmün süreçlere bağlı olması muhtemeldir. İspanya'da yapılan bir diğer kesitsel çalışmada<sup>58</sup> HbA<sub>1c</sub>-temelli NOD'nin (glukoza dayalıya kıyasla) bel ve insülin ile daha yüksek, HDL-K ile daha düşük ilişkiler sergilediği bildirildi. Yazarlar, iki ölçütün ateroskleroz süreci üzerine etkilerinin daha iyi anlaşılması için yeni araştırmalara ihtiyaç olduğunu vurguladı.

Obez olmayan hastalara göre, morbid derecede obez hastalar, TSH ile serbest tiroid hormon düzeyleri benzer olduğu halde, anlamlı biçimde daha düşük ortalama total kolesterol (ve yüksek trigliserid ile düşük HDL-kolesterol) düzeyleri sergiledi.<sup>59</sup> Bu gözlem, hipertrigliseridemili morbid obezlerde serum Lp(a)'nın otoimmün sürece katılma yoluyla "düşük" olmasını öne sürmeyle açıklanabilir.

Puddu ve Menotti<sup>60</sup>, böbrek hipo- ve hiperfiltrasyonunun ölüm dahil olumsuz olaylar için risk faktörü sayılması konusunda bazı şartların –bu bağlamda yaş sınırları ile cinsiyetin ve takip süresi uzunluğunun– gözönünde tutulması gerektiğini öne sürdü. Böylece, eGFR'nin risk ile U-biçimli ilişkisinin daha araştırılmaya muhtaç olduğunu bildirirken, primer önlem amacıyla izlenen bireylerde risk öngörü amacı adına eGFR\_CKDEPI yerine, serum ürik asidi katmayı uygun buldukları kanısını açıkladılar.

Scottish Heart Health Extended Cohort çalışmasında (n= 15083) serum ÜA'in alt beştebir dilimindeki (<3.7 mg/dl) fertler, sigara içiciliği ile diyabetin daha yüksek sıklıkta, total kolesterolün daha düşük olmasıyla birlikte, 2'nci beştebir dilimindekilere kıyasla daha yüksek (1.12-kat) kardiyovasküler ve genel mortaliteye eğilim sergiledi.<sup>61</sup>

Hollanda'daki diyabet gelişmesi ve önlemesini amaçlayan PREVEND kohortunda –koruyucu olması beklenen– apoE düzey yüksekliği kardiyovasküler hastalık ve mortalitesini apoE genotipinden bağımsız olarak öngördü<sup>52</sup>; yazarlar yüksek apoE konsantrasyonlarının ya olumsuz lipoprotein profilini ya da pro-inflamatuvar cevabı yansıttığını açıkladılar.

Hollanda PREVEND kohort çalışması atriyal fibrilasyon (AF) için risk faktörlerini ve bunun kalp-damar olayları, kalp yetersizliği ve mortalite deki rolünü bildirdi.<sup>62</sup> Sekiz bin kişinin ortalama 9.7 yıllık takibinde 265 AF olgusu saptanmıştı. Ana bulgulardan biri antihipertansif ilaç kullanımına ilişkindi: bu uygulama insidan AF'un belirgin ve çok anlamlı bir belirleyicisi bulunup popülasyona-atfedilebilir risk tahmininde %32 ile başı çekmekteydi. Yazarlar antihipertansif ilaç kullanımının paradoksal görünen potansiyel rolünü dikkate almadan tartışma yürüttüler. Bulgularının gerçek bir ilişkiyi yansıtabileceği konusunda editöre mektubumuzda açıklama yapıldı.<sup>63</sup>

Wilkins ve ark.<sup>64</sup> 2800'e yakın genç kişide apo B ile LDL-C arasındaki konkordans veya diskordansın koroner arter kalsifikasyonu (CAC) ile orta yaştaki ilişkisini nicelemeye çalıştılar. Dikotomize edilen apo B ile LDL-C'un 2 diskordan grubu örneklemin %9'ar bölümünü simgeledi. Düşük konkordans düzeylerine göre, CAC gelişmesi öngörüsü alçak apoB/yüksek LDL-C anlamlı olmasa da yüksekti, yüksek apoB/düşük LDL-C diskordans halinde anlamlı biçimde yüksekti. Yazarlar apoB düzeylerinin LDL-C düzeylerinden orta yaş ve ötesindeki bireylerde aterosklerotik kalp-damar hastalığı riski açısından –genç yaştaki fertlerde bile- daha fazla anlam taşıdığıni desteklemiş oldular. Gruplarda CAC skorlarının örtüşme eksikliği muazzamdı. Örneklemdaki heterojenite konkordan gruplarda dahi düşük konkordanslı kümelerde nisbeten yüksek apoB varlığında daha güçlü CAC gelişebileceği ihtimalini dışlamıyordu. Böylesi bir durum otoimmün etkinleşmeye apoB'nin katılmamasını simgelerdi.<sup>65</sup> Tersine, yüksek konkordanslı grupta görece alçak apoB de güçlü CAC gelişmesine eşlik edebilir ki bu olasılık apoB'nin oksidasyonla hasar görmesi sonucu otoimmün etkinleşmeye katıldığına tekabül eder. Analojıyla, örneğin yüksek konkordanslı grupta –apoB'nin değil, yalnız lipoprotein(a)'nın otoimmün süreçte hasar görmesi sonucu– nisbeten düşük LDL-C düzeylerinin güçlü CAC gelişmesi öngörebileceği öne sürülebilir. Bulgular için yaptığımız yorum, yazarların vardığı sonucu ek proinflamatuvar-aterojen mekanizmaya genişletmeye yönelikti.<sup>65</sup>

HbA<sub>1c</sub> düzeylerinin mortalite ile ilişkisi hayli incelenmişse de, tutarsız ya da çelişkili bulgulara varılmıştır. Bu ilişki koroner anjiyografiye tabi tutulan 3749 İsrail’li hastada araştırılmıştır.<sup>66</sup> Başlangıçta <5% HbA<sub>1c</sub> düzeyi hastaların %4’ünde bulunup –%5-7 düzeyine kıyasla– 4.8 yıllık takipte genel mortalitenin anlamlı öngörücüsüydü [OR 1.9% (95CI 1.32; 2.74)]. Tüm örneklemde, antidiyabetik ilaç hastaların kabaca ¼’ünde kullanılıyordu ve kronik böbrek yetersizliği ile inme mortalitenin ek bağımsız öngörücüleriydi.<sup>66</sup>

Bir meta-analiz araştırmacıları HbA<sub>1c</sub> dağılımının alt ve üst ucundaki küçük etki boyutlarının –çeşitli etnisitelere uygulanabilirliğine değinmeksizin– J-biçimli ilişkisi nosyonunu desteklemediği sonucuna varmıştı. Oysa anılan İsrail çalışmasındaki gibi, Türklerde de, düşük HbA<sub>1c</sub>’nin uzun vadede ölüm riskini belirlediği bildirilmiştir. ERFC’nin geniş meta-analizinde HbA<sub>1c</sub> <%4.5’lu diyabeti bulunmayan bireylerde, %5-5.5 düzeyine göre, fatal ve nonfatal kardiyovasküler hastalık riski anlamlı biçimde yüksekti. Düşük HbA<sub>1c</sub> ile ölüm riski arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizma kesinlikle bilinmemekle birlikte, bu olgunun HbA<sub>1c</sub> kitlesinin otoimmün etkinleşmeye katılmasından ileri gelebileceğini öne sürdük.<sup>67</sup> Ölüm riskinin kronik böbrek yetersizliği ile inme tarafından da bağımsız öngörülmesi bu yorumu desteklemektedir, çünkü bu sonuçlar da düşük HbA<sub>1c</sub> düzeylerince otoimmün süreç katılımını muhtemel kılar şekilde öngörülmüştür.

Kronik kalp yetersizliği (KKY) bulunan hastalarda kanser gelişmesinin daha sık olduğuna ilişkin bildiriler giderek çoğalmaktadır. Bunlardan birinde, Danimarka KY çalışmasında erkeklerin ağır bastığı 9300’ü aşkın kanseri bulunmayan KKY’li poliklinik hastasında, milli kayıtlara dayalı kanser 975 hastada belirlendi.<sup>68</sup> Genel popülasyona kıyasla herhangi bir kanser riski KKY’de anlamlı olarak 1.24 kat yüksek bulundu. Ne yazık ki, CRP, HDL, apolipoprotein B, kreatinin, ürik asid gibi markerler bildirilmemişti. “Hiperfiltrasyon”lu kişilerde ölüm riskinin başında KKY’nin, kanserin de ikinci sıklıktaki nedeni olduğunu açıklamıştık; böylece KKY’li hastaların yüksek kanser riskine maruz kalabileceği düşünülebilirdi. Bu süreçlerin altında ortak bir mekanizmanın yattığı muhtemeldir.<sup>69</sup>

Cardiovascular Health çalışmasının yüksek serum adiponektin düzeyinin yaşlıda artmış atriyal fibrilasyon (AF) riskine yönelik makalesine<sup>70</sup> dikkatin odaklanması gerekiyor. Kadınların çoğunluğu oluşturduğu yaşlıca bir kohortta, 886 yeni gelişen AF olgusu üzerinedi. Dolaşan adiponektin ile insidan AF arasında ters ya da U-biçimli ilişki yerine, pozitif ve lineer bir bağımsız ilişki saptandı. Cinsiyete katmanlı analiz yapılmadıysa da, kadınlar buna özellikle tutuluyordu. Siyahi Amerikalılar beyazlardan çok daha az, kilolu/obez bireyler yalın kişilere kıyasla gelişmeye daha az yatkındı. Anlaşılmaktadır ki, yaşlılarda yüksek adiponektin düzeyleri ile riskli sonuçlar arasındaki muamma çok muhtemelen proinflamatuvar durum ile otoimmün etkinleşmenin bir sonucudur. Cinsiyet, yaş, ırk/etnisite, glukoz tolerans bozukluğuna yatkınlık gibi çeşitli etmenler, proinflamatuvar dönüşmüş koruyucu plazma proteinleri ile epitop hasarı görüp immunoassay’den kısmen kaçan proteinlerden ibaret olan bu fenomeni modüle etmektedir.<sup>71</sup>

Tromsö Çalışması yüksek adiponektin düzeyinin böbrek hasarına ilişkin gözlemini yeni olarak açıkladı.<sup>72</sup> Kırkbeş ila 80 yaşlıları ağırlıklı olarak içeren 7 bin katılımcıyı bir kesitsel incelemede, adiponektin seviyesi glomerüler hasar (albümin-kreatinin oranı) ve tübüler hasar göstergesi (NA glikozaminidaz-kreatinin oranı) ile doğrusal ilişki içinde bulundu. Bu gözlem, yüksek adiponektin düzeyli bireylerdeki proinflamatuvar nitelik aracılığıyla böbrek hasarı ve kronik böbrek hastalığı meydana gelebileceğini desteklemektedir.

Psoriasis artritisi (PsA) ile kalp-damar hastalığı arasındaki riski inceleyen meta-analiz<sup>72</sup> bilgi genişleticiydi. Onbir adet vaka-kontrol, kesitsel ya da kohort çalışmasında PsA’li 13,000 has-

ta kapsanıyordu. PsA'lı hastalarda kalp-damar riski için toplu OR –genel popülasyona göre 1.42 (%95 1.24; 1.66) idi. Mİ riski en yüksek olup onu kalp yetersizliği ile serebrovasküler hastalık izliyordu. Kardiyovasküler hastalık için yangı yükünün etmen olduğuna işaret edildi. Framingham Risk skorunun kronik inflamatuvar durumlara sahip hastalardaki kardiyovasküler riski düşük tahmin ettirdiğine dikkat çektiler. PsA'lı hastalarda kalp yetersizliği için OR'ın 1.32 (%95 GA 1.11; 1.57) olduğunu belirtmeleri, düşük düzeyli yangı ve otoimmün etkinleşme zemininde kadında sık görülen bir sonlanım olduğu bilgisi müvacehesinde ilgi çekiciydi. PsA'nın kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olmasından çok, her iki durum altında ortak bir mekanizmanın yattığına yönelik yorum için kanıtlar biriktirmektedir.<sup>73</sup>

Emzirmenin 11 yıllık takipte fatal ve nonfatal KKH üzerine etkisi, KKH veya inme öyküsü bulunmayan 15 bine yakın (çalışmaya girişte ortalama 53 yaşındaki) Avrupalı kadında vaka-kohort çalışmasında araştırıldı.<sup>74</sup> Yazarlar çocuk doğurmanın doğurmayan kadınlara göre KKH insidansını bağımsız olarak %19 oranında artırdığını ve çocuk sayısının bu oranı yükselttiğini bildirdiler. Emzirmenin ise, hazard oranını 0.71'e (0.52; 0.98) düşürdüğünü saptadılar. Bu ilişkilerin nedensel olması varsayımıyla, yazarlar doğuran kadınlarda uzun süreli emzirmenin uzun vadeli kardiyovasküler yarar sağlayabileceğini öne sürdü. Çağrılı bir editoryal yorumda, böyle bir yararın, hamile kadındaki oksidatif stresin emzirme aracılığıyla gerilemesinin geçici olduğu ve emzirmenin altta yatan patolojik mekanizmanın uzun dönemdeki iyileşmesine sadece eşlik eden bir marker olduğu görüşü öne sürüldü.<sup>75</sup> Ateroskleroz sürecinin genetik ve ırk ile belirlendiği, aşırı yağlanma, MIF ve Lp(a) düzeyleri ve otoimmün etkinleşmenin (ne ölçüde) katılması ile tahrik edildiği görüşü açıklandı.

#### Otoimmün etkinleşme kriterleri ve kronik hastalık belirtileri

Otoimmün etkinleşme sürecine katılan çeşitli öğeler ve herbirini düşündüren belirtiler Tablo 42'de özetlenmiştir.

| Tablo 42. Bireyde otoimmün etkinleşmenin çeşitli süreçleri ve ilgili belirtiler |  |
|---|--|
| Otoimmün süreç alanları   | Belirtiler   |
| Cinsiyet ve yaş   | Özellikle menopoza girmiş kadın  |
| Artmış yangı belirtileri  | Yüksek trigliserid, düşük HDL-K düzeyi, yüksek CRP /erkek), yüksek apoB (kadında)  |
| HDL disfonksiyon emareleri  | Artmış yangı varlığına rağmen yüksek (>60 mg/dl) HDL-K, yüksek ürik asit (>6.5 mg/dl)  |
| Hepatosteait belirtileri  | Yüksek (>40 U/L) gama-GT, yüksek trigliserid   |
| Hasara uğramış protein belirtileri  | Beklenenden düşük düzeyler: kreatinin, HbA <sub>1c</sub> , TSH, ürik asit (<5 mg/dl); lipoprotein(a) (<5 mg/dl), asimetrik DMA <sub>3</sub> ; metabolik sendromlu erkekte düşük total (<180 mg/dl) veya LDL kolesterol   |
| Koruyucu protein emareleri  | Beklenenden yüksek değerler: ApoA-I (>160 mg/dl), apoE (>5 mg/dl), apoA-II, apoC-III, adiponektin (kadında >14 mg/dl), seks hormon-bağı. globülin  |
| Klinik belirtiler   | Sıvı tutulması (kısa bir sürede birkaç kilo alma), deride kuruluk, deri-altı değil, deri-içi kanamalar, kronik konstipasyon, kaşıntılı deri döküntüleri, depresyon, uykusuzluk, huzursuz bacak sendromu. Sigarayı bıraktıktan sonra (özellikle kadında) belirtilerin artması |
| Genetik yatkınlık   | Akrabalarda bir veya daha fazla kronik hastalık (diyabet, böbrek, KKH, tiroid vs) varlığı  |

### Saptanan ölümlerde otoimmün etkinleşme oranı yüksek

1990-'95'i izleyen 12 yılda yetişkinlerimizde koroner mortalite az gerilemişse de, ömür süresi 7 yıla varan belirgin biçimde uzamıştır; bu uzamanın erkek-kadın, kent-kır sakinleri ve coğrafi bölgelerde önemli farklar sergilemediği gözlenmiştir.<sup>76</sup>

TEKHARF çalışması 2013-'14 taramasında öldüğü saptanan 81 katılımcımızın yarıya yakın bir bölümünde, yukarıda açıkladığımız kriterlerle ölüm sebebi olarak otoimmün etkinleşmenin altta yattığını tesbit ettik.<sup>77,78</sup> Bu saptamayı, hayatını kaybeden bireyin elektronik verilerini geriye doğru giderek elde etmek mümkün oldu. İleride bu alanda daha somut verileri içeren çalışma planlıyoruz.

Yangı ve damar sertliği gelişmesine karşı koyan kan proteinlerimizden başlıca beşinde hastalıkların saptanması, kalp-damar ve metabolik sağlığımız açılarından çığır açması gereken tespitlerdir.<sup>41</sup> Çünkü yılda onbinlerce yetişkinimizde diyabet ve bir o kadar KKH gelişmesi yalnızca bu kusurlara bağlanabilir. Bunun bilincinde olmak iki yönden büyük önemi haizdir. Kanda LDL-kolesterol düzeylerini normalleştirmenin –çok önemli olmakla birlikte- koruyucu tıptaki sınırlılığı, bu düzeyleri doğal olarak yüksek olan Batılı toplumlarda bile anlaşılmalıdır, düzeyleri yüksek olmayan toplumumuzda daha da sınırlı etkiye sahip olmaya mahkumdur. Yalnız HDL-kolesterol düzeylerini yükseltici ilaç ve önlemlerin de muhtemelen sınırlı kalacağı, TEKHARF Çalışması tespitlerinden anlaşılmalıdır. Türk yetişkinleri için yeni yöntemler, anılan koruyucu proteinlerin işlev kusurlarını düzeltmeyi hedeflemelidir. Bunların arasında şişmanlığı mutlaka önleme başta gelirken, apo A-I mimetiklerinden ve -otoimmün süreç varlığından emin olunan fertlerde- nikotinden yararlanmak düşünülebilir. Çeşitli disiplinlerdeki araştırmalarımıza kanımızca önemli bir hedef açılmış görünmektedir.

Bu bulgular topluca, tıpta çığır açacak yeni bilgilerdir; kendi toplumumuzun kalpdamar ve metabolizma sağlığı açılarından da çığır açmalıdır. Bunu ne kadar geç idrak eder ve alacağımız önlemlerde ne kadar gecikirsek, o denli hüsrana uğramaya mahkum oluruz. Elde ettiğimiz sonuçlara hekimlerimizin ve konuyla ilgili uzmanlarımızın büyük kuşkuyla bakmalarını anlayış ve hoşgörüyü karşılamaktayız. Onları ikna edebilmek için geniş hekim kesiminde bilimsel tartışmalara girmek ister, bu tür toplantılara yabancı uzmanların da katılmalarından memnuniyet duyarız. Ancak bu uyarılara duyarsız kalmak, ihmal etmeye çalışmak ne Sağlık Bakanlığı yetkililerine, ne ilgili uzmanlık dernekleri ileri gelenlerine yakışır, halkımız için sorumluluktan kaçınmak ifade eder. Unutmayalım ki, Türk yetişkinleri Avrupa ülkelerinde en yüksek koroner ölüm oranlarına maruz kalmaktadır (s. 26).

### KAYNAKLAR

1. Onat A, Özhan H, Esen AM, Albayrak S, Karabulut A, Can G, Hergenç G. Prospective epidemiologic evidence of a protective effect of smoking on metabolic syndrome and diabetes among Turkish women – without associated overall health benefit. *Atherosclerosis* 2007; 193:380-8.
2. Kruit JK, Brunham LR, Verchere CB, Hayden MR. HDL and LDL cholesterol significantly influence beta-cell function in type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Lipidol* 2010; 21:178-85.
3. Navab M, Ananthramiah GM, Reddy ST, Van Lenten BJ, Ansell BJ, Fonarow GC. The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL. *J Lipid Res* 2004; 45:993-1007.
4. Hoofnagle AN, Vaisar T, Mitra P, Chait A. HDL lipids and insulin resistance. *Curr Diab Rep* 2010; 10:78-86.
5. Shao B, Pennathur S, Pagani I, et al. Modifying apolipoprotein A-I by malondialdehyde, but not by an

- array of other reactive carbonyls, blocks cholesterol efflux by the ABCA1 pathway. *J Biol Chem* 2010; 285:18473-84.
6. Thompson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoproteins AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 2006; 259:481-92.
  7. Hoang A, Murphy AJ, Coughlan MT, Thomas MC, Forbes JM, O'Brien R, et al. Advanced glycation of apolipoprotein A-I impairs its anti-atherogenic properties. *Diabetologia* 2007; 50:1770-9.
  8. Onat A, Hergenç G, Bulur S, Küçükdurmaz Z, Uğur M, A, Can G. The paradox of high apolipoprotein A-I levels independently predicting incident type-2 diabetes among Turks. *Int J Cardiol* 2009; 142:72-9
  9. Onat A, Can G Örnek E, Çiçek G, Murat SN, Yüksel H. Increased apolipoprotein A-I levels mediate the development of prehypertension. *Anadolu Kardiyol Derg* 2013; 13:306-14.
  10. Onat A, Hergenç G, Ayhan E, Uğur M, Can G. Impaired anti-inflammatory function of apolipoprotein A-II concentrations predict metabolic syndrome and diabetes at 4 years follow-up in elderly Turks. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47:1389-94.
  11. Wang C, McConathy WJ, Kloer HU, Alaupovic P. Modulation of lipoprotein lipase activity by apolipoproteins. *J Clin Invest* 1985; 75:384-90.
  12. Onat A, Hergenç G, Sansoy V, Fobker M, Ceyhan K, Toprak S, Assmann G. Apolipoprotein C-III, a strong discriminant of coronary risk in men and a determinant of adverse risk profile in both genders. *Atherosclerosis* 2003; 168:81-9.
  13. Blankenhorn DH, Alaupovic P, Wickham E, et al. Prediction of angiographic change in native human coronary arteries and coronary bypass grafts. Lipid and nonlipid factors. *Circulation* 1990; 81:470-6.
  14. Onat A, Hergenç G, Ayhan E, Uğur M, Kaya H, Tuncer M, Can G. Serum apolipoprotein C-III in high-density lipoprotein: A key diabetogenic risk factor among Turks. *Diabet Med* 2009; 26:981-8.
  15. Talayero B, Wang L, Furtado J, Carey VJ, Bray GA, Sacks FM. Obesity favors apolipoprotein E- and C-III-containing high density lipoprotein subfractions associated with risk of heart disease. *J Lipid Res* 2014; 55:2167-77.
  16. Kontush A, Chapman MJ. Why is HDL functionally deficient in type 2 diabetes? *Curr Diab Rep* 2008 8:51-9.
  17. Navab M, Anantharamaiah GM, Reddy ST, van Lenten BJ, Ansell BJ, Fogelman AM. Mechanisms of disease: proatherogenic HDL- an evolving field. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2:504-11.
  18. van der Steeg WA, Holme I, Boekholdt SM, Larsen MI, Lindahl C, Stroes ES, et al. High-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein particle size, and apolipoprotein A-I: significance for cardiovascular risk: the IDEAL and EPIC-Norfolk studies. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:634-42.
  19. Onat A, Can G, Ayhan E, Kaya Z, Hergenç G. Impaired protection against diabetes and coronary disease by high-density lipoproteins in Turks. *Metabolism* 2009; 58:1393-9
  20. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003; 46:459-69.
  21. Daimon M, Oizumi T, Saitoh T, Kameda W, Hirata A, Yamaguchi H, Ohnuma H, Igarashi M, Tominaga M, Kato T. Funagata Study. Decreased serum levels of adiponectin are a risk factor for the progression to type 2 diabetes in the Japanese population: the Funagata study. *Diabetes Care* 2003; 26:2015-20.
  22. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension* 2004; 43:1318-23.
  23. Onat A, Hergenç G, Dursunoğlu D, Küçükdurmaz Z, Bulur S, Can G. Relatively high levels of serum adiponectin in obese women, a potential indicator of anti-inflammatory dysfunction: Relation to sex hormone-binding globulin. *Int J Biol Sci* 2008; 4:208-14.
  24. Onat A, Hergenç G, Can G, Küçükdurmaz Z. Serum adiponectin confers little protection against dia-



- betes and hypertension in Turkish men. *Obesity* 2008; 17:564-70.
25. Calton EK, Miller VS, Soares MJ. Factors determining the risk of the metabolic syndrome: is there a central role for adiponectin? *Eur J Clin Nutr* 2013; 67:485-91.
  26. Onat A, Yazıcı M, Can G, Kaya Z, Bulur S, Hergenç G. Predictive value of prehypertension for metabolic syndrome, diabetes and coronary heart disease among Turks. *Am J Hypertens* 2008; 21:890-5.
  27. Garza CA, Montori VM, McConnell JP, et al. Association between lipoprotein-associated phospholipase A2 and cardiovascular disease: a systematic review. *Mayo Clin Proc* 2007; 82:159-65.
  28. Lerman A, McConnell JP. Lipoprotein-associated phospholipase A2: a risk marker or a risk factor? *Am J Cardiol* 2008; 101(suppl):11F-22F.
  29. Rana JS, Arsenault BJ, Després J-P, et al. Inflammatory biomarkers, physical activity, and risk of future coronary heart disease in healthy men and women. *Eur Heart J* 2009 Feb 18 Epub.
  30. Persson M, Nilsson JA, Nelson JJ, Hedblad B, Berglund G. The epidemiology of Lp-PLA2: distribution and correlation with cardiovascular risk factors in population-based cohort. *Atherosclerosis* 2007; 190:388-96.
  31. Onat A, Hergenç G, Can G, Uğur M, Nartop F. Dual activity of serum lipoprotein-associated phospholipase A2 among Turks yielding positive and inverse associations with cardiometabolic risk. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49:1349-57.
  32. Tselepis AD, Karabina SP, Stengel D, Piédagnel R, Chapman MJ, Ninio E. N-linked glycosylation of macrophage-derived PAF-AH is a major determinant of enzyme association with plasma HDL. *J Lipid Res* 2001; 42:1645-54.
  33. Onat A, Can G, Murat S, Çiçek G, Örnek E, Yüksel H. Aggregation of lipoprotein(a) to apolipoprotein A-I underlying HDL dysfunction as a major coronary risk factor: population-based evidence. *Anadolu Kardiyol Derg* 2013; 13:543-51.
  34. Onat A, Can G, Murat S, Çiçek G, Örnek E, Yüksel H. Clinical biomarkers of high-density lipoprotein dysfunction. *Anadolu Kardiyol Derg* 2012; 12:628-36.
  35. Onat A, Can G, Ademoğlu E, Çelik E, Karagöz A, Örnek E. Coronary disease risk curve of serum creatinine is linear in Turkish men, U-shaped in women. *J Investig Med* 2013; 61:27-33.
  36. Onat A, Aydın M, Can G, Çelik E, Altay S, Karagöz A, Ademoğlu E. Normal thyroid-stimulating hormone levels, autoimmune activation, and coronary heart disease risk. *Endocrine* 2014; 48:218-26.
  37. Altay S, Onat A, Can G, Tusun E, Şimşek B, Kaya Adnan. High-normal TSH predicts in euthyroid people risk of mortality and a composite disease endpoint only in women. *Arch Med Sci* 2016 doi: 10.5114/aoms.2016.63264
  38. Onat A, Kaya Adnan, Şimşek B, Akbaş-Şimşek T, Yüksel H. Underlying autoimmune activation rendering paradoxical non-linear relationship between biomarkers and cardiometabolic risk. *J Clin Cell Immunol* 2016; 7:1 doi.org/10.4172/ 2155-849899
  39. Onat A, Can G, Yüksel H. Dysfunction of high-density lipoprotein and its apolipoproteins: New mechanisms underlying cardiometabolic risk in the population at large. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2012; 40:368-85.
  40. Onat A, Altay S, Yüksel M, Karadeniz Y, Can G, Yüksel H, Ademoğlu E. Low acylation stimulating protein levels are associated with cardiometabolic disorders –secondary to autoimmune activation? *Anatol J Cardiol* 2016; Sep 2 [Epub] doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2016.7024
  41. Onat A, Can G. Enhanced proinflammatory state and autoimmune activation: a breakthrough to understanding chronic diseases. *Curr Pharm Design* 2014; 20:575-84.
  42. Onat A, Karadeniz Y, Tusun E, Kaya Ayşem. Advances in understanding gender difference in cardiometabolic disease risk. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2016; 14:513-23.
  43. Mora S, Kamstrup PR, Rifai N, et al. Lipoprotein(a) and risk of type-2 diabetes. *Clin Chem* 2010; 56:1252-60.
  44. Ye Z, Haycock PC, Gurdasani D, et al. The association between circulating lipoprotein(a) and type 2

- diabetes. *Diabetes* 2014; 63:332-42.
45. Onat A, Çoban N, Can G, Yüksel M, Karagöz A, Ademoğlu E, Yüksel H, Erginel-Ünaltuna N. Low “quotient” Lp(a) concentration mediating autoimmune activation predicts cardiometabolic risk. *Exp Clin Endocr Diabetes* 2015; 123:11-8.
  46. Onat A, Altay S, Yüksel H. The association between circulating lipoprotein(a) and type 2 diabetes: is it causal? *Diabetes* 2014; 63:332-342 (Comment/eLetter) *Diabetes* 2014; 63:e1
  47. Onat A, Can G, Hergenç G, Yazıcı M, Karabulut A, Albayrak S. Serum apolipoprotein B predicts dyslipidemia, metabolic syndrome and, in women, hypertension, diabetes, independent of markers of central obesity and inflammation. *Int J Obes* 2007; 31:1119-25
  48. Onat A, Akbaş T, Yüksel H. An inverse-to-anticipated relationship of Lp-PLA2 activity in diabetes: reflection of underlying autoimmune activation. *Eur J Intern Med (Letter)* 29 Sep’ 14.
  49. Kuo C-F, See L-C, Yu K-H, Chou I-J, Chiou M-J, Luo S-F. Significance of serum uric acid levels on the risk of all-cause and cardiovascular mortality. *Rheumatology* 2013; 52:127-134
  50. Onat A, Köroğlu B, Can G, Karagöz A, Çelik E, Aydın M. Apparently “low” serum asymmetric dimethylarginine is associated with fasting glucose and tends toward association with type-2 diabetes. *Anadolu Kardiyol Derg* 2014; 14:26-33
  51. Onat A, Can G, Örnek E, Ayhan E, Erginel-Ünaltuna N, Murat S. High serum apolipoprotein E determines hypertriglyceridemic dyslipidemias, coronary disease and apo A-I dysfunctionality. *Lipids* 2013;48:51-60.
  52. Corsetti JP, Bakker SJ, Sparks CE, Dullaart RP. Apolipoprotein A-II influences apolipoprotein E-linked cardiovascular disease in women with high levels of HDL cholesterol and C-reactive protein. *PLoS One* 2012; 7:e39110
  53. Nelson TL, Biggs ML, Kizer JR, Cushman M, Hokanson JE, Furberg CD, Mukamal KJ. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) and future risk of type 2 diabetes: results from the Cardiovascular Health Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:1695-701.
  54. Nelson TL, Kaminen A, Psaty B, Cushman M, Jenny NS, Hokanson J, Furberg C, Mukamal KJ. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) and future risk of subclinical disease and cardiovascular events in individuals with type 2 diabetes: the Cardiovascular Health Study. *Diabetologia* 2011; 54:329-33.
  55. Mayer O Jr, Seidlerová J, Filipovský J, et al. Unexpected inverse relationship between impaired glucose metabolism and lipoprotein-associated phospholipase A2 activity in patients with stable vascular disease. *Eur J Intern Med* 2014; 25:556-60.
  56. Lind L, Simon T, Johansson L et al. Circulating levels of secretory- and lipoprotein-associated phospholipase A2 activities: relation to atherosclerotic plaques and future all-cause mortality. *Eur Heart J* 2012; 33:2946-54.
  57. Qie L-Y, Sun JP, Ning F, et al. Cardiovascular risk profiles in relation to newly diagnosed type 2 diabetes diagnosed by either glucose or HbA<sub>1c</sub> criteria in Chinese adults in Qingdao, China. *Diabet Med* 2014; 31:920-6.
  58. Boronat M, Saavedra P, Lopez-Rios L, et al. Differences in cardiovascular risk profiles of diabetic subjects of discordantly classified by diagnostic criteria based on glycated hemoglobin or oral glucose tolerance test. *Diabetes Care* 2010; 33:2671-3.
  59. Rotondi M, Loporati P, Rizza MI, Clerici A, Gropelli G, Pallavicini C, et al. Raised serum TSH in morbid-obese and non-obese patients: effect on the circulating lipid profile. *Endocrine* 2013; 43: 230-2.
  60. Puddu PE, Menotti A. The U-shaped risk of estimated glomerular filtration rate for all-cause mortality and the role of serum uric acid. *Int J Cardiol* 2014 Apr 15. pii: S0167-5273(14)00753-0 (letter).
  61. Juraschek SP, Tunstall-Pedoe H, Woodward M. Serum uric acid and the risk of mortality during 23 years follow-up in the Scottish Heart Health Extended Cohort Study. *Atherosclerosis* 2014; 233:623-9.
  62. Vermond RA, Geelhoed BH, Verweij N, et al. Incidence of atrial fibrillation and relationship with cardi-



- ovascular events, heart failure, and mortality: a community-based study from the Netherlands. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:1000-7.
63. Onat A, Şimşek B, Akbaş T. Antihypertensive drug usage in prediction of incident atrial fibrillation: a factor not to be disregarded. (Letter) *J Am Coll Cardiol* 2016; 67:1753-4.
64. Wilkins JT, Li JC, Sniderman A, Chan C, Lloyd-Jones DM et al. Discordance between apolipoprotein B and LDL-cholesterol in young adults predicts coronary artery calcification. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67:193-201
65. Onat A, Altay S, Karadeniz Y. Clinical significance and potential mechanism of discordance between apolipoprotein B and LDL-cholesterol. (Letter) *J Am Coll Cardiol* 2016; 67:3023-4.
66. Havakuk O, Banai S, Halkin A, et al. HbA<sub>1c</sub> levels and long-term mortality in patients undergoing coronary angiography. *Cardiology* 2016; 134:101-6.
67. Altay S, Onat A, Kaya Adnan, Tusun E. Modulators of J-shaped association of HbA<sub>1c</sub> levels with mortality in adults. (Letter) *Cardiology* 2016; 135:50-1.
68. Banke A, Schou M, Videbaek L, et al. Incidence of cancer in patients with chronic heart failure: a long-term follow-up study. *Eur J Heart Fail* 2016; 18:260-6.
69. Altay S, Onat A, Kaya Aş. Shared underlying dynamics between heart failure and cancer: autoimmune activation? (Letter) *Eur J Heart Fail* 2016; 18:877.
70. Macheret F, Bartz TM, Djuşe L. et al. Higher circulating adiponectin levels are associated with increased risk of atrial fibrillation in older adults. *Heart* 2015; 101:1368-74.
71. Onat A, Can G, Ademoğlu E. The enigma of high adiponectin levels and adverse outcomes in older people: a consequence of proinflammatory state and autoimmune activation? Letter. *Heart* posted Website 15 Apr'16
72. Polachek A, Touma Z, Anderson M, Eder L. Risk of cardiovascular morbidity in patients with psoriatic arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthrit Care Res* 2016 [Epub] doi: 10.1002/acr.22926
73. Onat A, Altay S, Karakoyun S. Risk of cardiovascular disease in psoriatic arthritis: common soil due to proinflammatory and state autoimmune activation. (Letter) *Arthrit Care & Res* 2016 Aug 2 [Epub] doi: 1002/acr. 22995
74. Peters SAE, van der Schouw YT, Wood AM, et al. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23: Jul 4 [Epub]. Doi: 10.1177/ 2047487316658571
75. Onat A. Breastfeeding: a by-standing marker of improvement in multiparity-induced cardiometabolic disease risk? Editorial. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23:1751-4.
76. Onat A, Uğur M, Ayhan E, Kaya Z, Küçükdurmaz Z, Bulur S, Kaya H, Tuncer M. TEKHARF taramasında ölüm yaşı: 56.700 kişi-yıllık izlemeye dayalı dönemsel eğilim ve bölgesel dağılım. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2009; 37:155-60.
77. Onat A, Çakır H, Karadeniz Y, Dönmez İ, Karagöz A, Yüksel M, Can G. Turkish Adult Risk Factor survey 2013: rapid rise in the prevalence of diabetes. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2014; 41:511-6.
78. Onat A, Karakoyun S, Akbaş T, Özpamuk-Karadeniz F, Karadeniz Y, Çakır H, Şimşek B, Can G. TEKHARF 2014 taraması ve coğrafi bölgelere göre ölüm oranı ile koroner hastalık insidansı. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2015; 43:326-32.
79. Solbu MD, Norvik JD, Melsom T, et al. The association between adiponectin, serum uric acid and urinary markers of renal damage in the general population cross-sectional data from the Tromsø Study. *Kidney & BP Res* 2016; 41:623-34.
80. Howard BV, Robbins DC, Sievers ML, et al. LDL cholesterol as a strong predictor of coronary heart disease in diabetic individuals with insulin resistance and low LDL: the Strong Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:830-5.

***Bir Tersiyer Hastaneye Başvuran Bireylerde  
Serum Kreatinin, HbA<sub>1c</sub>, Ürik Asit  
Düşüklüğü ile Yüksek-Normal Tiroid  
Uyarıcı Hormonun  
Kronik Hastalık Riski Açısından Anlamı***

**Yrd. Doç. Dr. Servet Altay ve  
Prof. Dr. Altan Onat**

## **Bir Tersiyer Hastaneye Başvuran Bireylerde Serum Kreatinin, HbA<sub>1c</sub>, Ürik Asit Düşüklüğü ile Yüksek-Normal Tiroid Uyarıcı Hormonun Kronik Hastalıklar Riski Açısından Anlamı**

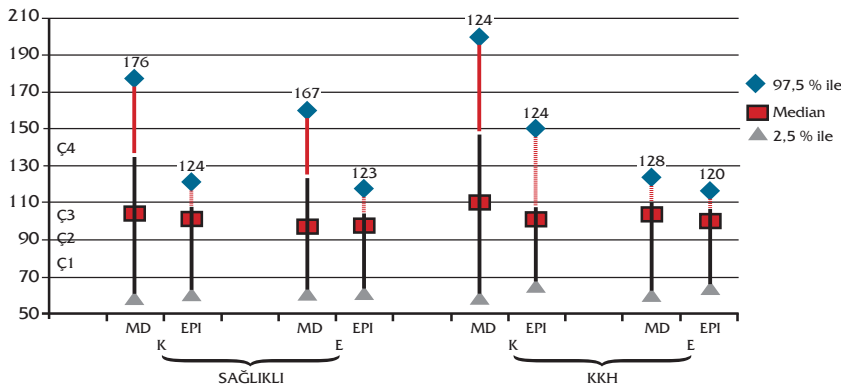
**Yard. Doç. Dr. Servet Altay ve Prof. Dr. Altan Onat**

### **Kreatinin Düşüklüğünün Anlamı ve Sonlanım**

Kreatinin seviyesinin yüksekliği kardiyak olaylar, ölüm ve kronik hastalıklarla ilişkilendirilmiş, ancak düşük kreatinin seviyeleri üzerinde pek fazla durulmamıştır. Bu konuda yapılan çalışmalardan birinde düşük kreatinin seviyeleri yani renal hiperfiltrasyonun, erken diyabet (DM) hastalarında diyabetik nefropati gelişiminde bir risk faktörü olduğu gözlenmiştir.<sup>1</sup> Sonrasında renal hiperfiltrasyonun obezite ve metabolik sendromda (MetS) önemi ortaya çıkmıştır.<sup>2</sup> Glomeruler hiperfiltrasyonun klinik anlamı ve patofizyolojisiyle ilgili bilgiler TEKHARF çalışmasıyla geniş ölçüde açıklığa kavuşmuş, yayınlanan iki makalede kreatinin yüksekliği yanında düşüklüğünün de önemi anlaşılmıştır. Bu çalışmalarda kadınlarda düşük kreatinin düzeyinin KAH açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmış ve düşük kreatinin düzeyinin nedeni otoimmün aktivasyona bağlanmıştır<sup>3,4</sup>.

Yaptığımız çalışmada büyük bir tersiyer sağlık kuruluşuna (Siyami Ersek Hastanesi) başvuranlarda düşük kreatinin düzeyinin (veya artmış GFR, hiperfiltratör) orta vadeli takipte ölüm, kardiyovasküler ve kronik akciğer hastalığı gelişimini öngörüp görmediği hususu araştırıldı.

Çalışmaya 2010 yılının ilk 3 ayında hastaneye başvurmuş, 40-72 yaş aralığında orta-ciddi böbrek hastalığı (GFR <60 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>) olmayan, 469 sağlıklı ve 320 koroner kalp hastası (KKH) olmak üzere, (303'ü kadın) 789 kişi alındı, yaş ortalaması 55.6±8.2 idi. Katılımcılar çalışmaya alındıklarındaki CKD-EPI ve MDRD formülüne göre kreatinin klirensleri ölçülüp dört gruba ayrıldı (Şekil 27).



**Şekil 27. Sağlıklı ve KKH gruplarında cinsiyet katmanlamasına göre MDRD ve CKD-EPI formülleriyle hesaplanan tahmini GFR düzeylerinin medyan ve %95 GA değerleri gösterilmektedir.** Türetilen ölçümlerde kayda değer farklılık sadece sağlıklı erişkinler ve kadınların dördüncü Çeyrek (Ç4)' diliminde izlenmektedir. KKH'lı erkeklerde bu farklılık yoktur, erkeklerde KKH gelişiminde kreatininin de karıştığı otoimmün kompleksler daha düşüktür.

Çalışmaya alınan katılımcılardan 222 erkek ve 93 kadında başlangıçta KKH tanısı vardı, DM ise 213 kişide (%27) mevcuttu. 3 yıla varan takip süresinde 25 ölüm, 75 yeni veya tekrarlayan nonfatal olay (MI, inme, kalp yetersizliği, KOAH gelişimi) gelişimi saptandı. Hipefiltratör grup, normal filtrasyon hızı olanlara göre, daha genç, sıklıkla sigarayı bırakmış, yüksek plazma aterosjen indeksi (TG/HDL oranı), düşük LDL, ürik asit ve sol ventrikül EF ölçümlerine sahip bulundu.<sup>5</sup>

Tablo 43'te KKH ve sağlıklı grupta her iki formülle GFR ölçümü çeyrek dilimlerinin birleşik sonlanım için lojistik regresyon analizi görülmektedir. Sağlıklı grupta yaş ve eski sigara içiciliğinin etkisi dışında, MDRD denklemiyle üst çeyrek diliminde, normal gruba göre (2. çeyrek) birleşik sonlanım riskinde belirgin artış izlendi (RR4.0). CKD-EPI formülünde de üst GFR diliminde RR anlamlı olarak yüksekti (2.94). KKH grubunda ise yüksek GFR düzeylerinin akibeti öngörmesi sadece MDRD formülünde saptandı (RR 2.72).

**Tablo 43. Başlangıçta KKH varlığına katmanlanmış lojistik regresyon analizinde, MDRD ve CKD-EPI denklemleriyle belirlenen GFR çeyrek dilimlerinin kombine ölüm ve nonfatal olayları öngörüsü**

|  | Sağlıklı          |            | KKH         |            |
|--|-------------------|------------|-------------|------------|
|  | RR                | %95 GA     | RR          | %95 GA     |
| <b>Kombine sonlanım/Total risk</b>   | 34/469            |            | 66/320      |            |
| MDRD denklemi  |                   |            |             |            |
| Cinsiyet, erkek  | 1.32              | 0.61; 2.85 | 1.16        | 0.60; 2.24 |
| Yaş, 8 yıl   | <b>1.53</b>       | 1.03; 2.32 | <b>1.71</b> | 1.24; 2.35 |
| GFR Çeyrek 1*, 69 ml/dk/m <sup>2</sup>   | 0.78              | 0.21; 2.86 | 1.85        | 0.75; 4.53 |
| GFR Çeyrek 3*, 115 ml/dk/m <sup>2</sup>  | 2.25              | 0.94; 6.88 | <b>2.28</b> | 0.96; 5.42 |
| GFR Çeyrek 4*, 163 ml/dk/m <sup>2</sup>  | <b>4.00</b>       | 1.34; 11.9 | <b>2.72</b> | 1.08; 6.81 |
| Hipertansiyon, var/yok   | 1.34              | 0.62; 2.89 | 0.83        | 0.46; 1.49 |
| VKİ, 4 kg/m <sup>2</sup>   | 1.06              | 0.71; 1.57 | 1.23        | 0.91; 1.64 |
| Sigara içen / hiç içmemiş  | 1.37              | 0.52; 3.57 | 1.06        | 0.45; 2.50 |
| Eski içici / hiç içmemiş   | 2.85              | 1.08; 7.56 | 1.06        | 0.45; 2.49 |
| CKD-EPI denklemi (aynı kovaryatlar kullanıldı)   |                   |            |             |            |
| GFR Çeyrek 2*, 94 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>   | 2.07              | 0.64; 6.68 | 1.05        | 0.48; 2.31 |
| GFR Çeyrek 3*, 104 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>  | 2.84              | 0.87; 9.22 | 1.45        | 0.58; 3.11 |
| GFR Çeyrek 4*, 118 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>  | 6.08 <sup>T</sup> | 1.68; 22.0 | 1.36        | 0.55; 3.34 |
| *Referans olarak üstteki formülden Çeyrek 2, alttaki denklemde çeyrek 1 (70 ml/dk/m <sup>2</sup> ) kullanılmıştır. |                   |            |             |            |
| KKH, koroner kalp hastalığı; <sup>T</sup> p trendi 0.048   |                   |            |             |            |
| KKH olan ve olmayan kişi sayısı, sırasıyla, 151/181 hipertansiyon; 164/144 sigara içen ve bırakanlar 57/121 idi.   |                   |            |             |            |

CKD-EPI ve MDRD formülleriyle hesaplanan GFR temelinde, hipefiltratör grupta normal GFR'ye sahip gruba göre ölüm, kardiyovasküler ve pulmoner olaylarda belirgin artış saptandı. Hiperfiltratör grubun daha genç ve ürik asit düzeylerinin düşük olması, okside fosfolipid aracılığıyla kreatinin ve ürik asite karşı immün kompleks oluşumunu düşündürmektedir. Bu grupta ayrıca TG düzeyinde yükseklik ile düşük ölçülen Lp(a) düzeyi otoimmün yanıt sürecini düşündürmektedir. Norveç'te yapılan HUNT çalışmasında sigara kullanımının tip-2 DM gelişmesindeki otoimmün süreci baskıladığı gösterilmiştir.<sup>6</sup> Hiperfiltratör grubumuzda sigarayı bırakmışların oranının yüksek olması otoimmün hadiseyi desteklemektedir. İsveç'te yapılan AMORIS çalışmasında normal ile hafif düşük GFR değerine sahip grup kıyaslanmış, yüksek GFR grubunda tüm nedenlere bağlı ölüm normal gruptan fazla bulunmuştur, ayrıca yüksek GFR grubu hafif düşük GFR'ye göre %12 oranında daha düşük LDL- ve total kolesterol seviyelerine sahipti.<sup>7</sup>

Bu çalışmamızın sonucunda, oksidatif stres ve otoimmün sürecin, kreatinin düzeyinde yalnızca düşüşe neden olduğu öne sürülebilir. Kanda kreatininin beklenmedik ölçüde düşük seviyeleri otoimmün aktivasyon varlığı yönünde uyarıcı olabilir.

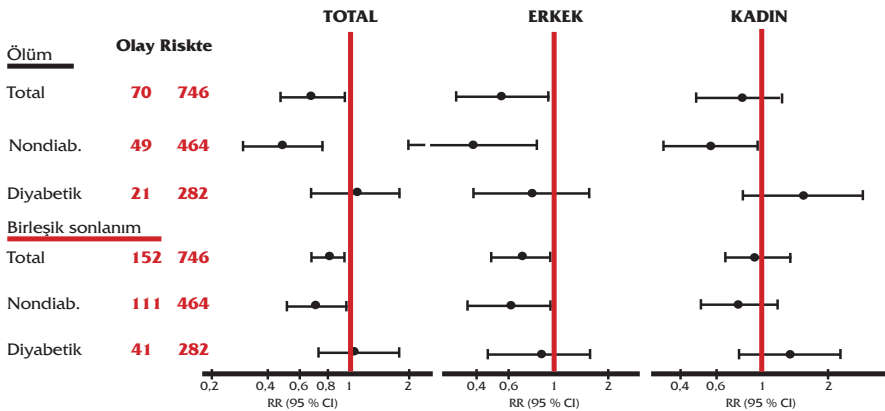
### Düşük HbA<sub>1c</sub> Düzeyinin Anlamı

Glikohemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) kötü glikemik kontrol ve mikrovasküler hastalığı gösteren bir belirteçdir.<sup>8</sup> Birçok çalışmada HbA<sub>1c</sub> düzeyinin diyabeti olan ve olmayan bireylerde kardiyovasküler hastalıklarla doğrusal ilişkisi olduğu gösterilmiştir.<sup>9</sup> Bunun yanında değişik birkaç çalışmada da diyabeti olan ve olmayanlarda düşük HbA<sub>1c</sub> düzeyinin mortalite ile ilişkisi saptanmıştır.<sup>10</sup> Bu konuya bir katkıyı da TEKHARF çalışması koymuştur, göreceli olarak düşük HbA<sub>1c</sub> düzeyine sahip olanlarda proinflatuar durum ve otoimmün aktivasyon bulguları gösterilmiştir.<sup>11</sup> Yaptığımız çalışmada büyük bir tersiyer sağlık kuruluşuna başvuranlarda orta vadeli takip süresince HbA<sub>1c</sub> konsantrasyonlarının tüm nedenlere bağlı ölüm ile kardiyak ve nonkardiyak olayları öngördürmesi araştırıldı.

Çalışmaya 2008 yılının ilk 3½ ayında hastaneye başvurmuş, 40-79 yaşlarında 464 diyabetik, 282 diyabeti olmayan 746 kişi alındı (yaş 57.7±8.4). Katılımcılar çalışmaya alındıkları döneme ait bazal HbA<sub>1c</sub> düzeylerine göre, DM ve cinsiyete katmanlanarak değerlendirildi. Katılımcıların çalışmaya alındıklarında, kadınlarda LDL seviyesinin yüksek ve TG seviyesinin düşük olması dışında, HbA<sub>1c</sub> değerleri, demografik ve biyokimyasal parametreleri benzerdi. Ortalama 3.1 yıllık takip boyunca 70 ölüm, 82 nonfatal olay (24 hipotiroidi dahil) gerçekleşti.

Çok değişkenli lineer regresyon analizinde HbA<sub>1c</sub> düzeyi, açlık glukozile pozitif korelasyon, nondiyabetiklerde HDL ve TG seviyeleri ile ters korelasyon gösterdi. Bu durum HDL disfonksiyonu ve inflamasyonun bu grupta yüksek olduğunu göstermekteydi.<sup>12</sup>

Düşük HbA<sub>1c</sub> düzeyleri sınırcalı sonlanımı büyük ölçüde diyabetik olmayanlarda ve erkek cinsiyette öngörmüştür (Şekil 28). Gerçekten, diyabetik olmayan erkeklerde HbA<sub>1c</sub> düzeylerinde 1 standart sapma (%0.7) düşüklük, tüm nedenlere bağlı mortalite ve bileşik sonlanımda (RR 0.61) anlamlı biçimde artışa işaret etmiştir. Bu durum HbA<sub>1c</sub>'nin agregasyona maruz kaldığını ve immune temelli ölçüm yöntemlerinde düzeyinin yanlış ölçüldüğünü düşündürmektedir.



**Şekil 28. Tüm örneklem ve diyabet ile cinsiyet katmanlamasıyla HbA<sub>1c</sub> düzeylerinde 1SD (=0.7) değişimin ölüm ve birleşik sonlanımı öngörmesi.** Glikemik kontrolü belirgin olarak kötü (>8% HbA<sub>1c</sub>) diyabetli hastalar dışlanmıştır.

ARIC çalışmasında diyabetik olmayan hastalarda HbA<sub>1c</sub> 5.0'in altı ve 5.0-6.0 arasında olanlar kıyaslanmış ve düşük grupta anlamlı olarak mortalite artışı saptanmıştır.<sup>13</sup> Amerikan halkı ile yapılmış bir çalışmada HbA<sub>1c</sub> düzeyi 5.0'in altında olanlarda mortalite artışı bulunmuş, bu grubun; genç, kadın, sigara içmeyen, HDL yüksek, ferritin, GFR ve hepatit C seropozitifliğinin yüksek olması otoimmünite ile ilişkilendirilmiştir.<sup>14</sup>

Tüm bu çalışmalarla da tutarlı olarak düşük HbA<sub>1c</sub> düzeyleri olanlarda ölüm ve nonfatal olaylarda artış, bu kişilerde HbA<sub>1c</sub>'nin bir koruyucu proteinle agregasyona girdiğini ve sonuçta HbA<sub>1c</sub> düzeyinin immune temelli ölçüm yöntemleriyle eksik ölçüldüğünü düşündürmektedir.

### Ürik Asit Düzeyinin Düşüklüğünün Anlamı

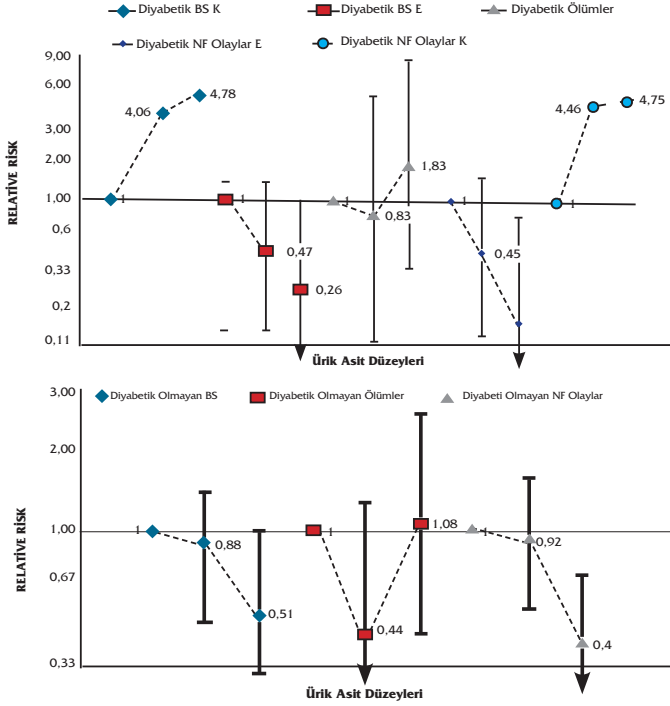
Ürik asit, serbest radikal temizlenmesi yoluyla etki eden endojen bir antioksidandır.<sup>15</sup> Ancak bunun dışında yüksek ürik asit seviyelerinin hipertansiyon, metabolik ve vasküler hastalıklarla ilişkisi gösterilmiş olup prooksidan özellikleri olduğu da gösterilmiştir.<sup>16</sup> Geniş bir Tayvan çalışmasında sadece hiperüriseminin değil, ürik asit seviyesinin 5 mg/dl'nin altında olması da tüm nedenlere bağlı mortalitede artışla ilişkilendirilmiştir.<sup>17</sup>

Yaptığımız çalışmada büyük bir tersiyer sağlık kuruluşuna başvuranlarda orta vadede takip süresince ürik asit seviyelerinin tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyak ile nonkardiyak olayları öngördürmesi araştırıldı. Çalışmaya 2009 yılında hastaneye başvurmuş, 40-79 yaşlarında, serum ürik asit seviyeleri belirli (220 diyabetik, 793 diyabeti olmayan) 1013 kişi alındı (yaş 56.3±9.6). Dekompanse kalp yetersizliği, kontrolsüz DM (HbA<sub>1c</sub>>10), akut ve stabil KKH, böbrek yetersizliği, kardiyomiyopati, malinyite ve KOAH hastaları dışlandı. Katılımcılar çalışmaya alındıkları döneme ait bazal ürik asit düzeylerine göre, DM ve cinsiyete göre katmanlanarak takip değerlendirildi. Ortalama 3.4 yıllık takip boyunca 43 ölüm, 157 nonfatal olay gerçekleşti.

Diyabeti olmayan erkeklerde yüksek ürik asit düzeyleri proinflamatuvar durumu yansıtmaktaydı, bu grupta yüksek VKİ, TG/HDL oranı, artmış kan basıncı ve serum kreatinin düzeyleri gözlenmiştir. Diyabeti olmayan kadınlarda yüksek ürik asit grubunda artmış glukoz, CRP ve HbA<sub>1c</sub> düzeyleri izlenmiştir.

Çok değişkenli lineer regresyon analizinde ürik asit düzeyi, diyabeti olmayanlarda kreatinin, VKİ, TG, açlık KŞ ve HbA<sub>1c</sub> düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdi. Diyabetik erkeklerde ise HbA<sub>1c</sub> ve glukoz ile ters korelasyon izlendi.<sup>18</sup> Lojistik regresyon analizinde serum ürik asit yüksek diliminde nonfatal olaylar diyabeti olmayan erkekler (nispi risk 0.35) ve tüm cinsiyette (nispi risk 0.46, [%95 GA 0.27; 0.88]) ters ilişki gösterdi, diyabeti erkeklerde de bu eğilim izlendi. Diyabeti olan ve olmayan tüm populasyon değerlendirildiğinde ürik asit seviyesi en alt dilimde olan grup, üst iki dilime göre belirgin artmış risk sergilemekteydi (nispi risk 1.51 [%95 GA 1.02; 2.26]). Bu ilişki diyabeti olan veya olmayan erkeklerde önemi korudu (nispi risk 3.27 [%95 GA 1.07; 9.95]), ancak kadınlarda daha zayıftı. Üst ve alt dilimdeki ürik asit düzeyleri orta dilimdekilere göre tüm nedenlere bağlı mortaliteyi belirgin olarak öngördü (nispi risk 2.40 [%95 GA 0.89; 6.51]). Düşük ürik asit seviyeleri tüm örneklemde birleşik sonlanımda sınırdan artmış riski göstermiştir (nispi risk 1.38 [%95 GA 0.96; 1.98]). Diyabetiklerde bu ilişki cinsiyete göre farklılık gösterdi, öyle ki düşük ürik asit düzeyleri olan diyabetik erkeklerde nispi risk 2.51 [%95 GA 0.86; 7.09], kadınlarda 0.18 [%95 GA 0.03; 1.09] bulundu (Şekil 29).

Azalmış ürik asit düzeyleri özellikle erkekte olmak üzere tüm örneklemde nonfatal olaylarda belirgin artış, birleşik sonlanımda sınırdan artışla ilişkili bulundu. Orta seviyedeki gruba göre, ürik asit seviyeleri düşük ve yüksek olan grupta mortalite riski artmıştı. Diyabetli kadınlarda (nonfatal ve



**Şekil 29. Serum ürik asit düzeyi dilimlerine göre diyabetiklerde (üst panel) ve diyabetik olmayanlarda (alt panel) mortalite, nonfatal olaylar ve birleşik sonlanımdaki nispi risk.** Diyabetik bireylerde cinsiyete göre farklılıklar olduğundan nonfatal olay (NF) ve birleşik sonlanım (BS) nispi riski (ve %95 GA) ayrı ayrı gösterilmiştir. Nonfatal olaylar ve birleşik sonlanım diyabeti bulunmayan bireylerde ve erkeklerde bazal ürik asit seviyeleriyle ters ilişki göstermiştir. Total mortalite riski tüm örneklemde ürik asit düzeyi ile U şeklinde ilişkilendirilmiştir. Kadın diyabetlilerde bu durum farklılık göstermektedir, anlama ulaşmasa da nonfatal olaylar ve birleşik sonlanım üst iki dilimde artış göstermektedir.

birleşik) sonlanımı orta ve yüksek ürik asit seviyesi öngördü; bu ilişki proinflatuar durum ve HDL disfonksiyonuna bağlı olabilir. Çalışmada her ürik asit düzeyi dilimi kreatinin seviyesiyle yüksek korelasyon gösterdi; bu da daha önce belirtildiği gibi kreatinin ve ürik asitin otoimmün aktivasyona birlikte katıldığını düşündürmektedir.<sup>5,19,20</sup>

Düşük ürik asit seviyeleri azalmış antioksidan kapasite nedeniyle kötü akıbeti öngörmüş olamaz, çünkü düşük seviyelerine eşlik eden artmış glukoz, TG düzeyi ve yüksek VKİ oksidatif stres mediyatörleridir. Dolayısıyla ürik asit seviyelerinin otoimmün aktivasyona maruz kalarak immün temelli yöntemlerle düşük ölçüldüğü desteklenmektedir.

### Ötiroid bireylerde tiroid uyarıcı hormon düzeyinin morbidite/mortalite ile ilişkisi

Tiroid fonksiyonu normal kişilerde normal sınırlar arasındaki TSH düzeylerinin mortalite ya da ölüm ve nonfatal olaylardan mürekkep bir bileşik sonlanım ile ilişkisi incelemeğe değerdi. Bir tersiyer sağlık kuruluşuna başvuru başlangıçta kontrolsüz diyabeti bulunmayan 314 orta yaşlı bireylerde, cinsiyete özgü TSH üçte bir dilimlerinin ölüm ile ilişkisi Cox regresyon, bileşik sonlanım ile ilişkisi de lojistik regresyon kullanılarak ve cinsiyete katmanlanarak öne dönük biçimde araştırıldı. Ortalama 7.55 yıllık izlemede kaydedilen 64 ölüm dışında, 141 bileşik sonlanım nonfatal KKH, kalp yetersizliği, atriyal fibrilasyon, tip-2 diyabet, böbrek yetersizliği ve kanserden oluşuyordu.<sup>21</sup>

Çoklu lineer regresyon TSH'ın anlamlı biçimde erkeklerde yaş ile, kadınlarda serbest triiodotironin [fT3] ve tiroksin [fT4] ile ters ilişki içinde olduğunu gösterdi. Cinsiyete özgü TSH tertilleri yaş, fT3, fT4, sistolik KB ve serum total kolesterol için ayarlı lojistik regresyonda, erkekte ne ölüm, ne de

**Tablo 44. Erkek ve kadınlarda başlangıçtaki TSH'un ölüm riski için ayarlı Cox regresyon, bileşik sonlanım için lojistik regresyon analizi (n=590)**

|                                 | Erkek, 286 |            |                      |            | Kadın, 304  |            |                      |            |
|---------------------------------|------------|------------|----------------------|------------|-------------|------------|----------------------|------------|
|                                 | Ölüm, 29   |            | Bileşik sonlanım, 97 |            | Ölüm, 24    |            | Bileşik sonlanım, 92 |            |
|                                 | RR         | %95 GA     | RR                   | %95 GA     | RR          | %95 GA     | RR                   | %95 GA     |
| Yaş, 11 yıl                     | 2.04       | 1.34; 3.09 | 1.46                 | 1.10; 1.96 | 2.10        | 1.02; 4.39 | 1.51                 | 1.00; 2.26 |
| TSH orta-tertil 1.36/1.76 mIU/L | 0.92       | 0.35; 2.42 | 1.10                 | 0.59; 2.05 | 2.75        | 0.60; 12.7 | 1.09                 | 0.57; 2.09 |
| TSH üsttertil 2.56/3.36 mIU/L   | 1.05       | 0.42; 2.64 | 1.20                 | 0.64; 2.25 | <b>9.89</b> | 2.50; 39.1 | <b>2.02</b>          | 1.07; 3.82 |
| Serbest T3, 0.34/0.32 pg/ml     | 0.70       | 0.22; 2.25 | 1.66                 | 0.77; 3.58 | 0.35        | 0.07; 1.71 | 1.57                 | 0.70; 3.54 |
| Serbest T4, 0.15/0.15 ng/dl     | 9.73       | 1.04; 90.7 | 1.44                 | 0.28; 7.49 | 66.6        | 4.33; 1022 | 4.63                 | 0.84; 25.4 |
| Sistolik KB, 14 mmHg            | 0.71       | 0.46; 1.10 | 1.09                 | 0.81; 1.45 | 0.78        | 0.49; 1.21 | 1.27                 | 0.99; 1.60 |
| Total kolesterol, 40 mg/dl      | 0.89       | 0.64; 1.22 | 1.00                 | 0.82; 1.22 | 0.99        | 0.59; 1.38 | 1.08                 | 0.85; 1.38 |
| Menopoz, evet/hayır             |            |            |                      |            | 0.50        | 0.09; 3.15 | 0.81                 | 0.32; 2.06 |

*Referent erkek ve kadında alt TSH dilimi (0.70/0.83 mIU/L) idi.*

bileşik sonlanım ile ilişkili idi. Oysa kadınlarda, üst dilim –alt TSH üçte bir dilimine göre– bileşik sonlanım riskini (nisbi risk 2.02 [%95 GA 1.07; 3.82]) ve çok daha güçlü biçimde ölüm riskini, ft4 artışından bağımsız olarak öngördü (Tablo 44).<sup>21</sup>

Ötiroid yetişkinlerde normal sınırlar içerisinde üst bölümde yer alan serum TSH seviyelerinin kadınlarda ölüm ve nonfatal sakıncalı sonlanımlarla anlamlı ilişkisinin varlığı, tiroid hormon etkileriyle açıklanamayıp, TSH kitlesinin pro-inflamatuvar duruma katılmasıyla bağdaşmaktadır.

Açıkladığımız bulguların benzerleri Framingham çalışmasının yeni bir yayınında bildirilmiştir. Normal sınırlar içerisindeki TSH değerleri 3483 kişinin (lonjitudinal değil ama) kesitsel incelemesinde hipertrigliseridemi, yüksek BKİ ve MetS ile ilişkili bulundu.<sup>22</sup> Hipotezimiz açısından bu dikkat çekicidir.

Açıklanan çalışmalar, otoimmün aktivasyonun DM, böbrek yetersizliği, KKH gibi kronik hastalıklarda ortak mekanizma oluşturduğunu düşündürmektedir. TEKHARF çalışmasına ait farklı incelemelerde Lp(a), asimetrik dimetilarginin, kreatininin oksidatif hasara uğraması ile adiponektin, apoA-1 ve apoE gibi koruyucu proteinler arasındaki otoimmün etkinleşmeye bağlı olarak artmış kardiyorenal ve metabolik risk gösterilmiştir.<sup>18,19</sup> Kreatinin, HbA<sub>1c</sub> ve ürik asit<sup>19,20</sup> düzeylerinin düşük olması klinisyenleri yanıltmamalıdır. Bu proteinlere karşı oluşan otoimmün cevap sonucunda plazma düzeyleri ölçüm yöntemlerinde normalin altında saptanabilir.<sup>23</sup> Artmış ölüm ve nonfatal olayın nedeni olan otoimmün süreç, kendini düşük serum kreatinin, HbA<sub>1c</sub> ve ürik asit düzeyi ile gösterebilir.

## KAYNAKLAR

1. Magee GM, Bilous RW, Cardwell CR, Hunter SJ, Kee F, Fogarty DG. Is hyperfiltration associated with the future risk of developing diabetic nephropathy? A meta-analysis. *Diabetologia* 2009; 52:691-7.
2. Tomaszewski M, Charchar FJ, Maric C, McClure J, Crawford L, Grzeszczak W, et al. Glomerular hyperfiltration: a new marker of metabolic risk. *Kidney Int* 2007; 71:816-21.
3. Onat A, Can G, Ademoğlu E, Çelik E, Karagöz A, Örnek E. Coronary disease risk curve of serum creatinine is linear in Turkish men, U-shaped in women. *J Investig Med* 2013; 61:27-33.



4. Onat A, Yüksel H, Can G, Köroğlu B, Kaya A, Altay S. Serum creatinine is associated with coronary disease risk even in the absence of metabolic disorders. *Scand J Clin Lab Inv* 2013; 73:569-75.
5. Altay S, Onat A, Karadeniz FO, Karadeniz Y, Oz TK, Can G. Renal "hyperfiltrators" are at elevated risk of death and chronic diseases. *BMC Nephrol* 2014; 15:160.
6. Rasouli B, Grill V, Midthjell K, et al. Smoking is associated with reduced risk of autoimmune diabetes in adults contrasting with increased risk in overweight men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 30:604-10.
7. Holzmänn MJ, Ivert T, Jungner I, Nordqvist T, Walldius G, Östergren J, Hammar N. Renal function assessed by two different formulas and incidence of myocardial infarction and death in middle-aged men and women. *J Intern Med* 2010; 267:357-69.
8. Schöttker B, Müller H, Rothenbacher D, Brenner H. Fasting plasma glucose and HbA1c in cardiovascular risk prediction: a sex-specific comparison in individuals without diabetes mellitus. *Diabetologia* 2013; 56:92-100.
9. Selvin E, Coresh J, Golden SH, Brancati FL, Folsom AR, Steffes MW. Glycemic control and coronary heart disease risk in patients with and without diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Arch Intern Med* 2005; 165:1910-6.
10. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, et al. Survival as a function of in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010; 275:481-9.
11. Onat A, Hergenç G. Low-grade inflammation and dysfunction of high-density lipoproteins and apolipoproteins as a major driver of cardiometabolic risk. *Metabolism* 2011; 60:499-512.
12. Altay S, Onat A, Karadeniz Y, Karadeniz FO, Can G. Prediction by low plasma HbA1c of mortality, cardiac and non-cardiac disease risk: modulation by diabetic status and gender. *J Investig Med* 2015; 63:821-7.
13. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010; 362:800-11.
14. Carson AP, Fox CS, McGuire DK, et al. Low hemoglobin A1c and risk of all-cause mortality among US adults without diabetes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3:661-7.
15. Sautin YY, Johnson RJ. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2008; 27:608-19.
16. Kanellis J, Kang DH. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease. *Semin Nephrol* 2005; 25:39-42.
17. Kuo C-F, See L-C, Yu K-H, Chou I-J, Chiou M-J, Luo S-F. Significance of serum uric acid levels on the risk of all-cause and cardiovascular mortality. *Rheumatology* 2013; 52:127-34.
18. Karadeniz Y, Onat A, Karadeniz FO, Altay S, Can G. Low serum uric acid predicts risk of a composite disease endpoint (henüz yayınlanmadı).
19. Onat A, Can G, Murat S, Çiçek G, Örnek E, Yüksel H. Aggregation of lipoprotein(a) to apolipoprotein A-I underlying HDL dysfunction as a major coronary risk factor. *Anadolu Kardiyol Derg* 2013; 13:543-51.
20. Onat A, Köroğlu B, Can G, Karagöz A, Çelik E, Aydın M. Apparently "low" serum asymmetric dimethylarginine is associated with fasting glucose and tends toward association with type-2 diabetes. *Anadolu Kardiyol Derg* 2014; 14:26-33.
21. Altay S, Onat A, Can G, Tusun E, Şimşek B, Kaya Adnan. High-normal TSH predicts in euthyroid people risk of mortality and a composite disease endpoint only in women. *Arch Med Sci* 2016; Doi: 10.5114/aoms.2016.63264
22. Lee JJ, Pedley A, Marcusee E, Sutherland P, et al. Thyroid function and cardiovascular disease risk factors in euthyroid adults: a cross-sectional and longitudinal study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016; 85:932-941. Jun 3. Doi: 10.1111/cen.13124.
23. Wang J, Gong J, Li H, Niu D, Han A, Wu J, Zhang C. Lipoprotein(a) complexes with beta2-glycoprotein I in patients with coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb* 2012; 19:81-9.



# **Toplumumuzda Kan Basıncı ve Hipertansiyon**

**Prof. Dr. Altan Onat**

## Toplumumuzda Kan Basıncı ve Hipertansiyon

Prof. Dr. Altan Onat

Aterosklerozun gelişmesinde en başta gelen risk faktörlerinden olan arteriyel hipertansiyonun Türk halkındaki sıklığının araştırılması, daha önce de birkaç araştırmaya konu olmuşsa da,<sup>1</sup> bunlar, ülke genelini yansıtmaya yeterli nitelikte değildi. Gerçek örneklem yönteminin kullanıldığı "Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı" (TEKHARF) çalışması bu bakımdan bir "ilk"i oluşturmuştur.

Bu çalışmada sistolik ve diyastolik kan basınçlarının ölçülmesi işlemi Alman Ulusal KB programınca istenen tekniğe<sup>2</sup> uygun olarak gerçekleştirilmiş ve hipertansiyon sıklığı değerlendirilmiştir. Bu arada, antihipertansif tedavi görmekte olup, KB normal sınırlar içinde bulunan kişiler ayrıca kaydedilmiştir.

### 1990 taramasına göre Türk erişkinlerinde hipertansiyon sıklığı

Türkiye'de 1990 yılında SKB 140 mmHg ve/veya DKB 90 mmHg'nın üzerinde bulunanlar erişkinlerin üçte birini oluşturmaktaydı. Bunların coğrafi bölgelere ve kırsal ya da kentsel alanlara göre dağılımı Tablo 45'te görülmektedir.<sup>3</sup>

Hipertansiyon sınırları içine giren erkeklerin %1.7'si yalnız sistolik, %4.5'inin yalnız diyastolik ve %3.7'sinin hem sistolik, hem de diyastolik hipertansiyona sahip olduğu belirlenmiştir. Elli yaşından önce, hipertansiyonlularda diyastolik öge ağır basarken, 50 yaşından sonra sistolik hipertansiyon daha sık görülmüştür.

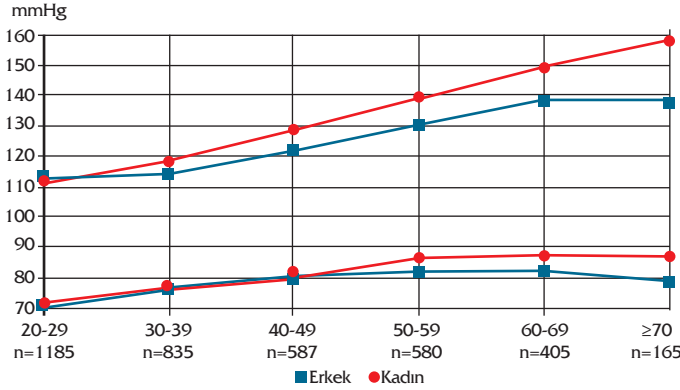
Erişkin erkeklerin ortalama KB değerleri Şekil 30'da görülmektedir. DKB yaşlanmaya paralel olarak artarken, 70 yaşından sonra düşmekteydi. Kentlerde yaşayan erkeklerin 50 yaşından sonraki ortalama sistolik ve diyastolik KB'ları, kırsal kesimdekilere göre daha yüksek bulunmuştu.

**Tablo 45. Türkiye'de değişik coğrafi bölgelerde kan basıncı yüksek bulunanların oranı (1990)**

| Bölgeler          | ≥160/95 |      | ≥140/90 |      | Şehir |      | Kır  |      |
|-------------------|---------|------|---------|------|-------|------|------|------|
|                   | n       | %    | n       | %    | n     | %    | n    | %    |
| Marmara           | 904     | 14.7 | 904     | 36.1 | 586   | 33.6 | 318  | 40.7 |
| Ege               | 535     | 11.4 | 535     | 30.1 | 305   | 31.1 | 230  | 28.7 |
| İç Anadolu        | 835     | 9.1  | 835     | 30.7 | 460   | 24.8 | 375  | 37.9 |
| Akdeniz           | 332     | 9.9  | 332     | 28.3 | 192   | 33.3 | 140  | 21.4 |
| Karadeniz         | 422     | 16.4 | 422     | 41.4 | 224   | 33   | 198  | 55.1 |
| Doğu Anadolu      | 329     | 14.6 | 329     | 35.9 | 188   | 38.8 | 141  | 31.9 |
| Güneydoğu Anadolu | 330     | 10.3 | 330     | 31.5 | 170   | 33.5 | 160  | 29.4 |
| Türkiye           | 3687    | 12.3 | 3687    | 33.7 | 2127  | 31.7 | 1560 | 36.4 |

Ülkemizde erişkin kadınlar arasındaki şiddetli hipertansiyon sıklığı 1990 yılında %16 idi. KB değerleri hipertansiyon sınırları içinde bulunan kadınlardan %2.7'sinde yalnız sistolik, %4.9'unda yalnız diyastolik ve %7.1'inde ise hem sistolik, hem de diyastolik hipertansiyonun varlığı saptanmıştı. 50 yaş ve üzerindeki toplam 584 kişi arasında ise aynı değerlerin sıklığı, sırasıyla %7.5, %9 ve %18.9 olarak bulunmuştu.

Hipertansiyonun kentsel ve kırsal kesimde yaşayan kadınlar arasındaki sıklığı anlamlı bir fark göstermemiştir. Her iki kesimde yaşayan kadınlar arasında hipertansiyon sıklığının yaşlanmaya paralel olarak arttığı ve tüm yaş gruplarında hipertansiyonun erkeklere göre daha sık görüldüğü dikkati çekmiştir.



**Şekil 30. Türk erişkinlerinde ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinin çeşitli yaşlardaki seyri, 1990**

Arterbasıncı 140/90 mmHg veya daha yüksek olan erişkinlerin oranı kentsel kesimde %31.7, kırsal kesimde %36.4, Türkiye genelinde ise %33.7 bulunmuştu (Tablo 45).

#### **İlk taramada elde edilen bulgulara ilişkin yorum**

Bu taramada elde edilen verilere göre, diğer ülke erkekleri ile karşılaştırıldığında Türk erkeğinin durumunun oldukça iyi olduğu görünmekteydi.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 35-64 yaşlarını dikkate alan standardizasyonu uygulandığında Türk erkeğinin ortalama KB 125.1/80 mmHg olarak belirlenmekteydi. MONICA çalışmasına katılan 44 merkezde bu değer 123-147/76-93 mmHg olup ortanca merkezin KB 135/86 mmHg'dir.<sup>4</sup>

Türk kadınlarının KB açısından ise durum bu kadar iç açıcı olmayıp yaş standardizasyonu ortalama KB 133/82.3 mmHg olarak bulunmuştu. Bu değer, MONICA çalışmasına katılan merkezlerin ortanca değerine (134/83 mmHg) hemen hemen eşitti. KB'nın yaşam boyu gidişi izlendiğinde, Türk kadınının ortalama KB'nın İngiliz kadınından 40 yaşından sonra<sup>5</sup> 3-4/2 mmHg, ABD'nin Rochester kentinde yaşamakta olan kadınlardan<sup>6</sup> ise 16/10-11 mmHg daha yüksek olduğu görülmekteydi.

Türk kadınında KB'nın erkeğe göre daha yüksek oluşunda daha yüksek bir beden kitle indeksine sahip olmalarının etkisi önemli sayılabilir. Kırk yaşın üzerindeki erişkinler ele alındığında, Türk kadınlarının erkeklere göre beden kitle indeksleri ortalama 3 kg/m<sup>2</sup>, KB'ları ise 10-11/4 mmHg daha yüksektir.<sup>7</sup> Ama serum adiponektin ile apo B arasında menopozal kadındaki etkileşimin bu farka katkıda bulunduğu görüşündeyiz.<sup>8,9</sup>

TEKHARF çalışmasının verileri kentsel yaşamın ülkemizde KB üzerinde kadınlarda anlamlı bir etki yapmadığını göstermiş, yalnızca, 40 yaşın üzerindeki kent erkeklerinde KB ortalama 4/2 mmHg kadar daha yüksek bulunmuştur.

İlk taramanın sonuçlarına dayalı bu tahminlerde, toplumumuzdaki 20 yaş ve üzerindeki kişiler arasında 10 milyon hipertansiyonlunun bulunduğu varsayılmıştı.

KB'nın obezite ve fiziksel etkinlikle ilişkileri ayrı bölümlerde ele alınmış oldukları için burada ayrıca değinilmemiştir (bkz s. 118 ve 163'e).

### Erişkinlerimizde kan basıncının 24 yıllık seyri, diğer önemli risk faktörleri ve koroner hastalıkla ilişkileri

#### 1990-2000 döneminde

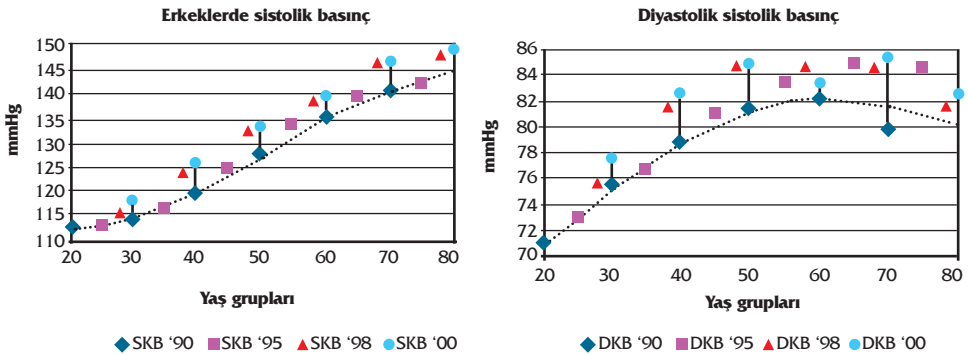
İlkin 1990 yılında ülkemizin tüm coğrafi bölgelerine dağılmış olan orijinal kohortu ile, 1997/98 yılında çalışmaya yeni katılanlar da dahil olmak üzere, toplam 2455 kişi (1202 erkek ve 1253 kadın) 2000 yılının yaz başında yeniden taranarak KB yönünden değerlendirilmiştir. Bunlardan 925 erkek ve 970 kadın, 1990 yılından beri izlenmiş oldukları için, KB düzeylerinin zaman içindeki gidişini incelemek amacıyla kullanılmıştır.<sup>10</sup>

KB'nın ölçülmesinde aynı yöntem uygulanmıştır. İncelenen kohortta 10 yıllık yaşlanmanın sistolik ve diyastolik kan basınçları üzerinde yapacağı etkiden arındırmak amacıyla, 1990 yılında, örneğin 30-39 yaş grubunda bulunanlar, 2000 yılında 40-49 yaş grubu içinde değerlendirilmişlerdir. Son taramada 20-29 yaş grubunda kimse kalmadığı, ilk taramada ise 80 yaş ve üzerinde birey bulunmadığı için, bu yaş grupları değerlendirmeye alınmamıştır. Geriye kalan her yaş grubunun toplam katılımcı içindeki ağırlığı sabit tutularak 30-39 yaş grubuna 0.32, sonraki gruplara ise sırasıyla 0.265, 0.205, 0.145 ve 0.065 ağırlık verilmiştir. 1990 ve 2000 taramalarındaki ortalama KB değerleri bu katsayılarla çarpılıp tüm yaş kesimlerini (30-79) kapsayan ortalama değerler elde edilmiş, aradaki farka göre, toplumun "yaşlanmadan bağımsız net KB değişikliği" hesaplanmıştır.

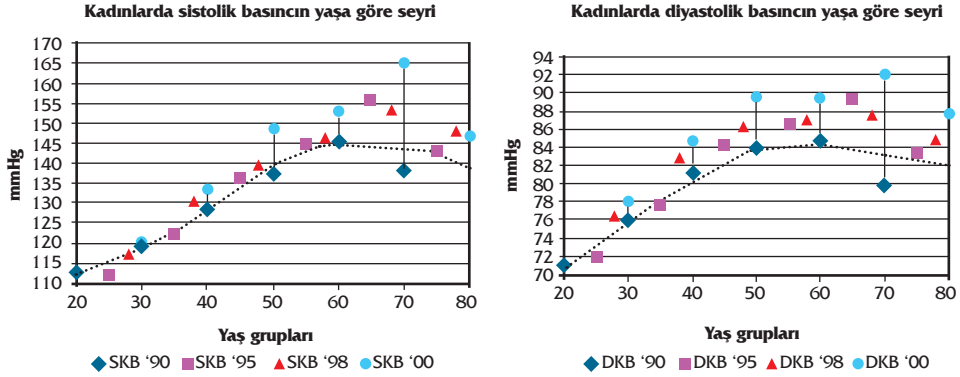
#### A. Erkeklerde ortalama kan basıncı

SKB: SKB'nın yaş gruplarına göre ortalama değerleri Şekil 31'de simgelenmiştir. Yaşın sabit tutulduğu ortalama erkeklerde 10 yılda net 4.4 mmHg yükseldiği anlaşılmaktadır. Grafiğe bakıldığında, -en genç yaş grubunda daha az olmakla birlikte- tüm yaş gruplarında net bir artışın olduğu görülmekte ve bu net artışın on yılın bütünü boyunca geliştiği sezilmektedir.

DKB: Yaş gruplarına göre ortalama değerleri Şekil 33'te grafik biçiminde izlenebilmektedir. Yaşın sabit tutulduğu ortalama DKB erkeklerde 10 yılda net 2.7 mmHg yükselmiştir. Net artışın en genç yaş grubunda 1.9 mmHg, onu izleyen iki yaş grubunda 3.5 mmHg olduğu görülmektedir. Net artış yine, 10 yılın tümü boyunca gelişmektedir.



Şekil 31. Orijinal kohorttan 925 erkekte yaş gruplarına göre ortalama sistolik ve diyastolik değerlerin seyri. Düşey çizgi ile belirtilen yaş gruplarındaki değerlerden biri 1990, diğeri 2000 yılına aittir.



**Şekil 32. Orijinal kohorttan 970 kadında yaş gruplarına göre ortalama sistolik ve diyastolik değerlerin seyri.** Düşey çizgi ile belirtilen yaş gruplarındaki değerlerden biri 1990, diğeri 2000 yılına aitti.

### B. Kadınlarda ortalama kan basıncı

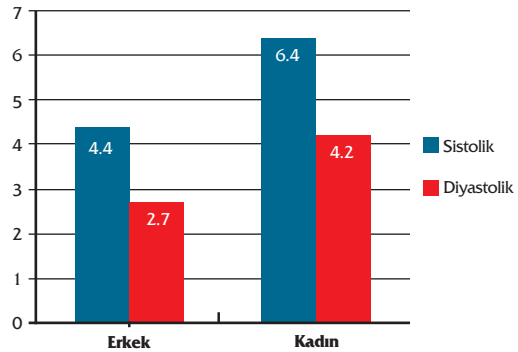
SKB: İzlenen 970 kadında SKB'nın yaş gruplarına göre ortalama değerleri Şekil 32'de görülmektedir. Yaşın sabit tutulduğu ortalama SKB'nın kadınlarda 10 yılda net 6.4 mmHg yükseldiği anlaşılmaktadır. Grafikte net artışın en genç iki yaş grubunda ancak 1 ve 3 mmHg, oysa 50 yaşından itibaren 13 mmHg gibi yüksek düzeyde olduğu gözlenmektedir. Net artışın 10 yılın tümü boyunca geliştiği sezilmektedir.

DKB: Yaş gruplarına göre ortalama değerlerini yine Şekil 32'de görmek olanaklıdır. Yaşın sabit tutulduğu ortalama DKB'nın kadınlarda 10 yılda net 4.2 mmHg yükseldiği anlaşılmaktadır. Net artış, en genç iki yaş grubunda 2-3 mmHg kadar iken, daha ileri yaş gruplarında 6-7 mmHg'yi bulmaktadır. Net artışın yine tüm 10 yıl boyunca geliştiği görülmektedir. Tarama yılları boyunca kohortun sistolik ve diyastolik KB'ında gelişen ortalama net farklar Şekil 33'te özetlenmiştir.

Yetişkinlerimizde yaş gruplarına göre ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncının cinsiyete özgü 2000 yılı durumu Tablo 46'da sunulmaktadır. 2007/08 durumunda sistolik KB'nın iki cinsiyette de kent-kır ayrımı gözetilen analizden anlamlı fark sergilemediği anlaşıldı.

*Tüm kohortta, nabız basıncı dahil, KB'nın 2000 yılındaki durumu*

Üç yıl önce araştırma kapsamına alınan yeni kohortu da içeren, 2455 katılımcının tümüne ilişkin SKB, DKB ve sistolodiyastolik basınç farklarını (nabız basınçlarını) yansıtan ortalama değerler (ile standart sapmaları), cinsiyet ve yaş gruplarına göre düzenlenmiş biçimde



**Şekil 33. Orijinal kohortta erkeklerde ve kadınlarda ortalama sistolik ve diyastolik basıncın 1990 ile 2000 taramalarındaki (yaşlanma arındırmasından sonra) net değişimleri**

**Tablo 46. Eski ve yeni kohortta yaş gruplarına göre sistolik, diyastolik basınç ve sistolodiyastolik basınç farkı ortalama değerleri (mmHg olarak, 2000 yılı)**

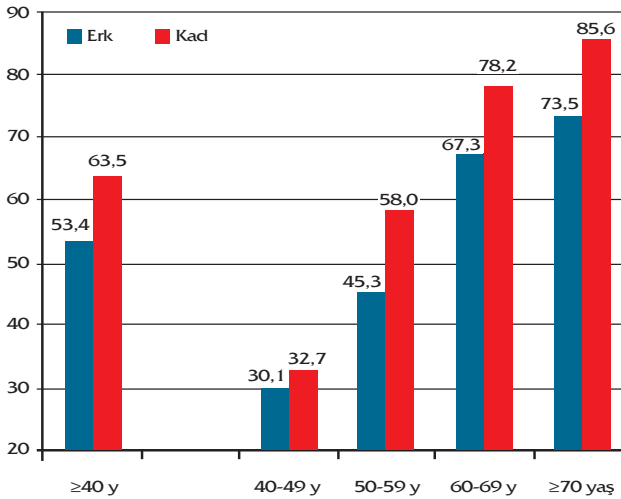
|              | n           | Sistolik KB  |      | Diyastolik KB |             | S-D Basınç Farkı |      |
|--------------|-------------|--------------|------|---------------|-------------|------------------|------|
|              |             | ort          | SD   | ort           | SD          | ort              | SD   |
| <b>Erkek</b> |             |              |      |               |             |                  |      |
| 30-39 yaş    | 286         | 118.1        | 13.4 | 77.8          | 13.4        | 40.2             | 8.4  |
| 40-49 yaş    | 346         | 125.7        | 19.1 | 82.6          | 9.9         | 43.1             | 11.7 |
| 50-59 yaş    | 250         | 132.8        | 20.8 | 85.1          | 11.4        | 47.8             | 14.0 |
| 60-69 yaş    | 200         | 139.9        | 23.2 | 84.2          | 13.0        | 55.7             | 16.7 |
| >70 yaş      | 120         | 146.1        | 24.2 | 84.2          | 12.3        | 62.0             | 18.2 |
| <b>Genel</b> | <b>1202</b> | <b>129.8</b> |      | <b>82.4</b>   | <b>12.5</b> | <b>47.4</b>      |      |
| <b>Kadın</b> |             |              |      |               |             |                  |      |
| 30-39 yaş    | 315         | 119.6        | 17.4 | 77.9          | 11.5        | 41.7             | 11.5 |
| 40-49 yaş    | 352         | 132.9        | 24.2 | 84.9          | 14.2        | 48.0             | 14.4 |
| 50-59 yaş    | 262         | 147.0        | 27.5 | 89.4          | 14.1        | 57.6             | 18.6 |
| 60-69 yaş    | 212         | 152.4        | 29.4 | 89.0          | 15.0        | 63.5             | 19.5 |
| >70 yaş      | 112         | 161.0        | 31.4 | 90.8          | 15.3        | 70.3             | 22.4 |
| <b>Genel</b> | <b>1253</b> | <b>144.2</b> |      | <b>88.9</b>   |             | <b>55.3</b>      |      |

KB=kan basıncı, S-D=sistolodiyastolik, Ort.=ortalama, SD=standart sapma

Tablo 46'da verilmiştir. Bu düzeylerin, eski kohorta ilişkin olarak yukarıda açıklanan düzeylerden farklılaşmadığı görülmektedir. Tabloda nabız basıncının kadınlarda, erkeklere göre, 8 mmHg daha yüksek olduğu ve bu farkın özellikle SKB'ndaki yükseklikten kaynaklandığı anlaşılmaktadır. NB'nın, SKB'nın toplam KKH riskini öngördürücü gücüne anlamlı bir katkıda bulunduğu s. 32'de açıklanmıştır.

#### Günümüzde hipertansiyon prevalansı

Kohortun 33 yaşını aşkın katılımcılardan oluştuğu hatırdaki tutulmak kaydıyla, antihipertansif

**Şekil 34. Türk erkek ve kadınlarında yaş gruplarına göre hipertansiyon prevalansı, 2009-'14**

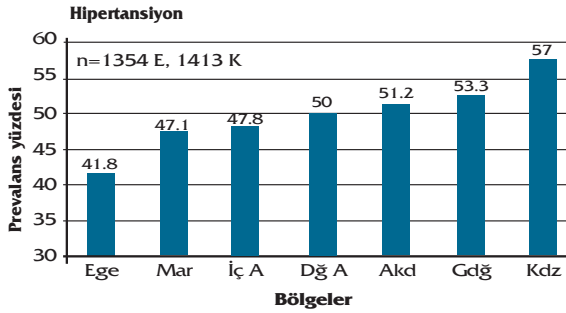
ilaç kullanan ya da KB >140 ve/veya 90 mmHg olanların prevalansı erkeklerde %38, kadınlarda - öncesine kıyasla hafif azalmayla- %53 bulunmuştu. Buna göre, ülkemizde on yıl önce 12.3 milyon bireyde hipertansiyonun var olduğu tahmin edilmişti.

Yaş gruplarına göre hipertansiyonluların dağılımı Şekil 34'te izlenebilmektedir. Kırk yaş ve üzerindeki 2349 katılımcıda 2009-'14 verilerine göre, hipertansiyon erkeklerin %53.4, kadınların %63.5'inde saptandı. Hipertansiyon 50-59 yaş grubun-

da yarı yarıya, 60 yaş ve üzerindeki her 4 kişiden üçünde mevcuttu. Prevalansın kadınlarda erkeklere göre %10 daha yüksek olması, menopoz başlangıcından (yani 49-50 yaşından) itibaren ortaya çıkıyordu. Halen ülkemizde 14.3 milyon bireyde (8 milyon kadın ile 6.3 milyon erkekte) hipertansiyonun varlığı tahmin edilebilir; bu da yukarıda bildirilen tahminden %60 daha yüksektir.

Türkiye’de kan basıncı dağılımının zirveye ulaştığı 2000 yılından beri ne ölçüde gerilediği Tablo 46’nın karşılaştırılmasından anlaşılabilir. Sekiz yılda ortalama sistolik KB’nın her iki cinsiyette 8 mmHg gibi önemli miktarda gerilemiş bulunmaktadır. Son değerler 1990 yılı ortalama SKB’ndan (Şekil 30) dahi önemli ölçüde daha düşüktür. Bu gözlem, halen antihipertansif ilaç uygulamasının başarılı olduğunu vurgulamaktadır.

#### *Coğrafi bölgelerde hipertansiyon prevalansı*



**Şekil 35. Coğrafi bölgelerimize göre hipertansiyon prevalansı, 2008-’11**

Otuzbeş yaş ve üzeri bireylerimizde hipertansiyon genel prevalansı %50 iken, bu düzeyi İç Anadolu, Doğu Anadolu ile Akdeniz bölgeleri temsil etmekteydi (Şekil 35). Ege ve Marmara bölgeleri daha düşük, Karadeniz ile Güneydoğu Anadolu bölgeleri daha yüksek prevalans sergiledi.

#### *Sistolik ve diyastolik kan basınçlarının diğer 19 risk faktörüyle ilişkileri*

Yaşın kontrol edildiği sistolik ve diyastolik KB, TEKHARF kohortunun bütününde en güçlü korelasyonları her iki cinsiyette –boyun çevresi dahil antropometrik ölçümler ile sergiledi (Tablo 47). Tek istisna erkekte B/K oranıdır.

Ters olarak SHBG ve sigara içiciliği, pozitif olarak da HOMA, serumda insülin, apo B, apo C-III ve kadında CRP 0.15 veya daha güçlü korelasyonlar gösterdi. Total kolesterol, TG, HDL ve LDL-kolesterol, glukoz ve fiziksel etkinlik azlığı ile SKB’ın zayıf birer bağıntı içinde bulunduğu görülmektedir.

Sistolik ve diyastolik kan basınçlarıyla koroner ölüm ve KKH arasındaki ilişki konusu “Nisbi risk” bölümünde açıklanmıştır (bkz. s. 34). Sistolik KB’nın genel mortalite riski üzerine etkisi “Algoritma” bölümünde açıklanmıştır (bkz. s. 259).

#### **Dünyada kan basıncı ve hipertansiyon**

2015 yılında dünyada yaş-standardizasyonlu ortalama sistolik KB erkeklerde 127.0 mmHg, kadınlarda 122.3 mmHg, diyastolik KB erkeklerde 78.7 ve 76.7 mmHg bulundu.<sup>11</sup> Yaş-standardizasyonlu hipertansiyon prevalansı yine 2015’te erkeklerde %24.1, kadınlarda % 20.1 idi. Son 40 yılda küre ölçeğinde en yüksek kan basıncı değerleri yüksek gelirli ülkelerden güney Asya ile sahra-altı Afrika’nın düşük gelirli ülkelerine kaymıştır. Kan basıncı Orta ve Doğu Avrupa’da yüksekliğini sürdürmüştür. Ortalama KB ülkemizin de dahil olduğu Orta Doğu ülkeleri kadınlarında son dönemde gerilemiş olabilir. Hipertansiyonlu birey sayısı dünyada -40



**Tablo 47. 30 yaşından büyük Türk erkek ve kadınlarında sistolik ve diyastolik kan basıncının bazı risk parametreleri ile yaş-kontrollü bağıntısının anlamlılığı (p) ve korelasyon katsayıları (r), 2007**

| Sistolik KB            | Erkek |        |        | Kadın |        |        |
|------------------------|-------|--------|--------|-------|--------|--------|
|                        | n     | r      | p      | n     | r      | p<     |
| SKB ~ BKİ              | 1806  | 0.27   | <0.001 | 1853  | 0.27   | <0.001 |
| SKB ~ Bel çevresi      | 1831  | 0.26   | <0.001 | 1889  | 0.25   | <0.001 |
| SKB ~ Kilo             | 1549  | 0.27   | <0.001 | 1562  | 0.29   | <0.001 |
| SKB ~ Total apo C-III  | 130   | 0.191  | 0.029  | 129   | 0.276  | 0.002  |
| SKB ~ T. kolesterol    | 1795  | 0.10   | <0.001 | 1839  | 0.05   | 0.02   |
| SKB ~ B/K oranı        | 1348  | -0.01  | AD     | 1394  | 0.11   | <0.001 |
| SKB ~ Glukoz           | 1490  | 0.06   | 0.01   | 1586  | 0.06   | 0.01   |
| SKB ~ Apo B            | 1436  | 0.13   | <0.001 | 1496  | 0.13   | <0.001 |
| SKB ~ Triglisericidler | 1460  | 0.08   | <0.001 | 1578  | 0.12   | <0.001 |
| SKB ~ LDL-K            | 1468  | 0.07   | 0.006  | 1570  | 0.02   | AD     |
| SKB ~ Fizik aktivite   | 1693  | 0.04   | AD     | 1727  | -0.05  | 0.04   |
| SKB ~ Sigara içimi     | 1201  | -0.220 | <0.001 | 1252  | -0.272 | <0.001 |
| SKB ~ HDL-K            | 1671  | -0.03  | AD     | 1715  | -0.05  | 0.02   |
| SKB ~ SHBG†            | 730   | -0.16  | <0.001 | 747   | 0.14   | <0.001 |
| SKB ~ insülin†         | 1167  | 0.14   | <0.001 | 1282  | 0.14   | <0.001 |
| SKB ~ HOMA†            | 1086  | 0.16   | <0.001 | 1212  | 0.14   | <0.001 |
| SKB ~ CRP†             | 1505  | 0.09   | <0.001 | 1561  | 0.15   | <0.001 |
| SKB ~ apo A-I          | 1385  | 0.08   | 0.003  | 1429  | 0.04   | AD     |
| SKB ~ Boyun çevresi    | 1069  | 0.28   | <0.001 | 1076  | 0.29   | <0.001 |
| <b>Diyastolik KB</b>   |       |        |        |       |        |        |
| DKB ~ BKİ              | 1806  | 0.27   | <0.000 | 1853  | 0.310  | 0.000  |
| DKB ~ Bel çevresi      | 1831  | 0.25   | <0.001 | 1889  | 0.25   | <0.001 |
| DKB ~ Kilo             | 1549  | 0.27   | <0.001 | 1562  | 0.31   | <0.001 |
| DKB ~ Total apo C-III  | 130   | 0.266  | 0.002  | 129   | 0.284  | 0.001  |
| DKB ~ T. kolesterol    | 1795  | 0.07   | 0.004  | 1839  | 0.01   | AD     |
| DKB ~ B/K oranı        | 1348  | -0.01  | AD     | 1394  | 0.06   | 0.03   |
| DKB ~ Glukoz           | 1248  | 0.04   | AD     | 1293  | 0.02   | AD     |
| DKB ~ Apo B            | 1436  | 0.11   | <0.001 | 1496  | 0.11   | <0.001 |
| DKB ~ Triglisericidler | 1460  | 0.07   | 0.01   | 1578  | 0.08   | 0.001  |
| DKB ~ LDL-K            | 1468  | 0.07   | 0.008  | 1570  | 0.02   | AD     |
| DKB ~ Fizik aktivite   | 1693  | -0.01  | AD     | 1700  | -0.06  | 0.04   |
| DKB ~ Sigara içimi     | 1201  | -0.191 | 0.000  | 1252  | -0.222 | 0.000  |
| DKB ~ HDL-K            | 1671  | -0.01  | AD     | 1715  | -0.06  | 0.01   |
| SKB ~ SHBG†            | 730   | -0.08  | <0.001 | 747   | -0.13  | <0.001 |
| SKB ~ insülin†         | 1167  | 0.12   | <0.001 | 1282  | 0.14   | <0.001 |
| SKB ~ HOMA†            | 1212  | 0.14   | <0.001 | 1212  | 0.12   | <0.001 |
| SKB ~ CRP†             | 1505  | 0.07   | 0.006  | 1561  | 0.14   | <0.001 |
| SKB ~ apo A-I          | 1385  | 0.06   | 0.03   | 1429  | 0.01   | AD     |
| SKB ~ Boyun çevresi    | 1069  | 0.24   | <0.001 | 1076  | 0.28   | <0.001 |

† log-transformasyonlu

yıl öncesine göre %90 artarak- 2015 yılında 1.13 milyara yükselmiştir. Artan sayı, yaşa özgü prevalans gerilerken, nüfus artışı ile yaşlanmanın yükseltici etkisinden kaynaklanmaktadır.<sup>11</sup> Şekil 34'de açıklanan halkımız hipertansiyon prevalansının 40-49 yaş grubunda bile %31 olduğu dikkate alınırsa, bu oranın dünyadaki ortalamadan 2/5 daha yüksek bulunduğu yargısına varılabilir.

#### *Hipertansiyonu cinsiyete özgü etkileyen gen polimorfizmi*

Aromataz olarak da bilinen CYP19A1 proteini östrojen sentezinde kritik bir rol üstlenip

vücutta yağ dağılımı ile regülasyonunu etkiler. Anılan genin orta yaşlı 2250 yetişkinimizde lipoproteinler, BKİ ve insülin direnci ile ilişkileri araştırılmıştır. Bu polimorfizmde C homozigotlar cinsiyet etkileşimi sergilemiş ve yüksek apoB düzeyleri obez olmayan ve de postmenopozal kadınlarda, ama obez erkeklerde kaydedilmiştir. CYP19A1 TT genotipi de -yaş ve diğer değişkenlerden bağımsız biçimde- erkekte bel çevresi darlığı ile etkileşerek hipertansiyona yol açmaktaydı (S. 272'ye de bkz). Bu bulgular, kalp-damar hastalık riski hususundaki cinsiyet farklılığının mekanizmasına ışık tutabilir.<sup>12</sup>

### **Dislipidemik hipertansiyonun (DH) yaygınlığı ve koroner riske katkısı**

DH'un yaygınlığı, ayırıcı unsurları ve koroner riskteki payı TEKHARF çalışması 1997/98 yılını izleyen 6 yıl içinde erişkinlerimizde prospektif biçimde incelenmiş ve kullanılan yöntem yayınlanmıştır.<sup>13</sup> SKB <130 mmHg ve DKB <85 mmHg bulunan ve antihipertansif ilaç kullanmayan bireyler normotansif olarak nitelendirilmiştir.

Amerikan NCEP ATP III kılavuzunda metabolik sendromla (MetS) ilgili olarak KB, TG ve HDL-K için belirtilen ölçütleri taşıyan hipertansiyonlu bireyler DH'lu olarak kabul edilmiş, KB yüksek-normal ya da hipertansif düzeyde olan fakat MetS'un yukarıda belirtilen özelliklerini taşımayan bireyler ise "basit hipertansiyonlu" ya da - kısaca- hipertansiyonlu kişiler olarak tanımlanmıştır.

Başlangıçtaki kardiyovasküler hastalıklı bireyler dışlandıktan sonra ortalama 4.1 yıl süreyle izlenen 2225 erkekle kadında DH, basit hipertansiyonlu ve normal tansiyonlu kişilerin oranı sırasıyla %16, %37 ve %47 idi. Tüm DH'lu bireyler tanım gereği aynı zamanda MetS'liydu, halbuki basit hipertansiyonlular arasında MetS %44.6 sıklığında bulunuyordu.

Cinsiyet ve yaş ayarlı basit hipertansiyonlulara göre, DH'da beden kitle indeksi, apo B, açlık insülini, glukoz ve C-reaktif protein düzeyleri anlamlı derecede yüksekti ve bozulmuş açlık glukozu ile MetS prevalansları yüksekti. Cox regresyon analizi KVH için basit hipertansiyonlulara kıyasla DH'da -cinsiyet, yaş, LDL-K ve sigara içim durumuna ayarlandıktan sonra- 1.57 kez (GA 1.08; 2.28) daha yüksek hazard oranı (HR) sergiledi. Üstelik DH'li kişiler geri kalan MetS'lu kişilerden - sınırda anlamlı biçimde- 1.45 kez daha yüksek cinsiyet ve yaş ayarlı HR'ye sahipti. DH'lu bireyler arasında yaş, diyabet varlığı ile nabız basıncı KVH'ın bağımsız öngördürücüleri olarak ortaya çıktı.

Sonuç olarak, 5 milyonu aşkın yetişkinimizde var olduğu tahmin edilen DH, karakteristik unsurlar içerir, geri kalan hipertansiyonlulara göre ek koroner risk yükler ve MetS'e bağlı atfedilebilir kalp-damar riskinin yarısını tek başına yükler.

### **Prehipertansiyon**

Optimal KB'na kıyasla, daha fazla hipertansiyon gelişme riski altında olduğu düşünülen kişileri belirlemek amacıyla, kan basıncının sınır değerleri (sistolik 120-139 veya diyastolik 80-89 mmHg) olarak tanımlanan prehipertansiyonun (preHT) gerek belirleyicileri, gerekse metabolik sendrom (MetS), tip-2 diyabet (DM) ve insidan koroner kalp hastalığını (KKH) öngörmedeki değeri, TEKHARF katılımcılarında öne dönük şekilde araştırıldı.

Başlangıçta ortalama yaşı  $48 \pm 12$  olan 1501 erkekle 1533 kadında prehipertansiyon (PreHT) örneklemin %32.8'inde bulundu.<sup>14</sup> Bu kişiler normal tansiyonlu gruptan temelde yaş-ayarlı obezite göstergeleri ve C-reaktif protein (CRP) ile ayrılıyordu. PreHT'lular normal basınçlılara kıyasla her yıl hipertansiyona 2-kat hızla ilerliyordu. Cinsiyet, yaş, sigara içiciliği için ayarlanan lojistik regresyon analizinde, preHT MetS riskini normal basınçlılara kıyasla [RR 1.55 (%95GA

1.21;1.99)] her iki cinsiyette öngördü. Oysa DM ile KKH'yı preHT yalnızca kadında (sırasıyla RR 2.06 ve 1.98) öngördü. Kadındaki bu kardiyometabolik riskler obeziteden geniş ölçüde bağımsızdı. Başlangıçtaki BKİ her iki cinsiyette müteakiben yeni preHT gelişmesinin anlamlı [HR 1.39 (%95GA 1.17; 1.65) öngörücüsüydü ve CRP bu riske katkı yapma eğilimindeydi.<sup>14</sup>

Normotansiyona göre PreHT, DM, MetS ve CHD risklerini Türk kadınlarında ikiye katlarken, erkeklerde MetS dışında maddi bir risk bindirmemekteydi. PreHT'un kadınlarda yüklediği kardiyometabolik risk obeziteden bağımsızdır; ama BKİ preHT'un bir belirleyicisidir. KKH ile DM için kadınlık-artmış apoB-adiponektin arasında ve de prehipertansiyon-adiponektin arasında etkileşim bulunmaktadır.

#### *Hipertansiyonun hayat tarzı ve metabolik belirleyicileri arasında sigara*

Son yıllarda KB'nı yansıtabilecek en iyi basit antropometrik göstergenin hangisi olduğu çeşitli popülasyonlarda araştırılmıştır.<sup>15</sup> Başlangıçta mevcut hipertansiyon ve majör böbrek fonksiyon bozukluğu dışlandıktan sonra, TEKHARF çalışmasında ortalama 7.4 yıl izlemede hipertansiyonun hayat tarzı ve metabolik belirleyicileri incelendi.<sup>16</sup> Yaşları 46±12 olan 2427 erkekle kadında, Kaplan-Meier analizi iki cinsiyet birlikteliğinde hipertansiyon gelişmesi ortalama zamanı olarak hiç sigara içmeyenlerde 7.23 yıl iken, sigara içicilerde 7.78 yıldır (p<0.001).

Gelecekte hipertansiyon gelişmesinin başlıca belirleyicileri -fizik aktivite derecesi, aile geliri, sigara - alkol içiciliği, hormon replasmanı ve doğum kontrol hapı için ayarlanınca- yaş ve kadın cinsiyet idi. Hipertansiyon gelişme riski hiç sigara içmeyenlere kıyasla, sigara içici erkeklerde risk hafif düşük, kadınlarda (p=0.058) ve iki cinsiyet birlikteliğinde (p=0.054) düşük bulundu (Tablo 48).

**Tablo 48. Yeni hipertansiyon gelişmesinin çok-değişkenle ayarlı öngördürücüleri<sup>22</sup>**

|                              | Toplam (n= 2393)  |             | Erkek (n= 1261) |            | Kadın* (n= 1132)  |            |
|------------------------------|-------------------|-------------|-----------------|------------|-------------------|------------|
|                              | RR                | %95 GA      | RR              | %95 GA     | RR                | %95 GA     |
| Kadın cinsiyet               | 1.41              | 1.13; 1.75  |                 |            |                   |            |
| Yaş (10 yıl)                 | 1.68              | 1.53; 1.83  | 1.52            | 1.36; 1.71 | 1.86              | 1.63; 2.16 |
| Fizik aktivite derecesi I-IV | 0.96              | 0.86; 1.06  | 0.96            | 0.85; 1.09 | 0.95              | 0.79; 1.14 |
| Aile geliri I-IV             | 1.07              | 0.98; 1.16  | 1.05            | 0.93; 1.19 | 1.12 <sup>b</sup> | 0.99; 1.25 |
| Sigara bırakanlar            | 1.33              | 0.98; 1.81  | 1.52            | 1.05; 2.20 | 1.20              | 0.62; 2.33 |
| Sigara içicileri             | 0.80 <sup>b</sup> | 0.64; 1.007 | 0.89            | 0.65; 1.22 | 0.74 <sup>b</sup> | 0.52; 1.05 |

b: Sınırla anlamlı

Yeni hipertansiyon gelişme riski sigarayı terk edenlerde, gerek içmeyen (p=0.054), gerek içicilere (p<0.001) göre tutarlı biçimde yüksekti. Bu süreçte abdominal obez kişiler risk grubunu oluşturdu. Diğer çok-değişkenli modellerde, kanda CRP ve açlık insülini ılımlı bağımsız belirleyiciler ve sigara içiciliği tarafından modüle edilen bel çevresi, gelecek hipertansiyonun majör belirleyicileri olarak ortaya çıktı.<sup>16</sup>

Sonuç olarak, orta yaşlı yetişkinlerimizde yaş, kadın cinsiyet ve bel çevresi yeni hipertansiyon gelişmesinin majör, serum insülin ile CRP de ılımlı belirleyicileri iken, sigara içiciliği koruyucu rolünü temelde bel çevresini ve de apo C-III'ü etkileyerek oynar. Sigarayı bırakan göbekli kişiler içmeye devam eden bireylere kıyasla gelecekte daha yüksek hipertansiyon riski altındadır.

*Kan basıncının halkımızdaki bazı belirleyicileri*

**Apo B:** Başlangıçta hipertansiyonu dışlanmış TEKHARF kohortunda müteakip 6 yılda hipertansiyonun yeni gelişmesi konusunda serum apo B üçtebir dilimlerinin öngörüsü incelendi.<sup>17</sup> Kan basıncı normal 733 erkekte gelişen 133 hipertansiyon için apo B dilimleri bel çevresinden bağımsız anlamlı bir öngördürücü olarak bulunmadı. Oysa, kadınlarda apo B hipertansiyon için bel çevresi ve CRP düzeyinden bağımsız anlamlı bir öngördürücü idi. Kan basıncı normal 642 kadında gelişen 125 hipertansiyon apo B üst dilimi (>120 mg/dl) 1.71'lik bir nisbi riskle (%95GA 1.001; 2.92) öngörüyordu. Bu gözlem, hipertansiyon oluşumunda apo B düzeyinin Türk erkeğinde göbekliliğe anlamlı biçimde katkıda bulunmazken, kadında – muhtemelen küçük yoğun LDL parçacıklarının kompozisyonu ve/veya adiponektin aracılığıyla – bağımsız katkı yaptığını yansıtmaktadır.

**GFR:** Sistolik kan basıncı ile tahmini glomerül filtrasyon hızı arasında, yaş ve HOMA ile belirlenen insülin direnci dışında, bel çevresi ve sigara içiciliğinin de katıldığı bir lineer regresyon analizinde, anlamlı ilişki erkekte olsun, kadında olsun bulunmadı.<sup>18</sup>

**Homosistein:** Serum homosistein düzeyi ile hipertansiyon arasında yaş, bel çevresi, B12 vitamini, folat ve sigara içiciliğinin de katıldığı bir lineer regresyon analizinde, anlamlı ilişki kadınlarda yokken, erkeklerde bulundu. Homosistein seviyesi 2'ye katlanınca, hipertansiyonun eşlik etme olasılığı 1.7 (%95GA 1.03; 2.8) kat idi.<sup>19</sup>

*Hipertansiyonun LDL-kolesterol yüksekliği ile birlikteliğinin anlamı ve sıklığı*

Yetişkinlerimizde hiperkolesterolemi ile hipertansiyon birlikteliğinin prevalansı ve kardiyovasküler hastalık (KVH) riskine bindirdiği nisbi yük de, TEKHARF çalışmasına dayanılarak araştırıldı.<sup>16</sup> Prevalans ve bağıntılar, 2002/03 taraması tamamının kesitsel verilerine, nisbi risk 1997/98 taramasının 5 yıllık izlemesini içeren prospektif analize dayandırıldı. Kesitsel tarama ortalama 51 ( $\pm 12$ ) yaşındaki 2750 kişiyi, prospektif tarama başlangıçta KVH tanısı konmuş olanlar dışlandıktan sonra kalan 2225 kişiyi (ortalama yaş 48.8 ( $\pm 12.8$ )) temel alıyordu. Anti-hipertansif tedavi uygulayan, ya da sistolik kan basıncı (SKB) >140 mmHg veya diyastolik kan basıncı (DKB) >90 mmHg bulunan kişiler, hipertansiyonlu olarak tanımlandı. Hiperlipidemi için total kolesterol >200 mg/dl, ya da LDL-kolesterol >130 mg/dl düzeyi kabul edildi.

Hiperkolesterolemi ile hipertansiyon birlikteliği erkeklerin %7.7'sinde, kadınların %13.4'ünde bulundu; bu bulgular 3.3 milyon Türk yetişkinine denk gelmektedir.<sup>20</sup> Buna karşılık hipertansiyonlu ve LDL-K düzeyleri >130 mg/dl olan bireyler, 2.9 milyon erişkinimize karşılık gelen %9.2 oranında tahmin edildi. Anılan fertlerde, geri kalan örnekleme göre, yaş anlamlı derecede ileri, bel çevresi ile beden kitle indeksi gibi, trigliserid konsantrasyonları da anlamlı biçimde yüksekti. Kardiyovasküler hastalık için prospektif incelemede, LDL-K yüksekliği ile birlikte kan basıncı yüksek (antihipertansif ilaç kullanan ya da >130/>85 mmHg'lık kan basıncına sahip) kişiler lojistik regresyonla incelendi. Geri kalan büyük kitleye göre, yaş ve cinsiyet ayarlı nisbi risk 2.4 kat yüksekti (%95 GA 1.7; 3.44). Hem kan basıncı bu sınırın altında, hem de LDL-K'ü normal bulunan kişilere göre, anılan bireylerin nisbi riski 4.4 kat idi (%95 GA 2.5; 7.7). Risk profiline yüksek kan basıncının katkısı, genel olarak yüksek LDL-K düzeyinden daha büyük göründü.

Otuz yaşını aşkın her 10 Türk yetişkininin birinde hipertansiyonla birlikte yüksek LDL-K düzeyleri bulunduğu sonucuna varılmıştır. Geri kalan bireylere göre iki kattan fazla KVH risk yükü ve yüksek mutlak risk altında yaşayan bu kişilerde, global riski azaltıcı önlemlerin uygulanması gerekir.

### Kan basıncı yükselmesinde pro-inflamatuvar durumun önemli rolü

Yukarıdaki açıklamalarda hipertansiyon gelişmesinde pro-inflamatuvar pro-oksidan durumun birer parçası olarak yüksek apoB ve total kolesterol düzeyinin, adiponektin işlev kusurunun etkilerine değinilmiş, özellikle prehipertansiyonda bu rolün önemi vurgulanmıştır.

Yüksek adiponektin düzeylerinin hipertansiyon gelişmesinden koruduğu genel bilgiler arasındadır. Bu konu toplumumuzda 1224 kişinin 3.8 yıl izlemesini içeren öne dönük bir çalışmada araştırıldı.<sup>9</sup> Çoklu lineer regresyonda insülinemi ile ters, SHBG ile doğrusal biçimde ilişkili olan adiponektin, ilgi çekici olarak kadında kanda kreatinin ile de pozitif ilişkiye eğilimliydi (Tablo 104). İnsidan hipertansiyon için Cox regresyon analizinde, adiponektin üçtebir dilimlerdeki odds oranları iki cinsiyette sırasıyla 1.0; 1.16; 0.94 (p-trend 0.67) olup anlamlılıktan uzaktı. Kadında ayrıca -erkekten farklı olarak- çokdeğişkenli analizde KKH gelişme riskinden de koruyuculuk sergilemedi (Tablo 105). Böylece, kadında renal fonksiyon bozukluğuna aracılık eden adiponektin'in, iki cinsiyette de bireyimizi hipertansiyon gelişmesinden korumadığı sonucuna varılırken, bu olaya otoimmün kompleksine giren adiponektin'in anti-oksidatif özelliklerini kaybetmesinin yol açabileceği düşünüldü.<sup>9</sup>

Bir diğer çalışmamızda plazma aterojen indeks'in (PAİ, log TG/HDL-K molar oranı) hipertansiyon ve kardiyometabolik hastalıklarla ilişkisi 2676 kişide 7.8 yıllık izlemeli öne dönük biçimde incelendi. Çoklu lineer regresyonda PAİ, küçük LDL parçacık hakimiyetini (belki de Lp(a)'nın otoimmün etkileşimde yer alarak azalmasını) yansıtan biçimde, apoB yüksekliği ve LDL-kolesterol düşüklüğü ile ilişkili idi (bkz. S. 69, Lipid bölümüne de).<sup>21</sup> Erkeklerde insülin düzeyi, obezite ve HDL-dışı kolesterol PAİ'nin ana belirleyicileri iken, kadında BKİ'nden bağımsız olarak CRP en güçlü belirleyicisi görünümündeydi. Üst çeyrek dilimleri, kadında daha belirgin olsa da, her iki cinsiyette yaş-ayarlı yeni KKH gelişme riskini 2 kat yükseklikle öngördü. PAİ her iki cinsiyette, yaş ile CRP ayarlamasından sonra da, diyabet ile hipertansiyonu anlamlı olarak öngördü. Bu öngörü kadında hipertansiyon konusunda BKİ'nden de bağımsızdı. PAİ MetS'un diğer iki komponenti ve CRP ile birlikte MetS öngörüsü için incelendiğinde, kadında PAİ'nin pro-inflamatuvar durumun bir parçası olduğunu düşündürür şekilde, sistolik KB (ve CRP) anlamlılığını kaybediyordu. Yüksek PAİ'nin diyabeti obezite aracılığıyla, KKH riskini bağımsız olarak ve kadında hipertansiyon ile MetS'u pro-inflamatuvar durum aracılığıyla belirlediği sonucuna varıldı.<sup>21</sup>

**Tablo 49. TEKHARF kohortunda hipertansiyon ilaç tedavisi görenler ve etkinliği, 2009-2014**

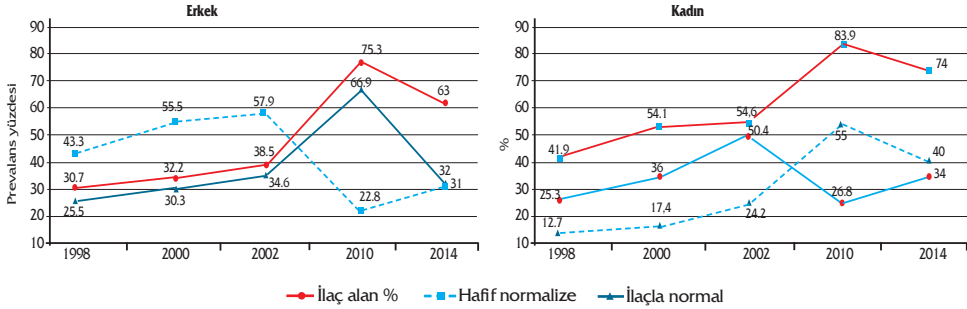
|                            | Erkek |      |       |      | Kadın |      |       |      |
|----------------------------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|
|                            | sayı  |      | yüzde |      | sayı  |      | yüzde |      |
| Tüm kohort sayısı          | 1152  | 100  |       |      | 1260  | 100  |       |      |
| Hipertansif sayısı*        | 624   | 54.2 | 100   |      | 807   | 64   | 100   |      |
| Şiddetli olmayan HT'lı #   | 225   | 19.5 | 36.1  |      | 313   | 24.8 | 38.8  |      |
| Şiddetli hipertansiyonlu # | 399   | 34.6 | 63.9  |      | 494   | 39.2 | 61.2  |      |
| İlaç alanlar               | 393   | 34.1 | 63.0  | 100  | 600   | 47.6 | 74.3  | 100  |
| İlaçla hafif HT            | 192   | 16.7 | 30.8  | 48.9 | 322   | 25.6 | 39.9  | 53.7 |
| İlaçla normal              | 201   | 17.4 | 32.2  | 51.1 | 278   | 22.1 | 34.4  | 46.3 |

\*İlaçla tedavi görüp 140-159 ve/veya 90-95 mmHg

# Tedaviye rağmen >160 ve/veya >95 mmHg

## Ülkemizde antihipertansif ilaç kullanımının günümüzdeki yaygınlığı ve etkinlik değerlendirilmesi

TEKHARF 2009/'14 kohortunun bütününe içeren ve 39 yaş üzerinde bulunan 2349 katılımcıda, antihipertansif ilaç kullanan ya da KB >140 ve/veya 90 mmHg olanların prevalansı erkeklerde %53.4, kadınlarda %63.5 bulunmuştur. Buna göre, daha önce de açıklandığı gibi, ülkemizde halen 8 milyon kadın ile 6.3 milyon erkekte hipertansiyonun varlığı tahmin edilmektedir. Sıklık artışındaki son yıllarda erkekte daha belirgindir.



**Şekil 36. Hipertansiyonlularda antihipertansif ilaç kullanımı sıklığı ve ilaç alanlarda normalleşme, 1998-2014**

Hipertansiyonlu tanımı kapsamına giren erkeklerin %63'ü, kadınların %74'ü ilaç tedavisi uyguladıklarını bildirmişlerdi (Tablo 49). Her 10 hipertansiyonludan 7'sinin ilaç kullandığına karşılık gelen bu bilgiden ülkemizde yaklaşık 10 milyon kişide antihipertansif ilaç uygulandığı anlamı çıkar.

İlaç alanlardan %48'inde tansiyonun tam kontrol altına alındığı (kan basıncı <140 ve/veya <90 mmHg), öne sürülebilir. 2000 yılında her 100 hipertansiyonlunun 42'sinin ilaç kullandığı ve sadece 9.6'sının normal kan basıncını sürdürdüğü göz önünde tutulursa, halkımızda hem antihipertansif ilaç yaygınlaşmasındaki mesafe, hem de normalleşme oranındaki başarı kayda değer. Tansiyonu kontrol altına alma başarısı TEKHARF çalışmasında yedinci kez erkeklerde kadınlara kıyasla daha yüksek çıkmışsa da (erkeklerde %51 iken, kadınlarda %46 düzeyinde, Tablo 49) aradaki fark azalmaktadır. Bu durum, Şekil 36'daki grafikte daha iyi görülmektedir.

Ülkemiz sağlık ocaklarında antihipertansif tedavi görmekte olan 15187 kişi üzerinde yapılan TÜRKSAHA çalışmasında, kan basınç yüksekliğinin ancak %24.2 oranında kontrol altında tutulabildiği<sup>22</sup> bildirilmiştir. Ortalama yaşın 60 olduğu hipertansif popülasyondaki bu oran, yukarıda açıkladığımız kontrol oranının yarı düzeyindedir. Yaşın 65'in altında olması, diyabet veya şişmanlık yokluğu ve sigara içiciliği tansiyonun daha iyi kontrol altında tutulabilmesinin bağımsız etkenleri olarak gözlemlendi.

Bu verilere dayalı olarak, 1990'lı yıllarda ortalama KB düzeylerinde yetişkinlerimizde gözlemlenen yükselme eğiliminin 2000 yılından beri her iki cinsiyette düşme eğilimine girdiği yargısına varılmıştır. Bu olumlu gelişmeye ilişkin desteklenmiş yargı, başta antihipertansif ilaç kullanımının yaygınlaşma ve etkinleşmesine bağlanabilir. Bunun yanısıra bir ölçüde toplumun bilinçlenmesinden de kaynaklandığı hipertansiyon prevalansının da azalmasından anlaşılmaktadır. Halen tansiyon ilacı alan her 5 erkek ile kadından üçünde KB normal sınırlar içinde tutu-

labilmektedir. Antihipertansif ilaç tedavisine karşın KB'nın yeterince kontrol altına alınamaması evrensel bir sorun<sup>17</sup> olmakla birlikte, dünyada olduğu gibi, bizde de başarı oranının yükseldiği görülmektedir.

### **Yorum**

#### *1. Türk erişkinlerinde hipertansiyon prevalansının seyri*

TEKHARF çalışmasında, 1990-2000 yılları arasındaki 10 yıllık süreç içinde, Türkiye genelinde -yaştan bağımsız olarak- ortalama sistolik ve diyastolik KB'nın erkeklerde +4.4/+2.7 mmHg, kadınlarda +6.4/+4.2 mmHg yükseldiği belirlenmişti (Şekil 33). KB'ndaki bu artış erkeklerde 40, kadınlarda ise 50 yaşından sonra belirginleşmekteydi. Ondört ayrı randomize çalışmayı kapsayan bir metaanalizde, DKB'ndaki 5-6 mmHg'lık bir düşmenin, 4-6 yıllık dönemlerde inme olasılığını %42, KKH riskini %14 oranında azalttığı bildirilmiştir.<sup>23</sup> Bu bilgiye dayanılarak, bir toplum için kısa sayılacak bir 1990-2000 döneminde erkek ve kadınlarımızda, KKH riskinin sırasıyla %15 ve %23, inme riskinin ise %50 ve %77 oranlarında arttığı tahmin edilebilirdi. Ancak, 2000'li yıllarda, öncelikle antihipertansif ilaç uygulamasının yaygınlaşmasıyla, sistolik KB düzeyleri 1990'dakinin altına indiğini söyleyebiliriz.

Halen 39 yaş üzerindeki nüfusumuzun 27 milyon olduğu varsayımıyla, halkımızda yaklaşık 6.3 milyon erkek ve 8 milyon kadında hipertansiyon bulunduğu tahmin edilebilir.

#### *2. KB'nın belirleyicileri*

TEKHARF kohortunda yeni gelişen hipertansiyonun en güçlü belirleyicileri, yaş, kadın cinsiyet, bel çevresi, CRP, açlık insülini ve sigara içenlerin bırakması çok değişkenli öne dönük analizde belirlenmiştir. Sigara içiciliği bu riski %20 oranında azaltmaktadır. Bunun yanında, hipertansiyonla, bizde yüksek apo B ve apo C-III düzeylerinin ve fiziksel inaktivitenin oldukça güçlü korelasyon göstermeleri dikkat çekicidir.

#### *3. Toplumumuzda koroner risk faktörü olarak KB*

TEKHARF çalışması kapsamında, sekiz ayrı risk parametresini içeren çokdeğişkenli bir analizde, kardiyovasküler hastalık ve mortalitenin her iki cinsten de en güçlü bağımsız öngörücüsünün SKB olduğu belirlenmiştir. SKB'ndaki her 1 SD'lik (23 mmHg) artışın diyabeti bulunmayan bireylerde kardiyovasküler hastalık ve mortalitede %50 oranında (kadında erkeğe göre düşük) bir artışa yol açtığı hesaplanabilir (Tablo 15-16). Diyabetlilerin de dahil olduğu kohortta, diyabet ve diğer geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak, HR %30 dolayındadır. Bu başka toplumlarda binen yükü<sup>24</sup> uyum içindedir. Benzer şekilde, Framingham Kalp çalışmasında SKB'ndaki her 10 mmHg'lık artışın, her iki cinsi de kapsamak üzere, fatal ve nonfatal KKH riskini %16 oranında yükselttiği<sup>25</sup> bildirilmiştir.

SKB, erkeklerde en güçlü etmen iken, kadınlarda TK/HDL-K oranı ve diyabetin yanında, üçüncü bağımsız öngörücü risk faktörü durumundadır. Diyastolik KB'nın anlamlı bir bağımsız rolü saptanamamıştır.

Geniş bir yaş dağılımına sahip bir TEXHARF örnekleminde NB'nın - öngördürücü gücü SKB'na göre daha zayıf olsa da- KKH'nın önemli bir belirleyicisi olduğu ve erkeklerde DKB'ndan daha iyi bir öngördürücü olduğu sonucuna varılmıştır<sup>26</sup> (s. 34). Sistolodiyastolik basınç farkının (nabız basıncı, NB) KKH riskini artırdığı başka toplumlarda gözlemlenmiştir.<sup>27-29</sup> Framingham kohortunda her iki cins için ayrı ayrı değerlendirme yapılmamakla birlikte, NB'nın, KKH'nı öngörmeye kadınlarda erkek arasında anlamlı bir fark göstermediği bildirilmiştir. Öte yandan, orta yaşlı bir Fransız popülasyonunun<sup>27</sup> kadınlarında, DKB kardiyovasküler mortalite ile pozitif



korelasyon gösterirken, sistolik hipertansiyonlu erkeklerde DKB ile kardiyovasküler mortalite arasında U biçiminde bir ilişki saptanmıştır. Yine aynı popülasyonda, DKB 90-99 mmHg olan erkeklerle karşı, <90 mmHg olanların %73 oranında daha fazla kardiyovasküler ölüme sahip oldukları belirlenmiştir. Bu gözlem, erkeklerde daha erken yaşta gelişen büyük arter sertliğinin (stiffness) DKB'nın düşmesine katkıda bulunduğu ve yüksek NB'nin kardiyovasküler ölüm için bağımsız bir risk faktörü olduğu<sup>25</sup> şeklinde yorumlanmaktadır. SKB ve NB her ikisi de kardiyovasküler riski belirlemede olasılıkla olasılıkla DKB'na göre daha önemli bir rol oynadıkları için- daha çok dikkat edilmesi gerektiğine ilişkin kanıtlar biriktirmektedir.<sup>27-29</sup>

Ancak orta ve ileri yaştaki bir toplum kesimimizde, 160 mmHg'nın altında bir sistolik kan basıncının 10-yıllık genel ölüm riskini bağımsız olarak artırmadığına ilişkin önemli algoritma bulgumuzun (bkz. S. 259) da klinisyenlerimiz tarafından önemsenmesi görüşündeyiz.

## KAYNAKLAR

1. Baykan N. Türkiye'de Kalp Hastalıkları Prevalansı Üzerine Çalışmalar, Ankara, Ankara Üniversitesi Yayını, 1973.
2. Hense HW, Stieber J. Blutdruck-Messkurs. GSE-MEDIS Institut, Heidelberg, 1988.
3. Onat A, Şenocak M, Örnek E, Gözükar Y, Şurdum-Avcı G, Karaaslan Y, Taşkın V, Tabak F, Öz Ö, Özcan R. Türkiye'de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 5. Hipertansiyon ve sigara içimi. Türk Kardiyol Dern Arş 1991; 19:169-77.
4. The WHO MONICA Project. Geographical variation in the major risk factors of coronary heart disease in men and women aged 35-64 years. Wld Hlth Statist Quart 1988; 41:115-40.
5. Mann JI, Lewis B, Shepherd J et al. Blood lipid concentrations and other cardiovascular risk factors: distribution, prevalence and detection in Britain. Br Med J 1988; 296:1702.
6. Phillips SJ, Whisnant JP, O'Fallon WM, Hickman RD. A community blood pressure survey; Rochester, Minnesota, 1986. Mayo Clin Proc 1988; 63:691.
7. Onat A, Şenocak M, Örnek E ve ark. TEKHARF: 6. Obesite ve Diyabet. Türk Kardiyol Dern Arş 1991; 19:178.
8. Onat A, Can G, Örnek E, Çiçek G, Murat SN, Yüksel H. Increased apolipoprotein A-I levels mediate the development of prehypertension among Turks. Anadolu Kardiyol Derg 2013; 13:306-14
9. Onat A, Aydın M, Can G, Köroğlu B, Karagöz A, Altay S. High adiponectin levels fail to protect against risk of hypertension and, in women, against coronary disease: involvement in autoimmunity? World J Diabet 2013; 4:219-25.
10. Onat A, Başar Ö, Keleş İ, Sansoy V, Erer B, Yıldırım B, Çetinkaya A, Ceyhan K, Uysal Ö. Prospektif incelemede koroner mortalitenin en iyi belirleyicisi kan basıncı yetişkinlerimizde 10 yılda ortalama 5/3 mmHg'dan fazla arttı. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29:344-53.
11. Zhou B, Bentham J, Di Cesare M, Bixby H, Danaei G,....., Ezzati M. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1,474 population-based measurement studies with 19.3 million participants. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Lancet 2016; 387:1513-30.
12. Çoban N, Onat A, Güçlü-Geyik F, Can G, Erginel-Ünaltuna N. Sex- and obesity-specific association of aromatase ( CYP19A1) gene variant with apolipoprotein B and hypertension. Arch Med Res 2015; 46:564-71.
13. Onat A, Hergenç G, Sarı İ, Türkmen S, Can G, Sansoy V. Dyslipidemic hypertension: distinctive features and cardiovascular disease risk in a prospective population-based study. Am J Hypertens 2005; 18:409-16.
14. Onat A, Yazıcı M, Can G, Kaya Z, Bulur S, Hergenç G. Predictive value of prehypertension for metabolic syndrome, diabetes and coronary heart disease among Turks. Am J Hypertens 2008; 21:890-5.



15. Ledoux M, Lambert J, Reeder BA, Després J-P. Correlation between cardiovascular disease risk factors and simple anthropometric measures. *Can Med Assoc J* 1997; 157(1 Suppl):S46-S53.
16. Onat A, Hergenç G, Uğur M, Can G, Ordu S, Dursunoğlu D. Lifestyle and metabolic determinants of incident hypertension, with special reference to cigarette smoking: a longitudinal population-based study. *Am J Hypertens* 2009; 22:156-62.
17. Onat A, Can G, Hergenç G, Yazıcı M, Karabulut A, Albayrak S. Serum apolipoprotein B predicts dyslipidemia, metabolic syndrome and, in women, hypertension, diabetes, independent of markers of central obesity and inflammation. *Int J Obes* 2007; 31:1119-25.
18. Onat A, Hergenç G, Uyarel H, Özhan H, Esen AM, Karabulut A, Albayrak S, Can G, Keleş İ. Association between mild renal dysfunction and insulin resistance, metabolic syndrome or its components in a random nondiabetic population sample. *Kidney BP Res* 2007; 30:88-96.
19. Onat A, Hergenç G, Küçükdurmaz Z, Can G, Ayhan E, Bulur S. Serum folate is associated with coronary heart disease independently of homocysteine in Turkish men. *Clin Nutr* 2008; 27:732-9.
20. Onat A, Türkmen S, Karabulut A, Yazıcı M, Can G, Sansoy V. Türk yetişkinlerinde hiperkolesterolemi ve hipertansiyon birlikteliği: Sıklığına ve kardiyovasküler riski öngördürmesine ilişkin TEKHARF çalışması verileri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2004; 32:397-405.
21. Onat A, Can G, Kaya H, Hergenç G. "Atherogenic index of plasma" (log10 triglyceride/ high-density lipoprotein-cholesterol) predicts high blood pressure, diabetes and vascular events. *J Clin Lipidol* 2010; 4:89-98.
22. Abacı A, Oğuz A, Kozan Ö, Toprak N, Şenocak H, Değer N, Şahin M, Sur H, Fici F, Erol Ç. Treatment and control of hypertension in Turkish population: a survey on high blood pressure in primary care (the TURKSAHA study). *J Hum Hypertens* 2006; 20:355-61.
23. MacMahon S, Peto R, Cutler J et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part I. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335:765-74.
24. Mancia G, Sega R, Milesi C, Cesana G, Zanchetti A. Blood-pressure control in the hypertensive population. *Lancet* 1997; 349:454-7.
25. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? *Circulation* 1999; 100:354-60.
26. Onat A, Ceyhan K, Erer B, Başar Ö, Uysal Ö, Sansoy V. Systolic, diastolic and pulse pressures as coronary risk factors in a population with low cholesterol levels: A prospective 10-year evaluation. *Clin Cardiol* 2003; 26:91-7.
27. Benetos A, Thomas F, Safar ME, Bean KE, Guize L. Should diastolic and systolic blood pressure be considered for cardiovascular risk evaluation: a study in middle-aged men and women. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:163-8.
28. Benetos A, Rudnichi A, Safar M, Guize L. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension* 1998; 32:560-4.
29. Millar JA, Lever AF, Burke V. Pulse pressure as a risk factor for cardiovascular events in the MRC mild hypertension trial. *J Hypertens* 1999; 17:1067-72.

**Türk Erişkinlerinde Sigara İçimi:  
Eğilimler ve Kadında Farklı  
Kardiyometabolik Etkiler**

**Prof. Dr. Altan Onat**

## Türk Erişkinlerinde Sigara İçimi: Eğilimler ve Kadında Farklı Kardiyometabolik Etkiler

Prof. Dr. Altan Onat

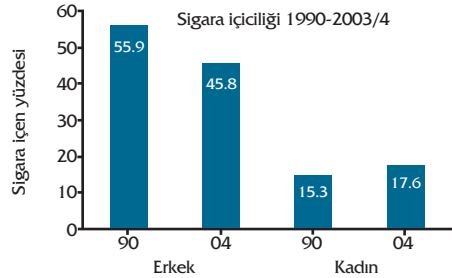
Sigara tiryakiliği kalp sağlığı açısından dünyada en başta gelen zararlı alışkanlık olarak bilinir. Dünya Sağlık Örgütü yeryüzünde 1990 yılında meydana gelen ölümlerin 960 bininin,<sup>1,2</sup> 2002 yılındaki ölümlerin 4.9 milyonunun tütünden kaynaklandığını tahmin etmiş ve bu sayının 2020 yılına kadar 9 milyonu aşacağını öngörmüştür. Sigaranın zararlı etkisi özellikle gelişmekte olan ülkelerde yakın gelecekte kendisini artan bir biçimde hissettirecektir. Ancak TEKHARF çalışması araştırmaları son 10 yılda sigara içiciliğinin özellikle kadında bir dizi olumlu, doğruluğu giderek perçinlenenve otoimmün süreçleri baskılamasının aracılık ettiği kardiyometabolik etkiler meydana getirdiğine ışık tutmuştur. Halk sağlığını yakından ilgilendiren bir gösterge olarak, erişkinlerimizde sigara içimine ilişkin durumun yakından izlenmesi, isabetli bir sağlık politikası üretmek için gerekir.

Sigara dumanı içinde bulunan insan sağlığına zararlı pek çok sayıdaki maddeden nikotin ve karbonmonoksit kısa vadede kalp hızını, kan basıncını ve kalbin kasılma gücünü artırarak, damarlarda spazm oluşturarak, kanın oksijen içeriğini azaltarak, damar endotelinde hasara yol açarak, kan yağlarında aterosklerozu kolaylaştırıcı yönde değişiklik yaparak, kanın pıhtılaşma özelliğini artırarak, bir yandan aterosklerozu hızlandırırken, öte yandan miyokardiskemisine yol açıp angina pektoris, miyokardinfarktüsüne, ciddi aritmilere ve ani ölüme neden olur. Dolayısıyla sigara dünyada koroner kalp hastalığının her iki cinsiyette güçlü bir risk faktörü olarak bilinir. Uzun vadeli etkilerinin glukoz tolerans bozukluğu ile metabolik sendroma yatkınlığı olan popülasyon kesimlerinde böyle olmadığı aşağıda açıklanmaktadır.

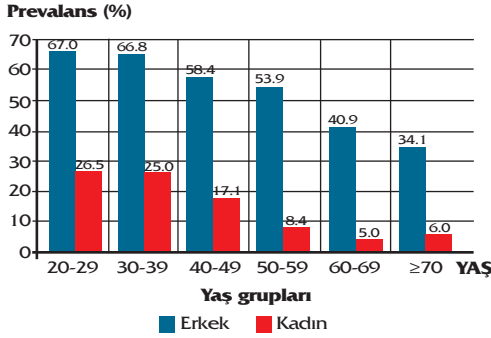
### Sigara İçiminde 1990 yılı verileri

TEKHARF çalışmasının 1990 yılına ait kesit taramasında erişkin erkeklerin %59.4'ünün, kadınların %18.9'unun sigara içmekte olduğu saptanmıştı (Şekil 37 ve 39). İçilen sigara sayısı incelendiğinde erkeklerin yarısının (%48.7) günde 10 sigaradan fazla, onda birinin (%10.7) günde 10 sigaradan az içtiği, içen kadınlarımızın ise çoğunluğunun günde 10 sigaradan az içtiği gözlemlenmişti.<sup>3</sup>

Yaş grupları incelendiğinde, hem erkeklerde, hem kadınlarda, sigara içenlerin sıklığı genç yaşlarda orta yaş grubuna göre, orta yaşlarda ise ileri yaş grubuna göre daha yüksek



**Şekil 37. Otuz yaş ve üzeri Türk erişkinlerinde 1990 ve 2003/4 yıllarında sigara içenlerin yüzdesi**



**Şekil 38. Türkiye’de 1990 yılında erişkinlerde yaş gruplarına göre sigara içenlerin oranı (%)**

ve Akdeniz bölgelerinde en yüksek oranlardayken (%24 dolayında), Güneydoğu Anadolu bölgesinde en düşük düzeyde kaydedildi.

İlk taramanın bulguları özetlenecek olursa, sigara içimi bakımından, Türkiye’de erişkin erkeklerin, kırsal kesim ile kent ve coğrafi bölgeler arasında önemli farklar göstermeksizin yüksek oranda, kadınlardan kentlerde yaşayanların daha yüksek oranda sigara içicisi olduğu belirtilebilir.

#### **Sigara içiminde 1990’lı yıllarda değişim**

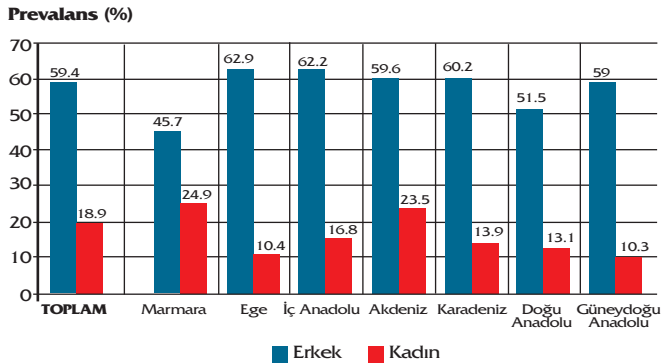
TEKHARF çalışmasının 2000 yılında gerçekleştirilen ülke çapındaki taramasının sigara içimi ile ilgili verileri<sup>4</sup> bu bölümde bildirilmektedir.

#### *Taranan örneklem ve sigara içimi kademeleri*

Esas karşılaştırmalar TEKHARF çalışmasının orijinal kohortundan izlenen 1893 kişi üzerinde yapılmaktadır. Bunun dışında, 562 kişiden oluşan yeni kohortun sigara içimine ilişkin durumu da kısaca sunularak, ilerideki takipler için gerekli karakteristikler açıklanmış olmaktadır.

Hiç sigara kullanmayanlar ile içip bırakmış olanlara 0 kademesi uygulandı. Sigara içenler üç kademeye ayrıldı: günde ortalama 1-10, 11-20 ve 20’den fazla içenler. Bunlara sırasıyla 1, 2 ve 3 kademeleri uygulandı. Yarı-kantitatif bir usul olan kademe yönteminin toplam kademe ve ortalama kademe hesaplanmasında, anılan katsayılarla çarpım uygulandı. Grafiklerde her cinsiyet ve yaş grubunun ortalama sigara içim kademesi bildirildi.

Yaşlanmayla ilgili ayarlar: Kohortta 10 yıl yaşlanmanın sigara içimi üzerine yapacağı etkiden arındırmak üzere, 1990 yılında örneğin 30-39 yaş grubunda bulunanlar, 2000 yılında 40-49 yaş grubuna katıldı. Yaş



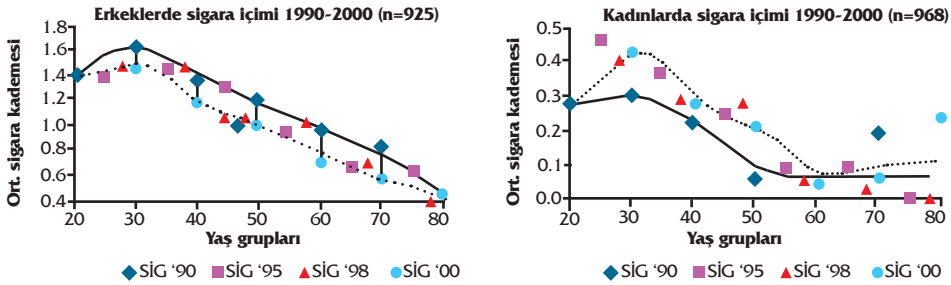
**Şekil 39. Türkiye’de erişkinlerde coğrafi bölgelerimizde sigara içenlerin sıklığı, 1990 (%)**

gruplarının toplam katılımcı içerisindeki ağırlığı sabit tutularak ağırlık verildi. 1990 ve 2000 taramalarındaki ortalama sigara içim kademe değerleri bu katsayılarla çarpılıp tüm 30-79 yaş kesimindeki ortalama değerler saptandı. Aradaki farka göre toplumun “yaşın sabit tutulduğu net sigara içim değişimi” hesaplandı.<sup>4</sup>

#### *Sigara içimi kademelerinde değişim*

TEKHARF çalışması eski kohortundan 2000 yılında taranan bireylerin 1990, 1994/95, 1997/98 taramalarındaki sigara içimine ilişkin ortalama değerleri ile standart sapmaları her iki cinsiyet için grafik biçimde Şekil 40'ta izlenebilmektedir. Başlangıca kıyasla, 10 yıl yaşlanmadan da arındırılınca erkeklerde net 0.28 kademelik bir azalma kaydedilmiştir ki, bu %20.6 merbtesindedir. içicilikte azalmanın her yaş grubu için geçerli olduğu, grafikten anlaşılmaktadır.

968 kadın 10 yıl önce günde ortalama 0.22 kademe sigara içerken, son izlemede ortalama 0.25 kademede kalmıştır. Başlangıca kıyasla, 10 yıl yaşlanmadan da soyutlanınca, kadınlarda net 0.03 kademelik bir artış gözlenmiştir ki, bu %13.6 oranını bulmaktadır. Artış 60 yaşından genç tüm kadınlar için geçerlidir (Şekil 40). 2001/02 taramasında sigara içiminde erkeklerde azalma, kadında artma trend'i sürdü: ortalama sigara kademesi erkekte 1.04'e inerken, kadında 0.27'ye yükseldi.



**Şekil 40. TEKHARF çalışması orijinal kohortunun (925 erkek ve 968 kadın) 1990 ila 2000 yıllarında içilen sigara kademesine ilişkin seyri: a) erkekte, b) kadında. Sürekli eğri 1990 yılı, noktali eğri 2000 yılı durumunu belirlemektedir.**

#### **Tüm kohortta şimdiki sigara içicileri yüzdesi**

Yeni kohortun da dahil olduğu tüm örneklemede, sigara içenlerin yüzdesi erkek ve kadınlar için Şekil 37'de sunulmaktadır. Bu değerlendirmede, 30 yaşından gençler dikkate alınmamış, 30-39 yaş kategorisi de tüm erişkinlerin %27'si oranını oluşturacak şekilde sabit tutulmuştur. Otuz yaşını aşkın erkeklerin yarıya yakınının halen sigara içtiği, %24'ünün bırakmış olduğu, onda üçünün de hiç içmediği anlaşılmaktadır. Kadınlar için bu oranlar %17.6, %3.3 ve %79 olarak görünmektedir. 1990 yılında 30 yaşını aşkın erkeklerin %55.9'u, kadınların %15.3'ü sigara içmekteydi (Şekil 39).<sup>3</sup> Verilerin karşılaştırılmasından, sigara içen orta yaşlı ve yaşlı erkekler %18 kadar azalmışken, içen kadınların oranı %15 kadar artmıştır. Aslında yalnız 30-59 yaş kesimi göz önünde tutulursa, içen kadınların oranı %24 kadar yükselmiştir.

Sigara tüketimi konusunda TBBM'ne verilen bir soru önergesi cevabında, ülkemizde sigara tüketiminin 2000 yılından 2004 yılına kadar kişi başına yılda sırasıyla 1656, 1629, 1579, 1526, 1512 adet olduğu açıklanmıştır. 2004 yılındaki toplam tüketimin 108.87 milyar adet sigara

(5.443 milyar paket) olduğuna ilişkin açıklama, 17 milyon kişinin günde ortalama 17-18 sigara içmesine tekabül etmektedir. Kişi başına sigara tüketiminin anılan dört yılda ortalama %2 ila %2.5 azalmakta olduğu söylenebilir. Toplam sigara tüketiminde daralmanın devam ettiği, 2006 yılında 107 milyar adede gerilediği, sigara şirketlerine ait verilerden anlaşılmaktadır. Memnuniyet verici olan bu gelişme, TEKHARF çalışması tahminleriyle uyum içindedir.

Sağlık Bakanlığının verileri 15 yaş üstü tüm nüfusu kapsamaktadır. Bu yaş kesiminde 2008 yılında toplam %31.3'ü tütün kullanıcısıyken, bu oran 2012 ortasında %27'e düşmüş, mutlak rakamlar da 17.31 milyondan 15.08 milyon kullanıcıya (%13 oranında) gerilemiştir. Resmi rakamlara göre tüketilen toplam sigara 2009 yılında 108 milyar adet sigaradan 2013 yılında 92 milyar adet satışa düştü. Ancak sigaraya bindirilen vergi yükü arttıkça, kaçak sigara kullanımının da belirtilen 4-yıllık dönemde toplam tüketimin %4.8'den %19.6 oranına yükseldiği bildirildi (Hürriyet, 3 Ocak 2015). Dünyada nüfusu büyük 16 ülkenin 2008-'10 verilerinin karşılaştırılmasında, Türk erkekleri %47.9 oranıyla, Rusya, Çin ve Ukrayna'dan sonra, kadınlar da %15.2 tiryakilikle Polonya, Rusya, İngiltere, Uruguay ve ABD kadınlarından sonra orta bir sırada yer almaktaydı (Lancet, 2012, PublicHealthBuffalo). Sigaradaki orantsız vergi yükü nedeniyle, kaçak sigaranın payında azalmanın yerini, son 2 yılda makaron ya da yaprak sigara kâğıdının içine kıyılmış tütün sarılarak hazırlanan sigara (açık tütün) satışı almış görünüyor (Hürriyet, 29 Kasım 2016).

Sigara içmeyi 2000 yılında bırakmış olanlar arasında erkeklerin %15'inde, kadınların %8'inde KKH tanısı bulunmaktaydı.<sup>4</sup>

#### *Sigara içmenin yetişkinlerimizde cinsiyete özgü kardiyometabolik etkileri*

TEKHARF çalışması çerçevesinde birkaç yıldır yapılan araştırmalar, kalp-damar sağlığı dinamikleri bakımından yetişkinlerimizin, başta sigara içmenin etkileri olmak üzere, Batılılardan önemli bazı farklılıklarını ortaya koymuştur. Sigara içmenin koruyucu nitelik sergileyen farkları, kadınlarımızda daha belirgindir. Bu etkiler öncelikle abdominal obezite, kan basıncı, iltihabın göstergesi C-reaktif protein (CRP), apo C-III, apo A-I, kompleman C3, lipoproteinlipaz, insülin hormonu ve vücutta üretilen asimetrik dimetilarginin (ADMA) kan düzeylerini ilgilendirmektedir. Bu yollarla metabolik sendrom, diyabet, dislipidemi ve hipertansiyon gelişme riski özellikle kadınlarda azalmaktadır.

Sigaranın etkilerini, sigara içicilerinin yaşlanmasına ve sosyoekonomik düzey farklılıklarına bağlı etkilerden ayırt etmek gerekir. Tiryaki olanların çoğu yaş ilerledikçe sigarayı terke yönelirler ve içicilerin sıklığı ister tedbirlilik, isterse başa gelen hastalıklar nedeniyle, bilhassa erkeklerde geniş ölçüde azalır. Bizim gibi alt-orta gelir grubuna giren ülkelerde, erkekler en dar gelirli kesimlerde dahi sigara için para ayırmayı bilir; ama kadınlarda başlangıçtaki yaş-ayarlı üst çeyrek gelir dilimi alt çeyrek dilime göre gelecekte sigara içiciliğini anlamlı biçimde 3.8 kat artırmaktadır.<sup>5</sup>

#### *Abdominalobeziteden koruyucu etki*

Ortalama 6 yıllık izlemde, başlangıçta göbekliliği bulunmayan bireylerden 170 kadında ve 105 erkekte göbeklilik yeni olarak gelişti. Yaş, fiziksel etkenlik derecesi, kolesterol ve alkol kullanımını anlamlı öngörücü olmadıkları halde, günde 10 sigaradan fazla içmek, CRP düzeyinden de bağımsız olarak, göbeklilikten korudu. Koruma erkeklerde %60 oranındaydı<sup>6</sup>; kadınlarda başlangıçtaki insülin ya da CRP kan düzeyleri dikkate alınınca dahi, ağır sigara içme (3-kat boyutundaki) göbeklilikten koruyuculuğunu sürdürdü.<sup>7</sup> Göbeklilikten korumaya ilişkin bulgumuz, Karadeniz

bölgesinde şişmanlık üzerine yapılmış bir kesitsel çalışmada<sup>8</sup> sigara içiciliğinin şişmanlıkla ters korelasyon göstermesiyle desteklenmektedir. Gözlemimiz, halkımızda sigara içme ile bozulmuş glukoz toleransı arasında ters bir ilişki bulan TURDEP çalışmasıyla<sup>9</sup> da uyumludur.

Sigara kullanmanın göbeklilikten koruyucu etkisinde bel çevresinden bağımsız bir unsurun varlığı için de ipucu sağlanmıştır.<sup>6,7</sup> Daha sonra Türk kadınında sigara içiciliğinin visceral yağ birikimini azaltma eğiliminde olduğu ortaya çıkmıştır.<sup>10</sup>

#### *CRP düzeyi üzerine cinsiyetlerde farklı etki*

Düşük yoğunluklu kronik yangının göstergesi olan serum CRP değerleri yüksek olan bireyler dışlandıktan sonra, 1016 erişkinde gelecekte >2.0 mg/L'lik CRP değerinin gelişmesi incelendi. Çok-değişkenli modele yaş, bel çevresi, sigara içme durumu, apo B, HDL-kolesterol, aile geliri ve başlangıçtaki CRP dahildi. Yıllar sonra gelişen yüksek CRP değerlerini sigara içiciliği, diğer etkenlerden bağımsız biçimde, her iki cinsiyette de anlamlı olarak öngördü. Ancak tiryakilik, artmış CRP riskini erkekte anlamlı biçimde yükseltirken, kadında etkilemiyordu.<sup>11</sup> Kadında sigaranın zarardan yoksun bu etkisi, açlık insülininden de bağımsızdı. Anlaşılmaktadır ki, subklinik kronik inflamasyon sürecinin göstergesini sigara içme erkeklerde Batılı toplumlara benzer şekilde yükseltirken, Türk kadınında – diğer ilgili etkenlerden bağımsız biçimde- etkilememektedir.

Sigara komplemen C3'ü iki cinsiyette de düşürüyor. Onbir değişkeni içeren bir lineer regresyonda sigara içmemiş bireylere kıyasla; içenlerde serumda C3 %3 oranında (0.036 g/L, p=0.059) daha düşüktür.

Sigara içenlerde hipertansiyon gelişme riski daha az. Bu riskin %20 azaldığına<sup>12</sup> dair açıklama için S. 113'e bkz.

#### *Apo C-III'ü azaltıcı etki*

Kurulan anlamlı çoklu lineer regresyon modellerinde sigara içiciliği erkekte ve iki cins birlikteliğinde total apoC-III ve bölümlerinde %18 oranında azalma yönünde ilişki gösterdi; kadında benzer eğilim anlamlı düzeye ulaşmadı.<sup>13</sup>

#### *İnsülin direncine etkisi*

İnsülin direncinin göstergesi olarak homeostatik değerlendirme (HOMA) indeksi kullanınca, diyabet ve bozuk açlık şekerinin dışlanmış olduğu 1280 kişi incelendiğinde sigara içiciliği, bel çevresi ile trigliserid yağlarından bağımsız biçimde, HOMA indeksini içmeyenlere kıyasla kadında etkilemiyor, erkekte azaltıyordu.<sup>14</sup> Kesitsel bir diğer TEKHARF çalışmasında<sup>15</sup> bu bulgu doğrulanmıştır.

#### *Sigara içiciliğinin açlık glukoz ve insülin düzeylerini azaltıcı etkisi*

Başlangıçta diyabet ve KKH bulunmayan 2043 yetişkinimiz, birbirinden ortalama 7 yıl arası bulunan iki tarama döneminde kesitsel olarak incelendi. Sigara içiciliği hiç içmemiş, içen ve bırakan olarak üç grupta ele alınırken, erkeklerin %55'i, kadınların %19'u içici idi.<sup>16</sup> Yaşın kontrol edildiği açlık glukoz değerleri erkek içicilerde hiç içmemişlere kıyasla başlangıçta 2.1 mg/dl (93.2 vs 91.1 mg/dl, p<0.037) son muayenede benzerdi. Kadınlarda glukoz değerleri başlangıçta sadece 0.5 mg düşük olup son muayenede (91.7 mg/dl ile) 4.2 mg/dl daha düşüktü, fakat bu farklar anlamlılığa ulaşmadı. Yaş-kontrollü açlık insülin konsantrasyonları sigara içen erkeklerde başlangıçta (%9, p>0.05) düşüktü, son muayenede hiç içmeyenlere göre (%16, p=0.026) düşüktü. Sigara içen kadınlarda hiç içmeyenlere kıyasla insülin başlangıçta (%1,

$p=AD$ ) ve son taramada (%14  $p=0.051$ ) düşüktü. Sigarayı bırakanlarda son muayenede yaş-kontrollü açlık insülin seviyeleri her iki cinsiyette sigara içicilerinden anlamlı derecede yüksekti. Bizdekine benzer gözlemler İngiliz yetişkinlerinde ve diğer toplumlarda da bildirilmiştir.<sup>16</sup>

Daha sonraki bir öne-dönük çalışmamızda, diyabeti bulunmayan 1071 bireyde başlangıçta ve 5.2 yıllık takip sonundaki açlık glukoz ve insülin değerleri incelendi.<sup>17</sup> Yaş-ayarlı insülin değerleri 137 içici erkekte hiç içmeyenlere kıyasla her iki dönemde daha düşüktü. Yaş-ayarlı glukoz değerleri içmeyen erkeklerde takipte azalırken, erkek içicilerde anlamlı biçimde yükseldi. Sigara içicisi 94 kadında insülin marjinal olarak azalırken, açlık glukoz düzeyi takip süresinde geriledi. Buna karşılık hiç içmeyen kadınlarda, insülin ve glukoz konsantrasyonları yükseldi ( $p<0.001$ ). Yaş-ayarlı insülin değerleri sigarayı bırakan bireylerde hiç içmeyen kişilerdekine benzer eğilimler sergiledi. BKİ'nin ayarlanması da eğilimleri maddi biçimde değiştirmedii.

Sigara içiciliğinin Türklerde uzun vadede açlık insülin düzeylerinde gerilemeye yol açtığı, bu düzeylerin kadınlarda insülin duyarlılığını iyileştirdiği, ancak erkekte insülin direncinde artmayı temsil ettiği sonucuna varıldı.

Sigara içiciliğinin düşük insülin direnciyle ilişkili olduğuna işaret eden bir genetik analiz<sup>26</sup> de mevcuttur. Tümü APOE  $\epsilon 3$  homozigotlarından oluşan 728 Türk erişkininde, sigara içicileri insülin duyarlı bireyler arasında insülin dirençli gruptakine kıyasla daha fazla idi (%29'e karşı %17.3,  $p=0.003$ ) (bel çevresi, trigliserid ve hipertansiyon prevalansı açılarından da benzer anlamlı farklar birlikte bulunuyordu).<sup>18</sup>

#### *Kadınlarmızda metabolik sendrom ve diyabet gelişmesinden sigaranın koruyuculuğu*

Sigara içiciliğinin metabolik sendrom ve diyabet gelişme riski üzerine etkisi, Türk erişkinlerini temsil eden 3385 katılımcıda ileriye yönelik biçimde araştırıldı. Altı yıllık izlemede, 485 metabolik sendrom ve 216 diyabet olgusu yeni gelişti. Katılımcıların başlangıçtaki nitelikleri içen ve içmeyenlerde benzerdi. Metabolik sendromu öngöründe, şiddetli sigara içiciliği kadınlarda ve her iki cinsiyet birlikteliğinde, yaş, başlangıçtaki aile geliri ve fiziksel etkinlik derecesi için ayarlandıktan sonra, anlamlı olarak koruyucuydu (nisbi risk 0.50). MetS'u bulunmayan 680 erkek ve kadının takibini kapsayan yeni bir MetS öngörü modelinde, sigara içiciliği kadında -yaş, göbeklilik, hepatik steatoz, CRP ve diğer etmenlerden bağımsız olarak- yarı yarıya korurken, sigarayı terk etmek üç kattan fazla yük bindiriyordu (bakınız Tablo 58). Diyabetin yeni gelişmesi öngörüsünde de, şiddetli sigara içiciliği her iki cinsiyet birlikteliğinde (nisbi risk 0.54) ve kadınlarda (nisbi risk 0.13), aynı ayarlamalardan sonra koruyucu bulundu.<sup>16</sup>

#### *Apo A-I'i azaltıcı etki*

Serum apo A-I için cinsiyet, yaş, fiziksel etkenlik, sigara, alkol içiciliği, sistolik KBP ile CRP'yi içeren çoklu bir lineer regresyon analizinde sigara içiciliği apoA-I ile anlamlı ters ilişki içindeydi.<sup>19</sup> Kardiyometabolik riski yükselten apo A-I'in azaltılması olumlu bir etkidir.

#### *Sigaranın ADMA düzeylerini azaltıcı etkisi*

ADMA, damar iç duvarını kaplayan hücrelerin ürettiği güçlü bir damar genişletici madde olan nitrik oksidi üreten enzimi baskılayan doğal bir maddedir. Sigara içiciliğinin 464 erkek ve kadında ADMA düzeyleri ölçülüp cinsiyet, yaş ve açlık insülini için ayarlandığında, sigara içiciliği her iki cinsiyet birlikte ve kadınlarda – bel çevresinden de bağımsız olarak – ADMA düzeyleri ile ters ilişki içindeydi ( $p=0.03$ ). Yaş-standardizasyonlu olarak, ADMA değerleri sigara içenlerde içmeyenlere kıyasla erkeklerde %20 ( $p=0.057$ ), kadınlarda %6 düşüktü.<sup>20,21</sup> Batılılarda ADMA seviyelerini az da olsa anlamlı biçimde yükselten sigaranın, pratikte yetişkinleri-



mizdeki ADMA düzeylerini düşürmesiyle bağdaşan bu gözlemler, sigaranın bu yolla anılan iki metabolik hastalıktan korumaya katkı yapıyor olabilir. Erkeklerde sigara içmenin anlamlı koruyucu etki yapmaması ise, ADMA seviyelerinin metabolik sendrom ile ilişkisinin bulunmamasına<sup>16</sup> bağlanabilir. ADMA düzeylerinin yüksek riskli, yaşlı sigara içen Norveçli erkeklerde, içmeyen erkeklerle göre, şişmanlık ve insülin düzeylerinden bağımsız olarak, anlamlı biçimde daha düşük olduğu bildirilmiştir.<sup>22</sup>

### Homosistein

Sigara içmenin kan homosistein değerlerini diğer toplumlarda kısmen yükselttiği bildirilmektedir. Oysa, 659 kişi gibi geniş bir örneklemdeki saptamamız, sigara içiciliğinin erkekte homosisteinde sınırda anlamlı yükseklik, kadında ise anlamlılıktan uzak bir azalma ile eşlik ettiği yönündedir.<sup>23</sup>

### Sigara glomerüler filtrasyon hızında artışla ilişkili

Serum kreatinin düzeyinden hesaplanarak bulunan glomerüler filtrasyon hızı, diyabeti ve renal fonksiyonu belirgin derecede bozuk olan bireyleri dışlanmış bulunan 1644 yetişkinde, sigara içiciliği ile anlamlı doğrusal korelasyon gösterdi. Yaş için ayarlanınca, kadında anlamlı bir ilişki görülmezken, erkekte sigara içiciliği hafif renal disfonksiyon olasılığıyla ters ilişki

**Tablo 50. Türk erkek ve kadınında sigara içiciliğinin kardiyometabolik olaylar ve belirleyicileri üzerine etkilerinin özeti (prospektif incelemeler)**

| Etkilenen değişken       | Etki   |                                 |
|--------------------------|--|---------------------------------|
|                          | Kadında  | Erkeklerde                      |
| Abdominal obezite        | 3-kat boyutunda bağımsız koruyuculuk                 |                                 |
| Viseral yağ birikimi     | azaltıyor  |                                 |
| CRP yüksekliği riski     | Etkilenmiyor   | Yükseliyor                      |
| İnsülin direnci (HOMA)   | Anlamlı etki yok                                     | Hafif azaltıcı                  |
| Kan basıncı,             | Hipertansiyon gelişme riskini %20 azaltıyor          |                                 |
| Apolipoprotein C-III     | Anlamlı biçimde azaltıyor (erkeklerde daha belirgin) |                                 |
| Apolipoprotein A-I       | Anlamlı biçimde 2 mg/dl azaltıyor (olumlu etki)      |                                 |
| ADMA düzeyi*             | %6/%20 oranında azaltma                              |                                 |
|                          | MS ile anlamlı ilişkili                              | MS'le ilişkisiz                 |
| Glomerüler filtrasyon*   | Yaşa bağımlı pozitif korelasyon                      | Yaştan bağımsız poz. korelasyon |
| Kanda fibrinojen         | Yükseklik riskini hafif azaltıyor (?)                | Yükseklik riskini artırıyor     |
| HDL-kolesterol düşüklüğü | Riski hafifçe (%18-30) artırıyor (?)                 |                                 |
| Serum lipoprotein lipaz* | Bağımsız artırıyor                                   | Hafif artırıyor                 |
| Metabolik sendrom        | Yarı yarıya bağımsız koruyuculuk                     | Anlamlı olmayan hafif koruma    |
| Diyabet                  | Yarıdan çok bağımsız koruyuculuk                     | Anlamlı olmayan hafif koruma    |
| Koroner hastalık riski   | Cüzi miktarda azalmakta                              | 1.8-kat bağımsız yükselme       |

\* Kesitsel değerlendirme ?Anlamlı değil

sergiledi.<sup>15</sup> Bu bulgu ile sigara içicilerde kan basıncında artma riskinin azaldığına dair bulgumuz, birbirini destekler niteliktedir. Göbekliliğin ve ADMA düzeylerinin azalması ortak paydaları temsil ediyor olabilir.

#### *Sigara kanda fibrinojen yüksekliği riskini yalnız, erkekte artırıyor*

Fibrinojen düzeyi <3 g/L olan 611 erkek ile 507 kadının müteakip 6.7 yıl izlenmesinde, yüksek fibrinojen düzeyinin (>3 g/L) gelişme riski çokdeğişkenli bir regresyon modelinde sigara içen erkekte 2.4 (%95 GA 1.2; 4.7) kat yüksek idi. Kadınlarda ise, sigara bu riski etkilemiyordu (nisbi risk 1.08 s[%95 GA 0.45; 2.59]).<sup>24</sup>

#### *Kanda preheparin lipoprotein lipaz (LPL) ile ilişkisi*

Toplam 461 bireyde yaş-ayarlı preheparin LPL konsantrasyonları için LPL geni X447 allel taşıyıcılığı ve sigara içiciliği etkileşim gösterdi. Çok-değişkenli lineer regresyonda, LPL kitlesi ile genotip, cinsiyet ve sigara içiciliği anlamlı ilişki içindeydi.<sup>25</sup> İnsülin duyarlılığını temsil ettiği düşünülen LPL kitlesini, yetişkinlerimizde LPL genotip, kadın cinsiyet ve sigara içiciliği etkileşim yaparak yükselttiği kanısına varıldı.

#### *Sigara kanda folat'ı düşürüyor*

Yaş-ayarlı folatın geometrik ortalaması sigara içenlerde içmeyenlere kıyasla düşüktü.<sup>23</sup> Düşüklük erkeklerde hafif ölçüde (%11, p=0.054) kalırken, kadında daha belirgindi (%21, p=0.001). Bu durum, diğer birkaç değişkenle birlikte incelenmede değişmedi. Vitamin B<sub>12</sub> düzeyleriyle sigara arasında iki cinsiyette de anlamlı ilişkiye rastlanmadı.

#### *Sigara ile HDL-kolesterol ilişkisi*

İleriye yönelik incelemede 1997/98 kohortunun başlangıçta iyi kolesterol düşüklüğü saptanan kişilerin dışlanmış olduğu 851 katılımcının %28'inde 6 yıllık takipte, HDL-kolesterol düşüklüğü yeni gelişti. Cinsiyet, yaş, bel çevresi, total kolesterol, fiziksel etkinlik derecesi, alkol ve sigara içme için çokdeğişkenli analiz yapılırken, sigara içenlerde içmeyenlere göre HDL-kolesterol düşüklüğü gelişme riski hafifçe (%18-30) artmıştı, ama fark anlamlı değildi (Tablo 22).

### **Ölüm ve koroner hastalık gelişmesine sigaranın erkek ve kadındaki etkisi**

Ölüm riski üzerine sigara durumunun etkisi en geniş bir şekilde risk algoritmaları bölümünde (S. 259'da) ele alınmıştır. Buna ek olarak sigara içiciliği ile abdominal obezite çeyrek dilimlerinin bir arada ölüm riskini etkileyişini incelediğimiz bir çalışmada, ölüm riski bel çevresi çeyrek dilimlerinde ters bir şekilde öngörülürken, sigara içenler arasında yalnız erkeklerde bu alışkanlık

**Tablo 51. KKH bulunmayan 40 yaş ve üzeri 1657 bireyde genel ölüm riskinin yakın vadede öngörücüleri<sup>26</sup>**

|                               | Erkek<br>121/803 |            | Kadın<br>75/854 |            |
|-------------------------------|------------------|------------|-----------------|------------|
| Sigara içen vs hiç içmemiş    | <b>3.59</b>      | 2.10; 6.19 | 0.94            | 0.36; 2.45 |
| Bel çevresi, ≤90/86 cm        | 1.24             | 0.74; 2.06 | 1.12            | 0.58; 2.20 |
| Bel çevresi, 91-96/87-94 cm   | 1.27             | 0.73; 2.20 | 1.38            | 0.74; 2.60 |
| Bel çevresi, 96-103/95-103 cm | 0.98             | 0.56; 1.69 | 0.85            | 0.43 1.69  |
| Apolipoprotein B, 30 mg/dl    | <b>1.07</b>      | 1.03; 1.13 | <b>1.08</b>     | 1.01; 1.16 |
| Yaş, 11 yıl                   | 2.28             | 0.90; 2.71 | 2.50            | 2.00; 3.15 |
| Prevalan hipertansiyon, e/h   | 1.19             | 0.81; 1.74 | 1.07            | 0.62; 1.83 |
| Prevalan diyabet, evet/hayır  | 1.69             | 1.07; 2.68 | 1.27            | 0.66; 2.46 |

Bel çevresi için referent iki cinsiyette de >103 cm alındı.

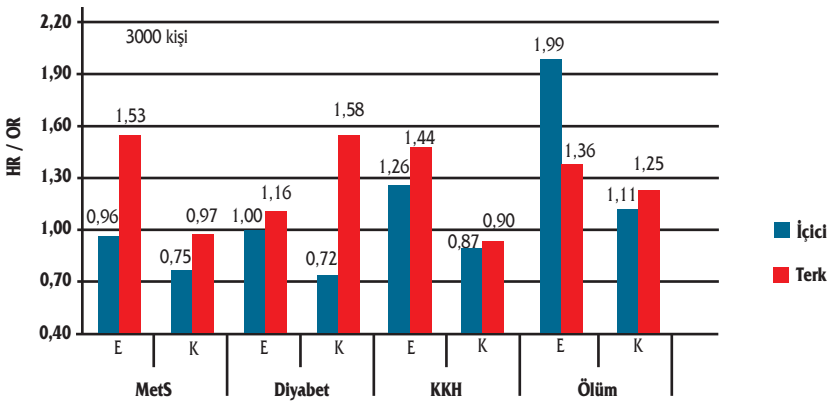
**Tablo 52. Yeni gelişen koroner kalp hastalığı riskini öngörmeye sigara içiciliği ve bazı diğer etkenler (52 y. 2926 yetişkinin ort. 8.4±3.7 yıl. 25,740 kişi-yılı izlemede)**

|                               | Nisbi risk %95 GA |            | Nisbi risk %95 GA |            |
|-------------------------------|-------------------|------------|-------------------|------------|
|                               | Erkek, n=209/1424 |            | Kadın, n=227/1502 |            |
| Yaş, 11                       | <b>1.52</b>       | 1.33; 1.75 | <b>1.48</b>       | 1.28; 1.69 |
| Diyabet varlığı               | <b>1.83</b>       | 1.20; 2.81 | <b>3.24</b>       | 2.24; 4.69 |
| Total kolesterol, 36/38 mg/dL | <b>1.48</b>       | 1.29; 1.65 | <b>1.35</b>       | 1.16; 1.52 |
| Sistolik KB, 22/25 mmHg       | <b>1.42</b>       | 1.24; 1.61 | <b>1.35</b>       | 1.19; 1.52 |
| HDL-kolesterol, 11/12 mg/dL   | <b>0.80</b>       | 0.69; 0.93 | <b>0.77</b>       | 0.66; 0.88 |
| Sigara terk vs. içmemiş       | 1.26              | 0.86; 1.85 | 0.84              | 0.39; 1.79 |
| Sigara içen vs. içmemiş       | <b>1.44</b>       | 1.03; 2.02 | 0.90              | 0.60; 1.34 |

Başlangıçta diyabet 78 E, 95 K'da vardı. 748 E, 285 K sigara içicisiydi. Baş. ve son dönemlerdeki sigara içiciliğinde uyum açısından kapp 0.70 (p<0.001) idi.

büyük katkıda bulunmuş, kadınlarda ise nötr tabiata bürünmüştür (Tablo 51). İlgili çekici olarak, bel çevresi dilimleri sözü geçen risk eğrisi hiç sigara içmemiş kadınlarda (tüm kadınlara göre) maddi bir farklılık göstermemiştir.<sup>26</sup> Hiç sigara içmemiş erkeklerde (tüm erkeklerdeki gibi) anlamlılığa ulaşmayan ters bir J-biçimli mortalite risk eğrisi elde edilmiştir.<sup>26</sup>

Sigara içimi çok değişkenli analizde sağlıklı erkeklerde gelecekte fatal ve fatal olmayan KKH'nı anlamlılığa kavuşmayan %25 oranında artırmakta, kadınlarda bu riski %10 oranında azaltmaktadır. Nisbi risk bir modelde erkeklerde yaş, sistolik kan basıncı, beden kitle indeksi, trigliserid ve diyabetten bağımsız olarak 2.15 (%95 GA 1.32; 3.50) bulunmuştu (Tablo 14). Ancak gerek Cox orantılı regresyon analizi uygulanması, gerekse daha uzun takipli yaş, total kolesterol ve glukoz regülasyon bozukluğunun da dahil edildiği ve 1998 taramasını temel alan bir modelde, sigara içiciliği erkekte 1.44'lük bir nisbi risk yüklerken, kadında 0.83'lük bir nisbi riskle koruyuculuk yönüne işaret etmişti<sup>27</sup> (Tablo 15). Benzer kohorta ilişkin bir analizimizde koroner hastalık tanılı bireyler dışlandıktan sonra, 1424 erkekle 1502 kadında yaş, kanda total ve HDL kolesterol, yüksek kan basıncı ve şeker hastalığı ayarlamalarından sonra, erkeklerde yeni gelişen koroner hastalık anlamlı olmamasına (hazard oranı 1.26) karşılık (Tablo 52), tüm ölüm



**Şekil 41. Sigara içiciliği yaş-ayarı nisbi riski.** Referent hiç içmemişler. MetS: metabolik sendrom; KKH: Koroner kalp hastalığı; E: erkek, K: kadın

riski (hazard oranı 1.99) anlamlı derecede yüksek bulundu. Sigara içiciliğini terkederek erkeklerde KKH'ya yakalanma riski anlamlı biçimde 1.44'e yükselirken, ölüm riski anlamlı olmayan 1.36 oranına düşmektedir (Şekil 41).

Oysa, sigara içen kadınlarda gerek koroner hastalık gelişme riski (nisbi risk 0.90), gerekse genel ölüm riski (1.11) içmeyenlere göre anlamlı fark sergilemedi (Şekil 41). Batılı toplumlarda sigaraya genelde atfedilen koroner hastalık riskinin 1.7 boyutunda olmasıyla karşılaştırılınca, bu gösteriyor ki, sigara içmek kadınlarımızda kalp-damar hastalığı riskini genelde kesinlikle yükseltmemektedir. Genel ölüm riski için aynı görüş ifade edilebilir.

#### *Sigara kanser gelişmesini de erkek ve kadında farklı etkiliyor*

Konuya giriş yaparken cinsiyetlerdeki kanser insidansı hakkında Sağlık Bakanlığı'nın son verilerini dikkate almakta yarar var. Buna göre yılda 97 bin erkek ve 62 bin kadın kanser tanısı almaktadır. Erkeklerde akciğer ve bronş kanseri (%61), prostat (%33.8) ve kolon kanseri (%20.7) önde gelmekte iken, kadında meme kanseri (%38.6), tiroid (%18) ve kolon kanseri (%13) en fazla sıklıkla rastlanıyor.

Ortalama 8.3 yıl süreyle takip edilmiş 2950 TEKHARF katılımcısında, toplam 24,600 kişi-yılı izleme içerisinde, 90 kişi (%3 veya bin kişi-yılında 3.7) kanserden öldü. Tablo 53'te görüldüğü gibi, yaş her iki cinsiyette başlıca önemde bir değişkendi. Diğer bir deyimle, modele alınan 5 faktör dışında etmenlerin (muhtemelen yangı vs.) varlığı söz konusu idi. Sigara içiciliği –hiç içmemişlere kıyasla- erkeklerde önemli bir etmenken, kadında nisbi risk cılız ve anlamlılıktan uzaktı. Bu farkın geniş ölçüde, sigaranın erkeklerde yangıya etkisi aracılığından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

TEKHARF verileri  $\geq 30$  yaşındaki yaklaşık 30 milyon erişkinde tahminen yılda 105 bin (70 bin erkek, 35 bin kadın) kanserden ölüm geliştiğini düşündürmektedir. Sigara içiciliğinin buna katkısının yılda 25 bin erkek ile 4 bin kadında olduğu tahmin edilebilir. Tahminimizce, bin sigara içmeyen kadından 10 yıl içerisinde 8-9 kadının kanserden ölmesine karşılık, sigara içen bin kadından 14'ü bu sürede kanserden hayatını kaybetmektedir. Paralel biçimde, sigara içmeyen bin erkekte 10 yıl içerisinde 14 erkeğin kanserden ölmesine karşılık, sigara içen bin erkekte 30'u bu sürede kanserden hayatını

**Tablo 53. Cox regresyon analiziyle kanserden ölüm riskini öngörmeye yaş, sigara içiciliği ve bazı diğer etkenler (52 y. 2950 yetişkinin ort. 8.4 $\pm$ 3.7 yıl izlemesinde)**

|                                      | Nisbi risk       | %95 GA     | Nisbi risk       | %95 GA     |
|--------------------------------------|------------------|------------|------------------|------------|
| <i>Bin kişi-yılında E 4.9, K 2.5</i> | Erkek, n=58/1417 |            | Kadın, n=32/1533 |            |
| Yaş, 11                              | <b>4.39</b>      | 3.25; 5.89 | <b>2.26</b>      | 1.62; 3.54 |
| Diyabet varlığı                      | 0.97             | 0.34; 2.71 | 0.95             | 0.22; 3.99 |
| Sigara içen vs. içmemiş              | <b>2.94</b>      | 1.44; 6.01 | 1.60             | 0.59; 4.37 |
| Sigara terk vs. içmemiş              | 2.25             | 1.09; 4.63 | 0.84             | 0.69; 1.79 |
| HDL-kolesterol, 12 mg/dL             | 0.88             | 0.66; 1.18 | 0.94             | 0.68; 1.31 |
| Sistolik KB, 24 mmHg                 | 1.05             | 0.79; 1.40 | 1.21             | 0.89; 1.61 |
| Cinsiyet                             |                  |            | 0.70             | 0.41; 1.19 |

Başlangıçta 733 E, 285 K sigara içicisiydi (307/61 terk); diyabet 77 E, 94 K'da vardı. Başl. ve son dönemlerdeki sigara içiciliğinde uyum açısından kappa 0.70 (p<0.001) idi.

kaybetmektedir. Sigara içicilerinde bu alışkanlık dışında kansere sürükleyen beslenme, çevre kirliliği, obezite, radyasyon gibi etmenlerin de kanser oluşumu için geçerliliği bulunduğu hatırd tutulmalıdır.

### **Sigara içiciliğinin başka toplumlarda da metabolik hastalıklar üzerine olumlu etkisine ilişkin bildirimler**

2007 yılındaki yayınımdan<sup>16</sup> beri Japon, Polonyalı ve Norveçli katılımcıları içeren çalışmalarda sigara içiciliğinin yalnız kadınlarda değil, bir bölüm erkeklerde de diyabet ve/veya MetS üzerine olumlu etki, sigarayı bırakmanın olumsuz etki yarattığını göstermiştir.

Japon erkeklerinde diyabet gelişmesi üzerine yapılan bir araştırmada, ılımlı ölçüde sigara içiciliğinin fazla kilolu olmayan erkeklerde diyabet riskini azalttığı bildirildi.<sup>28</sup> Polonyalı kadınlarda metabolik sendrom varlığı ile sigara içim statüsü arasındaki ilişkinin incelendiği geniş bir çalışmada<sup>29</sup>, sigara içen kadınlarda MetS olasılığının azalma eğilimi gösterdiği, bırakan kadınlarda MetS varlığının anlamlı ölçüde yüksek olduğu gözlemlendi. Orta yaşlı 90 bin Norveçliyi içeren ve ortalama 10.7 yıllık takipli HUNT çalışmasında, gelişen tip-2 diyabetin 140 olgusunda (glutamik dekarboksilaza karşı antikor pozitivite vermesi sonucu) otoimmün temel saptanmıştı. Sadece fazla kilolu/obez erkek sigara içicisinde tip-2 diyabet riski hafifçe artmıştı. Normal BKİ'li olup sigara içenlerde, cinsiyete bakılmaksızın, HR anlamlı biçimde 0.60'a gerilemişti. Otoimmün diyabet riski sigara içicilerinde %48 azalmıştı. Bu etki sigaranın otoimmün süreci baskılamasına bağlandı.<sup>30</sup>

#### *Sonuçlar*

İleriye yönelik incelemeye dayalı yukarıda açıklanan gözlemleri özetlersek, sigara içme Türk erkeğinde göbelklik, apo C-III, insülin ile ADMA düzeyleri ve kan basıncı üzerine olumlu etkilerde bulunmakla ve metabolik sendrom ile diyabet açısından nötr kalmakla birlikte, sigaranın CRP üzerine önemli olumsuz etkileri nedeniyle, yeni koroner hastalık gelişmesi anlamlı olmayan %25 oranında yükselmektedir (Tablo 52). Oysa kadınlarda sigara içiciliği, insülin düzeyini yükseltmezken, göbelklik, visceral yağ birikmesi, kronik inflamasyon (CRP), apo A-I ile ADMA düzeyleri ve kan basıncı üzerine olumlu etkiler meydana getirmesi aracılıklarıyla, metabolik sendrom ile diyabet gelişme riski içmeyenlere göre %25-30 oranında, koroner hastalık riski ise %10 dolayında azalmaktadır.

Bilinmesi gereken bir husus, sigara içmeyi bırakan orta yaşlı yetişkinlerde 4-12 yıllık MetS, diyabet ve KKH riski azalmayıp hafifçe yükselmektedir; bu özellikle erkekte MetS, kadında diyabet gelişmesi açısından geçerlidir.

Sigara içimi madalyasının kardiyometabolik olay konusunun dışında kalan diğer yüzü, yani çeşitli kanser ve akciğer hastalıkları üzerine zararlı yönde etkileri, mutlaka göz önünde tutulması gerekir. Ortaya koyduğumuz bilgiler, Türk kadınında sigara içmenin önemli metabolizma olaylarını azalttığı, kalp-damar hastalığı riskini yükseltmediği veya azalttığı, kanser riskini aynı gerekçelerle cüz'iden öteye yükseltmediği yönündedir. Tüm ölümler üzerine ayarlanmış risk sigara içen erkeklerde 1.9 kat, kadınlarda anlamlı olmayan 1.11 kat ve terkeden kadınlarda ölüm riski 1.26 kat yükselme ortaya çıkmaktadır. Önemli etki ve faydalar sağlayan nikotinden, zararlarını azaltıp daha iyi yararlanılacak araştırmalar yapılması, Türk bilim insanlarından ciddi bir şekilde beklenmektedir. Ama bundan öncelikli husus, otoimmün etkinleşme süreci belirgin olan bireyleri hekimin tanıyabilmesi (bkz. Tablo 41) ve onları sigarayı terk etmeye yönlendirmemesidir. TEKHARF çalışmasının bilim

toplumumuzla ilgili meydana çıkardığı bir husus da, bilimi yalnızca dışarıdan alıp kopya ederek uygulamanın, her zaman fayda sağlamayabileceği, kendi araştırmalarımızı derinliğine yapmamız gerektiğidir.

## KAYNAKLAR

1. Ad Hoc Committee on Health Research Relating to Future Intervention Options. Investing in Health Research and Development. Geneva, World Health Organization, 1996.
2. Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M, Heath C Jr. Mortality from Smoking in Developed Countries 1950-2000. New York, Oxford Uni Press, 1994.
3. Onat A, Şenocak M, Örnek E ve ark. Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı taraması: 5. Hipertansiyon ve sigara içimi. Türk Kardiyol Dern Arş 1991; 19:139-77.
4. Onat A, Başar Ö, Erer B ve ark. Yetişkinlerimizde sigara içiminin sıklığı, HDL ile ilişkisi ve koroner olaylara etkisi. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29:493-98.
5. Onat A, Özhan H, Albayrak S, Hergenç G, Karabulut A, Albayrak S. Kardiyometabolik risk profilini şekillendirmede aile geliri: Cinsiyete bağlı farklılıkların da incelendiği prospektif bir çalışma. Türk Kardiyol Dern Arş 2006; 34:471-8.
6. Onat A, Uyarel H, Hergenç G, Karabulut A, Albayrak S, Can G. Determinants and definition of abdominal obesity as related to risk of diabetes, metabolic syndrome and coronary disease in Turkish men: a prospective cohort study. Atherosclerosis 2007; 191:182-90.
7. Onat A, Sarı İ, Hergenç G ve ark. Predictors of abdominal obesity and high susceptibility of cardiometabolic risk to its increments among Turkish women: a prospective population-based study. Metabolism 2007; 56:348-86.
8. Erem C, Arslan C, Hacıhasanoğlu A ve ark. Prevalence of obesity and associated risk factors in a Turkish population (Trabzon city, Turkey). Obes Res 2004; 12:1117-27.
9. Satman I, Yılmaz MT, Şengül A, et al. and the TURDEP Group. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP), Diabetes Care 2002; 25:1551-6.
10. Onat A, Ayhan E, Hergenç G, Can G, Barlan MM. Smoking inhibits visceral fat accumulation in Turkish females: Relation to atherogenic dyslipidemia, inflammatory markers, insulin resistance and blood pressure. Metabolism 2009; 58:963-70.
11. Onat A, Hergenç G, Can G. Serum C-reactive protein as an independent risk factor predicting cardiometabolic risk. Metabolism 2008; 57:207-14.
12. Onat A, Hergenç G, Uğur M, Can G, Ordu S, Dursunoğlu D. Lifestyle and metabolic determinants of incident hypertension, with special reference to cigarette smoking: a longitudinal population-based study. Am J Hypertens 2009; 22:156-62.
13. Onat A, Hergenç G, Ayhan E, Uğur M, Kaya H, Tuncer M, Can G. Serum apolipoprotein C-III: determinants, and prediction of metabolic syndrome, diabetes and coronary disease risk. Diabet Med 2009; 26:981-8.
14. Onat A, Hergenç G, Türkmen S, Yazıcı M, Sarı 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.
15. Onat A, Hergenç G, Uyarel H ve ark. Association between mild renal dysfunction and insulin resistance, metabolic syndrome or its components in a random nondiabetic population sample. Kidney BP Res 2007; 30:88-96.
16. Onat A, Özhan H, Esen AM ve ark. Prospective epidemiologic evidence of a protective effect of smoking on metabolic syndrome and diabetes among Turkish women – without associated overall health benefit. Atherosclerosis 2007; 193:380-8.
17. Onat A, Can G, Çiçek G, Ayhan E, Doğan Y, Kaya H. Fasting, non-fasting glucose and HDL dysfunction

- in risk of pre-diabetes, diabetes, and coronary disease in non-diabetic adults. *Acta Diabetol* 2013; 50:519-28.
18. Kömürcü-Bayrak E, Onat A, Y zbaşıoğulları B, Mononen N, Laaksonen R, Kähönen M, Hergenç G, Lehtimäki T, Erginel- naltuna N. The APOE -219G/T and +113G/C polymorphisms affect insulin resistance among Turks. *Metabolism* 2011; 60:655-63.
  19. Onat A, Hergenç G, Bulur S, Uğur M, K c kdurmaz Z, Can G. The paradox of high apolipoprotein A-I levels independently predicting incident type-2 diabetes among Turks. *Int J Cardiol* 2010; 142:72-9.
  20. Onat A, Hergenç G, Can G, Karabulut A. Serum asymmetric dimethylarginine levels among Turks: Association with metabolic syndrome in women and tendency to be reduced in smokers. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2008; 36:7-13.
  21. Onat A, Hergenç G. Reduced asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels mediate in the protection from metabolic syndrome by smoking (letter). *Atherosclerosis* 2008; 196:479-80.
  22. Eid HM, Arnesen H, Hjerkin EM, Lyberg T, Seljeflot I. Relationship between obesity, smoking, and the endogenous nitric oxide synthase inhibitor, asymmetric dimethylarginine. *Metabolism* 2004; 53:1574-9.
  23. Onat A, Hergenç G, K c kdurmaz Z, Can G, Ayhan E, Bulur S. Serum folate is associated with coronary heart disease independently of homocysteine in Turkish men. *Clin Nutr* 2008; 27:732-9.
  24. Onat A,  zhan H, Erbilen E, Albayrak S, K c kdurmaz Z, Can G, Keleş İ, Hergenç G. Independent prediction of metabolic syndrome by plasma fibrinogen in men, and predictors of elevated levels. *Int J Cardiol* 2009; 135:211-17.
  25. Onat A, Hergenç G, Ağırbaşı M, Kaya Z, Can G,  naltuna NE. Preheparin serum lipoprotein lipase mass interacts with gender, gene polymorphism and, positively, with smoking. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47:2008-15.
  26. Can G, Onat A, Tusun E, Akbaş-Şimşek T, Kaya Adn, Ademoğlu E. Narrow waist circumference: harbinger of excess mortality among middle-aged and elderly Turks free of coronary disease. (hen z yayınlanmadı)
  27. Onat A, Can G, Hergenç G, Uğur M, Yüksel H. Coronary disease risk prediction algorithm warranting incorporation of C-reactive protein in Turkish adults, manifesting sex difference. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22:643-50.
  28. Nagaya T, Yoshida H, Takahashi H, Kawai M. Heavy smoking raises risk for type 2 diabetes mellitus in obese men; but, light smoking reduces the risk in lean men: a follow-up study in Japan. *Ann Epidemiol* 2008; 18:113-8.
  29. Kwasniewska M, Pikala M, Kaczmarczyk-Chalas K, et al. Smoking status, the menopausal transition, and metabolic syndrome in women. *Menopause* 2012; 19:194-201.
  30. Rasouli B, Grill V, Midthjell K, et al. Smoking is associated with reduced risk of autoimmune diabetes in adults contrasting with increased risk in overweight men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 30:604-10.

**Alkol İçimi:  
Risk Değişkenleri  
ve Kardiyometabolik Risk Üzerine  
Uzun Vadede Etkileri**

**Prof. Dr. Altan Onat**



## **Alkol İçimi: Risk Değişkenleri ve Kardiyometabolik Risk Üzerine Uzun Vadede Etkileri**

**Prof. Dr. Altan Onat**

Fazla miktarda (günde 4 içkiden fazla) alkol içiminin zamanla hipertansiyona, serebral kanamaya sürükleyebileceği<sup>1,2</sup> öteden beri bilinmektedir. Ama günde 30 gramı aşmayan ılımlı alkol alımında net bir doz cevap ilişkisi elde edilmemiştir.<sup>2</sup> Hatta, günde 1 içki içen bireylerde kan basıncında hafif azalma geliştiğini düşündüren U veya J biçiminde ilişki varlığının sağlandığı bazı prospektif çalışmalar mevcuttur.<sup>3</sup> Diğer yandan alkolün -veya özellikle kırmızı şarabın- ılımlı miktarlarının KKH'nın gelişme olasılığını erkek ve kadınlarda azalttığı yine çeşitli prospektif çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>4</sup> Bu olumlu etkinin HDL-kolesterol konsantrasyonlarını yükseltme aracılığıyla cereyan ettiği<sup>5,6</sup> ama fibrinoliz<sup>7</sup> ve inflamasyon sürecine de olumlu etki gözlemlendiğine ilişkin bilgi mevcuttur.

### **Halkımızda alkollü içki alışkanlığının 1990 yılı dağılımı**

Muayene ve bilgi formunda her katılımcıdan sağlanan bilgiye göre 1990 yılı alkol içimine ilişkin 6 kategori belirlendi.<sup>8</sup>

Kategori 0: hiç kullanmayanlar: erkeklerin %67.5, kadınların %96.4'ü

Kategori 1: ayda 1-3 kez bira (ya da şarap) içenler [ayda ortalama 56 ml saf alkol tüketimine eşdeğer]: erkeklerin %4, kadınların %1.2'si

Kategori 2: ayda 1-3 kez rakı (ya da karışık içki) içenler [ayda ortalama 170 ml etanol]: erkeklerin %12.9, kadınların %1.2'si

Kategori 3: haftada 1-4 kez bira (ya da şarap) içenler [ayda ortalama 280 ml saf alkole eşdeğer]: erkeklerin %1.7, kadınların %0.2'si

Kategori 4: haftada 1-4 kez rakı (ya da karışık içki) veya hemen hergün bira (ya da şarap) içenler [ayda ortalama 840 ml saf alkol tüketimine denk]: erkeklerin %9.8'i, kadınların %0.9'u

Kategori 5: hemen her akşam rakı (ya da karışık içki) içenler [ayda ortalama 1870 ml etanole eşdeğer]: erkeklerin %4.1, kadınların %0.1'i

Buna göre erkeklerin %32.5'i, kadınların %3.6'sı olmak üzere, erişkinlerin %17.9'u arasına alkollü içki kullanmaktaydı.

### *Türkiye'de başka verilerle 2011-'15 yıllarında alkol tüketimi*

TEKHARF verilerine göre 1990 yılında  $\geq 20$  yaş nüfusta 6.6 milyon kişi ayda ortalama 562 ml saf alkol tüketmekteydi ki bu, ülkede 44.3 milyon L'lik saf alkol tüketimine karşılık gelmekteydi.<sup>8</sup> Medyadaki güvenilir yeni veriler yurtiçi toplam saf alkol tüketiminin 2008 yılında 71.4 milyon ve 2011'de 79.2 milyon litreye yükseldiği yolundaydı. İlgili üç yılda vergilerin birada daha yoğunlaşması nedeniyle, tüketimin birada %2-3 azalırken, sert içkilerde ve şarapta arttığı bildirilmekteydi.

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, 2011 yılında  $\geq 15$  yaş nüfus başına yıllık alkol tüketimi 2.87 litre olup bunun 0.78 L bira, 0.46 L yüksek alkollü içki kökenli idi. Toplam tüketim Japon ile ABD'li yetişkinlerin üçte biri, Avrupa Birliği bireylerinin dördte biri mertebesindeydi. Yerli kaynaklara göre, 51 milyon düzeyindeki  $\geq 15$  yaş nüfus için, 2015 yılında [milyon litre olarak] 908 bira, 63.6 şarap, 39.2 rakı, 7 viski, 14.1 votka iç piyasaya tüketimine arz edilmişti (Cumhuriyet, 11 Nisan 2016). Bir önceki yıla kıyasla, rakı ve bira tüketimi hafif azalırken, şarap ile viski tüketiminde hafif artış kaydedildi. Nüfus başına yılda 0.89 litre alkol bira, 0.15 l şarap, 0.34 litre rakı, 0.07 l viski ile 0.12 l votka kökenli olmak üzere, 1.57 litre saf alkol tüketilmiştir. Bu veri, son 4 yıllık dönemde nüfus başına yılda ortalama %14'lük tüketim azalmasına tekabül eder.

#### *Alkol içiminin kardiyovasküler etkilerinin prospektif incelenmesi*

Halkımızı temsil eden bir örneklem üzerinde alkol içiminin yetişkinlerimizde tüm mortallite, koroner kalp hastalığı (KKH) olayları ve ilgili başlıca kardiyovasküler risk parametreleri üzerine etkileri TEKHARF çalışmasında öne dönük bir şekilde iki örneklem ve ayrı dönemde araştırılmıştır.<sup>8-10</sup>

TEKHARF çalışmasının 1990 yılındaki ilk taramasının katılımcılarından başlangıçta KKH tanısı konan bireyler dışlandıktan sonra, çalışmada 3555 kalıyordu. Bunların arasında 5 ila 12 yıl (ortalama 10.0 yıl) izlenen 2714 erkek ve kadın incelemeye alındı. Başlangıçta ortalama yaş 1345 erkekte 42.0 ( $\pm 15$ ), 1369 kadında 41.5 ( $\pm 15$ ) idi.

**Tablo 54. 1990'da "sağlıklı" TEKHARF katılımcılarındaki alkol içimi durumunun 12 yıl takipte gelişen KKH'yı ve 10 yıl sonraki metabolik sendromu bağımsız öngörüsü**

|  | Anlam | Eksp $\beta$ | %95 GA       |
|--|-------|--------------|--------------|
| <b>Fatal ve nonfatal KKH için</b>                  |       |              |              |
| Erkek n=1340                                       |       |              |              |
| Yaş (yıl)  | 0.004 | 1.083        | 1.069; 1.097 |
| Sigara kademesi (0-3)                              | 0.004 | 1.189        | 1.055; 1.34  |
| Alkol içimi durumu (0-5)                           | 0.166 | 1.082        | 0.97; 1.21   |
| Kadın n=1373                                       |       |              |              |
| Yaş (yıl)  | 0.000 | 1.08         | 1.064; 1.096 |
| Sigara kademesi (0-3)                              | 0.23  | 0.82         | 0.59; 1.13   |
| Alkol içimi durumu (0-5)                           | 0.65  | 0.01         | 0.00; 3.5    |
| <b>Metabolik sendrom için</b>                      |       |              |              |
| Erkek n=1339                                       |       |              |              |
| Yaş (yıl)  | 0.585 | 1.002        | AD           |
| Sigara kademesi (0-3)                              | 0.001 | 0.86         | 0.79; 0.94   |
| Alkol içimi durumu (0-5)                           | 0.002 | 1.14         | 1.047; 1.237 |
| Kadın n=1372                                       |       |              |              |
| Yaş (yıl)  | 0.066 | 1.007        | 1.000; 1.014 |
| Sigara kademesi (0-3)                              | 0.005 | 0.81         | 0.70; 0.94   |
| Alkol içimi durumu (0-5)                           | 0.051 | 0.63         | 0.39; 1.001  |
| Model 298 KKH'lı içeriyordu (erkek 178, kadın 120) |       |              |              |
| Model 692 MS'lu içeriyordu (erkek 286, kadın 406)  |       |              |              |

Oniki yıl arayla elde edilen alkol içimi verilerinde ve 4 yıl arayla ölçülen HDL kolesterol değerlerinde tutarlılık, 0.6 gibi yüksek bir korelasyon sergiledi.

Alkol içimi durumu hem yukarıda açıklanan 6 kategori halinde, hem de potansiyel bir ters yöndeki etkiyi gözden kaçırmamak amacıyla, alkollü içki kullanan bireyler ılımlı ve aşırı içenler olarak da ikiye ayrıldı. Ayda ortalama 560 ml saf alkole eşdeğer tüketenler aşırı içici olarak sınıflandı; bu grup kohortun %7.4'ünü oluşturup 187 erkekke 13 kadından ibaretti.

Yaşın ve sigara içiminin katıldığı lojistik regresyon analizinde, alkol içimi durumu fatal ve fatal olmayan KKH'nı erkeklerde yükseltici, kadınlarda azaltıcı biçimde öngördürme eğiliminde idiye de, bu, anlamlılığa ulaşmadı (Tablo 54 ve Şekil 42). Tüm ölümler için, alkol içimi durumundan anlamlı bir öngörü elde edilmedi.<sup>8</sup> Alkol içiminin 10 yıl sonraki metabolik sendromu -yaştan ve sigara içiminden bağımsız biçimde-erkeklerde artırıcı ( $p=0.002$ ), kadınlarda azaltıcı ( $p=0.05$ ) yönde belirleyiciliği bulundu.

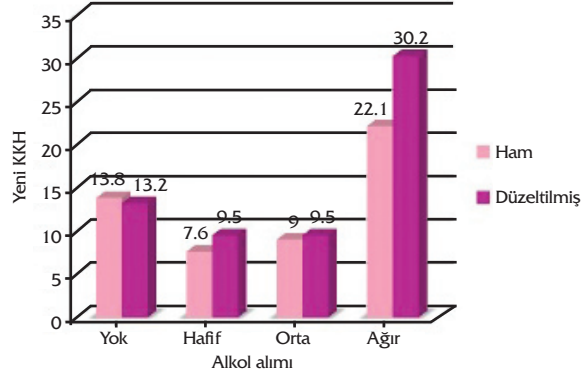
Alkol içimi durumu 10 ve 12 yıl sonraki kanda HDL-kolesterol düzeyini her iki cinsiyette (yaş ile sigara içiminden bağımsız biçimde) yükseltiyordu; bu yükselme erkeklerde 2 ila 6 mg/dl gibi anlamlı ölçüye ulaşıyordu. Bu olumlu etki Batılılarda görülene benzerdi. Alkolün buna karşılık, 10 yıl sonraki sistolik (5.3 mmHg) ve diyastolik kan basıncını (3.7 mmHg) erkekte anlamlı olarak yükselttiği, kadında anlam düzeyine ulaşmayan bir eğilim halinde azalttığı anlaşıldı. Erkeklerde alkol ayrıca bel çevresi ( $r=0.18$ ) ve kanda total kolesterol seviyesi ( $r=0.16$ ) ile pozitif korelasyonlu. Kadınlarda bu etkiler belirmedi.<sup>8</sup>

Metabolik sendromun başlıca belirleyicilerinden olan hepatik steatoz (karaciğer yağlanması) ile alkol kullanımının korelasyonu 1814 TEKHARF katılımcısında incelendi. Erkeklerde r katsayısı +0.11 ( $p=0.002$ ), kadında -0.06 ( $p=0.2$ ) bulundu.<sup>11</sup> Bu bağıntılar, aşağıda açıklanan MetS akıbeti öngörülerıyla uyum içindedir.

#### *Alkol tüketiminin çeşitli akıbetler üzerine etkisi*

Alkol kullanımının çeşitli akıbetler üzerine etkisi TEKHARF çalışmasında öne dönük biçimde ikinci kez incelendi.<sup>10</sup> Alkol içicilik durumu hiç içmeyenler, ılımlı ve şiddetli (günde >40 ml etanol) içenler tarzında kümelendi. Başlangıçta ortalama yaşı 47.6 ( $\pm 12$ ) olan 3443 erkekke kadın ortalama 7.4 (5 ila 9) yıl süreyle izlendi. Yetişkin örneklemin %19.5'u (erkeklerin %35'i, kadınların %4.2'si) alkollü içki kullandığını bildirdi. Uygulanan her çokdeğişkenli analizde incelenen hedef noktası dışlandı ve alkol içiciliği yaş, cinsiyet ve fiziksel etkenlik için ayarlandı.

Alkol alımı genel mortaliteyi şiddetli içici erkeklerde (2-kat) artırırsa da, ılımlı içen erkek ve kadınlarda artırmadı.<sup>10</sup> Şiddetli içicilik iki cinsiyet birlikteliğinde yeni koroner kalp hastalığı



**Şekil 42. 3273 erkekke kadın arasında alkol kullanmayan, ılımlı (ayda 2 birimden günde 3 birime kadar) ve aşırı alkol tüketen bireylerin (günde >3 birim) 7.4 yıllık takibinde gelişen yeni KKH riski.**

Kaba ve çoklu ayarlı insidanslar verilmektedir

(KKH) riskini (RR 2.3 [%95GA 1.30; 4.05]) öngördü, oysa ılımlı içicilik koruyuculuk eğilimi (RR 0.72 [%95GA 0.50; 1.035]) sergiledi (Şekil 35). Şiddetli içicilik diyabet gelişmesi riskini de (RR 2.13 ile) öngördüğü gibi, erkekte metabolik sendrom (MetS) gelişmesi için (RR 1.71 ile) eğilim gösterdi. Halbuki ılımlı alkol kullanımı sonra gelişecek diyabet veya MetS'i öngörmedi; kadında MetS riski azalmaktaydı ( $p=0.10$ ).<sup>10</sup>

Alkol kullanımını riskinin içilen miktara bağlı olduğu sonucuna varıldı: şiddetli içiciliğin diyabet ve KKH riskini iki cinsiyet birlikteliğinde ve erkekte mortaliteyi yükseltmesine karşılık, ılımlı içicilik KKH riskini sınırdan anlamlı, genel mortaliteyi de marjinal olarak azaltmaktadır. MetS riski yalnız kadınlarda azalma eğilimindedir.

Alkol kullanımının genel ölüm üzerine benzer etkisi 2128 yetişkinimizde daha yeni bir çalışmamızda elde edildi. İlimli alkol tüketimi ölüm riskini kardiyovasküler risk faktörleri ile serum bilirubinden bağımsız biçimde kadında etkilemezken, erkeklerde bu nisbi riskin, anlamlı olmasa da, sınırdan anlamlılık taşıdığını (1.83; %95 GA 0.92; 3.63) gösterdi.<sup>11</sup>

#### *Alkol tüketiminin kan basıncı ve kan değerleri üzerine etkisi*

Alkol kullanımının kan basıncı, serum lipoprotein profili ve C-reaktif protein (CRP) konsantrasyonları üzerine cinsiyet ilişkili etkisi öne dönük biçimde incelendi. Çoklu lineer regresyon analizlerinde alkol içme durumu yaş, cinsiyet, sigara içme durumu ile fiziksel etkenlik için ayarlandı.<sup>9</sup>

İçicilik erkeklerde doğrusal olarak LDL-kolesterol, apo B, sistolik ve diyastolik KB ve CRP ile log-lineer biçimde anlamlı ilişki (Tablo 55) gösterirken, şiddetli içicilik düzeyinde eşik değeri vasıfı sergiledi. Serum trigliseridlerinin hafif ila ılımlı içiciliğe cevabı bağlamında, erkekler anlamlı artış, kadınlar düşme ( $p<0.05$ ) sergiledi. İçmeyen kadınlara kıyasla içen kadınlarda kan basınçları ( $p<0.03$ ) ve CRP düzeyleri ( $p=0.032$ ) daha düşük bulunduğu gibi, erkeklerden farklı olarak, LDL-kolesterol ve apoB düzeylerinde yükselme kaydedilmedi. Öne dönük çokdeğişkenli analizlerde de, şiddetli içicilik HDL-kolesterol düşüklüğü gelişmesinden her iki cinsiyeti sınırdan anlamlı bir şekilde korudu.<sup>9</sup>

**Tablo 55. Başlangıçta alkol kullanımı (0 ila 3) ile serum lipoproteinleri, kan basıncı ve CRP için çoklu lineer regresyon analizi<sup>9</sup>**

| Bağımsız değişken                 | Total, n=2825 |          | Erkek, n=1368 |          | Kadın, n=1457 |          |
|-----------------------------------|---------------|----------|---------------|----------|---------------|----------|
|                                   | β katsay      | p-değeri | β katsay      | p-değeri | β katsay      | p-değeri |
| LDL-kolesterol, mg/dl             | 4.0           | <0.001   | 4.0           | <0.001   | 4.0           | <0.001   |
| Apolipoprotein B, mg/dl           | 2.9           | 0.007    | 2.9           | 0.007    | 2.9           | 0.007    |
| HDL-kolesterol, mg/dl             | 1.75          | <0.001   | 1.75          | <0.001   | 1.75          | <0.001   |
| Apolipoprotein A-I, mg/dl         | 3.6           | <0.001   | 3.6           | <0.001   | 3.6           | <0.001   |
|                                   | Total, n=3389 |          | Erkek, n=1680 |          | Kadın, n=1709 |          |
| Sistolik KB, mmHg                 | 2.5           | <0.001   | 2.5           | <0.001   | 2.5           | <0.001   |
| Diyastolik KB, mmHg               | 1.5           | <0.001   | 1.5           | <0.001   | 1.5           | <0.001   |
| C-reaktif protein†, mg/L          | 1.022         | 0.53     | 1.022         | 0.53     | 1.022         | 0.53     |
| Varyans (r <sup>2</sup> ) SKB/CRP | .207          | .041     | .207          | .041     | .207          | .041     |

† log-transformasyonlu. Tüm regresyon modeller. <0.001 düzeyinde anlamlıydı. \*CRP için n=2692

Halkımızda ılımlı alkol tüketimine kardiyometabolik risk değişkenlerinin cevabını cinsiyet etkilemektedir. Yalnız kadınlar trigliserid ve CRP'de düşme cevabı verirken, erkeklerde alkol içme kategorilerinde kan basıncı, LDL-kolesterol, apoB ve CRP ile loglineer pozitif ilişki görülmektedir. Erkeklerdeki gözlemin, giderek artan alkol miktarlarının apo C-III düzeyini fazlasıyla yükseltici etkisi aracılığıyla oluşması muhtemeldir (S. 72).

#### *İlimli alkol tüketimi ve ölüm riski*

Kanda total bilirubin ölüm riski üzerine odaklandığımız bir çalışmada, 2090 kişiyi kapsayan bir Cox regresyon analizinde, ayarlamalar arasında ılımlı alkol tüketimi de yer aldı. Erkeklerde 101, kadında 69 ölüm kaydedilmişti. Alkol içimi erkekte 1.83'lük bir sınırdan anlamlı yükseklik (%95 GA 0.92; 3.63) sergiledi; kadında içici sayısı düşük olduğundan sonuç alınamadı.<sup>12</sup>

Alkol içiminin Türk erkeklerinde metabolik sendromu, abdominal obezite ve kan basıncını artırdığı, kadınlarda MetS'u azalttığı, HDL-kolesterol düzeyini her iki cinsiyette yükselttiği sonucuna varıldı. KKH riski ile kadınlarda azaltma yönündeki bir ilişkiye karşılık, erkeklerdeki alkol içme kalıbının koroner olayları yükseltme eğilimine yol açtığı izlenimi elde edildi.

#### *Alkol içimi, apo E, folat, fibrinojen ve albümin düzeyleri*

Apo E konsantrasyonları bilinen 454 erkek ve kadında, apo E düzeyleriyle alkol içiminin anlamlı bir ilişki içinde olmadığı görüldü.<sup>13</sup>

Geniş bir prospektif araştırmamızda kanda fibrinojen üzerine alkol içiminin olumlu ya da olumsuz etki icra etmediği anlaşıldı.<sup>14</sup>

Keza 683 erkek ve kadında çokdeğişkenli analizde B<sub>12</sub> vitamini ve folat ile alkol içiciliği arasında bir ilişki<sup>15</sup> ve 1052 kişi üzerinde yapılan bir korelasyon değerlendirmesinde alkol kullanma ile serum albümin arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı.<sup>16</sup>

#### *Günümüz erişkinlerinde alkol içenlerin cinsiyet ve yaş gruplarına dağılımı*

Otuzüç yaş ve üzerindeki erkeklerin %30'u, kadınların sadece %3.1'i seyrek veya sık olarak alkol kullanmaktaydı. Kadınların 33-49 yaş kesiminde %6.2'si içerken, 50 yaş üzerindekilerde içme sıklığı %0.8'e inmekteydi. Erkeklerde bu oranlar sırasıyla %41 ve %21 olarak bulundu.

#### **Yorum**

KKH riskini kadınlarda belki azaltma yönündeki ilişkiye karşılık, erkeklerdeki koroner olayları yükseltme eğilimine yol açmasını alkol içme kalıbına bağlamak makul görünebilir. Günde bir bira veya iki kadeh şarap ya da bir küçük kadeh rakı gibi miktarları aşmayan alkol tüketim kalıbı, zararlı etki yaratmazken, bir haftanın toplam tüketimini hafta sonuna sığdıran erkeklerimiz genelde zararlı etkilere maruz kaldığı kanısına varılabilir. Günde iki içkiyi aşmayan ılımlı alkol tüketimi, Batılı toplumlarda çeşitli yollarla koroner kalp hastalığı sıklığını azaltıcı yönde etkilemektedir. Bu, HDLkolesterol düzeyini yükseltmenin<sup>17</sup> yanı sıra, kanda fibrinojen düzeyinin gerilemesi ve iltihabı azaltıcı etkisi aracılığıyla gerçekleşmektedir. Alkol kullanan kişilerde kan basıncında yükselmenin ise, içim sıklığına ve kalıbına bağlı olabileceği 20 yıl önce Amerikan toplumunda gösterilmişti.<sup>18,19</sup>

#### **KAYNAKLAR**

1. Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R, Rouse IL, Rogers P. Evidence for a direct effect of alcohol consumption on blood pressure in normotensive men: a randomized controlled trial. Hypertension 1985; 7:707-13.

2. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999; 319:1523-8.
3. Camargo CA Jr, Rimm EB. Epidemiologic research on moderate alcohol consumption and blood pressure. Alcohol and cardiovascular system, research monograph 31. Bethesda, MD: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. 1996; 25-62 (Publ.No. 96-4133).
4. Marmot M, Brunner E. Alcohol and cardiovascular disease: the status of the U-shaped curve. *BMJ* 1991; 303:565-8.
5. Gaziano JM, Buring JE, Breslow JL, Goldhaber SZ, Rosner B, VanDenburgh M, Willett W, Hennekens CH. Moderate alcohol intake, increased levels of high-density lipoprotein and its subfractions, and decreased risk of myocardial infarction. *N Eng J Med* 1993; 329:1829-34.
6. Hulley SB, Gordon S. Alcohol and high density lipoprotein cholesterol. Causal inference from diverse study designs. *Circulation* 1981; 64:57-63.
7. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993; 118:956-63.
8. Onat A, Hergenç G, Yazıcı M, Uyarel H, Uzunlar B, Toprak S, Sansoy V. Alkol içiminin prospektif incelemede risk değişkenleri, metabolik sendrom ve koroner risk üzerine etkileri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2003; 31:417-20.
9. Onat A, Hergenç G, Dursunoğlu D, Ordu S, Can G, Bulur S, Yüksel H. Associations of alcohol consumption with blood pressure, lipoproteins and subclinical inşammation among Turks. *Alcohol* 2008; 42:593-601.
10. Onat A, Hergenç G, Küçükduymaz Z, Uğur M, Kaya Z, Can G, Yüksel H. Moderate and heavy alcohol consumption among Turks: Long-term impact on mortality and cardiometabolic risk. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2009; 37:83-91.
11. Onat A, Can G, Kaya A, Akbaş T, Özdamak-Karadeniz F, Şimşek B, Çakır H, Yüksel H. Fatty liver disease: disparate predictive ability for cardiometabolic risk and all-cause mortality. *World J Gastroenterol* 2015; 21:13555-65.
12. Onat A, Can G, Uzun O, Çamkıran V, Hayıroğlu Mİ, Kaya Ays, Independent longitudinal risk for cardiometabolic diseases and overall mortality by serum total bilirubin is modulated by gender. (henüz yayınlanmadı).
13. Onat A, Kömürcü-Bayrak E, Can G, Küçükduymaz Z, Hergenç G, Erginel-Ünaltuna N. Associations between apolipoprotein (apo) A-I and B levels and apo E genotype with metabolic syndrome and diabetes. *Nutrition* 2010; 26:975-80.
14. Onat A, Özhan H, Erbilen E, Albayrak S, Küçükduymaz Z, Can G, Keleş İ, Hergenç G. Independent prediction of metabolic syndrome by plasma fibrinogen in men, and predictors of elevated levels. *Int J Cardiol* 2009; 135:211-7.
15. Onat A, Hergenç G, Küçükduymaz Z, Can G, Ayhan E, Bulur S. Serum folate is associated with coronary heart disease independently of homocysteine in Turkish men. *Clin Nutr* 2008; 27:732-9.
16. Yazıcı M, Onat A, Hergenç G, Esen AM, Can G, Uyarel H. Türk yetişkinlerinde serum albümin düzeylerinin geleneksel risk faktörleri ve insülin direnci ile ilişkisi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2007; 35:13-20.
17. Rimm EB, Klatsky A, Grobbee D, Stampfer MJ. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits? *BMJ* 1996; 312:731-6.
18. McElduff P, Dobson AJ. How much alcohol and how often? Population based case-control study of alcohol consumption and risk of a major coronary event. *BMJ* 1997; 314:1159-63.
19. Russell M, Cooper ML, Frone MR, Welte JW. Alcohol drinking patterns and blood pressure. *Am J Publ Health* 1991; 81:452-7.

**Türk Erişkinlerinde  
Obezite ile Abdominal Obezite:  
Belirleyicileri ve Sonuçları**

**Prof. Dr. Altan Onat ve  
Prof. Dr. Hüsniye Yüksel**

## **Türk Erişkinlerinde Obezite ile Abdominal Obezite: Belirleyicileri ve Sonuçları**

**Prof. Dr. Altan Onat ve Prof. Dr. Hüsnüye Yüksel**

Obezite gerek erkekte, gerekse kadında koroner arter hastalığı (KAH) için bağımsız bir risk faktörüdür.<sup>1</sup> Obezite ve santral obezite genel mortalitede artışa da neden olmaktadır.<sup>2</sup>

Obezitenin değişik tanımlarından ölçüt olarak en çok vücut ağırlığının (kg) boyun karesine (m) bölünmesiyle elde edilen beden kitle indeksi (BKİ) kullanılır. Bel-kalça oranı (BKO) veya derialtı yağ dokusu ölçümleri gibi vücuttaki yağ dağılım şeklini göstermemesi bir eksikliği olmakla birlikte, ölçümünün kolay, güvenilir, ucuz ve tekrarlanabilir oluşu, yaygın olarak kabul görmesine yol açmış ve epidemiyolojik çalışmalarda obeziteyi değerlendirmek için en çok tercih edilen parametre olmuştur. 18.5 ila 25 kg/m<sup>2</sup> olması normal kabul edilir, 25-30 kg/m<sup>2</sup> arası kilo fazlalığı, 30-35 kg/m<sup>2</sup> arası obezite, >35 kg/m<sup>2</sup> ise belirgin obezite olarak sınıflandırılır.<sup>3</sup> Batı toplumlarında obezite prevalansı 45-54 yaş erkeklerinde %15, kadınlarında %20 kadar olup, önemli bir sağlık sorunudur. Obezite prevalansı Doğu Avrupa ve Akdeniz ülkelerinde daha da yüksektir.

Değişik ülkelerde yapılan çalışmalar yağın vücutta dağılım özelliğinin de önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.<sup>4</sup> Santral obezite yağın daha çok karın bölgesinde toplanmasını ifade eder, bel çevresinin ve BKO'nun artmasına neden olur. Gerek erkekte, gerekse kadında KAH için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Erkeklerde BKO yüksekliği ile hipertansiyon, hiperkolesterolemi, kanda fibrinojen yüksekliği, hipertrigliseridemi gibi epidemiyolojik olarak KAH ile ilişkisi gösterilmiş diğer risk faktörleri arasında pozitif ilişki bulunmuştur.<sup>5</sup>

Kadınlarda da BKO artışı miyokard infarktüsü, angina, inme gelişmesi ile ilişkili bulunmuştur ve bu etki yaş, sigara, kolesterol, sistolik kan basıncı, hipertrigliseridemi veya BKİ'den bağımsızdır. Yapılan çalışmalarda bel çevresi ile BKO yüksekliğinin BKİ'deki artıştan daha önemli birer risk faktörü olarak görünmektedir.<sup>6,7</sup>

Dünya Sağlık Örgütü'nün gerçekleştirdiği MONICA çalışmasında obezite prevalansının ülkeler ve bölgeler arasında değişiklik gösterdiği, ayrıca kadın ve erkekteki prevalansın da paralel gitmediği saptanmıştır.<sup>8</sup> Türkiye'de obezite prevalansını ve koroner risk faktörü olarak yerini araştıran ilk kapsamlı çalışma TEKHARF çalışması olmuştur.

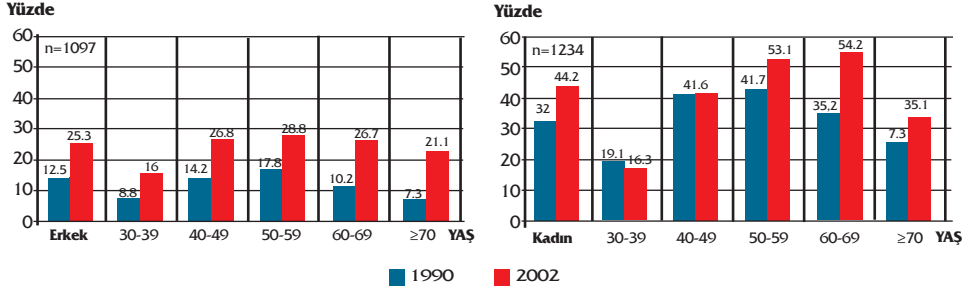
### **TEKHARF çalışmasında beden kitle indeksi**

BKİ'yi değerlendirmek amacıyla taranan bireylerin ağırlık ve boy ölçümleri yapıldı ve BKİ'leri (vücut ağırlığı/boy<sup>2</sup>) hesaplandı. 1990 analizinde BKİ erkeklerde 30 kg/m<sup>2</sup>, kadınlarda 29 kg/m<sup>2</sup> üzerinde bulunanlar obez kabul edildiyse de, daha sonraki değerlendirmelerde, dünyadaki tanımların değişimine paralel biçimde, her iki cinsiyette de 30 kg/m<sup>2</sup> ölçütü kullanıldı.



### 1990 yılında obezitenin yaş gruplarına göre dağılımı

Taranan 3687 kişinin 687'si tanım gereği obez bulundu. Ortalama BKİ erkeklerde  $24.4 \text{ kg/m}^2$ , kadınlarda  $26.4 \text{ kg/m}^2$  idi.<sup>9</sup> Otuz yaş ve üzerindeki kişilerde, BKİ erkeklerin %12.5'inde, kadınların ise %32'sinde  $30 \text{ kg/m}^2$  ve üzerinde idi. Şekil 43'te Türk erişkinlerinde yaş gruplarına göre obezite prevalansı grafik olarak sunulmaktadır.<sup>10</sup> Her iki cinsten de prevalansın en yüksek değere 50-59 yaş grubunda ulaştığı görülmektedir. Obezite prevalansı kişilerin kentsel ve kırsal yerleşimi gözetilerek değerlendirildiğinde, şişmanlığa kentlilere kıyasla kırsal kesimde biraz daha sık rastlanıyordu: erkeklerde %8'e karşılık %10.4, kadınlarda %27.7'ye karşılık %29.7.<sup>9</sup>



Şekil 43. Erişkinlerde obezite ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) oranları (1990-2002)

### Obezite prevalansı

TEKHARF 2001/02 yılı takibinin 30 yaşını aşkın kohortunda,  $>30 \text{ kg/m}^2$  olanların prevalansı, erkeklerde %25.3, kadınlarda %44.2 idi (Şekil 43). 1990 taramasına göre, obez kişi sayısı yaklaşık %90 oranında artmıştı. Buna göre 3.2 milyon erkek ve 5.5 milyon kadında obezite bulunduğu tahmin edilmişti. Son iki tarama verilerine göre, yalnızca 40 yaş ve üzeri yetişkinlerimizden 3.6 milyon erkek ile 8.0 milyon kadının obezite kriterlerini doldurduğu belirtilmelidir. Bu demektir ki, obezite prevalansı son 10 yılda nüfus artışı ve yaştan bağımsız olarak %20 oranında arttı.

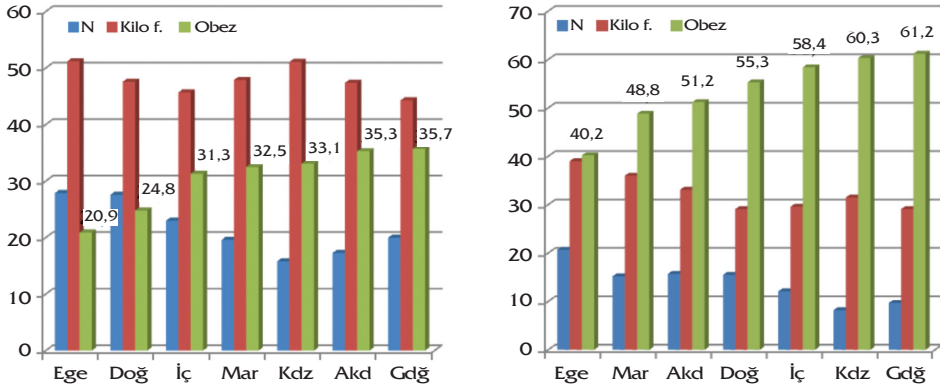
#### Obezitenin bölgelere göre dağılımı

Obezite prevalansının 2010-13 döneminde bölgelere göre dağılımı Şekil 44'te gösterilmiştir. Obezite prevalansı en yüksek Güneydoğu ve Karadeniz bölgelerinde (erkeklerde %35, kadınlarda %61), ayrıca Akdeniz bölge erkeklerinde, en düşük Ege'de (%20 ve %40), kadınlarda en yüksek Karadeniz'de (%35.6), en düşük Akdeniz'de (%14.1) bulundu.

#### Türkiye'deki obezite prevalansının diğer ülkelerle kıyaslanması

Otuzbeş-64 yaşlarındaki Türk erkeklerinde ortalama BKİ  $25.4 \text{ kg/m}^2$ , kadınlarda  $27.7 \text{ kg/m}^2$  idi. MONICA çalışmasına katılan 44 merkez erkek örneklemelerinde bu değer ortalama olarak  $26 \text{ kg/m}^2$  olup, yalnız 5 merkezde Türkiye'den daha düşük değerler elde edilmişti.<sup>8</sup> Kadınlarda ise ortalama değer BKİ  $25.5 \text{ kg/m}^2$  idi ve sadece Sovyetler Birliği ile Malta'ya ait 6 tarama merkezinde kadınlarımızdan daha yüksek değerler saptanmıştı.

Erkekler için 30, kadınlar için  $29 \text{ kg/m}^2$  obezite sınırı olarak alındığında 40-59 yaşlarındaki Türk kadınlarının %46.6'sı, erkeklerin %15.9'u obezite kapsamına girmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün ERICA çalışmasında aynı yaş diliminde, aynı kriterle erkeklerin Batı ve Kuzey Avrupa'da %10'u, Güney ve Doğu Avrupa'da %14-15'i obezdi.<sup>11</sup> Bu, Türk erkeklerinin Avrupalı



**Şekil 44. Kırk yaş ve üzeri TEKHARF katılımcılarında (n=2700) üç nisbi ağırlık kategorisinin erkek (solda) ve kadında 7 coğrafi bölgemizdeki dağılımı resmedilmiştir.** Kadınların yarısından fazlasına karşılık, üç erkekten birinin obez olduğu açıktır. Ama “kilo fazlalığı” erkeklerin belirgin sorunudur.

erkeğe göre obezite prevalansında önemli bir farklılık olmadığını göstermektedir. Kadınlarda ise, Batı ve Kuzey Avrupa kadınlarının %13-14'ü obez iken, Güney ve Doğu Avrupa kadınlarının %25-30'u obez bulunmuştur. Bu oranın bu yaş grubundaki kadınlarımızda %47 olduğu dikkate alınırsa, obezitenin Türk kadınında yaygınlığı ortaya çıkmaktadır.

#### TEKHARF çalışmasında abdominal obezite

İlk taramada incelenmemiş birer parametre olan bel çevresi ile bel kalça oranı (BKO) koortta 1994 yılından itibaren ölçüldü ama verileri bilgisayarda 1995 yılından itibaren sağlanabildi. Bel çevresi kişi ayakta dururken, iç çamaşırının üzerinden, hafif ekspirasyon sonunda alt kaburga kenarıyla crista iliaca ortasındaki düzeyden, kalça çevresi büyük trokanterler düzeyinden mezüre ile ölçüldü.

#### 2000 yılında yaş gruplarına göre antropometrik ölçüm ortalama değerleri

Erkekler: Muayene edilen 1198 erkekte bel, B/K ve BKİ'ne ait ortalama değerleri Tablo 54'te sunulmaktadır. Ağırlıklı ortalama BKİ 26.8 kg/m<sup>2</sup>, bel çevresi 91.8 cm, B/K da 0.929 idi. Yaşla BKİ arasında erkeklerde gerçik anlamlı bir korelasyon yoktu, ama genç yaş gruplarında giderek artan ortalama bel çevresi ve BKİ 55 yaşından sonra azalmaktaydı.

Kadınlar: Muayene edilen 1247 kadında üç antropometrik faktörün yaş gruplarına göre ortalama değerleri de Tablo 56'da bildirilmektedir. Ağırlıklı ortalama anlaşıldığı gibi, 2000 yılında kadınlarda BKİ 29.2 kg/m<sup>2</sup>, bel çevresi 89.4 cm, B/K 0.857'dir. Erkeklerdeki gibi, BKİ kadınlarda 50-59 yaş grubuna kadar hızla artmakta, sonraki yaşlarda azalmaktadır. Bel çevresiyle B/K doruğa 60-69 yaş grubunda ulaşmaktadır.

#### Toplumumuzda abdominal obezite için kriterler ve prevalansı

On yıl kadar önce yayınlanan TEKHARF kaynaklı prospektif çalışmalar<sup>12-14</sup> abdominal obezite (göbeklilik) için NCEP ATP-III kriterleri olan bel çevresi erkekte  $\geq 102$  cm eşliğinin Türk erkeklerine uymadığını açıkça ortaya koymuştur. Kadınlar için de  $\geq 88$  cm yerine  $\geq 91$  cm eşliğinin cüzi ölçüde daha iyi öngörü sağlamakla birlikte, hem kapsamı daha geniş tutmak, hem de ATP-III ölçütleriyle uluslararası karşılaştırmada avantaj sağlaması nedeniyle,  $\geq 88$  cm eşliğine devam etme tercih edilmiştir.

**Tablo 56. TEKHARF 2000 yılı eski ve yeni kohortta beden kitle indeksi (BKİ), bel çevresi, bel-kalça oranına (B/K) ilişkin ortalama değerlerin cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı**

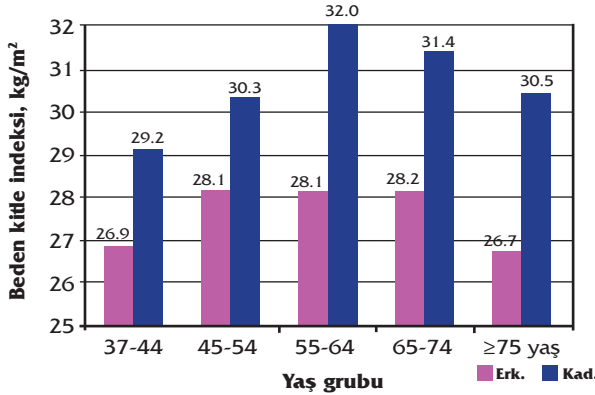
|              | BKİ, kg/m <sup>2</sup> |      |     | Bel, cm |      |      | Bel/Kalça |       |       |
|--------------|------------------------|------|-----|---------|------|------|-----------|-------|-------|
|              | n                      | ort  | SD  | n       | ort  | SD   | n         | ort   | SD    |
| <b>Erkek</b> |                        |      |     |         |      |      |           |       |       |
| 30-39        | 278                    | 26.2 | 3.7 | 285     | 88.4 | 9.6  | 285       | 0.906 | 0.06  |
| 40-49        | 334                    | 27.3 | 3.7 | 346     | 92.8 | 10.3 | 346       | 0.930 | 0.06  |
| 50-59        | 240                    | 27.5 | 4.1 | 250     | 93.9 | 10.3 | 250       | 0.942 | 0.06  |
| 60-69        | 193                    | 26.8 | 3.9 | 199     | 93.2 | 11.0 | 199       | 0.943 | 0.07  |
| 70-79        | 91                     | 25.7 | 4.0 | 94      | 90.8 | 12.4 | 94        | 0.924 | 0.08  |
| 80 ve üstü   | 23                     | 24.8 | 3.4 | 24      | 89.8 | 10.1 | 24        | 0.992 | 0.30  |
| <b>Genel</b> | 1159                   | 26.8 | 3.9 | 1198    | 91.8 | 10.6 | 1198      | 0.929 | 0.076 |
| <b>Kadın</b> |                        |      |     |         |      |      |           |       |       |
| 30-39        | 307                    | 27.8 | 4.9 | 313     | 84.3 | 11.8 | 313       | 0.831 | 0.08  |
| 40-49        | 343                    | 29.3 | 5.2 | 350     | 88.0 | 12.0 | 350       | 0.837 | 0.08  |
| 50-59        | 250                    | 30.6 | 5.2 | 262     | 92.9 | 10.9 | 262       | 0.862 | 0.07  |
| 60-69        | 207                    | 30.0 | 5.2 | 212     | 93.5 | 11.1 | 212       | 0.908 | 0.42  |
| 70-79        | 87                     | 29.2 | 5.1 | 89      | 93.2 | 11.6 | 89        | 0.883 | 0.07  |
| 80 ve üstü   | 21                     | 24.1 | 3.7 | 21      | 85.1 | 8.5  | 21        | 0.887 | 0.07  |
| <b>Genel</b> | 1215                   | 29.2 | 5.3 | 1247    | 89.4 | 12.1 | 1247      | 0.857 | 0.699 |

Halkımızda abdominal obezite prevalansı, >40 yaşındaki erkeklerde %64.3, kadınlarda %78.7 olarak saptanmıştır (Şekil 45 ve 46). Bu da 7.7 milyon erkek ile 9.7 milyon orta ve ileri yaşlı bireylerimizin göbekli ölçütü sergilediğini ifade eder. Bölgelere dağılımında Akdeniz, Güneydoğu Anadolu, Marmara ile Karadeniz bölgeleri yüksek sıklık, Ege bölgesi ise nisbeten düşük sıklık kanıtı gösterdi (Şekil 46).

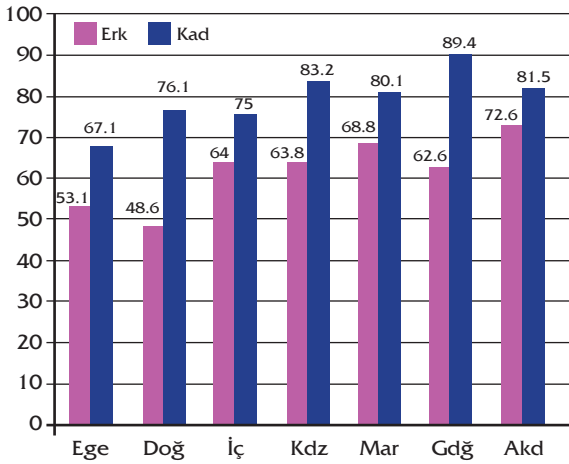
Türk erkeklerini temsil eden 48.5±12.3 yaşlarındaki 1638 erkek öne dönük biçimde abdominal obezite belirleyicileri ve sonuçları açılarından incelendi.<sup>13</sup> Ortalama takibin 5.9 yıl olduğu çalışmada, açlık insülini (ikiye katlanmanın yüklediği göbeklilik nisbi riski 1.40), C-reaktif proteinin göbekliliğin başlıca belirleyicileri, günde 10'dan fazla sigara içmek de göbekliliği azaltıcı etmen idi.

Yüksek trigliserid-düşük HDL-kolesterol'den oluşan dislipidemi bel çevresi 2'nci dilimden (≥87 cm), apolipoprotein B 3'üncü dilimden itibaren, ilişkiliydi. Bel çevresi homeostatik model (HOMA) ile tanımlanan insülin direncinden bağımsız olarak, gelecekteki metabolik sendromu öngördürürken hazard oranı 2.6 gibi yüksek olup HOMA'nının iki katını aşılıyordu. CRP de bağımsız olarak MetS'i öngördürüyordu. Bel çevresinin diyabeti öngörüsünde yaş-ayarlı hazard oranı 1.59 ile anlamlıydı.<sup>13</sup>

Yaş-ayarlı üst çeyrek dilim yeni gelişen koroner kalp hastalığı için 1.71'lik bir nisbi riskle anlamlı risk yüklerken, genel mortalite için erkeklerde ek risk yüklemiyordu. KKH, diyabet ve MetS gelişmesi konularında bel çevresinin duyarlık ve özgüllük oranları ölçütüyle değerlendirilince, erkeklerimizde abdominal obezite eylem düzeyi için en uygun olarak ≥95 cm, uyarı düzeyi olarak da ≥87 cm'lik bir bel çevresi önerilmektedir.<sup>13</sup>



**Şekil 45. 1660 erkek ile 1772 kadında ortalama BKİ değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı, 2005-08.**



**Şekil 46. Kırk yaş üzerindeki 1323 erkek ile 1373 kadın katılımcımızda 2010-13 abdominal obezite prevalansının coğrafi bölgelerdeki dağılımı. Erkeklerde %63.4, kadınlarda %78.7 bulunan genel prevalans, bölgeler arasında iki cinsiyette de anlamlı ( $p < 0.001$ ) farklılık sergiledi.**

da göbekliliği artıran, basıncı, metabolik sendrom ve KKH gelişme riskleri, çokdeğişkenli analizde bel çevresi çeyrek dilimleri yelpazesinde 2. dilimden ( $\geq 87/\geq 83$  cm) itibaren keskin biçimde yükselmektedir. Diyabet riski ise üst çeyrek dilimde belirmektedir. Her iki cinsiyette bel çevresinin yüklediği MetS riski geniş ölçüde insülin direncinden bağımsızlık göstermektedir. Erkeklerde bel çevresinin bindirdiği KKH riski, göbekliliğin yol açtığı hipertansiyon ve diyabet gibi risk etmenleri aracılığıyla cereyan etmektedir. Türk erkeklerinde  $\geq 87$  cm'lik, kadınlarında  $\geq 83$  cm'lik birer bel çevresi – yüksek MetS riskinin eşlik ettiği - abdominal obezite olarak kabul edilmelidir.

#### *Bel çevresinin diğer 14 risk faktörüyle bağlantıları*

Bel çevresi ölçümü ile plazma lipid, lipoprotein, glukoz, kan basıncı, sigara içimi ve fi-

Türk kadınlarını temsil eden 28-79 yaşındaki 1692 kadın öne dönük biçimde göbeklilik belirleyicileri ve sonuçları açıklarından incelendi.<sup>14</sup> Ortalama tabakının 5.9 yıl olduğu çalışmada, açlık insülini, C-reaktif protein (CRP) ve (ters yönde) günde 10'dan fazla sigara içmek göbekliliğin başlıca belirleyicileri idi. Başlangıçtaki insülin düzeyinin 2'ye katlanması yüksek trigliserid-düşük HDL dislipidemisi, artmış kan basıncı veya metabolik sendrom gelişme riskine (hazard oranı olarak) sırasıyla 1.30, 1.62 ve 2.22'lik katkı yapıyordu. Oysa bel çevresinin bu riske katkısı daha yüksekti: (hazard oranı olarak) sırasıyla 1.30, 1.62 ve 2.22. Bel çevresi (ya da BKİ) çeyrek dilimleri – hareketsizlik, total kolesterol ve insülin düzeylerinin önünde - diyabet gelişmesinin başlıca öngördürücüsü idi.

Bel çevresi çeyrek dilimleri insidan fatal ve fatal olmayan koroner kalp hastalığı için de, yaş, diyabet varlığı ve artmış kan basıncından bağımsız olarak, 2. dilimden itibaren ek risk yaratıyordu.

Sonuç olarak, insülin ve CRP düzeyleri Türk erkek ve kadının-

zik aktivite arasında her iki cinsiyetteki korelasyonların katsayıları ve anlamlılığı Tablo 57'de ayrı ayrı verilmektedir. Erkeklerde ve özellikle kadınlarda bel çevresi diğer parametrelerle en iyi korelasyonu sergilemektedir. Kan basıncıyla korelasyonunu ( $r=0.3-0.5$ ), plazma trigliseridleri, C-reaktif protein, apo C-III ve B ile korelasyonları ( $r=0.27-0.38$ ) izlemektedir. Kanda glukoz ile pozitif yönde, HDLkolesterol, sigara içimi ve fizik etkinlik ile bel çevresinin ters yönde ılımlı ( $r=0.14$  dolayında) bir bağıntısı gözlemlendi.

**Tablo 57. Otuz yaşından büyük erkek ve kadınlarda bel çevresinin bazı risk parametreleri ile bağıntısının anlamlılığı (p) ve korelasyon katsayıları (r)**

|                         | Erkek |        |       | Kadın |        |       |
|-------------------------|-------|--------|-------|-------|--------|-------|
|                         | n     | r      | P     | n     | r      | P     |
| Bel ~ Yaş               | 1198  | 0.126  | 0.000 | 1249  | 0.287  | 0.000 |
| Bel ~ Bel/kalça         | 1198  | 0.751  | 0.000 | 1249  | 0.656  | 0.000 |
| Bel ~ Diyastolik KB     | 1198  | 0.309  | 0.000 | 1248  | 0.491  | 0.000 |
| Bel ~ Sistolik KB       | 1198  | 0.268  | 0.000 | 1248  | 0.460  | 0.000 |
| Bel ~ T. apo C-III      | 129   | 0.381  | 0.000 | 129   | 0.364  | 0.000 |
| Bel ~ C-reaktif protein | 524   | 0.247  | 0.001 | 522   | 0.370  | 0.001 |
| Bel ~ Trigliserid       | 705   | 0.304  | 0.000 | 786   | 0.316  | 0.000 |
| Bel ~ Apo B             | 467   | 0.299  | 0.000 | 467   | 0.270  | 0.000 |
| Bel ~ LDL-K             | 705   | 0.124  | 0.001 | 784   | 0.174  | 0.000 |
| Bel ~ Glukoz            | 1145  | 0.108  | 0.000 | 1189  | 0.200  | 0.000 |
| Bel ~ Sigara            | 1198  | -0.193 | 0.000 | 1247  | -0.171 | 0.000 |
| Bel ~ HDL-K             | 1183  | -0.127 | 0.000 | 1224  | -0.151 | 0.000 |
| Bel ~ F. aktivite       | 1196  | -0.077 | 0.008 | 1241  | -0.075 | 0.001 |
| Bel ~ Apo A-I           | 1044  | 0.03   | 0.33  | 1067  | -0.01  | 0.81  |

### Erkek ve kadınlarda abdominal obezite belirleyicileri

Abdominal obezite, başlangıçta 28-79 yaşlarındaki 1638 erkek ile 1682 kadın katılımcıda prospektif biçimde değerlendirildi. MetS, göbeklilik (erkeklerde  $\geq 95$  cm, kadınlarda  $\geq 91$  cm ve HDL-kolesterol için modifikasyonlu) NCEP ATP III kılavuzuna göre belirlendi.<sup>13,14</sup> Bel çevresi eşik değerleri müteakiben gelişmiş diyabet ve MetS riski için duyarlılık ve özgüllük oranlarına dayanılarak saptandı. Ortalama 5.9 yıllık takipte yeni gelişen abdominal obezitenin anlamlı belirleyicileri olarak her iki cinsiyette açlık insülini, C-reaktif protein (CRP) konsantrasyonları ve (koruyucu olarak) günde 10'dan fazla sigara içiciliği ortaya çıktı. Erkeklerde ayrıca yaş ve alkol içimi bağımsız belirleyicilerdir.<sup>13</sup> MetS için abdominal obezitenin hepatik steatoza aracılık ettiği bir tespitimizdir (Tablo 58).

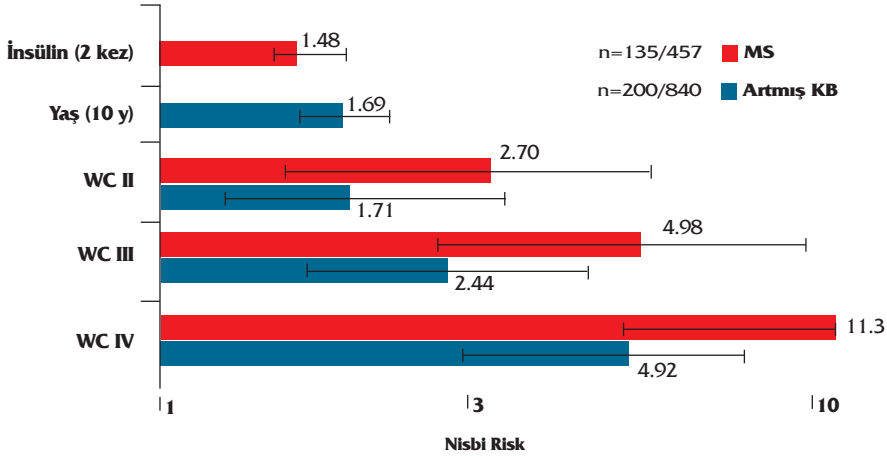
**Tablo 58. Metabolik sendrom öngörüsünde abdominal obezite ile C-reaktif protein, cinsiyet proteinleri ve hepatik steatozun cinsiyete katmanlı lojistik regresyon analizi<sup>25</sup>**

|                             | Genel       |            | Erkek       |            | Kadın       |            |
|-----------------------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|
|                             | RR          | %95 CI     | RR          | %95 GA     | RR          | %95 GA     |
|                             | 244/680†    |            | 117/340†    |            | 127/340†    |            |
| Cinsiyet, kadın             | 1.09        | 0.60; 1.98 |             |            |             |            |
| Yaş, 10 yıl                 | <b>1.23</b> | 1.02; 1.48 | 1.23        | 0.93; 1.64 | 1.27        | 0.97; 1.64 |
| Abdominal obezite 95/88 cm  | 0.89        | 0.59; 1.34 | 1.22        | 0.65; 2.27 | 0.68        | 0.38; 1.20 |
| Muhtemel hepatik steatoz*   | <b>3.12</b> | 1.98; 4.90 | <b>3.53</b> | 1.73; 7.20 | <b>3.46</b> | 1.84; 6.48 |
| Hepatik steatoz*            | <b>5.61</b> | 3.38; 9.32 | <b>8.03</b> | 3.72; 17.3 | <b>4.17</b> | 2.02; 8.62 |
| C-reaktif protein¶, 3-kat   | 1.08        | 0.96; 1.22 | <b>1.31</b> | 1.09; 1.58 | 0.91        | 0.77; 1.07 |
| SHBG¶, 1.75-kat             | <b>0.75</b> | 0.64; 0.87 | 0.82        | 0.66; 1.02 | <b>0.61</b> | 0.48; 0.78 |
| T. testosteron¶, 3.5-kat    | <b>0.88</b> | 0.79; 0.99 | 0.88        | 0.73; 1.04 | 0.90        | 0.77; 1.06 |
| Sigara içen vs. hiç içmemiş | 1.09        | 0.70; 1.72 | 1.46        | 0.76; 2.81 | 0.56        | 0.27; 1.18 |
| Bırakmış vs. hiç içmemiş    | 1.58        | 0.84; 2.96 | 1.75        | 0.80; 3.83 | 3.27        | 0.64; 16.8 |

¶ log-transformasyonlu değerler. \*Referent hepatik steatozu olmayan (n=258). †İnsidan vaka/tüm örneklem

### Abdominal obezitenin yol açtığı sonuçlar

Erkeklerde: Başlangıçtaki serum CRP değerleri, hipertansiyon veya MetS'in öngörü hazard oranına (HR) yaklaşık %10 katkıda bulunurken, bel çevresinin bağımsız HR'leri sırasıyla 1.63 ve 1.50 bulundu. Bel çevresinin yaş-ayarlı iki üst çeyrek dilimi (>102 ve 95-102 cm) diyabet gelişmesini anlamlı biçimde (RR 3.67 ve 1.94 [95%CI 1.02; 3.72]) öngörüyordu (Şekil 47). Yeni gelişen KKH için, iki üst çeyrek dilimi yüksek RR değerleri (1.49 ve 1.25) sergilediyse de, yaş, sigara içimi, total kolesterol, fizik hareketsizlik ve alkol kullanımından bağımsız bir anlamlılığa ulaşmadı.



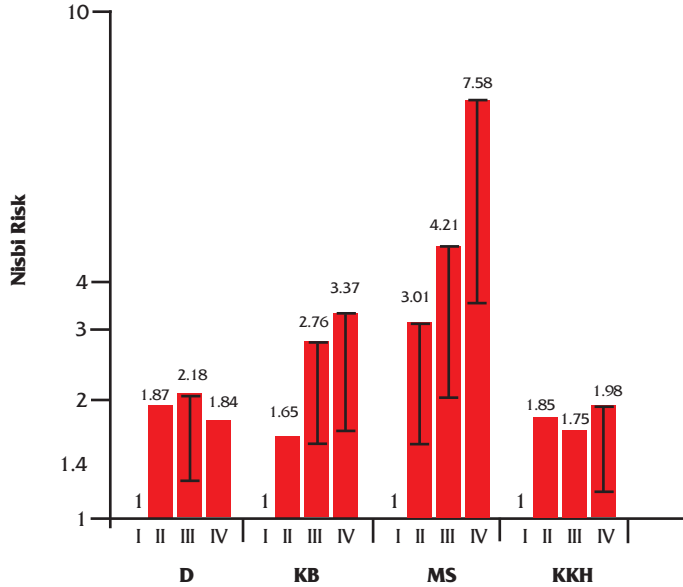
**Şekil 47. Türk erkeklerinde metabolik sendrom ve artmış kan basıncının yeni gelişmesini öngörmeye bel çevresi (WC) çeyrek dilimlerinin alt dilime göre nisbi riskleri<sup>13</sup>**

Kadınlarda: Yüksek trigliserid-düşük (<45 mg/dl) HDL-kolesterol'den oluşan dislipideminin, artmış kan basıncının veya MetS'un öngörüsünde, açlık insülininin ikiye katlanması hazard oranına (HR) %25 katkıda bulunurken, bel çevresi bağımsız olarak sırasıyla 1.30, 1.62 ve 2.22'lik HR'leri sergiledi (Şekil 48). Diyabet için bel çevresi (ya da BKİ) çeyrek dilimleri 1.72'lik HR ile başlıca öngördürücü olup, bağımsız olarak fizik aktivite, total kolesterol ve insülin düzeyleri onu izlediler.

Kadınlarda abdominal obezitenin aterosklerotik dislipidemi için apo B'den bağımsız ilişkisi zayıftı. İlişkili iki unsur (göbeklilik ve yüksek apo B) kadında bağımsız olmayıp, KKH için yüklediği riskin kısmen serum apo B düzeyi aracılığı üzerinden oluştuğuna, oysa MetS riski için bel çevresi ile apo B'nin birbirinden bağımsız etki yarattığına ilişkin kanıt bulundu.

Sonuç olarak, erkeklerimizde abdominal obezite en uygun olarak  $\geq 95$  cm'lik bir bel çevresiyle tanımlanmalıdır. İnsülin, CRP düzeyleri ve alkol kullanımı göbekliliği doğrusal, sigara içiciliği koruyucu yönde öngörmektedir. Tanımlanan bel çevresi eşliğinin üzerindeki iki çeyrek dilim, yaşa ayarlanınca, diyabet ile MetS'i anlamlı biçimde öngörür. MetS'i öngörmesine hepatik steatoz geniş ölçüde aracılık eder.<sup>16</sup> Daha geniş bir örneklemede abdominal obezite KKH gelişmesini erkeklerde standart risk faktörlerinden bağımsız bir şekilde (bel çevresinde 12 cm artış karşılığında 1.44'lük bir nisbi riskle) öngörmüştür.<sup>14</sup>

**Şekil 48. Kadında bel çevresi çeyrek dilimlerinin yeni gelişen dislipidemi (D, n= 711), artmış kan basıncı (KB, n= 425), metabolik sendrom (MetS, n= 491) ve yeni koroner kalp hastalığı (KKH, n= 1559) için -açlık insülini de içeren regresyon modellerinde- nisbi risklerinin (logaritmik ölçek) grafik simgelenmesi. %95 güven aralığının alt sınırları için çubuklar verilmektedir, diğerleri sınırdan anlam taşımaktaydı. Çeyrek dilimlere ilişkin risk eğrilerinin asemptomatik biçimi dikkat çekici.**



D: Dislipidemi, KB: Artmış kan basıncı, MS: Metabolik sendrom, KKH: Koroner kalp hastalığı

Kadınlarımızda göbekliliğin başlıca öngörücüleri açlık insülini, CRP ve sigara içmeme veya bırakmadır. Dislipidemini, artmış kan basıncının, MetS veya koroner kalp hastalığı için riskler bel çevresi 2. çeyrek dilimi ( $\geq 83$  cm) gibi hafif bir aşamadan itibaren hızla artmaktadır. Diyabet riski üst çeyrek diliminde yüksektir. MetS'i öngörmesine hepatik steatoz ve düşük SHBG aracılık eder.<sup>26</sup>

#### **Kardiyovasküler risk faktörü olarak obezite ve abdominal obezite**

İki değişkenli lojistik regresyonda 2001/06 taramalarında yaşı da kontrol edildiği 3235 kişilik modelde yeni gelişen KKH ile her üç antropometrik gösterge arasında erkekte ve tüm kohortta anlamlı ilişki kaydedildi. Erkeklerimizde yeni KKH riskini bel çevresinde her 10 cm genişleme %28 yükseltiyordu. Bel/kalça oranı da buna yakın iyi bir risk göstergesi iken, BKİ zayıf bir öngördürücü idi. Kadınlarda 12 cm bel genişlemesi veya 5 kg/m<sup>2</sup> BKİ artışı anlamlı ve iyi birer öngördürücü iken, bel/kalça oranının anlamlı değeri yoktu. Bu itibarla, her iki cinsiyette dengeli ve iyi bir marker olarak bel çevresinin seçilmesi makuldür.

#### *Türkler ve Almanlarda obezite karşılaştırması*

Alman ve Türk yetişkinlerini kapsayan kohortlarda obezite göstergeleri doğrudan araştırıldı. Yaşları 30-79 olan bireyler kesitsel biçimde incelenirken, karşılaştırmalar için yaş ayarlaması uygulandı.<sup>17</sup> Toplam 3055 Alman ile 2925 Türk arasında, Türk kadınları Alman kadınlarına kıyasla anlamlı derece daha yüksek (abdominal) obezite göstergelerine sahipken, erkeklerde bel çevresi benzerdi. Kan basıncı (KB), total, LDL-kolesterol ve apolipoprotein B düzeyleri Almanlarda daha yüksekti; buna mukabil Türklerde açlık trigliseridleri belirgin olarak yüksek, HDL-kolesterol düşüktü. Almanlardan farklı olarak, Türklerde sigara içmeyenlere göre içenlerde bel anlamlı biçimde daha ince ve sistolik KB düşüktü. Kalça çevresi aterojen dislipidemi ile Türklerden çok Almanlarda pozitif biçimde ilişkiliydi.

Bel ve kalça çevrelerindeki değişimler artmış LDL-kolesterol ile, Türklerde değil, Almanlarda BKİ'den bağımsız şekilde ilişkiliydi. Sistolik KB'nın başlıca belirleyicileri olarak, cinsiyet



farının yanı sıra, genel obezite fazlalığı Almanlarda ve Türk kadınlarında, göbeklilik de Türk erkeklerinde ortaya çıktı. Aterojen dislipidemi, Almanlar ile Türk erkeklerinden farklı olarak, Türk kadınlarında daha yüksek sistolik KB ile anlamlı şekilde ilişkiliydi.<sup>17</sup> Alman ve Türk yetişkinlerinde vücutta yağ dağılımı ve ilişkileri, patogenez farkları yansıtan, nüanslı koruyucu ve tedavi önlemleri gerektiren maddi farklılıklar sergilemektedir.

#### *Şişmanlama: Ülkemizin ve gelişmiş ülkelerin önemli sorunu*

Şişmanlama yalnız ülkemize özgü bir sorun olmayıp son zamanlarda gelişmekte olan ülkelerin çoğunda ve birçok gelişmiş toplumda da gözlenen bir salgındır. BKİ'nin sistolik ve diyastolik basınçla,<sup>15,18</sup> kanda trigliseridler ve TK/HDL-K oranıyla doğrusal, halkımızda zaten düşük olan HDL-K ile ters bir korelasyon içinde olduğu çalışmamızda<sup>15,18</sup> gösterilmiştir. Bu nedenle bu konuda topluma yönelik girişimlerin hızlandırılması çok önem kazanmıştır.

NCD-RisC grubu 19.2 milyon kişinin verileriyle, dünyada BKİ'nin 1975 ile 2014 yılları arasında sergilediği eğilimleri araştırdı.<sup>19</sup> Global yaş-standardizasyonlu ortalama BKİ'nin erkeklerde 1975 yılında 21.7 kg/m<sup>2</sup>'den 2014'te 24.2 kg/m<sup>2</sup>'ye, kadınlarda aynı dönemde 22.1 kg/m<sup>2</sup>'den 2014'te 24.4 kg/m<sup>2</sup>'ye arttığı açıklandı. Yaş-standardizasyonlu obezite prevalansının erkeklerde 1975 yılında %3.2'den 2014'te %10.8'e, kadınlarda aynı dönemde %6.4'ten 2014'te %14.9'a yükseldiği belirlendi. Morbid obezite sıklığı dünyada halen erkekte %0.64, kadında %1.6 olarak bulundu. Mevcut eğilimin sürmesi durumunda dünyada obezite hedeflerini tuturma olasılığının pratik olarak sıfır olduğu görüşü açıklandı.<sup>19</sup>

Viseral adipozitenin, başka bir deyişle abdominal viseral yağ dokusu birikiminin kardiyovasküler riski ve erken ölüm ihtimalini arttırdığı<sup>20</sup> gösterilmiş ve bunun santral adipoziteyle ilgili metabolik değişikliklerle kısmen açıklanabileceği anlaşılmıştır. Abdominal obezite prevalansının  $\geq 40$  yaşındaki yurttaşımız arasında toplam 18.5 milyon erişkin (6.9 milyon erkek ile 11.6 milyon kadın) boyutunda olduğu tahmin edilebilir. Bu değer, göbekliliğin Türk erişkinlerinde, hipertansiyon ile birlikte en yaygın risk faktörü olduğunu belirlemektedir.

Bu prevalansın yüksekliğini daha iyi takdir etmek üzere, bel çevresinin aynı ortalama yaşa sahip Finli erkeklerinde  $>95.5$  cm,<sup>21</sup> yani bizden 4 cm daha dar olduğunu bilmek yararlıdır. Ülkemizdeki yılda toplam 330 bin yetişkin ölümünden yaklaşık 25 bininin, abdominal obezitenin doğrudan sonucu olarak kardiyovasküler hastalıktan kaynaklandığı tahmin edilebilir.<sup>10</sup> İngiltere'de yılda 30 bini aşan ölümün obeziteye bağlanabileceğine ilişkin tahmin öne sürülmüştü.<sup>20</sup>

Her toplumun viseral yağlılık açısından en uygun yansıtıcıyı bilmesi çeşitli vesilelerle vurgulanmıştır; kalp-damar riskini değerlendirmede antropometrik göstergeler arasında bizde ön plana bel çevresinin çıkması, basitliği sonucu hekim ve ilgili kişi tarafından kolayca uygulanabildiği için, avantaj sayılmalıdır.

Yetişkinlerimizde göbeklilik apo B, insülin, CRP gibi önemli kardiyovasküler risk etmenlerini ve de tip-2 diyabet sıklığını belirgin şekilde artırmakta, özellikle erkeklerde koroner morbidite ve mortaliteye bağımsız biçimde ve önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Bel çevresi "eylem düzeyi"nin erkeklerimizde 95 cm'den itibaren alınması kuvvetle önerilmektedir.<sup>10,22,23</sup> Toplum bazında kardiyovasküler risk faktörleri arasında halen 40 yaşını aşkın 25 milyon yetişkinimizden 17.8 milyonunda bulunan abdominal obeziteye ilişkin bu bilgiler, kalp sağlığı politikamız ve uygulamalarında dikkate alınmalıdır.



### *FTO gen varyantlarının obezite riskine katkıları*

Yağ kitlesi ve obezite ile ilişkili geni (FTO) rs9939609 ve rs1421085 SNP'lerinin obezite, MetS ve insülin-bağımlı parametrelerle ilişkisi 1967 yetişkinimizde incelendi.<sup>24</sup> Minör alleller kadında obezite riski, erkekte MetS riski ile ilişkili bulundu. Çoklu ayarlı lojistik regresyonda kadın C-allel taşıyıcıları obezite için bağımsız bir anlamlı olasılık artması gösterdi. Erkekte C-allel taşıyıcılarının MetS için anlamlı olasılık artması BKİ ile etkileşim açıkladı. Sonuçta Türk yetişkinlerinde FTO geni kadında bağımsız olarak obeziteye, erkekte ise, BKİ ile etkileşme yoluyla MetS ve insülin direncine katkıda bulunmaktadır.<sup>24</sup>

### ***Türk yetişkinlerinde KKH riskine başlıca üç risk faktörünün (abdominal) obeziteye aracılık ettiği az***

Bir dünya obezite araştırmasında, Doğu ve Güneydoğu Asya toplumları Kuzey Amerika-Batı Avrupa-Avustralya toplumlarına göre, KKH riski bakımından bazı anlamlı farklar sergiledi<sup>10</sup>: bu, hem obezite ölçüsünün nisbi riskinin daha yüksek olmasıyla, hem de bu aracılıkta –kan basıncının değilse de– total kolesterol ile glukozun payının az olmasıyla ilgiliydi. Bu fark, kanımca, Türkiye ve Orta Doğu (ve belki Doğu Avrupa) yetişkinleri için daha da belirgindir. Diğer bir deyişle, “Batılı-dışı” toplumlarda KKH riskinin daha büyük bölümü, kan basıncı dahil, başlıca üç mediyatör tarafından açıklanamamaktadır. Bu da, artmış yangı ve otoimmünitenin KKH riskine daha ağırlıklı olarak aracılık ettiği yargısını desteklemektedir. Nitekim sözkonusu risk payı bizde glukozun sürekli değerleri ile değil, belirgin biçimde diyabet ile gerçekleşmektedir. Yetkililerin bu bilginin önemli pratik sonuçlarının altını çizmesi gerekir.

Orta yaşlı 2158 yetişkinimizin 10.2 yıllık takibinde BKİ kategorilerinin yeni gelişen 406 KKH riskine hangi oranda sistolik KB, total kolesterol ile açık glukozunun aracılık ettiği ve ne oranda bizzat yağlanmanın bakiye risk oluşturduğu incelendi.<sup>25</sup> Risk fazlalığının erkeklerde sadece 3/10'ü, kadınlarda 6/10'sı BKİ'de baki kaldı. Glisemi erkekte aracılık etmezken, kadında en yüksek aracılığı sağladı. Böylece KKH risk boyutu açısından adipozitenin üç geleneksel risk faktöründen hangilerinin aracılığı konusunda önemli cinsiyet farkının sergilendiği sonucuna varıldı. Adipozitede geri kalan KKH riskinin kadında yüksek oluşu, altta yatan otoimmün etkinleşmeyi yansıtmaktadır.<sup>25</sup>

### **Obezite ile depresyon ilişkili mi?**

Yetişkinlerimizde böylesi bir ilişkinin var olup olmadığını 1940 katılımcıya, depresyon duygusunu değerlendirmeye yarayan 3 standart soru yönelterek kesitsel biçimde inceledik.<sup>27</sup> Son 12 ay içinde bir psikiyatra başvuran ya da deprime hissedenlerin (birlikte DeprS) dötte üçü (248'i) kadındı. DeprS için yapılan lojistik regresyonda ayarlı BKİ ve kanda CRP düzeyleri ilişki göstermezken, diyabet ve erkekte açık glukoz düzeyi ilişkiliydi. DeprS ile, ilgi çekici biçimde, antidepresif, antihipertansif ve lipid düşürücü tedavinin de dahil olduğu faktörlerden de bağımsız olarak, sistolik kan basıncının düşüklüğü ilişkili bulundu.<sup>26</sup> Bunun depresyonlu kişilerde üretilen anti-inflamatuvar maddelerden veya diyabete eşlik eden Lp(a) düşüklüğünden kaynaklanabileceği düşünüldü.

Daha sonra ortalama 5-yıllık takibini yaptığımız bir çalışmada<sup>27</sup> DeprS varlığı diyabet gelişmesini, ayarlamalardan sonra da, yalnızca erkeklerde anlamlı bir şekilde öngördü [RR 2.58 (%95 GA 1.03; 6.44)]. Kadınlarda DeprS diyabetle ilişkili bulunmayıp, antidepresan ilaç kullanımını pozitif ilişki eğilimi gösterdi.

## Sonuç

Kardiyovasküler bir risk faktörü olan obezite prevalansının Türk kadınlarında yüksek, iki cinsiyette de artmakta olması bu risk faktörünün toplumumuzdaki önemini vurgulamaktadır. Hipertansiyon ve diyabet prevalansını arttırma aracılığıının dışında, kardiyovasküler morbiditeye bağımsız biçimde de katkıda bulunduğu anlaşılmıştır. Obeziteye karşı 2-3 yıl önce Sağlık Bakanlığı'nca başlatılan bilinçlendirme kampanyası gecikmiş olsa da, isabetli, ama eksiktir, çünkü obez olmayıp göbekliliğe sahip, sayıları milyonları bulan erkeklerimiz, bu kampanyayla uyarılmamaktadır. Daha çapraşık olan BKİ'nin altı çizilerek, basit göbük ölçüsü eşığı (95 cm) vurgusu ihmal edilmektedir. Bu önerinin ileride yerine getirileceğini umuyoruz.

Toplumumuzun insülin direncinin arttığına dolaylı işaret eden bel çevresi ölçümlerindeki artışlar da gelecekte dikkatle izlenmelidir. Obezitenin önlenmesi kardiyovasküler hastalıklardan korunmanın temel ilkelerinden biridir. Kilo almayı genç yetişkinlik döneminden itibaren önleyerek, fiziksel aktiviteyi arttırarak, beslenme alışkanlıkları açısından kişileri bilinçlendirerek KAH'na bağılı ölümlerin önemli bir bölümünü engellemek mümkün olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Hubert HB, Feinleib M, Mc Namara PM, Castelli WB. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26 year follow up participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67:968-77.
2. Dyer A, Stamler J, Berkson DM, Lindberg HA. Relationship of relative weight and body mass index to 14-year mortality in the Peoples Gas Company Study. *J Chronic Dis* 1975; 28:109-23.
3. Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension: Prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Eur Heart J* 1994; 15:1300-31.
4. Lapidus L, Bentsson C, Larsson B. Distribution of adipose tissue and body fat and risk of cardiovascular disease. A 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J (Clin Res)* 1984; 289:1257-61.
5. Gillum RF. The association of body fat distribution with hypertension, hypertensive heart disease, coronary heart disease, diabetes, and cardiovascular risk factors in men and women aged 18-79 years. *J Chron Dis* 1987; 40:421-8.
6. Filipovski J, Ducimetiere P, Darne B, Richard JL. Abdominal body mass distribution and elevated blood pressure are associated with increased risk of death from cardiovascular diseases and cancer in middle-aged men: the results of a 15- to 20-year follow-up in the Paris prospective study I. *Int J Obes* 1993; 17:197-203.
7. Peiris AN, Sothmann MS, Hoffman RG, et al. Adiposity fat distribution and cardiovascular risk. *Ann Intern Med* 1989; 110:867-72.
8. The WHO MONICA Project. Geographical variation in the major risk factors of coronary heart disease in men and women aged 35-64 years. *Wld Hlth Statist Quart* 1988; 41:115-40.
9. Onat A, Örnek E, Şenocak M, ve ark. Türkiye'de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 6. Diyabet ve obezite. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1991; 19:178-85.
10. Lu Y, Hajifathalian K, Ezzati M, Woodward M, Rimm EB, Danaei G. The Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaborating Group (BMI-mediated Effects). Metabolic mediators of the effects of body-mass-index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants. *Lancet* 2014; 383:970-83.
11. Lamm G (on behalf of WHO ERICA Research Group). The risk map of Europe. *Ann Med* 1989; 21: 189.

12. Onat A, Hergenç G, Keleş İ, Doğan Y, Türkmen S, Sansoy V. Sex difference in development of diabetes and cardiovascular disease on the way from obesity and metabolic syndrome: prospective study of a cohort with normal glucose metabolism. *Metabolism* 2005; 54:800-8.
13. Onat A, Uyarel H, Hergenç G, Karabulut A, Albayrak S, Can G. Determinants and definition of abdominal obesity as related to risk of diabetes, metabolic syndrome and coronary disease in Turkish men: a prospective cohort study. *Atherosclerosis* 2007; 191:182-90.
14. Onat A, Sarı İ, Hergenç G, Yazıcı M, Can G, Uyarel H, Sansoy V. Predictors of abdominal obesity and high susceptibility of cardiometabolic risk to its increments among Turkish women: a prospective population-based study. *Metabolism* 2007; 56:348-56.
15. Onat A, Yıldırım B, Çetinkaya A, Aksu H, Keleş İ, Uslu N, Gürbüz N, Sansoy V. Erişkinlerimizde obezite ve santral obezite göstergeleri ve ilişkileri: 1990-98'de düşündürücü obezite artışı erkeklerde daha belirgin. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1999; 27:209-17.
16. Onat A, Can G, Çakır H, Özpamuk-Karadeniz F, Karadeniz Y, Yüksel H, Şimşek B, Ademoğlu E. Sex-specific predictors of metabolic syndrome independent of its components. *J Investig Med* 2015; 63:821-7.
17. Can G, Schwandt P, Onat A, Hergenç G, Heiss G-M. Body fat measures, dyslipidemia, blood pressure and effects of smoking among German vs Turkish men and women. *Turk J Med Sci* 2009; 39:579-89.
18. Onat A, Sansoy V. Systolic and diastolic blood pressure related to six other risk parameters in Turkish adults: Strong correlation with relative weight. *Int J Cardiol* 1998; 63:295-303.
19. NCD Risk Factor Collaboration. Di Cesare M, Bentham J, Stevens GA, Zhou B, Danaei G,..... Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet* 2016; 387:1377-96.
20. Larsson B. Fat distribution and risk for death, myocardial infarction and stroke. In: Bouchard C, Johnston FE, eds. *Fat Distribution During Growth and Later Health Outcomes*. New York, Alan R Liss, 1988; 193-201.
21. Lakka H-M, Lakka TA, Tuomilehto J, Salonen JT. Abdominal obesity is associated with increased risk of acute coronary events in men. *Eur Heart J* 2002; 23:706-13.
22. Onat A, Uyarel H, Yazıcı M, Sansoy V, Ceyhan K, Uzunlar B, Toprak S, Hergenç G. High likelihood of multiple and proinflammatory risk factors and high coronary risk in Turkish adults associated with abdominal obesity at a waist girth of 96 cm or more. *Acta Cardiol* 2003; 58:251-2.
23. Onat A, Ceyhan K, Sansoy V et al. Yetişkinlerimizde abdominal obezite ve obezite göstergeleri: insülin, glukoz intolerans, inflamasyona etkileri, koroner risk öngördürücülüğü. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2003; 31:65-73.
24. Güçlü-Geyik F, Onat A, Yüzbaşıoğulları AB, Çoban N, Can G, Lehtimäki T, Erginel-Unaltuna N. Risk of obesity and metabolic syndrome associated with FTO gene variants discloses clinically relevant gender difference among Turks. *Mol Biol Rep* 2016; 43:485-94.
25. Can G, Onat A, Yurtseven E, Karadeniz Y, Akbaş T, Kaya A, Yüksel H. Gender-modulated risk of coronary heart disease, diabetes and coronary mortality among Turks for three major risk factors, and residual adiposity risk. *BMC Endocr Disord* 2016; 16:54.
26. Doğan Y, Onat A, Kaya H, Ayhan E, Can G. Depressive symptoms in a general population: associations with obesity, inflammation, and blood pressure. *Cardiol Res Pract* 2011; #740957.
27. Akbaş-Şimşek T, Onat A, Kaya Adn, Tusun E, Yüksel H, Can G. Sex-dependent independent prediction of incident diabetes by depressive symptoms. *Int J Geriatr Psychiat* 2016; doi: 10.1002/gps.4630

**Halkımızda İnsülin Direncinin  
Bazı Yansıtıcıları: Viseral Adipozite,  
Hiperinsülinemi,  
HOMA ve Apo C-III**

**Prof. Dr. Altan Onat**

## **Halkımızda İnsülin Direncinin Bazı Yansıtıcıları: Viseral Adipozite, Hiperinsülinemi, HOMA ve Apo C-III**

**Prof. Dr. Altan Onat**

TEKHARF çalışmasında 2000 ile 2002 yılları arasında yapılan taramalarda halkımızın kanda insülin ve apolipoprotein (apo) CIII düzeyleri ölçülmüş ve İstanbul örnekleminde bilgisayarlı tomografi ile viseral adipozite ve göstergeleri hakkında bilgi edinilmiştir. Bu bölüm anılan verilere ayrılmıştır.

### **Viseral adipozite**

Kardiyovasküler riskin BKİ ile korelasyonunun sınırlı olduğu anlaşılınca, vücut adipozitesi ve yağ dağılımı ile ilişkili olabileceği üzerinde durularak abdominal obezite (santral adipozite) ile bağlantısı araştırıldı. Çünkü özellikle yaşlılarda, BKİ'de değişiklik olmaksızın, yağın periferiden merkezi yerlere doğru kayması sonucu, belkalça oranında (B/K) artma görülür. Epidemiyolojik bağ Göteborg çalışmasında<sup>1</sup> gösterildi. Daha sonra ABD'de de bu her iki cinsiyette doğrulandı.<sup>2,3</sup> Önceleri B/K, sonra bel çevresi ölçü olarak kullanıldı.

Yağ hücreleri (adiposit) metabolizmasında -başta lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesi olmak üzere- yerel farklar bulunmaktadır. Kalça ve uyluk adipozitlerinde düşük olan LPL aktivitesi, karın-içi yağ depolarında yüksektir. Yağ asitleri hızlı metabolize edilir. Vena portae yoluyla karaciğere dökülen fazla miktarda yağ asitleri insülin direnci gelişmesini kolaylaştırır. Viseral yağ bir endokrin organ sayılır: leptin, PAI-1, anjiyotensinojen, TNF- $\alpha$ , interlökin-6 gibi hormon, sitokin ve polipeptidler salgılar. Popülasyonda santral adipozitedeki varyansın çoğu genetik faktörlere bağlı olmakla birlikte, seks steroidleri, glukokortikoidler ile çevresel faktörler de santral adipoziteyi etkiler. Sonuncular arasına alınan ve tüketilen enerji dengesi, fiziksel aktivite ve insülin direncine yol açan sigara içimi girer. Santral adipoziteyi asıl, omentum ve mezenter yağ dokularını kapsayan viseral adipozite temsil eder. Karın-içi yağ kitlesi bilgisayarlı tomografi (BT) ile ya da manyetik rezonans ile saptanır. Erkek ve kadınlarda 130 cm<sup>2</sup>'yi aşan viseral yağ dokusunun lipoprotein metabolizmasında ve insülin-glukoz homeostazında bozukluk yarattığı ileri sürülmüştür.<sup>4</sup> Bu bozuklukların kardiyovasküler riskle yakın ilişkisi bilinmektedir. Santral adipozite ile insülin direnci, metabolik sendrom, tip 2 diyabet ve koroner mortalite arasında güçlü bağ saptanmıştır. Viseral adipoziteyi klinik olarak yansıtan abdominal obezitedir ki, bunun en iyi iki göstergesi B/K ile bel çevresidir. Batılı popülasyonlar için ölçüt olarak kadında >0.85, erkekte >0.95'lik B/K oranı ile yine aynı sırayla >88 cm ve >102 cm'lik bel çevresi kullanılmaktadır. Ancak, karın-içi yağ kitlesinde, örneğin zenci kadınlarda, ırklar arasında farklılıklar bulunduğu bilinmektedir ve santral obeziteyi belirleyen duyarlık ve özgülüğün popülasyona özgü olabileceği, WHO MONICA çalışmasında bildirilmiştir.

Bu gerekçeyle, TEK HARF çalışmasının İstanbul'da oturan kohortu içindeki erkek ve kadında viseral adipozitenin unsurları, bunu yansıtan en iyi antropometrik göstergenin hangisi olduğu ve

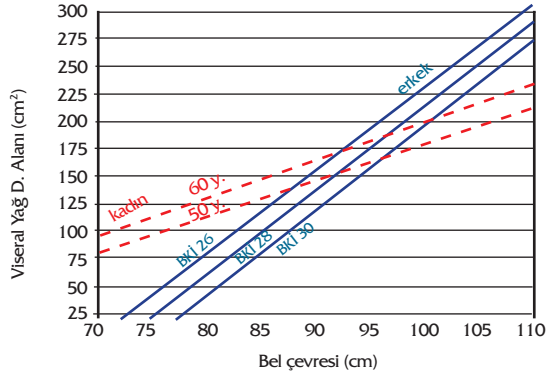
**Tablo 59. Tomografik viseral yağ alanının kovaryatları<sup>5</sup> (n=157)**

|                     | Viseral yağ | Sagittal çap | Bel  | BKİ  | B/K  |              |
|---------------------|-------------|--------------|------|------|------|--------------|
| Viseral yağ alanı   | 0.73        | 0.83         | 0.82 | 0.71 | 0.47 | <b>Erkek</b> |
| Karın sagittal çapı | <b>0.67</b> |              | 0.94 | 0.89 | 0.54 |              |
| Bel çevresi         | 0.62        | 0.77         |      | 0.93 | 0.58 |              |
| Beden kitle indeksi | 0.34        | <b>0.84</b>  | 0.91 | 0.49 |      |              |
| Bel/kalça oranı     | 0.34        | AD           | 0.53 | 0.32 |      |              |
| <b>Kadın</b>        |             |              |      |      |      |              |

koroner risk ile ilişkisi yeni olarak incelendi.<sup>5</sup> Yaşları 33 ile 69 arasındaki bu bireylere, 4'üncü ve 5'inci lomber vertebra arasında BT ile tek kesit çekildi. Karın-içindeki total, viseral ve derialtı yağ dokusu (YD) alanları belirlendi.

Ortalama viseral YD alanı erkekte  $144 \pm 60$ , kadında  $120 \pm 58$  cm<sup>2</sup>, sagittal çap erkekte 22.5, kadında 22.3 cm bulundu. Yaşın kontrol edildiği abdominal viseral YD alanını B/K oranı iyi yansıtıyordu (Tablo 59). Buna karşılık BKİ iyi korelasyonlar (r erkekte 0.71, kadında 0.62) sergilerken, bel çevresi en iyi bağlantıyı (r erkekte 0.82, kadında 0.67) gösterdi. Karın sagittal çapı her iki cinsiyette hem viseral YD alanı ile, hem de üç obezite ölçütü ile, viseral YD'ndan da daha yüksek korelasyonlar gösterdi.

Lineer regresyon analizinde viseral YD alanı bel çevresinin her 1 cm artışında - bel/kalça oranından bağımsız olarak- anlamlı biçimde erkeklerde ortalama 6.8 cm<sup>2</sup>, kadınlarda 3 cm<sup>2</sup> artıyordu.<sup>5</sup> Bu ilişkide kadında yaş, erkekte ise (ters olarak) BKİ diğer bağımsız değişkenlerdi (Şekil 49). Bu önemli bilgi, erkekte belirli bir bel çevresinde BKİ ne denli düşükse, o kadar daha yüksek viseral YD'nin eşlik ettiğini düşündürmelidir. Trigliserid, açlık insülini ve CRP düzeylerini de içeren bir regresyon modelinde de, erkekte apo B ile (tersine) HDL-kolesterol, kadında HDL viseral YD alanıyla bağımsız ilişki sergiledi.

**Şekil 49. Türk erkek ve kadında viseral yağ-bel çevresi ilişkisi**

Viseral YD değerleriyle KKH riski ilişkisinin ROC analizi yoluyla optimal sınır olarak erkekte 140 cm<sup>2</sup>, kadında 120 cm<sup>2</sup>'lik viseral YD alanının aterogenez bakımından kritik olduğu düşüncesinden hareket edildi. İncelenen örneklemde 11 kişide KKH tanısı konmuştu. Anılan kriterlerin, KKH olasılığıyla ilişkisinin yaş-ayarlı odds oranı 8.65 (%95 GA 1.02 ila 73.7) bulundu.<sup>5</sup>

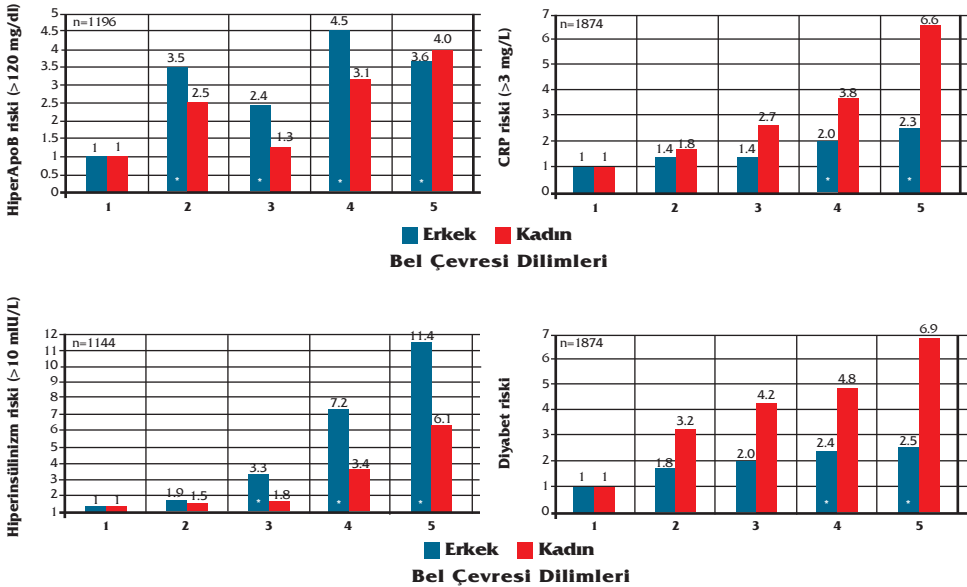
Böylece, viseral adipozitenin toplumumuzda en iyi yansıtıcısının bel çevresi olduğu, bunu BKİ'nin izlediği, ama B/K oranının bu konuda net bir şekilde geri kaldığı sonucu çıkarıldı. Viseral adipozite için yüksek risk sınırlarının yağ dokusu alanının Türk erkeğinde 140 cm<sup>2</sup>, kadında 120 cm<sup>2</sup> alınmasının uygun olacağı önerildi.

### Abdominal obezite ile metabolik komplikasyonlar arasında ilişki

TEKHARF çalışmasının 2001/02 takip kohortunu oluşturan 2350 kişide BKİ, bel çevresi ve B/K oranı değerlendirildi. Türk yetişkinlerine göre yaş standardizasyonu yapılmış, erkek ve kadında sırasıyla ortalama bel çevresi 90.7 ve 90.8 cm, B/K oranı 0.92 ve 0.86; BKİ'de 27.3 kg/m<sup>2</sup> ve 29.1 kg/m<sup>2</sup> bulundu.<sup>6</sup> Bel çevresi ile önemli bazı parametreler arasında yaşın kontrol edildiği korelasyon katsayıları erkek ve kadında sırayla şöyle belirdi: açlık insülin konsantrasyonlarıyla (r=0.25 ve 0.20, her ikisinde p<0.001), apo B ile (r=0.21, p<0.001; kadında r=0.09; p<0.08), CRP ile (r=0.31, p<0.001).<sup>7</sup>

Bel çevresinin beştebir dilimleriyle, aşağıdaki riskle-ilişkili parametrelerin eşik değerleri arasındaki ilişki araştırıldı: küçük yoğun LDL parçacıklarında artmanın göstergesi olarak apo B >120 mg/dl, kronik inflamasyonda artışı yansıtan CRP >3 mg/L, insülin direncinin belirtisi olarak açlık insülini >10 mIU/L ve diabetes mellitus varlığı. Şekil 50'de lojistik regresyon analizinde bel çevresi itibarıyla üst iki beştebir dilimindeki erişkinlerin (yani >96 cm'den itibaren), anılan tüm 4 risk parametresinin artmış düzeyleri için anlamlı (p<0.03) yaş-ayarlı nisbi risk sergilediği görülmektedir.<sup>6</sup>

Bu gözlemlere göre ve anılan aterosjen risk faktörlerinin KKH riski ile ilişkisi dikkate alınarak, Türk erkeklerinde bel çevresi bakımından "eylem düzeyi" olarak >102 cm'nin değil, ≥96 cm'nin alınması önerilmektedir.<sup>6,7</sup> Aşağı çekilmiş olan bu sınır önerisi, Finlandiyalı erkeklere ilişkin popülasyona dayalı prospektif bir çalışmada en yüksek KKH riskinin 96 cm'lik bel çevresinden itibaren geçerli olduğuna dair yayınlanan bulguyla<sup>8</sup> bağdaşmaktadır. Ayrıca, NCEP kılavuzunda insülin direncine genetik eğilim gösteren bazı erkeklerde 94 cm'lik bel çevresi sınırının aşılması durumunun yüksek koroner risk sergileyebileceği de (bir dipnotunda) bildirilmiştir.



**Şekil 50. Türk erkek ve kadınlarında bel çevresi beştebir dilimleriyle metabolik ve inflamatuvar 4 faktörün ilişkisi** (rakamlar alt dilimlere göre odos oranını göstermektedir)

Bu öneri, nihayet, her iki cinsiyette bel çevresinde 95 cm'lik bir eşğin visceral yağ dokusunun kritik bir miktarına karşılık geldiği hususundaki bilgi ile de uyum içindedir.<sup>9</sup>

#### *Viseral adipozite: Risk belirleyiciliği*

Viseral yağ alanı (VAT) ile vücut yağ kitlesinin sigara içiciliği, aterosjen dislipidemi, yangı göstergeleri, insülin direnci ve kan basıncı (KB) arasındaki ilişkilerini iki cinsiyette inceledik. Türk erişkinlerinden rastgele orta yaşlı 157 erkekle kadın kısmen kesitsel, kısmen öne dönük biçimde değerlendirildi.

Erkekler değil, ama sigara içmeyen kadınlara göre içen kadınlar 4 yıl sonra (31 cm<sup>2</sup>, p=0.005) daha düşük VAT'a sahipti (Tablo 60). Vücut yağ kitlesi homeostaz modeli (HOMA), CRP ve KB ile her iki cinsiyette anlamlı korelasyon gösterdi, ama aterosjen dislipidemi ile -VAT gibi- korelasyon içinde değildi. Erkeklerle kıyasla, kadınların VAT'si daha düşüktü (p<0.01); cinsiyet ile sigara içiciliği arasında etkileşim (p=0.06) sonucu, kadın kg vücut yağ kitlesi başına VAT birikimi için daha az duyarlıydı.<sup>10</sup>

**Tablo 60. Viseral yağ dokusu (cm<sup>2</sup>) ile bazı kovaryatların çok-değişkenli lineer regresyon analizi<sup>\*10</sup>**

|                                | β katsay. ‡    | p-değeri | β katsay.   | p-değeri | β katsay.   | p-değeri |
|--------------------------------|----------------|----------|-------------|----------|-------------|----------|
|                                | Toplam, n=108* |          | Erkek, n=50 |          | Kadın, n=58 |          |
| HDL-kolesterol, 12 mg/dl       | 0.79           | <.001    | 0.91        | 0.26     | 0.76        | <.001    |
| HOMA indeksi¶ 2 kat            | 1.08           | 0.010    | 1.06        | 0.22     | 1.07        | 0.18     |
| Sigara içen içmeye karşı       | 0.82           | 0.025    | 0.88        | 0.40     | 0.75        | 0.026    |
| Apolipoprotein B, 34 mg/dl     | 1.03           | 0.32     | 1.07        | 0.25     | 1.00        | 0.77     |
| C-reaktif protein¶, mg/L 3 kat | 1.02           | 0.41     | 1.08        | 0.075    | 0.98        | 0.42     |
| Sistolik kan basıncı, 24 mmHg  | 1.02           | 0.77     | 1.10        | 0.36     | 1.00        | 0.88     |

\* Ayrıca yaş (kadında on yıl için %+29, p<0.001), cinsiyet ve fizik aktivite derecesi (anlamlı değil) için ayarlı.

¶log-transformasyonlu

‡1SD artış başına değişiklik olarak ifade edilmiştir.

Yedi değişken içeren lineer regresyon modellerinde, VAT erkeklerde sistolik KB, apolipoprotein B ve C-reaktif protein (her biri p=0.04) ile, kadınlarda yaş, sigara alışkanlığı ve HDL-kolesterol (her biri p<0.01) ile ilişkiliydi. VAT ile anlamlı pozitif korelasyon her iki cinsiyette gelecekteki sistolik KB (p<0.03) ile bulundu. Vücut yağ kitlesi ile visceral yağ birikimi kadınlarda sigara içiciliği tarafından baskılanıyordu. İnsülin direnci ve yangı göstergeleri visceral yağ ile kadınlarda marjinal, erkeklerde anlamlı bağımsız ilişkiler sergiledi. Yağ kitlesinden çok visceral yağ aterosjen dislipidemi ile ve erkeklerde apo B ile, daha iyi ilişki göstermektedir. Böylece cinsiyet, kardiyometabolik risk dinamikleri ile ciddi etkileşim içindedir.

#### *Viseral yağ ile vücut yağ kitlesinin KKH ile MetS riskini cinsiyetlerde öngörmesi*

Viseral yağ alanı (VAT) ile vücut yağ kitlesince tip-2 diyabet ile KKH'dan oluşan bileşik bir hedef noktasının ve yeni gelişen metabolik sendromun (MetS) öngörüsü incelendi. Kendilerinde vücut kompozisyon analizörü ve tek-kesitli bilgisayarlı tomografi yapılmış olan Türk erişkinlerinden rastgele orta yaşlı 157 erkekle kadın öne dönük biçimde değerlendirildi.

Bileşik hedef noktası için ROC analizinde optimal VAT ölçütü 130 cm<sup>2</sup> alındığında, doğruluk erkeklerde %60, kadınlarda %85 bulundu. Bileşik hedef noktası kadınlarda yaş ayarlı VAT ve vücut yağ kitlesince anlamlı biçimde öngörülürken, erkeklerde bunu yalnızca VAT öngördü. Cinsiyet ve yaş ayarlı regresyon modellerinde VAT'ta 1 SD artış, VAT bileşik hedef noktasını



2.56 katlık, yağ kitlesi 2.24 katlık birer nisbi riskle öngördü. Yaş ayarlı yeni MetS gelişmesi erkekte her iki parametre tarafından, kadınlarda VAT'tan çok vücut yağ kitlesi tarafından öngörüldü.<sup>11</sup>

Erkeklerde visceral yağlanmanın, kadında vücut yağ kitlesinin kardiyometabolik risk için daha büyük önem taşıdığı görülmektedir; bu riskin öngörüsünde 130 cm<sup>2</sup>'lik VAT her iki cinsiyette, 27 kg'lık yağ kitlesi kadınlarda yararlı birer eşik değeridir.

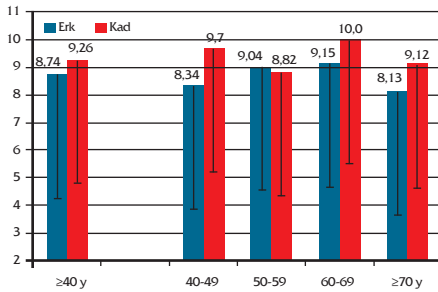
#### *Viseral yağın kadında sigara içiciliğinden olumlu etkilenmesi*

Tomografi ile visceral yağ alanının ölçüldüğü 108 Türk yetişkininde, visceral yağın yangı/insülin direnci ile ilgili en iyi kovaryatlarını belirlemeye çalıştığımızda, Tablo 58'de görülen 9-değişkenli lineer regresyon analizi sonuçları ortaya çıktı. Varyansın %39'unun açıklandığı modelde, visceral yağla HOMA indeksi anlamlı pozitif ilişki sergilerken, HDL-kolesterol ile sigara içiciliği ters ilişkiliydi. Sigara içen kadınlarda visceral yağ alanı hiç içmemişlere göre %25 düşüktü (p=0.026).<sup>11</sup>

#### **İnsülin düzeyleri ve hiperinsülineminin anlamı**

Kardiyovasküler hastalık için kanda açlık insülin düzeylerinin -bir metaanalize göre- zayıf bir risk göstergesi olduğu<sup>12</sup> bulunmuşsa da, konu tartışmalı kalmıştır. Özellikle kadınlarda ve yaşlılarda kanda insülinin risk öngörüsüne ilişkin değeri belirsizdir. Üstelik, insülin direncine bizim gibi sık rastlanan toplumlarda, hiperinsülinemi ile koroner risk arasındaki ilişki iyi bilinmemektedir. İnsülin yağ hücrelerinin yağ asidi alımının ve retansiyonunun bir belirleyicisidir. Bu süreçte bozulma, kas trigliserid içeriğinin artması yoluyla, insülin duyarlılığında ve insülinin karaciğerce bertaraf edilmesinde azalmaya yol açar. Böylelikle insülin direnci ve hiperinsülinemi gelişmesi kolaylaşır.

TEKHARF çalışmasında kanda insülin tayini 2001 yılından itibaren gerçekleştirilmiştir. İnsülin değerleri kemiluminesan immunometrik metotla, 2001 takibinde DPC kitleri ve otoimmunanalizör Immulite ile, 2002 ve sonraki takiplerde Roche kitleri ve Elecsys 1010/2010 otoimmunanalizör ile belirlendi.



**Şekil 51. Açlık insülin değerlerinin (n=2078) cinsiyet ve yaş gruplarına göre geometrik ortalamaları**

#### *Halkımızda yaş gruplarına göre insülin düzeyleri*

2078 kişilik tüm 2009-'14 kohortunda saptanan açlık insülin değerlerinin cinsiyet ve yaş gruplarına göre geometrik ortalamaları Şekil 51'de görülmektedir. 1 SD yaklaşık 2 kata tekabül edip yaş grupları arasında anlamlı fark bulunmaktaydı. Bu orta ve ileri yaşlı örneklerde insülin geometrik ortalaması erkekte 8.74, kadında 9.26 olarak belirdi.

Daha önce yayınladığımız çalışmalarda >10 mIU/L düzeyli kişiler erkeklerin %24'ünü, kadınların %27'sini oluşturdu.<sup>13</sup> TEKHARF çalışmasında serum açlık insülin düzeyleri 2001-2004 taramalarında toplam 1799 kişide bir veya daha fazla belirlendi. Geometrik ortalama değer erkekte 7.69±2.16, kadında 7.85±1.95 mIU/L olarak bulundu; arada anlamlı fark yoktu. Yaş gruplarına göre açlık insülin geometrik ortalamaları Şekil 51'de sunulmuştur. Yaşa bağlı olarak anlamlı artışa yalnız kadında rastlandı.<sup>13</sup>

*Diğer parametrelerle korelasyonlar*

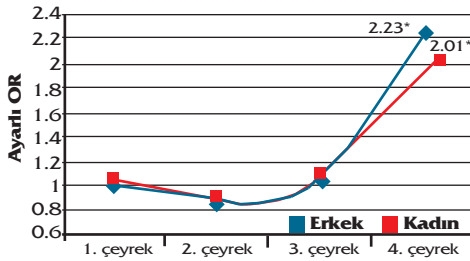
Açlık insülin değerlerinin logaritmasıyla bazı risk parametreleri arasındaki Pearson korelasyon katsayıları Tablo 61'de görülmektedir. Total kolesterol ile apo B hariç, korelasyonlar çok anlamlıydı. En güçlü olarak bel çevresiyle ilişki içinde olan insülin düzeyleri, fizik aktivite ve HDL-kolesterol ile ters ilişki sergiledi. Ayrıca, log CRP değerleriyle anlamlı bağlantı bulundu. Yaş ayarlandıktan sonra da bel çevresi ile insülin arasında anlamlı ilişki sürdü.

**Tablo 61. Diyabeti olmayan bireylerde açlık log insülin değerleri ile bazı risk parametreleri arasındaki korelasyon katsayıları (r) ve anlamlılığı (p)**

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

*Hiperinsülinemi ve KKH riski*

Tüm örneklemin açlık insülin değerleri dörttebir dilimlere bölünüp, lojistik regresyon modelinde yaş, BKİ ve glukoz intolerans varlığı dahil, 10 kovariat için ayarlama yapılmış, prevalan KKH için odds oranı üst dilimde (hiperinsülinemide) alt dilime kıyasla 2'nin az üstünde çıktı, ve erkekte sistolik KB dışında değiştirilebilir diğer risk faktörlerinin anlamlılığını önledi (Şekil 52). Oysa modeldeki kovariatlar dislipidemi, (diyastolik) KB, santral obezite, siğara içimi ve fizik aktivite derecesi gibi güçlü etmenlerdi. Modele log CRP'in etkisi de eklenince, lojistik regresyon hiperinsülinemi ile KKH arasındaki ilişkinin kadınlarda değişmediği, erkeklerde de ancak



**Şekil 52. İnsülin dilimleri ve KKH riski**

marjinal olarak zayıfladığı görüldü. Genelde KKH riski ile ilişki, hiperinsülinemili erkeklerde kadınlara göre daha güçlü idi.<sup>13</sup>

Hiperinsülinemi sınırının 10.0 mIU/L olarak alınması, sınırın üstündeki KKH'lı 388 bireyden 30 hastayı (%18.2); sınırın altında bulunan 494 bireyden 38 KKH'lı hastayı (%7.7) içermekteydi ki, buna göre, KKH olasılığı için ayarlamasız 2.4-kat ayırım yapılabilmekteydi.

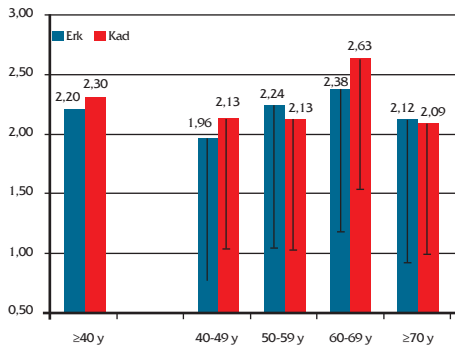
Türk halkı üzerindeki çalışma, hiperinsülineminin, KKH riskini diğer faktörler aracılığıyla yükselttiği görüşünü paylaşan birçok araştırmacının<sup>14</sup> aksine, kilo, kan basıncı ve plazma lipoprotein değerlerindeki değişimlerden geniş ölçüde bağımsız olduğunu savunan Quebec çalışmasını<sup>15</sup> desteklemiştir.

Sonuç olarak, toplumumuzda hiperinsülinemi KKH olasılığı hakkında, HDLkolesterol dahil, diğer risk faktörlerinin dışında bilgi verebilmektedir. Üstelik, insülin direnci çerçevesinde, KKH riskine klasik risk faktörlerinden bağımsız biçimde katkıda bulunabilmektedir. Bu bilgi KKH'dan korunma ve tedavi bakımlarından anlam taşır.

## HOMA

İnsülin direnci varlığını yansıtmak amacıyla kullanmak<sup>14</sup> üzere, açlık durumunda plazma insülin ve glukoz düzeylerini içeren bir gösterge olan homeostasis model assessment (HOMA) geliştirilmiştir. Glukoz regülasyonu bozulan kişilerde insülin direnci için geçerli kabul edilmeyen bu gösterge, TEKHARF çalışmasında kısaca değerlendirilmiştir. HOMA şu formüle göre değerlendirildi:  $\text{insülin} \times \text{glukoz (mmol/L cinsinden)} / 22.5$ .

Glukoz tolerans durumuna bakılmaksızın 2066 kişilik tüm 2009-'14 kohortunda saptanan HOMA indeksinin cinsiyet ve yaş gruplarına göre geometrik ortalamaları Şekil 53'te görülmektedir. 1 SD yaklaşık 2.3-kata tekabül edip dikkat edilirse yaş grupları arasında erkekte değil, yalnız kadında anlamlı ( $p=0.003$ ) fark bulunmaktaydı. HOMA geometrik ortalaması erkekte 2.2, kadında 2.3 idi. Zirve değere 60-69 yaş grubunda ulaşıyordu.



**Şekil 53. HOMA indeksinin (2066 kişide) cinsiyet ve yaş gruplarına göre geometrik ortalamaları, 2009-14.** Sol başta tüm erkek ile kadınlar görülmektedir. 1 SD çubukları da resmedilmiştir.

TEKHARF 2001/02 ve 2003/04 taramalarında muayene edilip aç karnına serumda insülin ve glukoz tayin edilmiş olan 1690 kişiden glukoz regülasyonu bozuk olan 156 kişi dışlanınca, 1534 kişide erkek, kadın birlikte 25 percentil 1.02, ortanca 1.47; 75 percentil 2.28 idi.

MetS bulunmayan normal glukoz regülasyonlu yetişkinlerimizde<sup>16</sup> insülin direnci göstergesi her iki cinsiyette %21 prevalansı ile aynıyken, MetS'u olan bireylerde insülin direnci varlığı kadında %32.5, oysa erkeklerde %45.5 ( $p<0.02$ ) oranında daha yüksekti (Tablo 62). Lineer regresyon analizinde HOMA değerlerini belirleyen en önemli etken her iki cinsiyette bel çevresiydi; kadında log CRP'nin, erkekte apo B'nin (ancak sınırdan anlamlılığa yaklaşan) birer ilişkisi kaydedildi.

Toplam 166 fatal ve fatal olmayan kardiyovasküler hastalık için glukoz regülasyonu normal olduğu bilinen 1534 kişide yapılan bir lojistik regresyon analizinde, insülin direncini yansıtan HOMA değerleri (>2.28) -geri kalanlara göre- erkeklerde 2.38'lik (1.43; 3.97) bir yaş-ayarlı nisbi risk, kadınlarda 1.71'lik (1.03; 2.52) yaş-ayarlı nisbi risk yüklemektedir. Bu önemli bir tespittir, çünkü HOMA değerlerinde 1 SD artışın, yaş-ayarlı KV hastalık nisbi riskini 2.5 ila 3 kat artırdığını belirlemektedir.

**Tablo 62. Metabolik sendrom<sup>¶</sup> varlığına göre, cinsiyete katmanlı HOMA değerleri<sup>16</sup>**

|                   | n   | MetS yok |      |      | MetS var |        |      |
|-------------------|-----|----------|------|------|----------|--------|------|
|                   |     | n        | ort  | SD   | n        | ort    | SD   |
| Erkekler (% 17.5) | 701 | 578      | 2.22 | 3.88 | 123      | 3.10*  | 4.33 |
| Kadınlar (% 30.6) | 833 | 578      | 1.86 | 2.36 | 255      | 2.45** | 2.4  |

\*  $p=0.025$ ; \*\* $p=0.001$  ¶ ATP-III ölçütlerine göre

*İnsülin direnci düşük Lp(a) oranınca öngörülebilir*

TEKHARF Çalışmasının önemli bir tespiti, insülin direncinin düşük Lp(a) değerleriyle ve daha iyi olarak da düşük Lp(a) oranıyla özellikle kadında öngörülebilmesidir (Tablo 63). Ölçülen/beklenen Lp(a) değerlerince tanımlanan Lp(a) oranı, bireyde LPA rs10455872 A>G polimorfizmi, yaş, total kolesterol ve açlık insülini ile ayarlanan cinsiyete özgü denklemler aracılığıyla türetilmiştir.<sup>17</sup> Diyabeti olmayan ve olan toplam 1669 kişide Lp(a) oranı üçtebir dilimler halinde incelendi. Takipte (5.1 yıl) 81 diyabet, 128 KKH olgusu yeni gelişti. Lojistik regresyon analizinde alt Lp(a) oran üçtebir dilimi başlıca kovaryatlar için ayarlanınca diyabet gelişmesini öngördü (RR 1.95 [%95 GA 1.10; 3.47]). Geleneksel kalp-damar risk faktörleri ile LPA genotipini içeren Cox regresyon modelinde, orta üçtebir dilimine kıyasla, hem alt (HR 1.77) hem de üst üçtebir dilimi yeni KKH gelişmesini, özellikle kadında, anlamlı biçimde öngördü. Bu tespitler, düşük görünen Lp(a) ölçümlerini barındıran kişilerde kardiyometabolik riskin arttığını ve otoimmün etkinleşmeye aracılık eden “düşük” serum Lp(a)’nın kardiyometabolik riskin belirlenmesiyle ilgili bir belirleyicisi olduğuna ilişkin kavramı desteklemektedir.<sup>17</sup>

**Tablo 63. Lp(a) oranı ve ölçülen Lp(a) değerlerinin HOMA indeksi >2.5 öngörüsü için lojistik regresyon analizi<sup>17</sup>**

|                                       | <i>Genel</i> |            | <i>Erkek</i> |            | <i>Kadın</i> |            |
|---------------------------------------|--------------|------------|--------------|------------|--------------|------------|
|                                       | RR           | %95 CI     | RR           | %95 CI     | RR           | %95 CI     |
|                                       | 126/902†     |            | 54/418†      |            | 72/484†      |            |
| Cinsiyet, kadın                       | 1.17         | 0.80; 1.72 |              |            |              |            |
| Yaş, 11 yıl                           | 0.88         | 0.72; 1.06 | 0.82         | 0.61; 1.10 | 0.92         | 0.72; 1.17 |
| Lp(a) oranı alt tertil                | 1.29         | 0.81; 2.06 | 1.13         | 0.27; 2.26 | 1.42         | 0.75; 2.68 |
| Lp(a) orta-tertil, median 0.89/0.63   | 1            |            | 1            |            | 1            |            |
| Lp(a) oranı üst tertil                | 1.16         | 0.73; 1.84 | 0.93         | 0.46; 1.90 | 1.32         | 0.71; 2.45 |
| LPA genotipi GA vs AA                 | 0.99         | 0.33; 2.96 | 0.01         | koruyucu   | 1.63         | 0.51; 5.26 |
| <i>Model 2</i>                        |              |            |              |            |              |            |
| Lp(a) alt tertil                      | 1.16         | 0.73; 2.34 | 1.18         | 0.60; 2.34 | 1.13         | 0.60; 2.10 |
| Lp(a) orta tertil, med 9.4/11.9 mg/dl | 1            |            | 1            |            | 1            |            |
| Lp(a) üst tertil                      | 0.95         | 0.60; 1.52 | 0.91         | 0.45; 1.87 | 0.97         | 0.52; 1.80 |

†Olgu sayısı/risk altındaki kişi

Başlangıçta HOMA&gt;2.5 olan fertler dışlandı.

Yeni insülin direnci erkek ve kadınların %12.9 ve 14.9’unda gelişti.

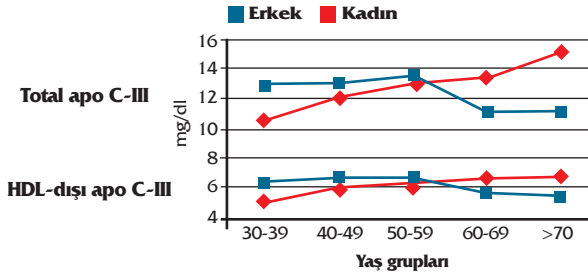
Eldeki verilerden şu bulgular çıkmaktadır. Halkımızın glukoz regülasyonu normal olan kesiminde insülin direncinin HOMA göstergesi için >2.24 değerlerini kullanmak isabetli olur (üst dörttebir dilim). Erkeklerde HOMA değerleri 30’lu yaşlardan itibaren oldukça yüksek bulunup yaşlanmayla anlamlı biçimde artmazken, kadında doğurgan dönemde düşük olup, yaşlanma ve menopoza birlikte anlamlı olarak yükselmektedir. HOMA değerlerinin en önemli belirleyicisi bel çevresidir. Glukoz regülasyonu normal olan bireyler arasında metabolik sendromu olmayanlara kıyasla, bu sendromu bulunan hem kadın, hem de erkeklerde HOMA değeri anlamlı ölçüde (ortalama %36 oranında) yüksektir. MetS ile HOMA’yla saptanan insülin direncinin birlikteliği erkeklerde kadınlarımıza göre daha yüksektir.

## Apolipoprotein C-III düzeyleri

Apo C-III'ün risk faktörü niteliği için "Serum proteinlerinde kardiyometabolik riskten koruyuculuk eksikliği" konusuna da bakınız (S. 86) (Tablo 41).

Trigliseridden zengin lipoproteinlerin (TZL) bir ana unsuru, HDL'nin de bir minör ögesi olan plazma apolipoprotein C-III (apo C-III), kardiyovasküler riskin iyi bir yansıtıcısı olan TZL metabolizmasının güvenilir bir göstergesidir.<sup>18</sup> Apo C-III lipoprotein lipazı (LPL) ve hepatik lipazı inhibe eder<sup>19</sup> ve bunun sonucunda TZL'lerin postprandiyal klerensindeki gecikme KKH riskinin yükselmesiyle<sup>20</sup> ve miyokard iskemisinin indüklenmesiyle ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, apo C-III TZL'in lipoprotein lipaza bağlanmasını inhibe eder ve TZL ve artıklarının LDL reseptörüne daha az bağlanması aracılığıyla karaciğerin TZL'i apo E'ye bağlı alımı lipolizi-uyarıcı reseptörü baskılar.<sup>21</sup> Koroner risk olasılığını şimdiye kadar VLDL ile IDL içerisindeki apo C-III daha iyi öngördürmüş,<sup>22</sup> ama total apo C-III hastalık progresyonunu<sup>23</sup> HDL apo C-III'de koroner lezyonların ilerlememesini öngördürmüştür.

Apo C-III için kan, TEKHARF çalışmasının Marmara ve İç Anadolu bölgelerini kapsayan 2001 takibinde alınmış ve derin dondurucuda tutulduktan sonra turbidimetrik immunoassay yöntemiyle Münster Üni. laboratuvarında ölçülmüştür. Ölçüm, 33 ila 82 yaşlarındaki 857 seçilmiş erkek ve kadında yapılmıştır. Bel çevreleri ortalama 89.4 ve 92.9 cm olup, %42'sinde metabolik sendrom bulunmaktaydı.<sup>24</sup>



**Şekil 54. Türk erkek ve kadınında apo C-III düzeylerinin yaş gruplarındaki seyri**

Ortalama HDL-dışı apo C-III konsantrasyonları erkek ile kadınlarda sırasıyla 6.4 ve 6.2 mg/dl, HDL apo C-III 6.2 ve 6.3 mg/dl (total apo C-III değerleri cinsiyete göre fark göstermeksizin ortalama 12.6 mg/dl) bulundu (Şekil 54). HDL-dışı apo C-III Batılı popülasyonlardakine benzer çıkarken, HDL apo C-III daha yüksek göründü. Her iki apo C-III fraksiyonu her iki cinsiyette lipidler, lipoproteinler, apo B, antropometrik ölçümler ve kan basınçlarıyla anlamlı korelasyon sergiledi. En yüksek korelasyonlar apo C-III ile serum trigliseridleri ( $r_s=0.70$  dolayı) ve apo B ( $r_p=0.37$  dolayı) arasında saptandı. Hem total apo C-III, hem de iki parçası kadınlarda inflamasyon göstergeleriyle de anlamlı bağlantı içindeydi: kompleman C3 ile güçlü ( $r=0.40$  ila  $0.45$ ,  $p<0.001$ ), C-reaktif protein ile daha gevşek biçimde ( $r_s=0.20$  dolayı,  $p<0.001$ ) HDL-dışı apo C-III  $>7.0$  mg/dl düzeyleri, daha düşük düzeylere kıyasla, hipertrigliseridemik hiperapo B varlığını 13.8'lik bir yaş-ayarlı odds oranı ile gösteriyordu.<sup>24</sup>

Total ve HDL-dışı apo C-III'ün sakıncalı kalp-damar riskini yansıttığı gösterilen hipertrigliseridemik hiperapo B'nin varlığı için yüksek bir tanı değerine sahip olması, muhtemelen TZL metabolizmasının iyi bir göstergesi oluşuna ve LPL'nı inhibe etmesine bağlıdır.<sup>24</sup>

Total ve HDL-dışı apo C-III'ün sakıncalı kalp-damar riskini yansıttığı gösterilen hipertrigliseridemik hiperapo B'nin varlığı için yüksek bir tanı değerine sahip olması, muhtemelen TZL metabolizmasının iyi bir göstergesi oluşuna ve LPL'nı inhibe etmesine bağlıdır.<sup>24</sup>

HDL bağlantılı apoC-III'ün diyabet gelişmesindeki önemli rolü<sup>25</sup> "Protein kusuru" bölümünde (s.66) açıklanmıştır.

### **ApoC3 -482C>T genotipi ile sigara içiciliğinin etkileşimi**

Sigara içme durumunun APOC3-482C>T polimorfizmi ile apo C-III konsantrasyonları üzerine etkilerini ve bunların diyabet ile KKH riskini etkileyişini inceledik. Genel popülasyondan -482C>T polimorfizmi için genotiplenmiş olan rastgele seçilmiş 519 bireyde 5.5 yıllık bir izleme döneminde yeni hastalık gelişme öngörüsünü değerlendirdik.<sup>26</sup>

Sigara içmeyen C-aleli taşıyanlara kıyasla, sigara içmeyen -482T homozigotlarda daha yüksek (13.8 vs. 11.4 mg/dl, p=0.019) apo C-III konsantrasyonları gözlemlendi; oysa sigara içicilerinde düzeyler düşüktü (10.2 mg/dl, p=0.054). Kanda apoC-III düzeyleri %20-30 oranında daha yüksek olduğu anlaşılan abdominal obeziteli veya insülin dirençli -482T homozigotlara kıyasla, abdominal obezitesi olmayan kadın ya da sigara içicisi -482T homozigotlarda (p=0.033) anlamlı biçimde düşük serum apoC-III düzeyi bulundu.

Çok-değişkenli ayarlanan serum apoC-III log-lineer biçimde açlık trigliseridleriyle ilişkiliydi. ApoC-III düzeyleri, yaş, bel çevresi, açlık glukozu ve APOC3-482TT genotipi için ayarladıktan sonra, diyabet [RR 1.56 (95%CI 1.21; 2.01)] ve KKH gelişmesini [%14'lük bir artış başına RR 1.38 (1.10; 1.72)] nisbi risklerle öngördü.<sup>26</sup>

**Sonuç:** APOC3-482TT genotipi, sigara içme suretiyle normal belli veya insülin duyarlı kalan kişilerde değil, yalnızca abdominal obezitesi veya insülin direnci bulunan bireylerde yüksek apoC-III konsantrasyonları ile ilişkilidir. Kardiyometabolik riski APOC3-482C>T polimorfizmi değil, kandaki apoC-III düzeyi belirlemektedir.

### **KAYNAKLAR**

1. Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Björntorp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow-up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J* 1984; 288:1401-4.
2. Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci E et al. Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and older US men. *Am J Epidemiol* 1995; 141:1117-27.
3. Folsom AR, Stevens J, Schreiner PJ, McGovern PG. Body mass index, waist/hip ratio, and coronary heart disease incidence in African Americans and whites. Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. *Am J Epidemiol* 1998; 148:1187-94.
4. Poulriot MC, Déspres JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, Nadeau A, Lupien PJ. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994; 73:460-8.
5. Onat A, Avcı GŞ, Barlan MM, Uyarel H, Uzunlar B, Sansoy V. Measures of abdominal obesity assessed for visceral adiposity and relation to coronary risk. *Int J Obes* 2004; 28:1018-25.
6. Onat A, Uyarel H, Yazıcı M, Sansoy V, Ceyhan K, Uzunlar B, Toprak S, Hergenç G. High likelihood of multiple and proinflammatory risk factors and high coronary risk in Turkish adults associated with abdominal obesity at a waist girth of 96 cm or more. *Acta Cardiol* 2003; 58:251-2.
7. Onat A, Ceyhan K, Sansoy V et al. Yetişkinlerimizde abdominal obezite ve obezite göstergeleri: insülin glukoz intolerans, inflamasyona etkileri, koroner risk öngördürücülüğü. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2003; 31:65-73.
8. Lakka H-M, Lakka TA, Tuomilehto J, Salonen JT. Abdominal obesity is associated with increased risk of acute coronary events in men. *Eur Heart J* 2002; 23:706-13.
9. Lemieux S, Prudhomme D, Bouchard C, Tremblay A, Després J-P. A single threshold value of waist girth identifies normal-weight and overweight subjects with excess visceral adipose tissue. *Am J Clin*

- Nutr 1996; 64:685-9.
10. Onat A, Ayhan E, Hergenç G, Can G, Barlan MM. Smoking inhibits visceral fat accumulation in Turkish females: Relation to atherogenic dyslipidemia, inflammatory markers, insulin resistance and blood pressure. *Metabolism* 2009; 58:963-70.
  11. Onat A, Uğur M, Can G, Yüksel H, Hergenç G. Visceral adipose tissue and body fat mass: Predictive values for and role of gender in cardiometabolic risk among Turks. *Nutrition* 2010; 26:382-9.
  12. Ruige JB, Assendelft WJJ, Dekker JM, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM. Insulin and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Circulation* 1998; 97:996-1001.
  13. Onat A, Ceyhan K, Sansoy V, Başar Ö, Erer B, Uysal Ö, Hergenç G. Fasting insulin levels independently associated with coronary heart disease in nondiabetic Turkish men and women. *Int J Cardiol* 2002; 86:61-9.
  14. Yarnell JWG, Sweetnam PM, Marks V, Teale JD, Bolton CH. Insulin in ischaemic heart disease: are associations explained by triglyceride concentrations? The Caerphilly Prospective Study. *Br Heart J* 1994; 71:293-6.
  15. Després J-P, Lamarche B, Mauriege P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996; 334:952-7.
  16. Onat A, Hergenç G, Türkmen S, Yazıcı M, Sarı İ, 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.
  17. Onat A, Çoban N, Can G, Yüksel M, Karagöz A, Ademoğlu E, Yüksel H, Erginel-Ünaltuna N. Low "quotient" Lp(a) concentration mediating autoimmune activation predicts cardiometabolic risk. *Exp Clin Endocrinol Diabet* 2015; 123:11-8.
  18. Wang C, McConathy WJ, Kloer HU, Alaupovic P. Modulation of lipoprotein lipase activity by apolipoproteins. *J Clin Invest* 1985; 75:384-90.
  19. Resnick HE, Jones K, Ruotolo G et al for Strong Heart Study. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003; 26:861-7.
  20. Uiterwaal CSPM, Grobbee DE, Witteman JCM, van Stiphout W, Krauss XH, Havekes LM, de Bruijn AM van Tol A, Hofman A. Postprandial triglyceride response in young adult men and familial risk for coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1994; 121:576-83.
  21. Mann CJ, Toussard AA, Yen FT, Hannouche N, Najib J, Fruchart JC, Lotteau V, Andre P, Bihain BE. Inhibitory effects of specific apolipoprotein C-III isoforms on the binding of triglyceride-rich lipoproteins to the lipolysis-stimulated receptor. *J Biol Chem* 1997; 272:31348-54.
  22. Sacks FM, Alaupovic P, Moye LA, Cole TG, Sussex B, Stampfer MJ, Pfeffer MA, Braunwald E. VLDL, apolipoproteins B, CIII, and E, and risk of recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation* 2000; 102:1886-92.
  23. Thompson GR. Angiographic evidence for the role of triglyceride-rich lipoproteins in progression of coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998; 19 Suppl H:H31-6.
  24. Onat A, Hergenç G, Sansoy V, Fobker M, Ceyhan K, Toprak S, Assmann G. Apolipoprotein C-III, a strong discriminant of coronary risk in men and a determinant of adverse risk profile in both genders. *Atherosclerosis* 2003; 168:81-9.
  25. Onat A, Hergenç G, Ayhan E, Uğur M, Kaya H, Tuncer M, Can G. Serum apolipoprotein C-III in high-density lipoprotein: A key diabetogenic risk factor among Turks. *Diabet Med* 2009; 26:981-8.
  26. Onat A, Erginel-Unaltuna N, Hergenç G, Çoban N, Yüksel H. APOC3 -482C>T polymorphism, circulating apolipoprotein C-III and smoking: Interrelation and roles in predicting type-2 diabetes and coronary disease. *Clin Biochem* 2011; 44:391-6.



**Metabolik Sendrom:  
Hekimlerimiz İçin Odak**

**Prof. Dr. Altan Onat ve  
Prof. Dr. Hüsniye Yüksel**



## **Metabolik Sendrom: Hekimlerimiz İçin Odak**

**Prof. Dr. Altan Onat ve Prof. Dr. Hüsniye Yüksel**

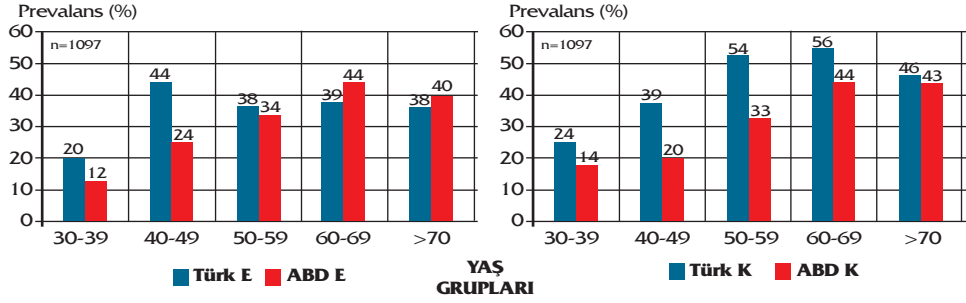
Metabolik sendrom (MetS) veya insülin direnci sendromu,<sup>1</sup> kardiyovasküler hastalık riskinin yükseldiği mültidisipliner bir durumdur. Gelişen ve gelişmiş toplum halklarında yaşlanma, şişmanlama ve sedanter hayatın ağırlık kazanması sonucu, prevalansının artması yüzünden gittikçe dikkat çekmektedir. Halkımızda koroner kalp hastalığının ana sorumlusu olması nedeniyle, kardiyolog, endokrinolog, iç hastalıkları uzmanı ve pratisyen hekimlerimizin odaklanmasının gerektiği bir durumdur. Başlangıçta X sendromu<sup>2</sup> adıyla da bilinen ve “uygarlık sendromu” olarak da nitelendirilmiş<sup>3</sup> olan bu sendrom, hipertansiyon, glukoz intoleransı, trigliserid yüksekliği ile HDL-kolesterol düşüklüğünden oluşan dislipidemi ve insülin direnci ya da hiperinsülinemiden ibaret standart öğeler olarak tanımlanmıştı. MetS’a santral obezite sıklıkla eşlik ettiği gibi, fibrinlizde kusur, mikroalbüminüri, küçük, yoğun LDL parçacıkları ve akut faz reaktanları vs., diğer fenotiplerin de birlikte gittiği sonraları anlaşılmıştır.<sup>4</sup> Amerikan Kolesterol Eğitim Programı kılavuzu<sup>5</sup> MetS’u risk azaltma tedavisinin ikincil hedefi olarak belirlemiş ve beş risk belirleyicisinden en az üçünün varlığı durumu biçiminde tanımlamıştır. MetS aterosjen potansiyel olarak hiperkolesteroleminin rakibi sayılmaktadır; ülkemizde ise ondan çok daha fazla koroner morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır.

### *Metabolik sendrom tanımı*

MetS tanısı için, NCEP kılavuzuna uyum halinde, aşağıda sıralanan 5 risk belirleyicisinden üçünün birarada bulunması şartı<sup>6</sup> önkoşuldu: abdominal obezite olarak bel çevresinin erkeklerde >102, kadınlarda >88 cm, HDL-K düşüklüğü olarak erkekte <40, kadında <50 mg/dl, trigliseridlerin >150 mg/dl, kan basıncının sistolik >130 veya diyastolik >85 mmHg olması ve diyabet ya da glukoz intolerans varlığı. Bu kriterler prospektif olarak incelenen 1997/98 kohortuna uygulanınca, metabolik sendroma 321 erkekte (%27) ve 465 kadında (%38.6) rastlandı.<sup>6</sup> Bu oran Kuopio İskemik Kalp Hastalığı çalışmasında benzer yaştaki erkeklerde %8.8’lik oranla<sup>7</sup> karşılaştırılabilir.

### **MetS’un halkımızda sıklığı**

Eldeki kriterlerle MetS, 30 yaş ve üzerindeki halkımızda fevkalade yaygın olup yüzyıl dönümünde 5.3 milyonu kadın olmak üzere, yaklaşık 9.2 milyon yetişkinde mevcuttu. MetS Türk erkeklerinde %44’lük zirve sıklığına 40-49 yaş grubunda ulaşır, daha sonra bir plato kaydeder (Şekil 55). Kadınlarımızda ise, 30-39 yaş grubunda görülen %24’lük prevalans, 60-69 yaş grubunda %56’ya ulaşır. Şu halde, sendrom bazı kişilerde genç erişkin yaşlarında, çoğunluk orta yaşlarda gelişip sıklamaktadır. ABD erişkinlerindeki yaş dağılımına<sup>8</sup> göre, yaş-grubuna özgü prevalanslar Türk erkeklerinde Amerikan erkeklerinden yalnız %16 daha sık iken ve Amerikan yetişkinlerinde cinsiyete bağlı sıklık farkı sergilemezken, Türk kadınları hem erkeklerimizden, hem de Amerikan kadınlarından MetS’a neredeyse yarı yarıya (%43) daha sık tutulmaktaydı.



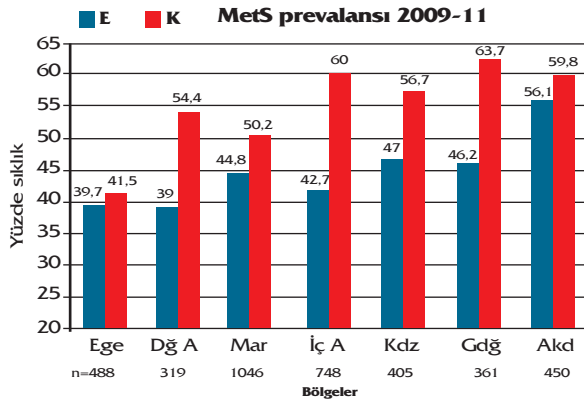
**Şekil 55. Metabolik sendromun Türk ve Amerikan yetişkinlerinde yaş gruplarına göre dağılımı.** Erkeklerimizde plato 40-49 yaş grubunda erişilirken, kadınlarda sıklık giderek yükselip 60-69 yaş grubunda doruğa ulaşiyor.

#### MetS sıklığında 1990'lı ve 2000'li yıllarda belirgin artış

Koroner hastaları her taramada dışlamak ve kohortu 30 yaş üzerindekiyle sınırlamak suretiyle, MetS prevalansları 1990 ve 2000 yıllarında karşılaştırıldı. Ortalama yaş benzerdi: 48.2'ye karşılık 2000 kohortunda 49.1 idi. MetS prevalansı 1990 yılında %24.4 iken, 10 yıl sonra %36.2'ye yükselmişti. Artış her iki cinsiyette ve tüm yaş gruplarında belirgindi. Yaş-standardizasyonlu bir popülasyonda, MetS prevalansında %38 mertebesindeki bu 10-yıllık artış, yılda %3 ila %3.5'e tekabül etmekteydi.

2009-'11 verilerimize göre, MetS sıklığı geride kalan onyıll içerisinde önemli ölçüde artmaya devam etmiştir: 40 yaş ve üzeri nüfusta erkekte %49.8, kadında %54.5. Bu yaş kesiminde 5.9 milyon erkek ile 6.85 milyon kadında (toplam 12.75 milyon yurttaşımızda) MetS varlığı tahmin edilebilir. Bölgelere göre son verilerin dikkate alındığı MetS sıklığı Şekil 56 sunulmaktadır. MetS'a Akdeniz, Güneydoğu Anadolu, Karadeniz bölgelerinde ve İç Anadolu kadınlarında daha fazla, Ege halkında daha seyrek rastlandığı anlaşılmaktadır.

**Metabolik sendromun standart unsurlarının sıklığı:** Kriter olarak alınan 5 unsurun 30 yaşı aşkın örneklemimizdeki sıklığı konusunda denebilir ki, hipertansiyon ve HDL-K düşüklüğü MetS'luların %90 gibi ezici çoğunluğunda, glukoz intoleransı dahil, diyabet 1/6 oranda bulunmaktadır. Diğer iki unsur olan abdominal obezite kadınlarda ezici çoğunlukta iken, erkeklerde daha seyrek (%57), hipertrigliseridemi kadınların %59'unda, erkeklerin %77'sinde kaydediliyordu.<sup>6</sup> Başlıca unsurların bu yapısı ya da sıklığı Amerikan erişkinlerindeki kadar hayli farklıdır. Glukoz tolerans bozukluğu ile erkeklerdeki abdominal obezite iki toplumda benzer sıklıkta iken, diğer unsurlar (yüksek trigliserid, düşük HDL-K ve hipertansiyon) Amerikan toplumunda %30-40 sıklığında,<sup>8</sup> bizde iki kat veya daha fazla siktir.



**Şekil 56. Metabolik sendromun coğrafi bölgelerimize göre sıklığı, 2009-11.**

*Toplumumuzda metabolik sendromlu kişilerin nitelikleri*

Türk erişkinlerinde MetS'lu bireylerin geri kalan bireylerden farkları nelerdir? Bunları değerlendirmek için iyi yöntemlerden biri parametrelerdeki dördtebirler aralığını (interquartile range) karşılaştırmaktır. Diğer bir ifadeyle, her değışkendeki dağılımda uçtaki dördtebirler dışlanınca kalan ortadaki dördtebir dilimlerin aralığıdır. MetS'lular diğer bireylere kıyasla biraz daha yaşlıdır, bel çevreleri 10 cm kadar daha geniş, yani göbeklidirler.<sup>9</sup> Sistolik kan basıncı 20-25 mmHg daha yüksektir. Kanda trigliseridler sağlıklı kişilerdeki düzeyin %80 üzerinde seyrediyor, HDL-kolesterol MetS'lularda 6-8 mg/dl daha düşüktür. Buna karşılık LDL-kolesterol yalnız kadınlığımızda artmıştır.

MetS'un altında yatan esas etkenin insülin direnci olduğuna geniş ölçüde inanılmaktadır. İnsülin direncini açlık insülin düzeylerinin yansıtabileceği kabul edilen bir görüştür.<sup>10</sup> Toplumumuzdaki açlık insülin düzeyleri -sağlıklı kişilere kıyasla- MetS'lu kadınlarda 1/3 oranında, erkeklerde yarı yarıya yüksek bulunmuştur.

**Tablo 64. TEKHARF çalışmasında başlangıçtaki metabolik sendromlu bireyler dışlandıktan sonra MetS için cinsiyete göre yaş-ayarlı hazard oranları (HR), 2006**

| Değişken                       | 1 SD                  | Erkek n= 950, MS 241 |       |              | Kadın n= 942, MS 232 |       |            |
|--------------------------------|-----------------------|----------------------|-------|--------------|----------------------|-------|------------|
|                                |                       | n                    | HR    | %95 GA       | n                    | HR    | %95 GA     |
| Bel çevresi                    | 10/12 cm              | 946                  | 2.48  | 2.08;2.97    | 939                  | 2.15  | 1.80; 2.52 |
| Açlık trigliseridleri          | 80 mg/dl              | 746                  | 1.74  | 1.5; 2.05    | 760                  | 1.74  | 1.50; 2.43 |
| Sistolik kan basıncı           | 20 mmHg               | 950                  | 1.51  | 1.27;1.80    | 942                  | 1.35  | 1.18; 1.55 |
| Diastolik kan basıncı          | 12 mmHg               | 950                  | 1.64  | 1.39;1.95    | 942                  | 1.42  | 1.22; 1.64 |
| HDL-kolesterol                 | 12 mg/dl              | 916                  | 0.64  | 0.54;0.76    | 923                  | 0.68  | 0.58; 0.79 |
| Açlık glukozu                  | 20 mg/dl              | 777                  | 1.15  | 1.01; 1.032  | 815                  | 0.986 | 0.81; 1.20 |
| Yaş                            | 10 yıl                | 646                  | 0.90  | AD           | 693                  | 1.29  | 1.08; 1.52 |
| Beden kitle indeksi            | 4/5 kg/m <sup>2</sup> | 926                  | 2.75  | 2.26;3.32    | 914                  | 1.78  | 1.52; 2.11 |
| Kompleman C3                   | 0.25 g/l              | 347                  | 2.04  | 1.59;2.63    | 406                  | 1.86  | 1.46; 2.37 |
| Total apo C-III                | 5,5 mg/dl             | 222                  | 1.95  | 1.40;4.22    | 259                  | 1.62  | 1.14; 2.31 |
| HDL'de apo C-III               | 3.4 mg/dl             | 222                  | 1.74  | 1.25;2.41    | 259                  | 1.55  | 1.07; 2.24 |
| HDL-dışı apo C-III             | 3.1 mg/dl             | 222                  | 1.84  | 1.30;2.60    | 259                  | 1.42  | 1.05; 1.94 |
| Apolipoprotein B               | 40 mg/dl              | 579                  | 1.87  | 1.49;2.29    | 585                  | 1.430 | 1.18; 1.82 |
| Seks hormon bağı. globül       | yarıya inme           | 255                  | 1.54  | 1.15;2.08    | 191                  | 1.71  | 1.26; 2.32 |
| HOMA <sup>¶</sup>              | İkiye katlama         | 180                  | 1.67  | 1.36;2.14    | 236                  | 1.56  | 1.31; 1.95 |
| Açlık insülini <sup>¶</sup>    | İkiye katlama         | 478                  | 1.48  | 1.29;1.89    | 536                  | 1.47  | 1.25; 1.73 |
| Bel/kalça oranı                | 1/16= 0.063           | 946                  | 1.66  | 1.43;1.93    | 937                  | 1.24  | 1.10; 1.39 |
| Gama GT <sup>¶</sup>           | İkiye katlama         | 521                  | 1.30  | 1.12;1.51    | 525                  | 1.360 | 1.16; 1.61 |
| Total kolesterol               | 40 mg/dl              | 925                  | 1.49  | 1.27;1.74    | 915                  | 1.1   | 0.96; 1.32 |
| Homosistein <sup>¶</sup>       | İkiye katlama         | 171                  | 1.41  | 0.94;2.12    | 202                  | 1.14  | AD         |
| LDL-kolesterol                 | 36 mg/dl              | 760                  | 1.28  | 1.08;1.54    | 807                  | 1.24  | 1.03; 1.43 |
| Aile geliri                    | dilim 4/1             | 944                  | 1.92  | 1.20;3.07    | 939                  | 0.58  | 0.38; 0.89 |
| C-reaktif protein <sup>¶</sup> | İkiye katlama         | 771                  | 1.11  | 1.04;1.18    | 772                  | 1.17  | 1.09; 1.25 |
| Kreatinin                      | 0.25/0.2 mg/dl        | 543                  | 1.33  | 1.04; 1.69   | 568                  | 0.94  | AD         |
| Fibrinojen                     | 1.0 g/L               | 615                  | 1.274 | 1.062; 1.527 | 639                  | 0.959 | AD         |
| Apolipoprotein A-I             | 40 mg/dl              | 580                  | 1.00  | AD           | 588                  | 0.75  | 0.62; 0.96 |
| Alkol kullanımı                | haftada <1            | 944                  | 0.988 | AD           | 937                  | 0.34  | AD         |
| Fizik aktivite derecesi        | derece 4/1            | 947                  | 0.86  | 0.74; 0.998  | 936                  | 1.01  | AD         |
| Lipoprotein(a) <sup>¶</sup> *  | Beşe katlama          | 331                  | 0.92  | AD           | 368                  | 0.89  | AD         |
| Sigara içen                    | İçmeye göre           | 947                  | 0.95  | AD           | 940                  | 0.83  | AD         |

<sup>¶</sup>Log transformasyonlu başlangıçtaki MS dışlandı  
Hazard oranı ve güven aralığı nisbi risk değerinin 1 SD eksponenti ile hesaplanmıştır

İnsülin direnci durumunun bir düşük düzeyli kronik inflamasyonu simgelediği görüşünü<sup>11</sup> toplumumuzda destekleyici biçimde, serumda duyarlı C-reaktif protein (CRP) seviyelerinin, sağlıklı fertlere göre, MetS'lu erkeklerde 1.5 kat, kadınlarda 2 kat yüksek olduğu dikkat çekmektedir.

#### *Halkımızda metabolik sendromu öngörmeye çeşitli etkenlerin değeri*

Türk yetişkinlerinde MetS'u öngördüren ana komponentlerin ve diğer risk faktörlerinin ön-görü yeteneği birbirine kıyasla ne ölçüdedir? Bunu değerlendirme amacıyla hazırladığımız Tablo 64 iyi bir fikir vermektedir. 1998'de MetS kriterlerini dolduran 1300'ü aşkın kişi dışlandıktan sonra, geri kalan 1992 erkek ve kadında 3-8 yıl içerisinde 473 bireyde (%23.7) MetS yeni gelişti. Bu bireyleri öngörmeye yarayabilecek 20 kadar etkenin değerlerinde 1 standart sapmaya karşılık gelen yaş ayarlı hazard oranları tabloda iki cinsiyet için ayrı ayrı sunulmuştur.

Geniş bir örnekleme dayandığından %95 güven aralıklarının dar bulunması, rakamların geçerliliği için bir kanıttır. Görüldüğü gibi, 5 komponent arasında bel çevresi başta gelmekte, diğer 3 öge birbirine yakın hazard oranlarına sahiptir. Açlık glukozu  $\geq 100$  mg/dl ölçütü ise yalnız erkekte sığ bir oranla geçerli iken, kadınlarımızda değersiz görünmektedir (ayrıntı aşağıda). Kadınların erkeklerden 2 önemli farkı da, total kolesterol ve fibrinojen konsantrasyonlarının MetS için bir ipucu sayılamayacağı yönündedir. HOMA için 1 SD'ya yakın olan 3'e katlanması-nın MetS riskini yaklaşık iki kat artırması, insülin direncinin santral obeziteden sonra en yüksek öngörüye sahip olduğunu göstermektedir.

#### **Metabolik sendromun ana öğeler dışındaki öngörücüler**

İlkel yaklaşımda yaş ve CRP başta geliyordu. Kadında HDL-K, erkekte ise kolesterol oranı, insülin ile apoB öngörücü idi (Tablo 65).

#### **MIF (makrofaj migrasyon baskılayıcı faktör) genotipi ve proteini**

##### *MIF -173 G/C polimorfizmi*

İnsidan MetS riski için serum Lp(a) 1/5 dilimleri ve MIF-173 G/C genotipi 1280 yetişkinde, ayrıca yaş, sigara içiciliği, HDL-K ve SKB için ayarlı Cox regresyon modelleriyle incelendi. 5.1 yıllık takipte yeni gelişen 146 MetS ile ilişkili ayarlı HR'ları iki cinsiyette de azalan Lp(a) dört 1/5 diliminde giderek arttı; böylece Lp(a) agregasyonu ve izleyen otoimmün etkinleşme için dolaylı kanıt sağladı. MIF genotipinin erkeklerde bu sürece aracılık ettiği anlaşıldı.<sup>12</sup>

#### **Tablo 65. MetS'lu hastalarda temel unsurların dışında KKH riski ile ilişkili bağımsız değişkenler**

- Yaş, CRP
- Erkekte TK/HDL-K oranı, insülin, apo B
- Kadında LDL-K

MetS ya da diyabeti bulunmayan kişilerde benzer ayarlamalı modeller genel mortaliteye Lp(a) 1/5 dilimlerinin ters ilişki eğilimi ve erkeklerde 2. kentilde HR (2.43 [%95 GA 1.02; 5.82]) bulundu. MIF genotipi de ilaveten mortaliteyi (HR 1.78 [%95 GA 1.01; 3.13]) yalnızca erkekte öngördü.<sup>13</sup>

MIF-173 GC polimorfizmi yalnız erkekte abdominal obeziteye bağımsız şekilde katkı yapıp apoB düzeyleriyle ilgilidir. C-allel taşıyıcılığının yeni gelişen diyabeti öngörü eğilimi (bkz. S. 185) de yalnızca erkeğe kısıtlı kaldı. İlişkilerin kadında yokluğu, aşırı proinflamatuvar durum ve izleyen otoimmün etkinleşme sonucu gen proteininin hasar görmesine bağlı olsa gerektir.

#### *MIF proteini*

MIF proteininin metabolik durumlara etkisi konusunda çok az ve çelişkili bilgi mevcuttur.

861 orta yaşlı yetişkinde 8 değişken içeren çoklu lineer regresyonda, MIF düzeyleri erkeklerde yaş testosteron konsantrasyonu ile ters, kadınlarda HDL-kolesterol ile doğrusal ilişkili idi. MetS her iki cinsiyet birlikteliğinde iki alt üçtebir dilimiyle ilişkili bulundu.<sup>14</sup> Çokdeğişkenle ayarlı lojistik regresyonda MetS tüm örneklerde orta MIF tertili ile (OR 1.66 [%95 GA 1.18; 2.33]), kadınlarda alt tertille de anlamlı ilişki sergiledi (Tablo 66). Diyabet de iki cinsiyet birlikteliğinde orta MIF tertili (OR 1.61 [%95 GA 1.06; 2.45]) ile ilişki içindeydi. Serum MIF protein KKH ile ilişkili bulunmadı.

**Tablo 66. MIF üçtebir dilimlerinin metabolik sendromla ilişkisi için lojistik regresyon analizi<sup>14</sup>**

|                                | Genel    |            | Erkek    |            | Kadın    |            |
|--------------------------------|----------|------------|----------|------------|----------|------------|
|                                | OR       | %95 GA     | OR       | %95 GA     | OR       | %95 GA     |
|                                | 464/861† |            | 215/417† |            | 464/861† |            |
| Cinsiyet, kadın                | 1.26     | 0.91; 1.75 |          |            |          |            |
| Yaş, 11 yıl                    | 1.18     | 0.99; 1.38 | 1.03     | 0.81; 1.33 | 1.30     | 1.03; 1.62 |
| MIF tertil 3                   | 1        | referent   | 1        |            | 1        |            |
| MIF tertil 2 (44.6 ng/ml) vs 3 | 1.66     | 1.18; 2.33 | 1.49     | 0.92; 2.43 | 1.87     | 1.16; 3.04 |
| MIF tertil 1 (22.8 ng/ml) vs 3 | 1.46     | 1.04; 2.06 | 1.28     | 0.78; 2.09 | 1.68     | 1.03; 2.73 |
| Sigarayı terk vs hiç içmemiş   | 1.14     | 0.78; 1.66 | 1.31     | 0.81; 2.12 | 0.98     | 0.50; 1.92 |
| Sigara içen vs hiç içmemiş     | 1.26     | 0.84; 1.89 | 1.22     | 0.71; 2.10 | 1.35     | 0.71; 2.57 |
| Sistolik KB, 20 mmHg           | 1.64     | 1.40; 1.91 | 1.58     | 1.27; 1.95 | 1.74     | 1.37; 2.19 |
| Total kolesterol, 40 mg/dL     | 1.04     | 0.92; 1.17 | 1.08     | 0.85; 1.27 | 1.00     | 0.85; 1.22 |

MIF proteinine cinsiyetle modüle olan ve testosteron azalmasının aracılık ettiği oksidatif hasar ve bu proteinin otimmün etkinleşmeye katılımı, gerek eldeki bulguları gerekse literatürdeki çelişkileri açıklayabilir.

### ***Diğer bağımsız belirleyiciler***

Erkeklerde testosteron ile SHBG'nin MetS'dan koruyucu olduğu (düşük çeyrek dilim başına hazard oranları sırasıyla 1.25 ve 1.44) TEKHARF çalışması erkeklerinin de dahil olduğu bir meta-analizde<sup>15</sup> saptanmıştı. Aşağıda açıklanan ilgili bulgularımız bununla uyum içinde olmakla birlikte, ek bulgular da üretmiştir.

MetS'un yerleşik öğeleri dışında Türk yetişkinlerinde hangi etmenler tarafından belirlendiği sorusuna, başlangıçta MetS'u bulunmayan 1702 orta yaşlı erkek ve kadında yanıt arandı. Böylesi bir örneklemde ortalama 10,1 yıllık takipte MetS 546 katılımcıda gelişti.<sup>16</sup> MetS gelişenlerde –MetS öğeleri nin yüksekliği dışında- anlamlı şekilde yüksek total ve LDL kolesterol, apolipoprotein B, CRP,  $\gamma$ -glutamilttransferaz ve düşük HDL-kolesterol bulunuyordu. Kadınlar üstelik anlamlı biçimde hiç sigara içmemişlerden ibaretti. Erkeklerde total testostereone değerleri nisbeten düşüktü.

Cinsiyet, yaş, sigara için ayarlı lojistik regresyon analizlerinde cinsiyet farkı dikkat çekti. Erkeklerde –göbeklilik dışında- bağımsız öngörücü olarak CRP, GGT ve SHBG ortaya çıktı. Oysa kadınlarda –yaş dışında- MetS riski bindiren CRP iken, SHBG ile sigara içiciliği riskten koruyuculuğa eğilim gösteriyordu. İnsidan MetS'i belirleyen abdominal obezitenin her iki cinsiyette başlıca aracısı bir denklemle tanımlı karaciğer yağlanması idi (RR 5.6 [95%CI 3.4; 9.3]). Böylece GGT ile SHBG'nin yeni MetS belirleyicileri olduğunu destekleriz. Vücut yağlanmasına aracılık eden MetS'un her iki cinsiyette başlıca öngörücüsü karaciğer yağlanmasıdır. Abdominal obezite, otoimmün etkinleşmenin MetS gelişmesine öncelik ettiği görünen Türk kadınlarında bağımsız bir belirleyici değildir.<sup>16</sup>

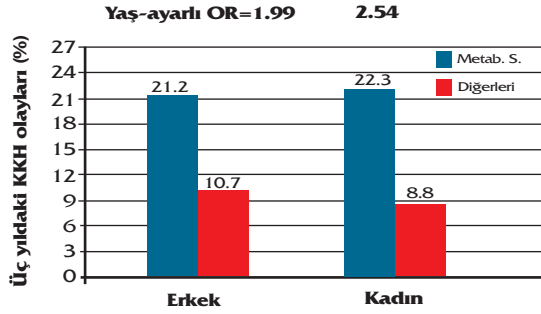
### Kardiyak risk faktörleri

Bir çalışmamızda 3181 yetişkinde -MetS varlığıyla ilgi göstermeksizin- glisemisi normal olan bireyler “hipertrigliseridemili bel” fenotipi (bkz. S.174) ile karakterize idi.<sup>17</sup> Ayrıca, MetS’lu (özellikle kadın) katılımcılarımızda Lp(a) düzeyleri düşük olma eğilimindeydi. Bu düzeyler çok-değişkenli lineer regresyonda -yine özellikle kadında- yüksek açlık glukoz ve insülin değerleriyle ters ilişkiliydi. Çokdeğişkenli Cox regresyonunda diyabeti ve MetS’u olmayan bireylerde bozuk açlık glukozu, normoglisemiye kıyasla, KKH gelişme riskinden korumaktaydı (HR 0.37 [%95 GA 0.14; 0.998]). Bu koruma MetS’na sahip kadınlarda tamamen, erkeklerde kısmen ortadan kalkıyordu. Şu halde MetS’u olmayan non-diyabetik bireylerde bozuk açlık glukozu KKH gelişme riskinden korumakla birlikte, MetS varlığı bu riski yükseltmektedir. Bu olayın altında serum Lp(a) düzeyiyle bağlantılı otoimmün etkinleşmenin yattığı muhtemeldir.<sup>18</sup> Şöyle ki, MetS olsun olmasın glisemisi normal olan bireyler “hipertrigliseridemili bel” fenotipi (=kardiyovasküler risk faktörleri bol) taşımaktayken, MetS ile birlikte normoglisemili kadınlarda serum Lp(a) düşük (=otoimmün süreç mevcut) olunca, aterosklerotik hastalık riski yükselmekte idi.

### Sendromda KKH riski ve ana öğeler dışındaki KKH belirleyicileri

Cox regresyon analizinde, gelecekteki KKH olayları için, MetS’un çok değişken nisbi riski erkeklerde 1.99, kadınlarda 2.54, düzeyindeydi (Şekil 57).<sup>6</sup> Tablo 66’ya bakınız.

MetS’un standart öğelerinin dışındaki öğelerden kanda açlık insülin, apo B, LDL-kolesterol, TK/HDL-kolesterol oranı, sigara içimi gibi değişkenler multivariye analize tabi tutulunca, insülin (OR 8.0) ile apo B (OR 1.005) düzeyleri KKH riskinin erkekte anlamlı, kadında sınırda anlamlı etkenleri olarak belirlendi. Ayrıca, her iki cinsiyette CRP (OR 1.97 ve 2.75), kadında LDL-kolesterol (OR 1.012), erkekte ise TK/HDL-K (OR 1.21) KKH riski ile ilişkili bulundu.<sup>6</sup>



Şekil 57. Metabolik sendromda KKH riski (1998-2011)

Kuopio İskemik Kalp Hastalığı çalışmasında 1209 erkeğin 10 yıldan fazla takibinde NCEP tanımıyla MetS olduğu belirlenenlerde KKH’dan ölme riski, mutad risk faktörleri için ayarlandıktan sonra 4.2 (GA 1.6-10.8) kat idi.<sup>7</sup>

Bu bilgiler ışığında, halkımız için KKH riskinin hesaplanmasında metabolik sendrom, yeni TKD Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzunda<sup>19</sup> orta ve yüksek risk grubuna alınmıştır. MetS’lu kişide yaşı >50 olması (kadında ek olarak TK/HDL-K oranının >5 bulunması) yüksek riski belirleyici kriter olarak benimsenmiştir.

### Metabolik sendromun Türkler için en uygun tanımı

Yeni gelişen tip 2 diyabet ile koroner kalp hastalığını (KKH) öngörmede metabolik sendrom ATPIII tanımının rolü, bazı modifikasyonlu tanımlarla karşılaştırılıp en uygun tanım araştırılmıştır. Bu amaçla, TEKHARF çalışması 1997/98 ve 2002/03 taramalarına katılıp 2004/05 taramasına kadar izlenen 28 yaş ve üzerindeki 1683 erkek ve 1718 kadın ortalama 5.9 yıl süresince prospektif biçimde incelendi.<sup>20</sup> TEKHARF modifikasyonu özellikle abdominal obeziteyi (>95/>91 cm) ilgilendirdi.

**Tablo 67. MetS varlığına göre erkek ve kadınlarda yeni gelişen KKH için Cox regresyon analizi**

| <i>MetS olmayan</i>           | Genel, n=133/1569† |             | Erkek, n=74/795  |             | Kadın, n=59/774  |            |
|-------------------------------|--------------------|-------------|------------------|-------------|------------------|------------|
| Kadın cinsiyet                | 0.82               | 0.54; 1.27  |                  |             |                  |            |
| Yaş, 11 yıl                   | 1.71               | 1.46; 2.02  | 1.71             | 1.37; 2.13  | 1.75             | 1.37; 2.22 |
| IFG (AG >100 vs <100) mg/dl   | 0.37               | 0.14; 0.998 | 0.47             | 0.15; 1.53  | 0.22             | 0.03; 1.63 |
| HDLdışı-kolesterol, 35 mg/dl  | 1.47               | 1.23; 1.68  | 1.57             | 1.28; 1.93  | 1.37             | 1.07; 1.68 |
| HDL-kolesterol, 12 mg/dl      | 0.90               | 0.76; 1.07  | 0.93             | 0.73; 1.20  | 0.85             | 0.67; 1.09 |
| Sistolik KB, 25 mmHg          | 1.35               | 1.13; 1.60  | 1.60             | 1.22; 2.15  | 1.22             | 0.95; 1.56 |
| Sigara içen vs hiç içmemiş    | 1.19               | 0.78; 1.84  | 1.34             | 0.76; 2.36  | 1.07             | 0.52; 2.23 |
| Sigara bırakan vs hiç içmemiş | 1.05               | 0.58; 1.90  | 0.91             | 0.44; 1.88  | 2.20             | 0.79; 6.14 |
| <i>MetS'li</i>                | Genel, n=226/1138† |             | Erkek, n=101/524 |             | Kadın, n=125/614 |            |
| Kadın cinsiyet                | 0.99               | 0.71; 1.39  |                  |             |                  |            |
| Yaş, 11 yıl                   | 1.33               | 1.15; 1.52  | 1.40             | 1.14; 1.732 | 1.24             | 1.02; 1.51 |
| IFG (AG >100 vs <100) mg/dl   | 0.96               | 0.71; 1.28  | 0.75             | 0.46; 1.23  | 1.09             | 0.75; 1.59 |
| HDLdışı-kolesterol, 35 mg/dl  | 1.28               | 1.11; 1.42  | 1.32             | 1.07; 1.57  | 1.28             | 1.11; 1.52 |
| HDL-kolesterol, 12 mg/dl      | 0.90               | 0.74; 1.09  | 0.83             | 0.62; 1.13  | 0.95             | 0.74; 1.21 |
| Sistolik KB, 25 mmHg          | 1.35               | 1.19; 1.56  | 1.72             | 1.38; 2.15  | 1.22             | 1.03; 1.45 |
| Sigara içen vs hiç içmemiş    | 1.14               | 0.79; 1.64  | 1.61             | 0.96; 2.67  | 0.70             | 0.37; 1.31 |
| Sigara bırakan vs hiç içmemiş | 1.16               | 0.75; 1.81  | 1.38             | 0.82; 2.33  | 0.97             | 0.30; 3.09 |

† Olgu sayısı/ risk altındaki kişi sayısı. Ortalama takip süresi 8.4 yıl idi.

Diyabetli kişiler dışlandıktan sonra, yaş ve cinsiyet ayarlı MetS tanımlarının ikisi de diyabet gelişmesini aynı nisbi riskle anlamlı olarak öngördü (ATPIII 2.85 [%95GA 2.14; 3.80]; TEKHARF 2.84 [%95GA 2.13; 3.81]). Başlangıçtaki KKH'lı katılımcılar dışlandıktan sonra, yaş ve cinsiyet ayarlı MetS tanımlarının ikisi de KKH gelişmesini benzer nisbi riskle anlamlı olarak öngördü (ATPIII kohortun %36'sında 2.10 [%95GA 1.64; 2.68]; TEKHARF tanımı kohortun %39.6'sında 1.90 [%95GA 1.49; 2.43]). Her iki akıbet için erkeklerde TEKHARF tanımı, kadınlarda ATPIII tanımı, HDL-kolesterol sınır değeri nedeniyle, daha iyi öngörü sağladı.<sup>20</sup> MetS'li bireylerde ortalama yıllık KKH riski %2'nin üzerindeyken, yaşın >45 olması riskin daha yüksek olduğunu her iki cinsiyette işaret eden en uygun kriterdi. ATPIII tanımına bozuk açlık glukozu >100 mg/dl ve erkekte bel çevresinin >95 cm modifikasyonu halkımız için en uygun tanımı oluşturdu ve hem daha büyük bir kitleyi kapsam altına aldı, hem de daha yüksek nisbi risk sergiledi. Yetişkinlerimizi tutan KKH'nın bu son tanımı MetS'ten kaynaklanan oranı erkeklerimizde %61, kadınlarda %69 bulundu.<sup>20</sup>

**Tablo 68. HOMA/MetS gruplarının 6 diğer değişkene ayarlı KVH riski**

|                        | <b>Erkek OR</b> | <b>%95 GA</b> | <b>Kadın OR</b> | <b>%95 GA</b> |
|------------------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|
| HOMA-IR                | 2.22            | 1.97; 5.11    | 1.36            | AD            |
| Metabolik sendrom      | 1.68            | 1.81; 3.48    | 1.15            | AD            |
| MS + HOMA-IR           | 2.70            | 1.30; 5.62    | 1.34            | AD            |
| Fizik aktivite         | 0.78            | AD            | 0.60            | 0.37; 0.97    |
| Log CRP                | 1.93            | 1.12; 3.31    | 1.43            | AD            |
| LDL-kolesterol (mg/dl) | 1.006           | 1.00; 1.014   | 1.006           | 1.00; 1.013   |
| Yaş (yıl)              | 1.058           | 1.03; 1.085   | 1.079           | 1.05; 1.11    |

Modelde ayrıca cinsiyet ve sigara içimi ile 596 erkekle 752 kadın ve 68 ve 79 KVH olgusu dahilildi  
Referent MS' u bulunmayan 798 insülin-duyarlı erkek ve kadın idi



Sonuç olarak, her 8 Türk yetişkininden üçünde bulunan MetS'da, HDL-K düşüklüğü ile hipertansiyon ve de kadınlarda abdominal obezite varlığı kuraldır. KKH'na yakalanan yurttaşlarımızın çoğunluğunun altında yatan MetS, yaştan bağımsız olarak %71 boyutunda ek bir koroner risk katmaktadır. MetS'lularda yüksek risk düzeyi, yaşı ve total/HDL-kolesterol oranını içeren iki kriter kullanmak suretiyle öngörülebilir. NCEP tanımlı MetS'lu bireylerin dışında, bu kitlenin 3/5'i kadar yurttaşımızda, en az MetS kadar, hatta ondan fazla KV risk bindiren yalnız insülin direnci barındıran kişileri de hekimlerimiz belirleyip tedavi etmeleri gerekir.

### ***Hipertrigliseridemi bel (HtgB) fenotipi***

MetS'un çekirdeği sayılabilecek HtgB fenotipinin kardiyometabolik risk üzerine etkisiyle apoA-I ile Lp(a) düzeylerinin rolünü öne dönük biçimde 1328 yetişkinimizde inceledik. Abdominal obezite ile artmış trigliserid (Htg) varlığının tanımladığı 4 gruptan HtgB'li kadınlarda -diğer kümelerle kıyasla- daha yüksek apoB ve kompleman C3, daha düşük LDL-kolesterol ile Lp(a) düzeyleri kaydedildi.<sup>17</sup> Bu grup kadında Lp(a) apoB ile lineer ve doğrusal, gama GT ile ters biçimde ilişki içerisindeydi.

HtgB gelişmesi -erkeklerde değilse de- kadında ayarlamalardan sonra Lp(a) tarafından ters biçimde öngörüldü (OR 0.80 [%95GA 0.65; 0.97]. Bileşik prevalan ve insidan koroner hastalık riskini de, geleneksel risk faktör ayarlamalarından sonra, HtgB (OR 2.84) ile yüksek apoA-I/HDL-K oranı (OR 1.50) bağımsız olarak öngördü. Diyabet gelişmesini ise, HtgB güçlü bir şekilde öngörürken, erkeklerde yüksek apoA-I/HDL-K oranı aracılık etti.<sup>17</sup>

Özetle, HtgB yangı göstergelerine eşlik etmekte, kadında paradoks olarak kanda düşük Lp(a) tarafından öngörülüp her iki cinsiyette yüksek apoA-I/HDL-K oranının ek katkıda bulunduğu kardiyometabolik risk ile ilişkilidir. Bu bulgular, kadında apoA-I'in Lp(a)'ya agregasyonu yoluyla okside olduğu keyfiyetiyle bağdaşmaktadır.

### ***Metabolik sendromda KKH gelişme riski***

KKH gelişme riski (Tablo 67 verilerine göre) MetS gelişmemiş erkeklerde bin kişi-yılında 10.7 iken, MetS'li erkeklerde 21.2 idi (MetS'li erkeklerde nisbi risk 1.99 kat). Aynı risk MetS gelişmemiş kadınlarda bin kişi-yılında 8.8 iken, MetS'li kadınlarda 22.3 idi (MetS'li kadında nisbi risk 2.54 kat, Şekil 57).

### ***Metabolik sendrom bulunmaksızın insülin direnci varlığı***

MetS ile insülin direnci (IR) arasındaki örtüşme derecesini ve her birinin kalp-damar riski için bağımsız ilişkisini saptamak üzere, diyabet bozuk açlık glukozu bulunan bireyler dışlandıktan sonra, 1534 erkekle kadını içeren bir örneklemde kesitsel olarak ve ortalama 2 yıllık izlemeyle incelendi. MetS, erkeklerde >94 cm'lik bel çevresinin belirlediği abdominal obezite modifikasyonu hariç, Adult Treatment Panel-III ölçütleriyle belirlendi. IR homeostatik model değerlendirme (HOMA) indeksinin üst çeyrek dilimine denk gelen >2.245 sınır değeriyle tanımlandı. Klinik fatal ve nonfatal kalp-damar hastalığı 165 kişide vardı veya gelişti.<sup>21</sup>

Her iki cinsiyette HOMA'nın en güçlü belirleyicisi bel çevresi idi, trigliseridler onu izledi. Kohortun %45'inde MetS veya IR bulunurken, örtüşme bunların sadece üçte birinde kaydedildi. MetS'sizIR grubu IRsizMetS grubundan biraz daha seyrek olup her iki cinsiyette beli daha dar, kan basıncı, apolipoprotein B and trigliserid düzeyleri daha alçak, HDL-kolesterol, glukoz ve insülin düzeyleri ve fizik aktivitesi daha fazla idi.<sup>14</sup> Beş önemli risk faktörü için ayarlanınca, MetS'li erkeklerdeki risk fazlalığı anlamlılığa ulaşmazken, IR'li erkekler anlamlı ve 1.9-kat yüksek kalp-damar hastalığı riski gösterdi. İnsülin duyarlı büyük gruba kıyasla, yaş, cinsiyet, CRP,



LDL-kolesterol sigara içim durumu, fizik aktivite ve iki IR'li ve IR'siz MetS grubuna ayarlandıktan sonra, MetS'siz IR grubu 2.2-kat (%95GA 0.97; 5.11) kalpdamar hastalık olasılığı sergiledi (Tablo 68). Modele ayrıca cinsiyet ve sigara içimi ile 596 erkekle 752 kadın ve 68 ve 79 KVH olgusu dahilildi Referent MetS'u bulunmayan 798 insülin-duyarlı erkek ve kadın idi.

Her iki cinsiyette MetS ile IR arasında örtüşmenin sınırlı olduğu ve IR'siz MetS'e MetS'siz IR'den daha sık rastlandığı sonucuna varıldı. Önemli ayarlamalardan sonra, IR erkekte MetS'e göre daha yüksek kalp-damar hastalığı riski gösterdi. Orta yaşlı ve yaşlı Türk erkeklerinde MetS'sizIR, MS ile önemli kovaryatlardan bağımsız olarak, HOMA indeksinin 1 standart sapması artışına karşılık 1.5-kat yüksek kalp-damar hastalığı riski sergilemektedir.<sup>19</sup>

#### Yüksek ve orta riskli MetS'da sıklık ve önlemler

Orta riskli 5 milyon MetS'luda (ki bunların arasında 350 bin hasta içerilmektedir) hekimlerimizin şişmanlığı düzeltme, sağlıklı beslenmeyi önererek kanda trigliseridleri azaltma, fizik inaktiviteyi giderme, sigaranın bırakılması gibi hayat tarzı değişikliklerini hasta ve yakınlarına benimsetmesi hayati önemdedir.

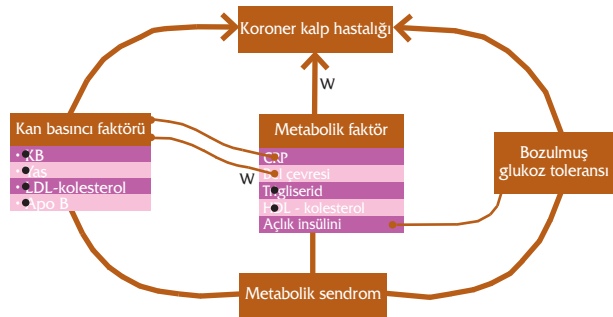
Yüksek riskli gruba 4 milyon Türk yetişkini dahildir. Bu kesimdeki koroner hastaları 850 bindir; diğer bir deyişle, 6 erişkinimizden biri yüksek riskli MetS'lularda bulunmakta, bunlarda her 8 koroner hastamızın 3'ü yer almaktadır. Bu kişilerde ilaç tedavisinin maliyet etkin olacağı makul görünmektedir.

Tip 2 diyabetin de, MetS'un da temel kusuru olan insülin direnci birçok koroner risk faktörüyle bağlantılıdır. Viseral adipoziteden dislipidemi ve hipertansiyona kadar uzanan ve hiperinsülinemiye de içeren bu etkenlerin aterosklerotik damar hastalığına sürüklenmesine ilişkin şema Şekil 58'de sunulmaktadır. Kilit roldeki bu kusuru düzeltme yolunda atılabilecek adımlar da Tablo 69'da özetlenmiştir.

Yüksek LDL-kolesterol düzeylerini etkin tedavi usulleriyle düşürmek suretiyle koroner hastalık riskini azaltmanın olağan hale geldiği son 15-20 yılda kesin bir şekilde öğrenilmiştir. Batıda şimdi sıra, daha seyrek rastlandığı halde, aterojen potansiyel bakımından hiperkolesterolemiye rakip olduğu bildirilen MetS'u kontrol altına almak yoluyla koroner hastalıktan korunmaya gelmiştir. Toplumumuzda ise, koroner hastalıktan çok daha büyük pay alan MetS üzerinde ne kadar durulsa, abartılmış sayılmamalıdır.

**Tablo 69. İnsülin direncini düzeltici uygulamalar**

- Egzersiz (dayanıklılık ve güç antrenmanları)
- Zayıflama (yağ dokusunu azaltma)
- Liften zengin, doymuş yağı ve şekeri az diyet
- Metformin (1 g) ve pioglitazon (15-45 mg) gibi ilaçlar



**Şekil 58. Toplumumuzda metabolik sendromun 10 incelenmiş unsurunun KKH riskine etkisine ilişkin şema.** Kümelenmiş değişkenlerin üç ana unsuru ve ana unsurlar arasındaki bağların temsil ettiği ortak korelasyonlar görülmektedir. Oklar KKH riskine etkisi, W kadınları temsil etmektedir.

### Santral obezitede boyun çevresinin yeri

Boyun çevresinin metabolik sendrom (MetS) ve obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) ile ilişkisini ve bel çevresinden sağlanan bilgilere katkıda bulunup bulunmadığını TEKHARF çalışması 2006/07 kohortunda kesitsel biçimde inceledik. Ortalama yaşı  $55.1 \pm 12$  olan 1912 erkekle kadında MetS ATP-III'ün TEKHARF modifikasyonlu ölçütleriyle, OUAS horlama alışkanlığı ile apne dönemlerinin bir diğer ilgili semptomla birlikte olması durumunda belirlendi.<sup>21</sup>

Boyun çevresi örneklemin bütününde ortalama  $36.7 (\pm 3.5)$  cm bulundu. Çok sayıda risk faktörüyle, özellikle beden kitle indeksi ve bel çevresi ( $r \geq 0.6$ ), homeostatik model değerlendirmeli insülin direnci, kan basıncı ve ters olarak, sigara içme durumu ve seks hormon-bağlayıcı globülin ile anlamlı korelasyon sergiledi. Cinsiyet ve yaş ayarlı boyun çevresi MetS ile 1 standart sapma (SD) artış karşılığında 2-3-kat yükselen olasılık ilişkisindeydi. Ek olarak bel çevresi ve sigara içiciliği için ayarlanınca da, anlamlı bir odds oranı (OR, 1.13 [%95 GA 1.08; 1.19]) geri kaldı. Bu oranlar erkek ve kadında 1 SD artışa denk gelen 1.53 ve 1.27 OR'lara tekabül etti. Tüm beş MetS ögesine ayarlanınca dahi, bakiye OR (1.08 [%95 GA 1.000; 1.17]) anlamlıydı. Cinsiyet ve yaş ayarlı boyun çevresi iki cinsiyet birlikteliğinde OUAS ile de -bel çevresinden bağımsız olarak- anlamlı biçimde ilişkili olup 1 SD artışa karşılık ilave 1.3'lük OR sağladı.<sup>21</sup>

Erkeklerde 39 cm ve üzeri, kadında da 35 cm ve üzeri olan boyun çevreleri yalnız göbeklilik için değil, MetS ve uyku apnesi için de toplumumuzda en uygun eşik değerleri olarak seçildi. Ancak cinsiyet bu eşiklerin tanı değerlerini hayli etkilemekteydi.

Öngöründe boyun çevresinin belden bağımsızlığı her iki durum için kadında sınırlı görüldü: bu nedenle uyku apnesinden şüphelenilen erkeklerde boyun çevresinin bel çevresine ilaveten ölçülmesinde yarar vardır. Boyun çevresinin MetS olasılığına bel çevresi ve MetS ögelerine ek katkıda bulunduğu sonucuna varıldı. OUAS ilişkisi bakımından, boyun çevresi Türk kadınlarında değil, ama erkeklerinde bel çevresinden üstündür.

### Obstrüktif uyku apnesi sendromu

TEKHARF çalışmasının 2004/05 takibinde 2746 erkek ve kadında obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS) araştırıldı. OUAS tanısı horlama alışkanlığı ve apne dönemleri ile birlikte, gündüz aşırı uyuklama, uykuda aşırı huzursuzluk, gündüz konsantrasyon bozukluğu durumlarından birinin varlığında klinik olarak kondu. İnsülin direnci homeostatic model assessment (HOMA) ile değerlendirildi.<sup>22</sup>

**Tablo 70. Diyabeti bulunmayan bireylerde yaş ve sigara içiciliğine ayarlı insülin direnci ve metabolik sendromun obstrüktif apnea sendromuyla ilişkisi<sup>16</sup>**

|                   | Genel (n= 919) |            | Erkek |            | Kadın |              |
|-------------------|----------------|------------|-------|------------|-------|--------------|
|                   | OR             | %95 GA     | OR    | %95 GA     | OR    | %95 GA       |
| Kadın cinsiyet    | 0.95           | AD         |       |            |       |              |
| Yaş (yıl)         | 1.018          | AD         | 1.008 | AD         | 1.02  | 0.985; 1.057 |
| Sigara içenler    | 1.56           | 0.71; 3.43 | 0.76  | AD         | 2.81  | 0.98; 8.07   |
| Metabolik sendrom | 1.94           | 1.07; 3.54 | 2.08  | 0.85; 5.08 | 1.85  | 0.80; 4.28   |
| HOMA-IR¶          | 0.66           | 0.34; 1.31 | 0.83  | AD         | 0.51  | 1.18; 1.43   |

¶ log-transformasyonlu değerler

Örneklemede TEKHARF modifikasyonlu NCEP ATP III kriterlerine dayalı metabolik sendrom (MetS) %38.5, koroner kalp hastalığı (KKH) %8.6 oranında mevcuttu. Toplam 62 erkek (%6.4) ile 59 (%5.8) kadında saptanan OUAS, cinsiyetlerde anlamlı prevalans farkı göstermedi.<sup>22</sup> Yeni OUAS gelişen 131 fertte gelişmeye ortanca olarak 32 ay öncelik eden veriler çoklu lojistik regresyonunda kullanıldı (Tablo 70). Erkeklerde açlık trigliseridi, sistolik KB ve CRP, kadınlarda düşük SHBG ve yüksek HOMA anlamlı kovaryatlarıdır. OUAS gelişme riski için Cox regresyon analizi genç yaşın ve santral obezite ölçütlerinin, özellikle boyun çevresinin anlamlı bağımsız öngörüsünü doğruladı.<sup>16</sup> OUAS'ın altında yatan fizyopatolojik mekanizmanın artmış yangı göründüğü, erkeklerde ek olarak HDL disfonksiyonunun rol oynadığı söylenebilir. Sigara içiciliğinin terkedilmesi, artmış yangı durumuna katkı yapmak suretiyle, diğer bir anlamlı öngörücü idi.

## KAYNAKLAR

1. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992; 41:715-22.
2. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-607.
3. Björntorp P. Visceral obesity: a 'civilisation syndrome'. *Obes Res* 1993; 1:206-22.
4. Yudkin JS. Relationship of serum complement C3 with insulin resistance and coronary heart disease: cause, consequence or common antecedence? *Eur Heart J* 2000; 21:1036-9.
5. 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). National Heart, Lung, and Blood Institute, NIH Publication No. 01-3670, May 2001.
6. Onat A, Ceyhan K, Başar Ö, 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.
7. Lakka H-M, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288:2709-16.
8. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287:356-9.
9. Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın başsuçlusu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002; 30:8-15.
10. Laakso M. Insulin resistance and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7:217-26.
11. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102:42-7.
12. Çoban N, Onat A, Yıldırım Ö, Can G, Erginel-Ünaltuna N. Oxidative stress-mediated (sex-specific) loss of protection against type-2 diabetes by macrophage migration inhibitory factor (MIF) -173G/C polymorphism. *Clin Chim Acta* 2015; 438:1-6.
13. Onat A, Can G, Çoban N, Dönmez İ, Çakır H, Ademoğlu E, Erginel-Ünaltuna N, Yüksel H. Lipoprotein(a) level and MIF gene variant predict incident metabolic syndrome and mortality. *J Investig Med* 2016; 64:392-9.
14. Onat A, Ademoğlu E, Can G, Çoban N, Kaya A. Low circulating MIF protein is associated with metabolic syndrome and diabetes: evidence for its involvement in autoimmune activation. (henüz yayınlanmadı).
15. Brand JS, Rovers MM, Yeap BB, et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome in men: an individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2014; 9:e100409.

16. Onat A, Can G, Çakır H, Özepamuk-Karadeniz F, Karadeniz Y, Yüksel H, Şimşek B, Ademoğlu E. Sex-specific predictors of metabolic syndrome independent of its components. *J Investig Med* 2015; 63:821-7.
17. Onat A, Can G, Örnek E, Sansoy V, Aydın M, Yüksel H. Abdominal obesity with hypertriglyceridemia, lipoprotein(a) and apolipoprotein A-I determine marked cardiometabolic risk. *Eur J Clin Invest* 2013; 43:1129-39.
18. Onat A, Aydın M, Can G, Çakmak HA, Köroğlu B, Kaya A, Ademoğlu E. Impaired fasting glucose: pro-diabetic, "atheroprotective" and modified by metabolic syndrome. *World J Diabet* 2013; 4:210-8.
19. Onat A, Hergenç G, Türkmen S, Yazıcı M, Sarı İ, 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.
20. Onat A, Hergenç G, Can G. İki metabolik sendrom tanımının kardiyometabolik risk öngörüsünün aynı kohortta prospektif yolla değerlendirilmesi ve halkımız için en uygun tanımın seçilmesi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007; 7:29-34.
21. Onat A, Hergenç G, Yüksel H, Can G, Ayhan E, Kaya Z, Dursunoğlu D. Neck circumference as a measure of central obesity: Associations with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome beyond waist circumference. *Clin Nutr* 2009; 28:46-51.
22. Onat A, Hergenç G, Uyarel H, Yazıcı M, Tuncer M, Doğan Y, Can G, Rasche K. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with metabolic syndrome rather than insulin resistance. *Sleep Breath* 2007; 11:23-30.

**Türk Erişkinlerinde  
Prediyabet ve Diyabet:  
Yeni Patogenez Tespiti**

**Prof. Dr. Altan Onat**

## Türk Erişkinlerinde Prediyabet ve Diyabet: Yeni Patogenez Tespiti

Prof. Dr. Altan Onat

Kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin başlıca etkenlerinden biri olan diyabet, toplum sağlığı açısından artan öneminden ötürü, Amerikan Kalp Birliği tarafından 14 yıl önce majör risk faktörleri arasına resmen alınmıştır.<sup>1</sup> Ülkemizdeki diyabet prevalansına diyabet uzmanlarının yaptığı çalışmalar ışık tutmuştur. Otuz yıl önce İpbüker<sup>2</sup> tarafından Güneydoğu Anadolu ve Ege bölgelerinde gerçekleştirilen taramada glikozüri yoluyla diyabet sıklığı incelenmişti. Çoğunluğu çocukların oluşturduğu 144.194 kişide bin nüfus başına 9.1 kişide glikozüri, ayrıca 3.3 kişide bilinen diyabet saptanmıştı. Erişkinler için glikozüri sıklığı 31-45 yaş grubunda %2, 46-60 yaşlarında %5.3, 61-75 yaş grubunda da %6.3 oranı bildirilmişti. Ancak glikozürisi bulunmayan hiperglisemili diyabetlilerin bu sıklığın dışında kaldığı aşikardır.

TEKHARF çalışmasında rastgele alınmış bir örneklem üzerinde yöntem olarak ilk taramada şu kriterler kullanıldı: Açlık kan şekeri >130 mg/dl ya da postprandiyal 1.5-2.5 saatler arası kan şekeri >170 mg/dl bulunanlar ile diyabet anamnezi verenler diyabetik kabul edildi. Bu kriterler az miktarda basit glukoz intoleranslılarını da içermeye elverişli idi. 1995 yılından sonraki takiplerde Dünya Sağlık Örgütünün kriterleri, 2001/02 izlemesinden itibaren de Amerikan Diyabet Birliğinin kriterleri tanıda sürekli kullanıldı.

### 1990'da diyabet prevalansının dağılımı

Taramaya katılan 3687 kişinin 2878'inde (%78) kan şekeri ölçüldü (2266'sında açlıkta, 612'sinde postprandiyal 1.5-2.5 saatler arası).<sup>3</sup> Diyabet prevalansı Joslin'in kitabında zikredilen yöntemden yararlanılarak saptandı. Örneklem %3.5'i diyabetli sayıldı (erkeklerde %2.79, kadınlarda %4.18,  $p<0.05$ ). Kentsel ve kırsal kesimlerde diyabet sıklığına bakıldığında, kent erkeklerinde kırdakilere göre tüm yaşlarda daha fazla diyabetli olduğu görüldü ( $p<0.03$ ). Kadınlardaysa erişkin nüfusta şehirli (%3.4) ile kırsal kesimde oturanlar (%4.6) arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0.5$ ).

### Glukoz regülasyon bozukluğuna ilişkin 1995-2012 verilerinin durumu

Ülkemizdeki duruma geçmeden önce, dünyadaki diyabet prevalansı hakkında yani yayınlanan verilere kısaca göz atmak yerinde olurr. 4.4 milyon yetişkin üzerinde yapılan çalışmaların havuz değerlendirmesine göre, dünyada yaş-standardizasyonlu erişkin diyabet prevalansı 1980 ila 2014 yıllarında erkekte % 4.3'ten %9'a, kadında %5.0'ten %7.9'a yükselmiştir.<sup>4</sup> Diyabetli yetişkin sayısı da 108 milyondan 422 milyona tırmanmıştır. Nüfus artışı ve yaşlanmayla birlikte, diyabetli sayısı dünyada 4'e katlanmıştır. Bu diyabet yükü, düşük ve orta gelirli ülkelerde yüksek gelirliyle kıyasla, daha hızlı artmıştır.

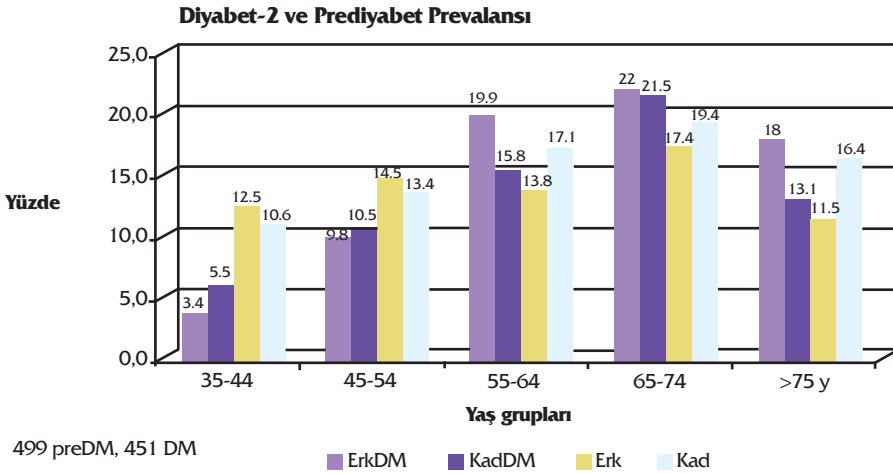
### Yöntem

1990 taramasından farklı olarak, 1996 yılından itibaren Dünya Sağlık Örgütünün yeni kriterlerine<sup>5</sup> uyularak: a) bir hekim tarafından diyabetik oldukları kendilerine bildirilen kişiler, b) açlık kan şekeri >140 mg/dl, ya da c) postprandiyal 1.5 ila 2.5 saatler arasındaki değeri >200

mg/dl'yi aşan kişiler diyabetli kabul edildi. Açlık kan şekeri 120-139 mg/dl ya da postprandiyal kan şekeri 140-200 mg/dl bulunan bireyler glukoz intoleranslı olarak sayıldı.<sup>6,7</sup> 2001/02 taramasından itibaren hekimce diyabetli oldukları bildirilen kişilere ilaveten, açlık kan şekeri yoluyla diyabet tanısı için  $\geq 126$  mg/dl, bozulmuş açlık glukozu tanısı için 110-125 mg/dl düzeyleri yeterli sayıldı.<sup>8</sup> Bozulmuş açlık glukozunun alt eşiği 2004 yılından itibaren 100 mg/dl olarak aşağı çekildi.<sup>9</sup> KKH ile koroner mortaliteye diyabetin çok değişkenli analizle etkisi, lojistik regresyon yöntemiyle değerlendirildi.

#### İzlenen kişiler ve ölçümler

TEKHARF çalışması 1997/98 taramasından 2004/05 yıllarına kadar izlenen kohortunda ülkenin tüm coğrafi bölgelerinden toplam 3401 kişide diyabet bakımından bilgi edinildi ve kan da glukoz ölçüldü. Serum glukozu başlangıç taramasında Reflotron cihazı aracılığıyla enzimatik kuru kimya yöntemiyle sahada, 2000 yılından sonra İstanbul'da bir merkezi laboratuvarında Roche Diagnostics kitleri ve otoanalizörle ölçüldü. Kohortun büyük çoğunluğunda kan aç karnına, her beş katılımcının birinde 2 saat postprandiyal dönemde tahlil edildi.

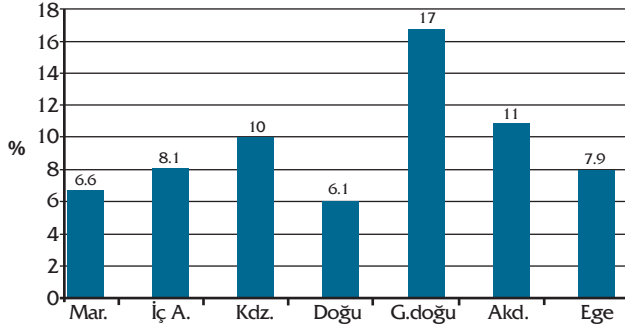


**Şekil 59. Türk erişkinlerinde diyabet ve prediyabetin sıklığı, 2007/2008**

#### Ülkede diyabet ve prediyabetin tahmini prevalansı

Diyabetin 2010-'12 yıllarındaki prevalansı, bu tanı konan 561 erkek ile kadına dayandırılarak tahmin edildi. Türkiye'de tahmini  $\geq 40$  yaş nüfus 2011 yılında 24.5 milyon olarak alındı. Diyabet genel prevalansı, her on yaş grubunda elde edilen prevalanslar nüfusun cinsiyete özgü oranları standardize edilerek tahmin edildi. Anılan yaş kesiminde nüfusun %16.3'üne karşılık gelen 4.0 milyon kişide diyabetin bulunduğu kestirildi. Erkek (2.05 milyon, %17.2) kadın (1.94 milyon, %15.4) arasında prevalans farkı anlamlı görülmedi.<sup>10</sup> Yaş gruplarındaki diyabet prevalansı Şekil 59'da grafik halinde sunulmaktadır. Yüzde 22'lik zirve prevalansının 65-74 yaş grubunda saptandığı, ilerki yaşlarda bunun %16'ya gerilediği anlaşılmaktadır.

Şekil 60 verileri 2003/'04 taramasında coğrafi bölgelerimizde saptanan cinsiyete özgü diyabet prevalansını temsil etmektedir (yaş standardizasyonu yapılmamış tahminlerdir). Ege ve Doğu Anadolu bölgelerinde (%9 dolayında) en düşük, Güneydoğu ve Karadeniz bölgelerinde



**Şekil 60. Coğrafi bölgelere göre diyabet prevalansı, 2003/04**

(%13'ün üzerinde) en yüksek prevalanslara rastlanmaktadır. Akdeniz, İç Anadolu ile birlikte Marmara bölgesi ortada bir yer almaktadır.<sup>10</sup>

Bozulmuş açlık glukozu ile glukoz intoleransından oluşan prediyabetin ülkedeki prevalansının 35 yaş ve üzeri yetişkinlerde yine 4.0 milyon kişi olduğu öne sürülebilir. Bunlardan 2.3 milyonu kadın iken, 1.7 milyonunun erkek

olduğu tahmin edilebilir. Diyabetteki artış hızı yılda %6 (veya 12 yılda ikiye katlanmak) olarak hesaplanabilir; bu da, günümüzün yüksek düzeyli sıklığa rağmen, yılda 250 bin kişilik prevalans artışına denk gelir.

Prediyabeti %5.7 ila %6.49'luk HbA<sub>1c</sub> düzeyini ekleyerek tanımladığımızda, 40 yaş ve üzeri nüfustaki prevalansının %47'ye ulaştığını hayretle gördük.<sup>25</sup> Mamafih, şeker yüklemesi testinin de rutin uygulandığı geniş TURDEP-II çalışmasında, HbA<sub>1c</sub> ölçütü kullanılmadan, prediyabet sıklığı yüksek çıkmıştı<sup>11</sup>: 20 yaş ve üzeri nüfusta 12.1 milyon yetişkine denk gelen %30.8'lik prevalans. Yeni diyabet gelişen bireylerden, bozuk açlık glukoz yoluyla diyabet tanımı konan kişilerde HbA<sub>1c</sub> ortalama düzeyi %5.7'den düşük, yüklemesi testiyle tanımlananlarda daha da düşüktü.<sup>11</sup> Bu veriler orta yaşlı yetişkinlerimizin sağlığında glukoz regülasyon bozukluğunun belirleyici etkisi olduğuna işaret etmektedir.

HbA<sub>1c</sub> değerlerinin belirlediği prediyabetli TEKHARF katılımcılarında iki grubun önemli farklar sergilediğini de çok yeni olarak saptadık. Marmara-İç Anadolu bölgelerinde [(Lp(a) düşüklüğü eğilimi eşliğinde] anlamlı insülin direnci yüksekliği, yüksek apoB, apoA-I, total ve LDL kolesterol düzeyi ile sigarayı bırakanların fazlalığı, diğer 5 bölge katılımcılarında ise, apoB ile apo(a)'nın otoimmün aktivasyonuna katıldığını düşündürülen bulgular eşliğinde, düşük kreatinin düzeyi ile ateroskleroz indeksinin yüksekliği ve hiç sigara içmemişlerin fazlalığı ayrıcalık sergilemekteydi.

#### *Yıllık 360 bin diyabet insidansı tahmini*

1997/98 kohortunda koroner hastalık ve diyabet tanıları başlangıçta konan fertler dışlandıktan sonra, geri kalan 3184 kişide diyabetin yeni gelişme insidansı yeniden incelendi. Toplam 26,720 kişi-yılı tutan izlemde, tip 2 DM bin kişi-yılında kadında 10.3, erkekte 12.3 oranında yeni gelişti. Otuzbeş yaş ve üzeri nüfusumuzun 31.7 milyon olduğu ülkemizde, bu rakamlar yaş-standardizasyonundan sonra yıllık 195,000 erkek ile 165,000 kadında olmak üzere, toplam 360,000 diyabet insidansına tekabül eder. Diyabet gelişme ortalama yaşı 52.8±11 yıl idi.

Başka bir çalışmada bozulmuş açlık glukozu (BAG veya IFG) 180 kişide yeni gelişirken, BAG insidansı erkek için binde 14.2, kadın için 16.1 olarak hesaplandı.<sup>12</sup> Buna göre, BAG insidansı (255 bini kadında olmak üzere) yılda 480 bin kişi olarak alınabilir.

Bu arada dikkat çeken, başlangıçta glukoz metabolizması normal ama MetS'u bulunan erkeklerin %9'unda DM/BAG yeni gelişirken, kadınlarda bu oran %15.5'i buluyordu.<sup>12</sup> 2003/04 kohortunda kadın diyabetlilerin %98'i aynı zamanda MetS'lu idi, halbuki erkek diyabetlilerde



Mets'a sadece %58 oranında rastlanıyordu, yani erkeklerin önemli bir bölümünde diyabet için Mets dışı insülin direnci benzeri bir zemin hazırlanmıştı.

#### *Diyabetlilerde anlamlı fark görülen bazı risk parametreleri*

Yaklaşık 6 yıllık izlemede yeni gelişen 223 diyabetli kişiyi, diyabet gelişmeyen 2995 kişi ile kıyaslayınca, başlangıç incelemesinde HDL-kolesterol düzeyleri benzer, diğer 7 risk faktörü anlamlı farklıydı. Diyabetliler diğerlerinden 5 yıl yaşlıydı, bel çevresi 7 cm daha geniş, kan basıncı 12/6 mmHg, apo B 7 mg/dl ve total kolesterol düzeyi 14 mg/dl daha yüksekti. Trigliserid düzeyleri erkekte değil, kadında (49 mg/dl) daha yüksekti.<sup>10</sup>

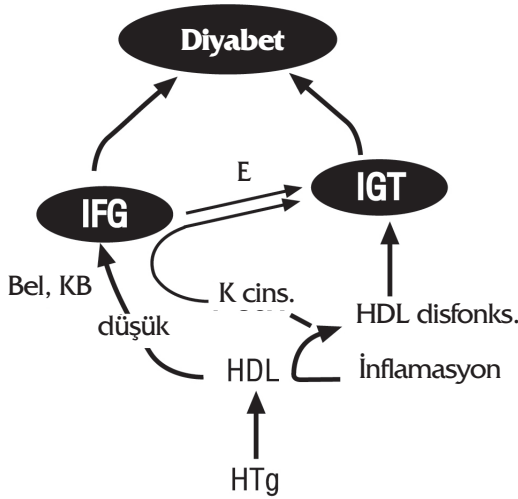
Diyabetliler diğerlerinden HOMA indeksi açısından iki kat ve açlık insülini bakımından sadece %14 ila %25 daha yüksek bulundu. Ortanca (dörttebir dilimler arası) açlık insülin konsantrasyonu son taramada DM olmayan 1726 bireyde 7.86 (5.25; 11.8) mU/L iken, DM'li 223 bireyde 9.1 (6.0; 14.7) mU/L bulundu. HOMA indeksi ortanca (dörttebir dilimler arası) değerleri DM olmayan 1601 kişide 1.56 (1.06; 2.42) iken, 91 diyabetli kişide 3.16 (1.77; 5.94) olarak saptandı.<sup>10</sup>

Erkeklerde 780 kişide belirlenmiş olan kan fibrinojeni değerleri glukoz toleransı normal sayılan 730 erkekte  $2.67 \pm 0.99$  g/L iken, daha geniş dağılım gösteren 30 diyabetlide normalden farklı değildi. Ancak glukoz intoleransı bulunan 20 erkekte fibrinojen düzeyleri (ortalama  $3.19 \pm 1.8$  g/L) sınırdan anlamlı biçimde (Anova testi ile,  $p=0.08$ ) yüksek bulundu.<sup>10</sup> Kadınlarda

819 kişide belirlenmiş olan kan fibrinojeni değerleri glukoz toleransı normal sayılan 751 kadında  $2.84 \pm 0.92$  g/L iken, glukoz intoleransı bulunan 17 kadında  $3.09 \pm 0.96$  g/L, ve 51 diyabetli kadında  $3.37 \pm 1.12$  g/L ile normal gruptan (Anova  $p=0.0003$ ) yüksek bulundu.<sup>10</sup>

#### *Diyabetin ve prediyabetin yeni gelişmesini öngördüren etkenler*

Toplumumuzda diyabet gelişmesini belirlemesi mümkün bellibaşlı 14 etmen, başlangıçta diyabeti bulunmayan ve 40 yaş üzerindeki 2252 yetişkinimizi içeren bir TEKHARF kohortunda Cox regresyon analizinde öne dönük şekilde birlikte incelendi.<sup>13</sup> Hazard oranları Tablo 62'de açıklanmaktadır. Yaşın, dikkat çekici biçimde sadece erkekte sınırdan anlamlı çıktığı, soy geçmişi, açlık glukozu, bel çevresinin her iki cinsiyette, HDL dışı-kolesterolün erkekte, CRP ile fizik aktivitenin kadında anlamlı belirleyiciler olduğu görülmektedir. Boy, aile geliri, sigara ve alkol içiciliği, sistolik kan basıncı, HDL-kolesterol ve lipid dü-



**Şekil 61. Bozulmuş açlık glukozu (IFG), bozulmuş glukoz toleransı (IGT) ve tip-2 diyabete yol açan etkenlere ilişkin şema.** Hipertrigliseridemi (HTg), geniş bel çevresi ile artmış kan basıncı (BP) eşlik etsin veya etmesin düşük HDL-kolesterol düzeylerine sürüklenmektedir her iki cinsiyette IFG'ye neden olmakta, bu durumdan da, diyabet doğrudan (metabolik sendrom yoluyla) veya IGT aracılığıyla yol açmaktadır. İkinci bir yol artmış inflamasyon ve HDL disfonksiyonunu içerecek şekilde kadınlar IGT'ye ve daha sonra diyabete sürüklenmektedir.<sup>12</sup>

**Tablo 71. Açlık glukozu kategorisinin diyabetin yeni gelişmesini öngörmesi konusunda tüm grup ve metabolik sendromu bulunmayan katılımcılarda Cox regresyon analizi**

|  | Erkek n=130/1140† |            | Kadın n=93/1171† |            |
|--|-------------------|------------|------------------|------------|
|  | HR                | 95% CI     | HR               | 95% CI     |
| İFG vs normoglisemi                      | <b>2.65</b>       | 1.82; 3.86 | <b>3.10</b>      | 2.10; 4.58 |
| Beden kitle indeksi, 5 kg/m <sup>2</sup> | <b>1.91</b>       | 1.55; 2.34 | <b>1.64</b>      | 1.39; 1.94 |
| HDL-kolesterol, 12 mg/dl                 | 0.99              | 0.79; 1.22 | 0.92             | 0.75; 1.13 |
| Sigara içen vs içmemiş                   | 1.11              | 0.72; 1.71 | 0.86             | 0.47; 1.59 |
|  | MetS'suz          | n=49/687†  |                  | n=26/673†  |
| İFG vs normoglisemi                      | <b>2.59</b>       | 1.19; 5.64 | 1.38             | 0.32; 5.97 |
| Beden kitle indeksi, 5 kg/m <sup>2</sup> | <b>1.86</b>       | 1.24; 2.78 | <b>1.70</b>      | 1.18; 2.46 |
| HDL-kolesterol, 12 mg/dl                 | 1.10              | 0.85; 1.41 | 0.96             | 0.66; 1.43 |
| Sigara içen vs içmemiş                   | 0.85              | 0.42; 1.73 | 0.20             | 0.03; 1.48 |

†Yeni diyabetli sayısı/modeldeki riskli sayısı. Koyu rakamlar anlamlı değerleri gösteriyor

şürücü ilaç kullanımının bağımsız anlamlılık kazanmadığı anlaşılmaktadır.<sup>13</sup> Bu çok önemli bir tespittir çünkü anılan 7 etmenin çoğu Batılı toplumunda birer bağımsız öngörücü iken, orta yaşlı kadınlarımızda kalıtımın ve açlık glukozunun daha az önem taşıdığı, yaşın rol oynamadığı, buna karşılık fiziksel hareketsizliğin ve yangının önem taşıdığı bir patogenez sözkonusudur. Önlemlerin, semere alma amacıyla, bu etmen yumağına odaklanması şarttır.

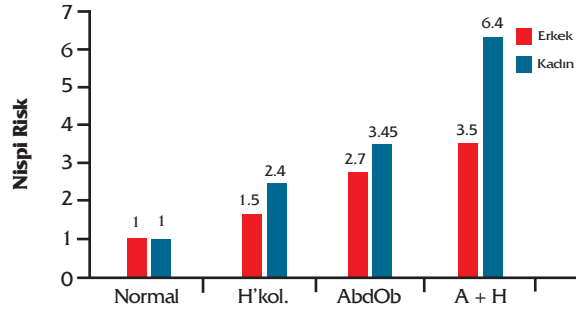
Bir diğer öne dönük çalışmada, diyabeti bulunmayan 2619 bireyde, bozuk açlık glukozu (İFG) olanların, glukozu normal olanlara göre, MetS komponentleriyle farklılaştığı, glukoz tolerans bozukluğuna sahip bireylerin ise, yüksek trigliserid, apoA-I ve CRP düzey özelliği sergilediği görüldü.<sup>14</sup> Orta vadede (7¼ yıllık) takipte, İFG, İGT ve diyabet riskleri konusunda HDL-kolesterol seviyelerinin ilişki göstermediği, CRP yüksekliğinin bağımsız öngörü sağladığı anlaşıldı.<sup>14</sup> Sonuçta düşük düzeyli yangı ile ilişkili olan HDL disfonksiyonunun prediyabet durumlarının ve onların diyabete ilerlemesinin bir belirleyicisi olduğu yargısına varıldı (Şekil 61).

Analizlerimiz İFG'nin diyabete dönüşmesinde cinsiyet ile MetS varlığının kritik rol oynadığını gösterdi (Tablo 71). Diyabeti bulunmayan 2382 kişinin ortalama 8.5 yıl izlenmesinde, Cox regresyonu yaş, sigara içiciliği, BKİ, HDL-kolesterol ve tansiyon ile lipid ilacı kullanımı için ayarlandıktan sonra, İFG MetS'suz erkeklerde, beklendiği gibi ve MetS'lu erkeklerin de dahil olduğu erkek genelindeki gibi, diyabet riskini 2.6 kat artırıyor. Oysa, İFG statüsü MetS'suz kadınlarda diyabete sürüklemeye anlamlı bir etken değilken, kadın genelinde riski 3.1 kat yükseltiyordu.<sup>19</sup> Bu, kadında diyabete yol açan etmenlerin MetS'u da etkilediğine işaret sayılmalıdır; alta yatan başlıca etmen artmış yangı-immün etkileşimdir ve kadında İGT olarak ortaya çıkmaktadır (bkz. S.151'e de). MetS olmayan kadınlarda sigara içiciliğinin (immün olayı baskı altında tutmak suretiyle) diyabet gelişmesini 1/5 oranına indirdiği dikkat çekmektedir. Anılan temel mekanizma kardiyometabolik hastalıklar alanında bundan böyle prevansiyon ve tedavide anlayışa hakim olmalıdır.

#### *Santral obeziteli kadınlarımızda LDL-kolesterol de diyabeti öngördürmektedir*

Başlangıçta diyabeti bulunmayan 3048 erişkinde abdominal obezite ( $\geq 95$  cm/ $\geq 91$  cm) ve hiperkolesterolemi ( $\geq 200$  mg/dl) varlığına göre 4 grup oluşturuldu: Grup I ne abdominal obe-

zite, ne hiperkolesterolemi, Grup II tek başına abdominal obezite, Grup III yalnız hiperkolesterolemi, ve Grup IV abdominal obezite ile birlikte hiperkolesterolemi. Ortalama 5.9 yıllık izlemede, diyabet 219 erkek ve kadında yeni gelişti.<sup>15</sup> Diyabet için lojistik regresyon analizinde ve yalnız abdominal obeziteli grup referans olarak alınmak suretiyle, yaş-ayarlı nisbi risk (RR) kadında anlamlı olup 1.85 (95%CI 1.12; 3.04), erkekte anlamlı olmayan şekilde 1.29 bulundu (kadında 1.43 kez daha muhtemel) (Şekil 62). Tek başına hiperkolesterolemi diyabeti öngörmede Grup I'den anlamlı fark sergilemedi. Hiperkolesterolemide diyabetle ilişkili unsur olarak artmış LDLkolesterol ( $\geq 130$  mg/dl) lojistik regresyonla belirlendi.<sup>13</sup> Santral obeziteli Türk kadınlarında (erkeklerde değil) işlev kusuru bulunan HDLapoCIII ile apoA-I düzeylerinin artması,<sup>16,17</sup> Lp(a)'nın LDL proteini ve indüklediği immün etkileşim ile artmış yangı süreci diyabete zemin hazırlasa gerektir.



**Şekil 62. Abdominal obezite ve hiperkolesterolemili gruplarda (ikisi de bulunmayan gruba kıyasla) erkek ve kadınlarda diyabet gelişme riski.**

#### *MIF genotipinin diyabeti öngörmesi*

MIF -173 G/C polimorfizmi 2250 yetişkinde genotiplendi. C-allel taşıyıcılığı yalnız erkekte bel çevresi, açlık glukozu ve yüksek apo B ile lineer biçimde ilişkiliydi. Lojistik regresyonda C-allel taşıyıcılığı yalnız erkekte, yaş ve açlık glukozuna ek olarak, yeni gelişen diyabete ilişki eğilimi (RR 1.51 [%95 GA 0.98; 2.32]) sergiledi.<sup>18</sup>

#### **Lp(a) ile glukoz regülasyonu arasındaki cinsiyete özgü kritik ilişki**

Kanda Lp(a) ile açlık glukoz ve insülini arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere, yaş ve apoA-I/ HDL-K oranının da ayarlandığı, 338 bireyi içeren bir lineer regresyon analizi yapıldı.<sup>19</sup> Lp(a)'nın açlık insülini ile ilişkisi -ilginç şekilde- anlamlılığa ulaşmayan ters bir değerdedi ( $\beta$ -katsayısı erkekte 0.82, kadında 0.75). Bu, Lp(a)'nın ölçülen değerinin "azalması" (= agregasyona giren oranının artması) ile insülin direncinin doğrusal gittiğinin göstergesidir. Lp(a)'nın açlık glukozuyla ilişkisi de ters bulundu ( $\beta$ -katsayısı erkekte 0.82, kadında 0.66 [ $p < 0.02$ ])<sup>19</sup>, yani agregasyona giren oranının artması ile gliseminin doğrusal gittiği anlaşılmaktadır. Üstelik yaşlanma da kadında Lp(a)'nın ölçülen değeri ile ters ilişki içinde bulunmuş ( $\beta$ -katsayısı 0.78 [ $p < 0.01$ ]), diğer bir deyişle kadın yaş ilerledikçe Lp(a) ile agregasyon olayı artar bulunmuştur.

#### **Tip-2 diyabetin bağımsız belirleyicileri ve diyabet öngörüsü için algoritma**

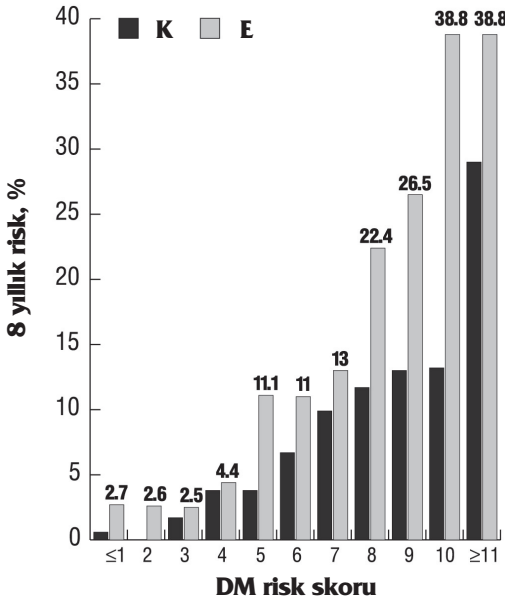
Etnisite tip-2 diyabeti etkilediğinden ve toplumumuz metabolik sendroma yatkın olduğundan, diyabet riskini öngördüren bir algoritmaya gereksinim vardır. 8 yıllık diyabet gelişme riski, başlangıçta diyabeti bulunmayan 2261 orta yaşlı yetişkinimizin 7.6 yıllık izleminde tahmin edildi.<sup>13</sup> Diyabet yeni olarak 212 kişide gelişmişti. Diyabet öngörüsü için Cox regresyon analizi ve 15 değişken kullanıldı. Diskriminasyon ROC eğrisi altındaki alan (AROC) ile değerlendirildi.

Çok-değişkenli analizde boy, aile geliri dilimi, sistolik kan basıncı, sigara içme durumu, al-

**Tablo 72. Tip-2 diyabet gelişmesi için cinsiyete göre başlangıçtaki 14 risk faktörünün Cox regresyon analizi**

|                                | Erkek n=117/1081† |            | Kadın n=93/1171† |            |
|--------------------------------|-------------------|------------|------------------|------------|
|                                | RR                | 95% CI     | RR               | 95% CI     |
| Diabetes soy geçmişi, e/h      | <b>2.09</b>       | 1.42; 3.07 | <b>1.61</b>      | 1.03; 2.53 |
| Yaş 11 yıl                     | 1.22              | 0.99; 1.49 | 0.86             | 0.67; 1.10 |
| Açlık glukozu, 1.2 mmol/L      | <b>1.68</b>       | 1.52; 1.86 | <b>1.38</b>      | 1.25; 1.54 |
| Bel çevresi, 11/12.5 cm        | <b>1.52</b>       | 1.23; 1.90 | <b>1.57</b>      | 1.23; 2.02 |
| HDLdışı-kolesterol, 1.0 mmol/L | <b>1.30</b>       | 1.06; 1.60 | 1.18             | 0.95; 1.47 |
| LnCRP, mg/L                    | 1.13              | 0.95; 1.34 | <b>1.43</b>      | 1.16; 1.76 |
| Fizik aktivite, 3-4/1-2        | 0.76              | 0.52; 1.12 | <b>0.52</b>      | 0.29; 0.94 |
| HDL-kolesterol, 0.31 mmol/L    | 1.08              | 0.88; 1.31 | 1.02             | 0.83; 1.26 |
| Sistolik kan basıncı, 23 mmHg  | 0.98              | 0.79; 1.23 | 1.15             | 0.95; 1.38 |
| Boy, 6.5 cm                    | 0.89              | 0.73; 1.09 | 0.97             | 0.78; 1.21 |
| Halen sigara içen vs içmeyen   | 0.81              | 0.54; 1.21 | 1.25             | 0.67; 2.34 |
| Alkol kullanımı, e/h           | 1.19              | 0.75; 1.89 | 0.00             | AD         |
| Lipid düşürücü ilaç, e/h       | 2.36              | 0.32; 17.5 | 0.00             | AD         |
| Aile geliri, I-V               | 0.98              | 0.83; 1.15 | 1.05             | 0.87; 1.26 |

†Yeni diyabetli sayısı/modeldeki riskli sayısı. Koyu rakamlar anlamlı değerleri gösteriyor

**Şekil 63. Diyabet algoritmasında elde edilen skora erkek ve kadınlarda karşılık gelen 8 yıl içerisindeki diyabet gelişmesi grafikte simgelenmiştir. Kategoriler arasında erkek ve kadında kaba riskte 15 ila 42 katlık saçılım gözlemlenmektedir.**

kol kullanımı ile HDL-kolesterol düzeyleri iki cinsiyette de öngörücü değildi. Cinsiyete ilaveten, diyabet soy geçmişi, açlık glukoz ile bel çevresi öngörücü bulundu, erkeklerde yaş ile HDLdışı-kolesterol, kadınlarda da fiziksel inaktivite ve serum C-reaktif protein (CRP) öngörücü idi (Tablo 72). Nihai modelin AROC'u erkekte 0.783, kadında 0.772 (ikisinde de  $p < 0.001$ ).<sup>13</sup>

Açıklanan 7 değişkeni içeren bir algoritma cinsiyetler için ayrı ayrı geliştirildi (Tablo 73). Risk skorunun en üst beştebir dilimde bulunan erkek ve kadınlar en alt beştebir dilimde bulunanlara kıyasla, sırasıyla 20 ve 50 kez ve anlamlı biçimde diyabet gelişmesine maruzdu (Şekil 63). Algoritmanın öngörü değeri iki parçaya ayrılan örneklemede validasyona tabi tutuldu.

MetS'a yatkın bir kadın popülasyonunda, basit öngördürücüler yanında bir düşük düzeyli yangı göstergesi, diyabet öngörüsü için yarar sağlar. Geliştirilen basit algoritmanın, orta yaşlı Türk erkek ve

**Tablo 73. Diyabet gelişmesini öngörmek için Türk yetişkinlerinde kullanılacak algoritma.** Yedi değişikteki durum kullanılarak erkek ve kadında elde edilen toplam skor gelişme olasılığını gösterir.

| Diyabet risk skoru             |                  | Erkek | Kadın |
|--------------------------------|------------------|-------|-------|
| Diyabet soy geçmişi            | Evet             | 3     | 2     |
| Fizik aktivite                 | Evet             | -1    | -2    |
| Yaş                            | 41-50 y          | 1     | 0     |
|                                | 51-59 y          | 3     | 1     |
|                                | ≥60 y            | 2     | 0     |
| Bel çevresi                    | 93-103/88-101 cm | 1     | 3     |
|                                | ≥104/102 cm      | 3     | 5     |
| Açlık şekeri, mmol/L           | >5.55            | 3     | 2     |
| C-reaktif protein, mg/L        | Erkek >0.8       | 2     |       |
|                                | Kadın 0.81-6.3   |       | 3     |
|                                | ≥6.3             |       | 5     |
| HDL dışı-kolest. mmol/L        | 3.63-4.32        | 2     | 0     |
|                                | ≥4.32            | 2     | 1     |
| Referans kümelerine sıfır puan |                  |       |       |

kadınlarında gelecek 8 yıldaki diyabet gelişme riskini öngörmeye yaradığı sonucuna varıldı.

#### Glukoz kategorilerinde glikemoglobin ( $HbA_{1c}$ )

Hemoglobin  $A_{1c}$  ( $HbA_{1c}$ ) diyabetli kişilerde glukoz kontrolünün bir ölçütü olup Amerikan Diyabet Derneği'nin yakın bir süre önce  $\geq 6.5$  eşliğinde diyabet tanısı koymayı önerdiği bir testtir.<sup>20</sup> Birkaç yayın  $HbA_{1c}$  ile mortalite arasında değerler aralığı boyunca doğrusal bir ilişki bildirildiyse de<sup>21</sup>, birçok çalışma diyabeti bulunmayan<sup>22,23</sup> veya bulunan<sup>24</sup> bireylerde düşük  $HbA_{1c}$ 'nin artmış ölüm oranıyla ilişkili olduğunu gösterdi.

Açlık glukoz ve  $HbA_{1c}$  kategorileri içerisinde serum Lp(a)'nın kovaryatlarını belirlemek ve de katılımcıların Marmara ve İç Anadolu (Marm-İA) ya da ülkenin geri kalan 5 bölgesinde (5-B) yerleşmelerine bağlı olarak kovaryatlarda farklılaşan özellikleri ortaya çıkarmak amacıyla rastgele seçilmiş 1167 erkek ile kadın 6 glukoz kategorisinde kesitsel olarak incelendi.<sup>25</sup> Çoklu lineer regresyon analizinde diyabeti bulunmayan –erkeklerde değilse de– kadınlarda, HOMA indeksi Lp(a) ile ters ilişkili idi ( $\beta$  katsayısı 0.49,  $p=0.001$ ). Örneklem bütününde Lp(a) kadın cinsiyeti ve serum kreatinin ile doğrusal, HOMA indeksi ile de her iki cinsiyette ters ilişkiliydi ( $\beta$  katsayısı 0.63,  $p<0.001$ ). Farklı kategorileri içeren lineer modellerde Lp(a),  $HbA_{1c} > 6.5$  dışında diyabet kanıtı bulunmayan tüm bireylerde anlamlı ilişkiler gösterdi: kadınlarda total kolesterol ile doğrusal, kreatinin ile ters, erkeklerde de apoB ile doğrusal ilişki. İki bölge grup sakinlerinde yaş, diyastolik basınç, açlık glukozu, trigliserid, ürik asit ve C-reaktif protein değerleri benzer bulundu. 5-B'de oturanlara göre, Marm-İA sakinlerinin “normoglisemi ve  $\geq 5.7-6.49$  düzeyli  $HbA_{1c}$ ”ye sahip prediyabetik bireylerde anlamlı biçimde düşük serum Lp(a) (11.0 vs 15.0 mg/dl), yüksek HOMA indeksi, apoB ve HDL-kolesterol düzeyleri sergiledi. Böylece, prediyabetik ve diyabetik glisemi/ $HbA_{1c}$  kategorilerinin temel unsurunun, (apoB dışında) Lp(a) proteini ile HOMA arasında bağımsız bir ters ilişkinin, esas itibarıyla Marm-İA sakinlerinde, bulunduğu görülmektedir.<sup>25</sup>

### *Prediyabetli bireylerimizde iki ayrı mekanizma mı işliyor?*

Oral glukoz yüklenmesi uygulanmayan TEKHARF taraması kohortunda, açlık glukozu normal olup HbA<sub>1c</sub> değerine %5.7 ila %6.49 bulunan prediyabet tanımlı 378 birey arasında iki farklı grup saptadık. Marmara ve İç Anadolu kohortunda Lp(a) düzey düşüklüğünün yanında apoB, apoA-I, fibrinojen, HOMA indeksi, total ve LDL kolesterol ve sistolik kan basıncı ve kronik böbrek hastalık olasılığı yüksekti. Buna karşılık, geri kalan 5 bölge sakini prediyabetlilerde Lp(a) düzeyi %23 oranında (sınırdan anlamlı biçimde) yüksek kaydedildiği gibi, serum kreatinin düşük, trigliserid yüksekliğine eğilim ile birlikte KKH olasılığı (1.6 kat) ve diyabet prevalansı yüksekti. İncelememizin şu aşamada devam ettiği bu durum, Marmara ve İç Anadolu prediyabetli kişilerde otoimmün sürece Lp(a) ile birlikte -apoB ile fibrinojen değil- HbA<sub>1c</sub> ve apoA1'in katıldığını ve bu kişilerin önemli bölümünde yeni diyabet gelişmesi hazırlandığı veya geliştiğini, diğer prediyabetli bireylerimizde sürece apoB ve kreatininin dahil olduğunu düşündürmektedir.<sup>25</sup>

Sonuç olarak, HbA<sub>1c</sub> ölçütünün uygulanması prediyabet prevalansını ikiye katladı; başlıca KBH üzerine etki yaptı. Glukoz ile HbA<sub>1c</sub> arasında erkekteki bağımsız doğrusal ilişki, kadında zayıftı. İki ölçüt arasındaki uyumlu diyabet tanımına göre, uyumsuz tanım gerek KKH (erkeklerde), gerekse KBH olasılığıyla daha güçlü ilişki içindeydi. Bu gözlemler HbA<sub>1c</sub> düzeylerinin otoimmün etkinleşmeye katıldığını desteklemektedir.

HbA<sub>1c</sub> düzeylerinin bir tersiyer hastaneye başvuran kişilerdeki anlamı daha önce (S.99) açıklanmıştı.

### **Açlık ve tokluk glukozunun kardiyometabolik risk oluşturmada HDL disfonksiyonu**

Diyabetli olmayan kişilerde, serum C-reaktif protein (CRP) ile HDL-kolesterolün de rollerini dikkate alarak, açlık ve açlık-dışı glukoz düzeylerinin diyabet ve koroner kalp hastalığı (KKH) riskini öngörmesini inceledik ve pre-diyabet durumlarının risk profillerini belirledik.

Diyabet ve KKH'sı bulunmayan orta yaşlı 2893 Türk yetişkin 7.6 yıllık izlemede öne dönük biçimde incelendi.<sup>14</sup> Bozulmuş açlık glukozu (BAG, 110-125 mg/dl) ve glukoz tolerans bozukluğu (GTB, 110-125 mg/dl) dahil, farklı serum glukoz kategorileri kullanılarak, akıbetler Cox regresyon analizi ile araştırıldı.

BAG'yi normal glisemili bireylerden ayıran metabolik sendrom komponentleri idi. GTB'li katılımcılar normal postprandiyal glukoz kategorilerinden sadece CRP (3.14 mg/L) ve yüksek apoA-I düzeyleriyle ayrılıyordu. Çok sayıda değişkenle ayarlanan diyabet riski 100 mg/dl'lik açlık glukoz eşliğinden başlıyor, 101-110 mg/dl düzeyinde ikiye, 110-125 mg/dL düzeyinde dörde katlanıyordu. KKH riski açısından optimal glukoz değerleri 90-110 mg/dl olarak bulundu. Açlık ve postprandiyal glukoz değerleri erkeklerde KKH riskiyle ilişkili değildi, oysa kadınlarda riski sadece GTB anlamlı ve bağımsız biçimde öngördü. HDL-kolesterol GTB gelişmesinden değil, BAG gelişmesinden korunurken, CRP yüksekliği ile HDL disfonksiyonu GTB'nin diyabete ilerlemesine aracılık ediyordu (Şekil 61).<sup>14</sup>

Düşük düzeyli yangı ile ilişkili HDL disfonksiyonunun BAG'nin değil, GTB'nin ve bunun progresyonunun bağımsız bir belirleyicisi olduğu sonucu varıldı.

### **Açlık glukozunun KKH riski ile ilişkisinde J biçiminde eğri**

Diyabeti bulunmayan kişilerde KKH riskinin açlık glukoz düzeylerinin düşük ucunda lineer olup olmadığını, başlangıçta diyabeti ve KKH'sı saptanmayan 2893 orta yaşlı Türk yetişkininde 7.6 yıllık izlemede öne dönük şekilde inceledik. Yeni gelişen KKH'yi öngörmek üzere yapılan

Cox regresyon analizi, cinsiyet, yaş ve glukoz kategorilerine ayarlandıktan sonra, <90 mg/dl'lık açlık glukoz kategorisinde, 90-110 mg/dl kategorisine göre, yüksek hazard oranı sergiledi [HR 1.32 (1.03; 1.68)].<sup>26</sup> İlaveten bel çevresi, CRP ve geleneksel risk faktörlerine de ayarlanınca, HR 1.27'ye geriledi (p=0.077). Düşük glukoz kategorisindeki risk profili yaş, sigara içiciliği, sistolik kan basıncı veya insülin düzeyleriyle değil, kanda CRP yüksekliğine eğilim ile açıklanabildi. Daha yüksek glukoz değerlerine göre, düşük glukoz konsantrasyonlarında artmış KKH riski gözlenmesi, ilişkili bir pro-inflamatuvar duruma muhtemelen bağlanabilir.

### ***Prediyabet ve diyabet gelişmesinde saptadığımız cinsiyete özgü patogenezi***

Yerleşmiş tip-2 diyabete doğru gidiş klasik olarak insülin direnci ile  $\beta$ -hücrelerinden insülin salgılanması eksikliğinin hakimiyetinde gelişen bir patolojik süreçtir; insülin direncine ilkel bir olay olarak bakılır. TEKHARF Çalışmasından edindiğimiz bilgiler bu görüşün yalnız erkekler için, o da kısmen geçerli, kadınlar için geçersiz olduğunu işaret etmektedir. Klasik görüşün yanısıra ve daha önemli olarak, artmış yangı, yangıda hassas bazı plazma proteinlerinin hasar görmesi ve bunun sonucu koruyucu proteinlerimizin immün etkileşim meydana getirerek yangıyı artırması kavramları yer almalıdır. Bu sinsi ve uzun vadeli süreç aynı zamanda -şartlar düzelince geri dönüşebilmektedir (bkz Şekil 25).

Prediyabetin iki unsurundan bozulmuş açlık glukozu (IFG) -genel bilgilerden farklı olarak halkımızın MetS'a yakalanmamış kesiminde erkekte diyabete 3 kat artan risk göstermekteyse de, kadında normoglisemiden farklı bir eğilim sergilememektedir.<sup>19</sup> Bu gözlem, MetS öncesinde erkekte insülin direnci bulunmakla birlikte, kadının böyle bir dirençten yoksun olmasının bir karinesidir. Kadın ancak IGT veya MetS gelişince, insülin direnci ile karşılaşmış olur. HOMA indeksi normoglisemili bireylerde ortalama 1.37 değer ile biraz yüksek iken, IFG'li fertlerimizde ortalama 1.57 ile sadece az daha yüksektir.<sup>14</sup> Bu gözlem de, insülin direncinin artmış yangı ile koruyucu protein disfonksiyonuna öncelik etmeyip onu izlediği keyfiyetini desteklemektedir.

Diğer unsur bozulmuş glukoz toleransı (IGT) erkekte çok şişman kadında ve menopoz çevresi dönemde meydana çıkar ve HDL disfonksiyonunun başı çektiği koruyucu protein işlev kusuruyla birlikte gider.<sup>19</sup> Yüksek Lp(a) düzeyi artmış yangının altındaki etmen olup IGT'nin alametidir. Bu yavaş süreçte temelde apoA-I'in katıldığı immün kompleks oluşumu giderek etkinleşir ve buna bağlı olarak % 40'a yakın bir bölüm Lp(a) kitlesi ölçülemeyip yavaşça geriler. Bu safha diyabetin başlangıcı sayılır. Erkekte farklı olarak, kadında Lp(a)'nın apoB parçacığı immün olaya katılmaz ve prediyabet ile yeni diyabette yüksek düzeyde seyredir.

### ***Yerleşmiş diyabeti yeni diyabetten ayıran farklılıklar***

IGT ile yeni diyabette giderek artan yangı durumunun her iki cinsiyette belirtileri apoB ile birlikte bel çevresi, trigliserid/HDL-k'den oluşan aterosjen indeks, GGT, total kolesterol ve sistolik kan basıncı ile bedeni hareketsizliğin yükselmesidir. ASP'nin yükselmesi ve ADMA düzeyinin azalması yeni diyabet gelişmesinin öncüleridir. Yeni diyabet gelişmesinin kilometre taşı olan Lp(a) kitlesinin (ölçüm) kaybı, kadında tahminimizce ortalama %40 (5 mg/dl) dolayındadır. Bu süreç erkekte hem mutlak, hem de görece olarak hayli daha sınırlıdır.

Diyabeti kapsayan üç dönemde apoA-I ile, özellikle, kompleman C3'ün giderek artması her iki cinsiyette karakteristiktir.

Yeni diyabetlilerde zaman içerisinde ASP düzeyinde bir miktar gerileme ve ADMA'nın yükselmesi eşliğinde total kolesterol ve sistolik KB'nın net yükselmesi ile Lp(a), apoB ve C3 düzeylerinde görece yükselme, tip-2 diyabetin yerleştiğinin göstergeleridir. Yerleşmiş diyabette



apoA-I düzeyinde hafif gerilemeye de mutad olarak rastlanır.

Diyabetin başlıca etmeni insülin direncinin, hiç değilse kadında, bu artmış yangı ve immün etkilere öncülük etmeyip onu izlediğini gözlemlemiş gibiyiz. Diyabeti bulunmayan yetişkinlerimizde oldukça sık oluşan hafif böbrek bozukluğunun, erkekte insülin direnciyle ilişki göstermesine rağmen, kadında bir ilişkinin bulunmaması<sup>27</sup> da bu görüşü desteklemektedir. Oysa gerek prediyabetin, gerek hafif böbrek bozukluğunun kreatinin<sup>28</sup>, ADMA<sup>29</sup> ve Lp(a) gibi polipeptid veya proteinlerin yangıda hasara uğradığı durumlar olduğu tespitlerimizdendir. Bu bağlamda kardiyometabolik riskten koruyucu bir protein olan serum adiponektin yüksekliğinin<sup>30</sup> -aynen HDL-kolesterol seviyesi<sup>31</sup> gibi - özellikle erkeklerimizi diyabet gelişmesinden korumadığı gözlemlenmiştir. Sentez yapıldığında, diyabet gelişmesinde artmış yangı ve otoimmün etkileneşme önde gelen mekanizma<sup>32</sup> olarak belirlemektedir (ayrıntı için bkz. S.83-86).

*Glukoz regülasyon anormalliği ve kalp hastalığıyla obezite ve metabolik sendrom ilişkisinde cinsiyetin rolü*

Abdominal obezite ve MetS'dan tip 2 diyabete ve kardiyovasküler (KV) hastalığa gidişte cinsiyet farkının rolünü değerlendirmek üzere, 1997/98 taramasından itibaren glukoz regülasyonu (GR) normal olduğu bilinen 1974 kişi öne dönük biçimde izlendi.<sup>12</sup> Kohort MetS ve obezite varlığı bakımından ikiye kümeye ayrıldığında şu bulgular elde edildi. MetS çerçevesinde, obez olmayan büyük kümeye kıyasla, MetS'lu kadınlar -obez olsun veya olmasın- anormal GR gelişmesini 2'yi aşkın nisbi riskle öngörüyordu. Oysa MetS'lu erkeklerde bu bağımsız ilişki kaydedilmedi. KV hastalığın öngörüsü için, yaş, sigara kullanımı, fizik aktivite derecesi, BAG, DM ve obezite ile MetS'a ilişkin 4 küme birlikte incelendiğinde, MetS'lu erkekler -obez olsun veya olmasın- KV hastalık gelişmesini 2-4'lük nisbi risklerle anlamlı şekilde öngörüyordu. Buna mukabil, kadınlarda GR anormalliği KV hastalığı yaş, sigara kullanımı, fizik aktiviteden bağımsız olarak öngörüyor, obezite ile MetS'a ilişkin kümeler anlamlı bağımsız katkı yapmıyordu. Bu gözlemler, MetS'un yaygın olduğu toplumlarda GR normal olan kadınların MetS çerçevesinde diyabete eğilim sergilediğini ve temelde bu yolla KV hastalığa gittiği sonucuna vardır. Erkekler ise, viseral yağlanmaya yatkın ve KV hastalığa temelde MetS aracılığıyla -DM unsurundan oldukça bağımsız olarak- yol almaktadır.<sup>12</sup>

MetS'un 5 unsurundan biri olan GR bozukluğu, TEKHARF 1997/98 kohortunda sendromluların 6'da birinde rastlandı; yani en seyrek görülen ögesi idi.<sup>33</sup> Açlık glisemisi 859 Türk yetişkininde trigliserid zengin lipoprotein metabolizmasının bir anahtarı olan total apo C-III ve iki lipoprotein fraksiyonu ile (r=0.23 ve 0.21) ileri derecede anlamlı doğrusal korelasyon içindeydi.<sup>17</sup> GR normal olan 1000 kişide ortalama log CRP düzeyleri 1.82 mg/L iken, glukoz toleransı bozuk olanlarda (n=46) 2.82 mg/L ile yüksekti (p<0.002).<sup>34</sup> Bu gözlem diyabette, insülin direncinin görüldüğü diğer durumlardaki gibi, yangı sürecinin önemli bir rol oynadığı kavramını desteklemektedir.

*Diyabet gelecekte koroner hastalık gelişmesini bağımsız biçimde 2.4 kat yükseltiyor*

1997/98 taramasında (başlangıçta) KKH tanı bireylerin dışlanmasından sonra, ortalama 8,4 yıl süreyle izlenen 2926 erkek ve kadın mevcuttu (Tablo 15). Cox regresyon analizi sonucunda tip 2 diyabet tanısı başlangıçta konan 436 kişide, yaş, cinsiyet, total - ve HDL-kolesterol, sistolik kan basıncı ve sigara içimi durumu için ayarlama yapıldığında, diyabet 2.4 (%95 GA 1.6; 3.6) nisbi risk ile gelecekteki fatal ve nonfatal koroner kalp hastalığı gelişmesini anlamlı biçimde öngördürüyordu.<sup>13</sup> Nisbi risk kadında 3.34, erkekte 1.83 düzeyindeydi.



### *Büyük bir meta-analizde diyabetin vasküler hastalık akıbeti*

TEKHARF verilerinin de dahil olduğu bir meta-analizde 700 bin kişinin ortalama 12 yıl izlemesinde, diyabetin ayarlı HR'ları KKH için 2.00 (%95 GA 1.83-2.19) iskemik inme için 2.27, diğer vasküler ölümler için 1.73 (1.51-1.98) bulundu.<sup>32</sup> Yetişkinlerde %10 diyabet prevalansı varlığında vasküler ölümlerin %11'ini açıklamaktaydı. Normoglisemiye kıyasla, IFG'nin KKH için HR 1.07 (0.97-1.18). Yazarlar diyabetin geniş bir vasküler hastalık yelpazesi riski için bağımsız olarak yaklaşık 2 kat yük bindirdiği, diyabeti olmayan kişilerde açlık glukoz düzeyinin vasküler hastalıkla ilişkisinin ılımlı ve doğrusal olmayan biçimde olduğu sonucuna vardı.<sup>35</sup>

Genel mortalite için TEKHARF çalışmasında yaş-ayarlı diyabet, 3200'ü aşkın bireyin ve 219 ölümün dahil olduğu regresyon analizlerinde anlamlı bulunmadığı gibi, üç majör risk faktörü ve bel çevresi için ayarlama yapıldıktan sonra da anlamlı görülmemiştir.<sup>10</sup>

### *Yağlı karaciğerin diyabet ve ölüm riskleriyle farklı ilişkisi*

Popülasyona dayalı öne dönük bir çalışmada yağlı karaciğer hastalığına (YKH) ilişkin bir algoritmanın yeni diyabet gelişmesi ile genel ölüm oluşumuyla ilişkilerini inceledik.<sup>36</sup> Orta yaşlı 1822 kişide YK indeksinin >60 olması YKH carlığı olarak kullanıldı. Yaş, sigara içiciliği, HDL-K ve SKB için ayarlı Cox regresyon modellerinde 8 yıllık takipte gelişen 218 diyabet, 285 KKH ve 193 ölüm öngörüsü araştırıldı. YKH her iki cinsiyette kan basıncı, total kolesterol, apoB, ürik asid, CRP ile anlamlı ölçüde ilişkiliydi; HDL-K ve SHBG ile ters ilişki gösterdi. Cox modellerinde YKH diyabet gelişmesinin (5 katlı hazard oranıyla) başlıca belirleyicisiydi. TKH KKH'nın da 1.72 lik bir HR (GA 1.17-2.53) ile öngörücüsüyüdü. Ancak, aynı ayarlamaların uygulandığı ölüm riski için (eğilim sergileyen prediyabetik ve diyabetik kadınlar haricinde) risk yükleyici olarak belirmedi. YKH'nın, bazı MetS öğelerinden bağımsız olarak, yüksek diyabet ve KKH riski bindirdiği, ama genel mortalite ile –prediyabetik durum dışında- ilişkili bulunmadığı sonucuna varıldı. Böylesi bir YK indeksi epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmaya uygundur.<sup>36</sup>

### *Depresyonun diyabet gelişmesini öngörmesinde cinsiyet farkı*

Genel popülasyonda depresif semptomların (DeprS) diyabeti öngörüsü konusunu, tarama çerçevesindeki 3 soruluk bir ankete verilen yanıtlar temelinde, 1376 kişinin ortalama 5.15 (± 1.4) yıllık izlemesine dayandırarak araştırdık.<sup>34</sup> DeprS başlangıçta -kadınlarda erkeklerin 3 katı olmak üzere- örneklemin %16.2'sinde saptandı. DeprS kadınlarda diyabet gelişmesiyle ilişkili değildi; antidepresan ilaç kullanımı buna hafif bir eğilim gösterdi. Erkeklerde DeprS insidan diyabeti anlamlı bir 2.58'lik RR (95%CI 1.03; 6.44) ile yaş ve sistolik KB'dan bağımsız bir şekilde öngördü. Ancak ilave kovaryatların eklenmesiyle bu gelişmenin esas itibarıyla bel çevresi genişlemesi üzerinden etkin olduğu anlaşıldı.<sup>38</sup>

### *Romatoid faktör varlığı ile (pre)diyabet ilişkisi*

RF pozitifliği, ayrıca, örneklemin genelinde diyabet ile, diyabetin başlıca belirleyicilerinden bel ve CRP'den bağımsız, anlamlı ilişki gösterdiği S. 225'te ve Tablo 101'de daha ayrıntılı açıklanmaktadır. RF pozitifliğinin aynı zamanda Lp(a) konsantrasyonları ile erkeklerde anlamlı ilişki içinde olduğunu saptamamızdan dolayı, diyabetin Lp(a) düzeyi ile bağıntısı bir diğer açıdan desteklenmiş olmaktadır.<sup>39</sup>

### *Statin tedavisi sırasında diyabet ve koroner hastalığına eğilim olasılığı*

JUPITER Çalışması dahil olmak üzere,<sup>40</sup> bazı çalışmalarda statin ilaçlarıyla tedavi gören bireylerde plasebo gruptakilere kıyasla daha çok diyabet gelişmiştir. Gerçekten insidan diyabet riskine odaklanan iki yeni meta-analiz,<sup>41,42</sup> hafif de olsa, statin grubuna tahsis edilen katılım-

cılarda net bir artmış diyabet riski belgelemiştir. Bunun sebebi yazarlarca açıklanamamışsa da, kanımızca statinlerin primer prevansiyonda Lp(a)'nın apo(a) biriminin proteolizini modüle etme<sup>43</sup> ya da müteakiben otoimmün etkileşime yol açan veya açmayan biçimde Lp(a) düzeylerini modifiye etme<sup>44</sup> aracılığıyla cereyan edebileceğidir.

### **Diyabet prevalansı ve halkımızdaki patogenez ile ilgili yorum**

Halkımızda diyabetin gelişmesini belirleyen başlıca çevresel faktörün erkekte abdominal obezite, kadında (obezitenin önemli katkısıyla gelişen oksidasyon süreci sonucu) otoimmün etkileşim ve kusurlu işleve sahip HDL üzerindeki apoC-III ile apo A-I ve apo A-II artması olduğu TEKHARF çalışmasında ortaya konmuştur. Çokdeğişkenli analizimizden, bel çevresinde 6 cm'lik bir genişlemenin diyabet gelişme riskini erkekte %43 oranında yükselttiği beyan edilebilir.<sup>12,17</sup> Türk erkeklerinde hipertansiyon, hareketsizlik, apo B yüksekliği ve HDL-kolesterol düşüklüğü varlığının önem taşımaması, diyabet gelişmesinde erkekte santral obezite ile örtüşen insülin direncinin rolünün hakim olduğunu desteklemektedir. Oysa, kadınlarımızda yaş, insülin düzeyi, HDL-kolesterol düşüklüğü ve doğrudan visceral yağın dinamiklerde geri planda kalmasına karşılık, abdominal obeziteye eşlik eden HDL üzerindeki apoC-III ve apoA-I, hipertansiyon, CRP<sup>45</sup>, fiziksel etkenlik ve sigara içmemenin<sup>46</sup> rolünün çok daha hakim oluşu, insülin direncinin rolünden bağımsız sitokin, adipokin ve seks hormonu bağlayıcı globülin düşüklüğü gibi visceral adipozitenin dolaylı sonuçlarının mekanizmada pay aldığını düşündürmektedir. Ayrıca, HDL-kolesterol düşüklüğünün Türk kadınında diyabeti öngöründe anlamlı bulunmaması, daha az kardiyoprotektif olan HDL3 alt sınıf parçacıklarının toplam HDL'den belki daha büyük bir pay almasına bağlı olabilir.

Çinliler üzerinde yapılan bir çalışmada<sup>47</sup>, diyabet riski konusunda çeşitli MetS öğeleriyle ilişkili olarak farklı fizyolojik süreçlerin ayrı bilgi sağladığı görüşü açıklanmıştır.

Halkımızda diyabet prevalansında gözlemlediğimiz hızlı artış eğilimini durdurmak amacıyla sağlıklı yaşam tarzının geniş kitlelerce benimsenmesine yönelik önlemlerin hızla yaygınlaştırılması son derece önem taşımaktadır. Bu yolda örgütlenmelidir. Kendi verilerimizden çıkan prevalansı daha geniş TÜRDEP çalışmasıninkiyle<sup>37</sup> karşılaştırmak yararlıdır. Toplam 540 merkezden belirlenmiş 20 yaş ve üzerindeki 24788 kişide glukoz tolerans durumu yine Dünya Sağlık Örgütü kriterleriyle 2000 yılında değerlendirilmişti. Buna göre, o tarihte 1.15 milyon erkek ve 1.5 milyon kadında diyabet bulunduğu tahminine varılabilir ki, TEKHARF çalışmasından sağlanan prevalansla hayli örtüşmektedir.

Diyabet prevalansının 1990 yılında tahminimizce 1.1 milyondan 2011'de 4 milyona çıkması, halen yılda 350 bin kişiye karşılık gelen yılda %6.3'lük bir artış hızına tekabül etmektedir. Bundan nüfus artışı ve nüfus ortalama yaşının yükselmesi olayı soyutlanınca, diğer bir ifadeyle yaş standardizasyonlu değerlendirme yapılıncaya, yıllık 120 bin kişiye karşılık gelen yılda %3'lük bir artış hızıyla karşı karşıya olduğumuz anlaşılır. Bu, hemen tümüyle abdominal obeziteye yaygınlaşması ve oksidatif sürecin artmasının paylarına düşen bir gelişmedir.

Diyabet hastalığının toplumda sıklaşması, halkımıza özgü bir olgu değildir. Amerikan halkı gibi gelişmiş bir toplumda bile diyabet prevalansının açık biçimde sıklaştığı<sup>48</sup> bir yana, gelişme yolundaki ülkelerde prevalansın daha büyük bir hızla artacağı tahmin edilmektedir.<sup>4</sup> Dünyada diyabetli erişkin sayısında artış yılda %2.7 hızına tekabül ederken, bizde bunun iki katı yüksek bir hız kaydedilmesi, korunma için halk sağlığı stratejisinin merkezinde yer alması gereken yaşam tarzı modifikasyonlarına toplumumuzca ne kadar daha önem verilmesi gerektiğinin altını

çizmektedir.

Sonuç olarak, taramamız diyabet prevalansının erişkinlerimizde 4 milyona vardığını, yeni diyabet gelişme insidansının yılda 360 bin olduğunu meydana çıkarmış, bunun da kardiyovasküler sağlığımız için çok kaygı verici olduğunu vurgulamıştır. Halkımızın diyabete yüksek yakınlığının altında tıpta henüz bilinmeyen bir patogenezin varlığını ortaya çıkarmış bulunuyoruz: Lp(a) oksidasyonunun tetiklediği, kreatinin, ADMA ile ASP'nin hasar görebildiği ve koruyucu proteinlerden beşinin (HDL, apoC-III, apoA-I, apoA-II ve adiponektin) kusurlu işlev yapabildiği durum sorumlu tutulmalıdır. Bağışıklık sistemindeki bu bozukluğun kadınlarda belirgin, erkeklerde daha az belirgin olduğu ortaya konmuştur. İlerisi için iyimserlik yaratabilecek yan, anılan immün etkileşimin geniş ölçüde reversibl olabileceği görüşüdür. Diyabetin yaş, kan basıncı ve santral obeziteden bağımsız olarak, kardiyak olayları yetişkinlerimizde %140 dolayında yükselttiği öne dönük olarak gösterilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100:1134-46.
2. İpbüker A. Güneydoğu Anadolu ve Ege diabet taraması (proje TAG 361) İstanbul, Türk Diabet Cemiyeti, 1979.
3. Onat A, Örnek E, Şenocak M ve ark. Türkiye'de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 6. Diyabet ve obesite. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1991; 19:178-85.
4. Zhou B, Lu Y, Hajifathalian K, Benthani J, Di Cesare M, Danaei G, et al. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with over 4.4 million participants. *NCD-RisC. Lancet* 2016; 387:1513-30
5. WHO Study Group on Prevention of Diabetes Mellitus: Prevention of diabetes mellitus: report of a WHO study group. WHO Technical Report Series No. 844. Geneva, WHO, 1994. p 17.
6. Onat A, Yıldırım B, Ceyhan K ve ark. Halkımızda diyabet ve glukoz intoleransı: koroner mortalite ve morbiditeye prospektif etkisi, prevalansında atma. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29:268-73.
7. Onat A, Çetinkaya A, Sansoy V, Yıldırım B, Keleş İ. Koroner kalp hastalığı riskini yükselten diyabet sıklığı erişkinlerimizde hızla artıyor. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2000; 28:20-6.
8. Alberti KGMM, Zimmet PZ, for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO Consultation. *Diabet Med* 1998; 15:539-53.
9. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26:3160-7.
10. Onat A, Hergenç G, Uyarel H, Can G, Özhan H. Prevalence, incidence, predictors and outcome of type 2 diabetes in Turkey. *Anad Kardiyol Derg* 2006; 6:314-21.
11. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincçag N, Karsıdag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yılmaz T, Cakir B, Tuomilehto J; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013; 28:169-80.
12. Onat A, Hergenç G, Keleş İ, Doğan Y, Türkmen S, Sansoy V. Sex difference in development of diabetes and cardiovascular disease on the way from obesity and metabolic syndrome: prospective study of a cohort with normal glucose metabolism. *Metabolism* 2005; 54:800-8.
13. Onat A, Can G, Yüksel H, Ayhan E, Doğan Y, Hergenç G. An algorithm to predict risk of type-2 diabetes in Turkish adults: contribution of C-reactive protein. *J Endocrinol Invest* 2011; 34:580-6.
14. Onat A, Can G, Çiçek G, Ayhan E, Doğan Y, Kaya H. Fasting, non-fasting glucose and HDL dysfunction in risk of pre-diabetes, diabetes, and coronary disease in non-diabetic adults. *Acta Diabetol* 2013;

50:519-28.

15. Onat A, Hergenç G, Sarı İ, Karabulut A, Can G. Elevated LDL-cholesterol level predicts diabetes in centrally obese women but not men: Relative roles of insulin resistance and central obesity. *Circ J* 2007; 71:1463-7.
16. Onat A, Hergenç G, Sansoy V, Fobker M, Ceyhan K, Toprak S, Assmann G. Apolipoprotein C-III, a strong discriminant of coronary risk in men and a determinant of adverse risk profile in both genders. *Atherosclerosis* 2003; 168:81-9.
17. Onat A, Hergenç G, Ayhan E, Uğur M, Kaya H, Tuncer M, Can G. Serum apolipoprotein C-III in high-density lipoprotein: a key diabetogenic risk factor among Turks. *Diabet Med* 2009; 23:981-8.
18. Çoban N, Onat A, Yıldırım Ö, Can G, Erginel-Ünaltuna N. Oxidative stress-mediated (sex-specific) loss of protection against type-2 diabetes by macrophage migration inhibitory factor (MIF) -173G/C polymorphism. *Clin Chim Acta* 2015; 438:1-6.
19. Onat A, Aydın M, Can G, Çakmak HA, Köroğlu B, Kaya A, Ademoğlu E. Impaired fasting glucose: pro-diabetic, "atheroprotective", and modified by metabolic syndrome. *World J Diabetes* 2013; 4:210-8.
20. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 35(Suppl 1):S64-71
21. Aggarwal V, Schneider ALC, Selvin E. Low hemoglobin A1c in nondiabetic adults: an elevated risk state? *Diabetes Care* 2012; 35(10):2055-60.
22. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010; 362:800-11.
23. Carson AP, Fox CS, McGuire DK, Levitan EB, Laclaustra M, Mann DM, et al. Low hemoglobin A1c and risk of all-cause mortality among US adults without diabetes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3:661-7.
24. Colayco DC, Niu F, McCombs JS, Cheetham TC. A1c and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a nested case-control study. *Diabetes Care* 2011; 34:77-83.
25. Onat A, Karadeniz Y, Can G, Karakoyun S, Özpamuk-Karadeniz F, Kaya Ays, Yüksel H. Fasting glycaemia and glycated hemoglobin categories: relationship to lipoprotein(a) and disparity in Turkey's two region groups. *Anatol J Cardiol* 2016; 16: Nov 10 [Epub]
26. Onat A, Can G, Çiçek G, Doğan Y, Yüksel H. J-shaped coronary disease risk curve for fasting glucose levels in non-diabetic people. *Diabetes Res Clin Pr* 2011; 91:220-5.
27. Onat A, Hergenç G, Uyarel H, Özhan H, Esen AM, Karabulut A, Albayrak S, Can G, Keleş İ. Association between mild renal dysfunction and insulin resistance, metabolic syndrome or its components in a random nondiabetic population sample. *Kidney BP Res* 2007; 30:88-96.
28. Onat A, Can G, Ademoğlu E, Çelik E, Karagöz A, Örnek E. Coronary disease risk curve of serum creatinine is linear in Turkish men, U-shaped in women. *J Investig Med* 2013; 61:27-33.
29. Onat A, Köroğlu B, Can G, Karagöz A, Çelik E, Aydın M. Serum asymmetric dimethylarginine predicts type-2 diabetes, primarily in women. *Anadolu Kardiyol Derg* 2014; 14:26-33.
30. Onat A, Hergenç G, Can G, Küçükdurmaz Z. Serum adiponectin confers little protection against diabetes and hypertension in Turkish men. *Obesity* 2008; 17:564-70.
31. Onat A, Can G, Ayhan E, Kaya Z, Hergenç G. Impaired protection against diabetes and coronary disease by high-density lipoproteins in Turks. *Metabolism* 2009; 58:1393-9.
32. Onat A, Can G. Enhanced pro-inflammatory state and autoimmune activation: a breakthrough to understanding chronic diseases. *Curr Pharm Design* 2014; 20:575-84.
33. Onat A, Ceyhan K, Başar Ö, 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.
34. Onat A, Hergenç G, Bulur S, Küçükdurmaz Z, Uğur M, A, Can G. The paradox of high apolipopro-

- tein AI levels independently predicting incident type-2 diabetes among Turks. *Int J Cardiol* 2010; 142:72-9.
35. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375:2215-22.
  36. Onat A, Can G, Kaya A, Akbaş T, Özpamuk-Karadeniz F, Çakır H, Yüksel H. Fatty liver disease: disparate predictive ability for cardiometabolic risk and all-cause mortality. *World J Gastroenterol* 2015; 21:13555-65.
  37. Satman İ, Yılmaz MT, Şengül AM, et al and the TURDEP Group. Population-based study of diabetes and risk characteristics: final results of the TURDEP. *Diabetologia* 2000; 43 (Suppl 1):433 #111.
  38. Akbaş-Şimşek T, Onat A, Kaya Adn, Tusun E, Yüksel H, Can G. Sex-dependent independent prediction of incident diabetes by depressive symptoms. *Int J Geriatr Psychiat* 2016; Nov 28 [Epub]
  39. Onat A, Ademoğlu E, Can G, Altay S, Karagöz A, Köroğlu B, Yüksel H. Rheumatoid factor is independently associated with lipoprotein(a), type-2 diabetes and hypertension. *Anadolu Kardiyol Derg* 2014; 14
  40. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359:2195-207.
  41. Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Krandall J et al. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2009; 32:1924-29.
  42. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet* 2010; 375:738-42.
  43. Gonbert S, Malinsky S, Sposito AC, et al. Atorvastatin lowers lipoprotein(a) but not apolipoprotein(a) fragment levels in hypercholesterolemic subjects at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2002; 164:305-11.
  44. Onat A, Aydın M, Köroğlu B, Can G, Kaya H, Ademoğlu E. Statin therapy and increased coronary heart disease risk in primary prevention of people with enhanced low-grade inflammation. *Türk Klin Cardiovasc Dis* 2014; 26:
  45. Onat A, Sansoy V, Yıldırım B, Keleş İ, Uysal Ö, Hergenç G. C-reactive protein and coronary heart disease in Western Turkey. *Am J Cardiol* 2001; 88:601-7.
  46. Onat A, Can G, Çiçek G, Doğan Y, Kaya H, Gümrükçüoğlu HA, Yüksel H. Diverging sex-specific long-term effects of cigarette smoking on fasting insulin and glucose levels in non-diabetic people. *Clin Biochem* 2012; 45:37-42.
  47. Wang JJ, Qiao Q, Miettinen ME, Lappalainen J, Hu G, Tuomilehto J. The metabolic syndrome defined by factor analysis and incident type 2 diabetes in a Chinese population with high postprandial glucose. *Diabetes Care* 2004; 27:2429-37.
  48. Institute of Medicine: Control of Cardiovascular Diseases in Developing Countries. Research, Development, and Institutional Strengthening. National Academy Press, Washington, D.C., 1998 p. 28.

**Fiziksel Etkinlik:  
Metabolik Bozukluklar,  
Koroner Hastalık ve Ölüm Riskinden  
Koruma**

**Prof. Dr. Altan Onat**

## Fiziksel Etkinlik: Metabolik Bozukluklar, Koroner Hastalık ve Ölüm Riskinden Koruma

Prof. Dr. Altan Onat

Sedanter hayat koroner kalp hastalığına (KKH) meylettiren bir risk faktörü olarak giderek daha fazla önem taşımaktadır. Fiziksel etkinlik kan basıncını düşürebileceği gibi, kan yağlarını, diyabeti ve obeziteyi kontrol altına almakta yararlıdır. İlimli, düzenli ve sürekli bir fiziksel etkinliğin, KKH riskini azalttığı bilinmektedir. Bu nedenle, ABD’de fizik inaktivite koruyucu hekimlikte başlıca bir hedef haline getirilmiştir.<sup>1</sup> Halkımızı da diyabet gelişmesinden, bağımsız olarak ve net bir şekilde koruduğu TEKHARF çalışmasında belgelenmiştir.

Türk toplumunda fiziksel aktivite düzeyleri ve koroner kalp hastalığı riski arasındaki ilişki daha önce araştırılmamıştır. TEKHARF çalışmasında bu konuda elde edilen verilere dayanılarak aşağıda bildirilen sonuçlar elde edilmiştir.

### Kişiler ve yöntem

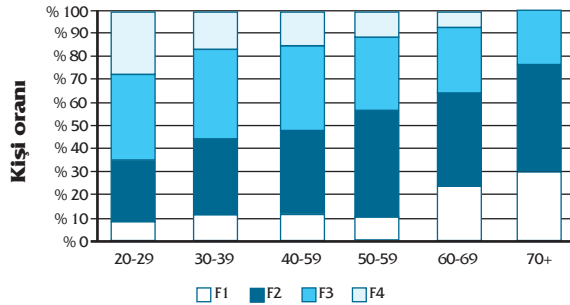
1990 yılında, TEKHARF çalışması kapsamındaki 41 ile bağlı 59 yerleşim biriminde yaşayan 20 yaş üzerindeki 3687 kişi tarandı. Taranan kişilerin fiziksel etkinliğinin derecelendirilmesinde dört kademeli bir sistem kullanıldı.<sup>2</sup>

1. derece (F1) (pek az): Masa başı çalışanları, dikiş ve örgü ile uğraşanlar, günde 1 km’den az yürüyenler vb.
2. derece (F2) (az): Tamirciler, ev işi yapanlar, günde 1-2 km yürüyenler vb.
3. derece (F3) (orta): Duvarcılar, marangozlar, kamyon şoförleri, yer ve cam silenler, günde 4 km yürüyenler vb.
4. derece (F4) (çok): Beden işçileri, düzenli spor yapanlar vb.

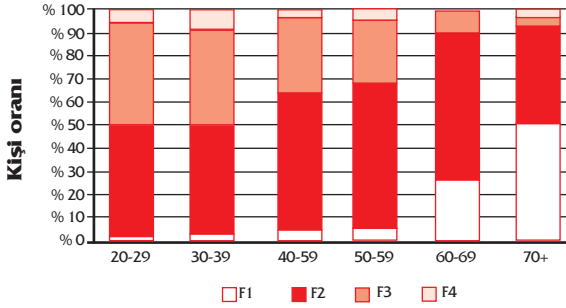
Bu kişilerde kanda kolesterol tayini ve kan basıncı ölçümü yapıldı. Şişmanlık kriteri olarak beden kitle indeksi (vücut ağırlığı/boy<sup>2</sup>) alındı. Sigara içimi ile sorgulamada hiç içmeyenler, bırakmış olanlar, 10 sigaraya kadar ve 10 sigaradan fazla içenler olarak sınıflandırıldı.

### 1990 yılı verileri

1990 yılında yapılan ilk taramada elde edilen bulgulara göre erkek ve kadınlarda fiziksel aktivitenin yaş gruplarına göre oranları Şekil 64 ve 65’te görülmektedir.<sup>2</sup> Pek az fiziksel etkinlik bildirenler (20-29 yaş grubundan 70 yaş ve üzeri gruba gi-



Şekil 64. TEKHARF çalışmasında 1990 yılında incelenen erkek popülasyonunda fizik aktivite derecelerinin yaş gruplarına göre oranları.



**Şekil 65. TEKHARF çalışmasında 1990 yılında incelenen kadın popülasyonunda fizik aktivite derecelerinin yaş gruplarına göre oranları**

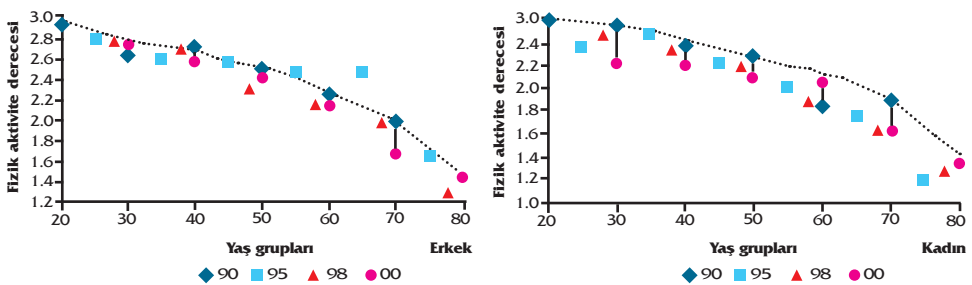
eden bir örneklemede a) cinsiyet ve yaş gruplarına özgü fiziksel etkinlik düzeylerinin 10 yıl içerisindeki seyri, b) fizik inaktivitenin belirli diğer risk faktörleriyle ilişkisi ve c) fizik inaktivite ile koroner kalp hastalığı (KKH) ve koroner mortalite arasındaki bağıntı açıklanmaktadır. 2000 ve 2004 yıllarına ilişkin fiziksel etkinlikle ilgili inceleme, doğrudan TEKHARF kitabı için hazırlanmıştır.

TEKHARF çalışmasının 1990 yılından beri izlenen ve 1997/98 döneminde taramaya yeni dahil edilen kohortun toplam 2444 kişi (1199 erkek ile 1245 kadın) fiziksel etkinlik bakımından değerlendirilmeye alındı. Fizik aktivitenin zaman içerisindeki seyrini inceleme amacıyla başlangıçtan beri izlenen 924 erkek ve 964 kadın bulunuyordu.

#### İstatistik analiz

Fiziksel etkinlik ile belirli risk faktörleri arasında erkekte ve kadındaki korelasyonu tekdeğişkenli analizle incelenirken, korelasyon katsayısı r Spearman testi ile değerlendirildi ve anlamlılığı p saptandı. Fiziksel etkinlik derecesinin birkaç risk faktörüyle birarada etkileşimi, multipl lojistik regresyon modeli ile değerlendirildi. Fiziksel etkinlik derecesinin koroner kalp hastalığı için yaş- düzeltilmeli odds oranı ve anlamlılığı lojistik regresyonla değerlendirildi.

Erkek ve kadınlarımızda fizik aktivite derecesinin 1990-2004 yılları arasındaki seyri okuyucuya iki yolla sunulmaktadır. İlk yol Şekil 66'da, belli yaş gruplarındaki kişilerin 1990, 1995, 1998 ve 2000 yıllarındaki ortalama fizik aktivite derecelerinin grafik olarak karşılaştırılması suretiyle. Diğeri 30 yaş ve üzerindeki kohortta yaş standardizasyonlu 1990 ortalama fizik aktivite derecesi ile 2003/04 ortalamasının karşılaştırılması yoluyla.



**Şekil 66. TEKHARF orijinal kohortundan 924 erkekte (solda) ve 964 kadında yaş gruplarına göre ortalama fizik aktivite derecesinin 10 yıllık seyri**

diildiğinde) erkeklerde %6 ila %30, kadınlarda %3-%52 oranında olarak görünmektedir. Genelde erkeklerin fiziksel aktivitelerinin bu derecede kadınlardan %11 kadar daha yüksek olduğu gözlenmektedir.

#### 2000 ve 2004 taramalarında fiziksel etkinlik durumu

Koroner risk açısından önemli bir risk faktörü sayılan fizik inaktivitenin<sup>3</sup> prevalansının zaman içerisindeki değişmesini incelemek isabetlidir. Bu bölümde, erişkin halkımızı temsil

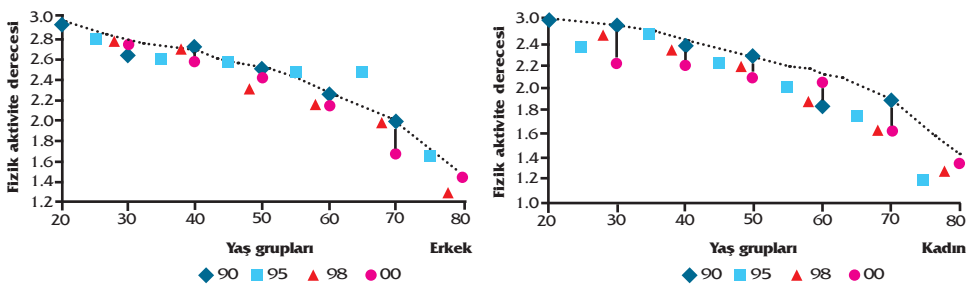
eden bir örneklemede a) cinsiyet ve yaş gruplarına özgü fiziksel etkinlik düzeylerinin 10 yıl içerisindeki seyri, b) fizik inaktivitenin belirli diğer risk faktörleriyle ilişkisi ve c) fizik inaktivite ile koroner kalp hastalığı (KKH) ve koroner mortalite arasındaki bağıntı açıklanmaktadır. 2000 ve 2004 yıllarına ilişkin fiziksel etkinlikle ilgili inceleme, doğrudan TEKHARF kitabı için hazırlanmıştır.

TEKHARF çalışmasının 1990 yılından beri izlenen ve 1997/98 döneminde taramaya yeni dahil edilen kohortun toplam 2444 kişi (1199 erkek ile 1245 kadın) fiziksel etkinlik bakımından değerlendirilmeye alındı. Fizik aktivitenin zaman içerisindeki seyrini inceleme amacıyla başlangıçtan beri izlenen 924 erkek ve 964 kadın bulunuyordu.

#### İstatistik analiz

Fiziksel etkinlik ile belirli risk faktörleri arasında erkekte ve kadındaki korelasyonu tekdeğişkenli analizle incelenirken, korelasyon katsayısı r Spearman testi ile değerlendirildi ve anlamlılığı p saptandı. Fiziksel etkinlik derecesinin birkaç risk faktörüyle birarada etkileşimi, multipl lojistik regresyon modeli ile değerlendirildi. Fiziksel etkinlik derecesinin koroner kalp hastalığı için yaş- düzeltilmeli odds oranı ve anlamlılığı lojistik regresyonla değerlendirildi.

Erkek ve kadınlarımızda fizik aktivite derecesinin 1990-2004 yılları arasındaki seyri okuyucuya iki yolla sunulmaktadır. İlk yol Şekil 66'da, belli yaş gruplarındaki kişilerin 1990, 1995, 1998 ve 2000 yıllarındaki ortalama fizik aktivite derecelerinin grafik olarak karşılaştırılması suretiyle. Diğeri 30 yaş ve üzerindeki kohortta yaş standardizasyonlu 1990 ortalama fizik aktivite derecesi ile 2003/04 ortalamasının karşılaştırılması yoluyla.



**Şekil 66. TEKHARF orijinal kohortundan 924 erkekte (solda) ve 964 kadında yaş gruplarına göre ortalama fizik aktivite derecesinin 10 yıllık seyri**



**Tablo 74. TEKHARF orijinal kohortu erkek ve kadınların 14-yıllık takibinde fizik aktivite derecesinin yaş gruplarına göre dağılımı, 2004**

| Yaş grubu    | 1990 |      |      | 2004 |      |      |
|--------------|------|------|------|------|------|------|
|              | n    | ort  | SD   | n    | ort  | SD   |
| <b>Erkek</b> |      |      |      |      |      |      |
| 20-29        | 252  | 2.94 | 0.87 |      |      |      |
| 30-39        | 242  | 2.67 | 0.89 | 109  | 2.67 | 0.71 |
| 40-49        | 172  | 2.72 | 0.91 | 373  | 2.51 | 0.77 |
| 50-59        | 151  | 2.51 | 0.86 | 290  | 2.46 | 0.81 |
| 60-69        | 82   | 2.21 | 0.98 | 203  | 2.29 | 0.74 |
| 70≥          | 25   | 2.00 | 0.82 | 124  | 2.01 | 0.70 |
|              | 924  | 2.54 | 0.92 | 1099 | 2.42 | 0.78 |
| <b>Kadın</b> |      |      |      |      |      |      |
| 20-29        | 278  | 2.58 | 0.64 |      |      |      |
| 30-39        | 253  | 2.56 | 0.67 | 149  | 2.25 | 0.58 |
| 40-49        | 186  | 2.38 | 0.65 | 383  | 2.25 | 0.60 |
| 50-59        | 147  | 2.30 | 0.69 | 283  | 2.14 | 0.61 |
| 60-69        | 83   | 1.84 | 0.61 | 214  | 1.88 | 0.63 |
| 70-79        | 21   | 1.90 | 0.83 | 108  | 1.56 | 0.59 |
|              | 968  | 2.31 | 0.69 | 1136 | 2.08 | 0.64 |

1990 ortalamasına göre %2.3, yani ancak cüzi azalmıştır.

*Kadınlarda* fizik aktivite: 964 kadında fizik aktivite derecelerinin yaş gruplarına göre ortalama değerleri Tablo 75'te bildirilmiş olup Şekil 75'te grafik biçimde izlenebilmektedir. Ağır-lıklı ortalamadan anlaşıldığı gibi, 1990 yılında 2.31 derece olan fiziksel etkinlik, 10 yıl sonra 0.18 derece gerilemiştir. Yaşlanmadan soyutlanan ortalama fiziksel etkinlik düzeyinin %8 gibi önemli bir oranında azaldığı söylenebilir. Şekil 66'nın incelenmesinden azalmanın, 30-59 yaşındaki orta yaşlı kadınlar için geçerli olduğu görülmektedir. 2003/04 yılındaki ağırlıklı ortalama olarak 2.11 değeri, 1990 ortalamasına göre %6.3 azalmıştır. Her iki cinsiyette de, önemli azalmalar 40-59 yaş grubu için geçerli olup, 60 yaş üzerindeki kohortta özellikle erkeklerde fizik aktivitede hafif artış sezilmektedir.

#### **Fizik inaktivitenin diğer risk faktörleriyle korelasyonu**

Ondört risk faktörüyle fizik inaktivite arasında her iki cinsiyette incelenen ilişkide korelasyonları anlamlı çıkan etkenler Tablo 75'te bildirilmektedir. Tekdeğişkenli analizde fiziksel etkinlik ile en güçlü korelasyonu yaş sağlamaktadır. Sistolik kan basıncı, bel-kalça oranı ve fibrinojen<sup>4</sup> her iki cinsiyette de ılımlı birer ters korelasyon sergilemekte ( $r=0.10-0.20$  dolayında), daha zayıf bir ters bağlantıyı kanda glukoz, total kolesterol ve bel çevresi ( $r=0.06-0.09$  dolayında), doğrusal korelasyonu da sigara içimi göstermektedir. Fizik inaktivite plazma trigliseridleri ile sadece kadınlarda anlamlı ama zayıf bir ters korelasyon içindeydi. Fiziksel aktivite arttıkça, 2001/02 kohortunda yalnızca kadınlarda serumda HDL-kolesterol, ilgili diğer beş risk faktöründen bağımsız biçimde anlamlı olarak yükseliyordu; bu etkenler sigara ve alkol içimi, bel

**Tablo 75. Türk erkek ve kadınlarında (>30 yaş) fiziksel etkinliğin anlamlı bağıntı gösterdiği bazı risk parametreleri ile Spearman korelasyon katsayıları (r)**

|                                  | Erkek |        |          | Kadın |        |          |
|----------------------------------|-------|--------|----------|-------|--------|----------|
|                                  | n     | r      | p-değeri | n     | r      | p-değeri |
| FA ~ yaş                         | 1199  | -0.310 | <0.001   | 1248  | -0.295 | <0.001   |
| FA ~ bel kalça oranı             | 1196  | -0.064 | 0.027    | 1241  | -0.167 | <0.001   |
| FA ~ sistolik KB (mmHg)          | 1199  | -0.144 | <0.001   | 1246  | -0.141 | <0.001   |
| FA ~ total kolesterol (mg/dl)    | 1199  | -0.052 | 0.073    | 1225  | -0.071 | <0.001   |
| FA ~ fibrinojen (g/L)'98         | 779   | -0.100 | 0.010    | 814   | -0.120 | 0.001    |
| FA ~ kan şekeri (mg/dl)          | 1199  | -0.029 | AD       | 1186  | -0.088 | 0.002    |
| FA ~ diyastolik KB (mmHg)        | 1199  | -0.064 | <0.001   | 1246  | -0.076 | 0.008    |
| FA ~ bel çevresi (cm)            | 1196  | -0.077 | 0.008    | 1241  | -0.075 | 0.008    |
| FA ~ sigara içimi                | 1199  | 0.121  | <0.001   | 1246  | 0.059  | 0.038    |
| FA ~ trigliseridler (mg/dl)      | 1199  | -0.008 | AD       | 785   | -0.074 | 0.037    |
| FA ~ BKİ (kg/m <sup>2</sup> )'98 | 1222  | -0.054 | 0.058    | 1158  | -0.053 | 0.074    |

FA=fiziksel aktivite, n=denek sayısı

çevresi, kanda açlık insülini ve C-reaktif protein düzeyi idi.<sup>5</sup>

Risk faktörlerinin fiziksel etkinlikle etkileşimi 8 risk faktörünü içeren modelde çokdeğişkenli biçimde incelendi. Fiziksel etkinlikle ilgili 1998 verilerinin, yaş dışında, her iki cinsiyette yalnız diyastolik basınç ve bel-kalça oranını, ayrıca erkeklerde total kolesterolü bağımsız biçimde etkilediği ortaya çıktı.<sup>4</sup> Fiziksel etkinlik sınırda bir anlamlılıkla her iki cinsiyette kanda glukozu da bağımsız bir şekilde etkilemektedir. Fiziksel etkinlik ile bel-kalça oranı arasındaki ilişki sadece yaşla düzeltilince, doğrusal bağıntı kadında anlamlı kalıyor, erkeklerde anlamlılığını yitiriyordu (p=0.09).

Önemli bir ilişki, yetişkinlerimizde fizik inaktivitenin mültivariye analizde hem plazma log C-reaktif protein, hem de fibrinojen değerlerinin anlamlı birer bağımsız belirleyicisi olduğudur.<sup>6</sup> Yeni ortaya konan bu ilişki, oturgan hayatın proinflatuvar etki yaptığı yolundadır.

### **Kardiyovasküler hastalık, koroner mortalite, genel mortalite ve metabolik bozukluklardan fizik aktivitenin koruması**

#### *Koroner hastalık riski*

Orijinal kohortun lojistik regresyon analizine göre, sonraki 10 yılda koroner ölüm gelişmesi olasılığı bakımından üç anlamlı bağımsız öngörücü sistolik kan basıncı, fizik aktivite ve (erkeklerde) diyastolik kan basıncı idi.<sup>7</sup> Fizik aktivite konusunda en fazla oturgan grup (derece 1), en çok hareketli gruba (derece 4) göre, anlamlı biçimde özellikle erkeklerde koroner mortalite riskini diğer değişkenlerden bağımsız biçimde yükseltiyordu; kadınlarda yalnızca aktivitedeki eğilim (trend) anlamlı çıktı.

Fizik aktivite prevalan ve insidan kardiyovasküler hastalık için, yaş, LDL- kolesterol, C-reaktif protein ile insülin direnci ve metabolik sendrom gruplarının dahil olduğu bir regresyon modelinde kadında anlamlı koruyuculuğa sahipti (OR 0.60 [%95GA 0.37; 0.97]). Erkeklerde anlamlı düzeye varmadı (Tablo 67).<sup>8</sup>

**KKH'dan ölüm oranı** ile fizik aktivite ilişkisi daha büyük KKH ölüm sayısına dayanarak yeniden araştırıldı.<sup>9</sup> 219 KKH ölümünün geliştiği 3015 TEKHARF katılımcısında incelendi. Yedi risk faktörünün birlikte ayarlandığı Cox regresyon analizinde düşük aktivite (derece 1+2) yüksek aktiviteye (derece 3+4) kıyasla erkekte anlamlı bulunmadı (RR 1.16 [0.78; 1.71]). Kadında ise düşük fizik aktivite KKH'dan ölümü bağımsız biçimde anlamlı olmasa da 2.27 kat [0.82; 6.29] öngörüyor ve algoritmaya katkı yapıyordu (S. 257'ye de bkz.).

**Genel ölüm oranı** ile fizik aktivite arasındaki ilişki, başlangıçta 50 yaş ve üzerindeki 1731 TEKHARF katılımcısında araştırıldı.<sup>10</sup> Ortalama 9 yıllık izlemede 273 erkek, 198 kadın ölümü gelişmişti. Yedi risk faktörünün ayarlandığı Cox regresyon analizinde, düşük aktivite (derece 1+2), yüksek aktiviteye (derece 3+4) kıyasla, kadında anlamlı öngörüye erişmedi (RR 1.27 [0.73; 2.21]). Erkekte ise düşük fizik aktivite ölümü 1.36 kat [1.03; 1.79] ve anlamlı biçimde öngörüyordu (algoritma için S. 259'a da bkz.).

#### *Metabolik bozukluklar gelişme riski*

TEKHARF çalışması 1998'den 2005/06 taramasına kadar izlenen ve başlangıçta KKH tanısı bulunmayan 28 yaş ve üzerindeki 1601 erkek ve 1647 kadın 8 yıl süresince öne dönük biçimde incelendi. Dörde bölünen fizik aktivite derecesi aktif (derece 3 ve 4) ve oturgan (derece 1 ve 2) biçiminde sınıflandı.<sup>11</sup>

Cinsiyet, yaş ve bel çevresi için ayarlı fizik aktivite örneklemine aktif grubun oturgan gruba kıyasla nisbi riskleri anlamlı biçimde düşük olup: hipertansiyon için 0.76 (%95GA 0.63; 0.91), **MetS** için 0.76 (%95 GA 0.60; 0.97) bulundu. Fizik aktivitenin abdominal obezite riskinden koruması biraz daha düşük olup anlamlı düzeye ulaşmadı, anılan kardiyometabolik bozukluklar bütününde kadınlarla erkekler benzer ölçüde yararlanmaktaydı.<sup>11</sup>

Türk yetişkinlerinde 8 yıllık diyabet riski, başlangıçta diyabeti bulunmayan 2261 orta yaşlı erişkinin 7.6 yıl süreli takibinde araştırıldı. Yeni diyabet 212 kişide gelişti. Ondört risk faktörünün Cox regresyon analizinde, 6 değişken her iki cinsiyette de anlamlı öngörü sağlamadı. Fizik aktivite diyabet gelişme riskini erkekte azaltma eğilimi (HR 0.76 [%95 GA 0.52; 1.12]) sergilediyse de, bu sadece kadınlarda anlamlı düzeye erişti (HR 0.52 [%95 GA 0.29; 0.94]).<sup>12</sup>

#### **Sedanter hayatla ilgili yorum**

Orta yaşlı veya yaşlı kişilerde yaşam tarzında ılımlı bir fiziksel etkinliği benimseyen hafif bir değişikliğin bile, prospektif epidemiyolojik çalışmalarda kardiyovasküler ve tüm mortalitede ve ölümle sonuçlanmayan koroner olaylarında yararlı sonuçları olabileceği<sup>13,14</sup> bilinmektedir. Bu kısmen, fiziksel etkinlik düzeyiyle KKH riskinin diğer belirleyicileri – toplumumuzda özellikle kan basıncı - arasındaki ilişki aracılığı ile olabilmektedir.<sup>15</sup> Şişmanlamanın önlenmesine, plazma LDL- kolesterol ile trigliserid düzeylerinin ve kan basıncının düşmesine ve HDL- kolesterol düzeylerinin artmasına, yüksek fiziksel etkinlik yardımcı olur.<sup>16</sup> Düzenli egzersizin, doğrudan bir etkiyle, aşırı bir eforun miyokard infarktüsünü tetiklemesini önleyebileceği de gösterilmiştir. Akut infarktattan kurtulan hastalarda kalp rehabilitasyonuna ilişkin randomize çalışmaların meta-analizi, böyle bir rehabilitasyonun tüm ve kardiyovasküler ölümden %20-25 oranında azalmaya sürükleyebileceğini<sup>17</sup> işaret etmiştir.

Kohortun uzun süreli izlenmesinde, net fizik inaktivite değişimlerini 10 yıl geçtiğinde, yaş sabit tutulan farkları değerlendirdiğimizde erkeklerde sedanter hayat yolunda anlamlı değişiklik kaydedilmediyse de, kadınlarda anılan 10 yılda fiziksel etkinlik derecesinde %8 oranında azaldığı saptadık.

Sedanter hayat arttıkça yetişkinlerimizde gelecekteki hipertansiyon, metabolik sendrom ve diyabet riskinin anlamlı biçimde yükseldiğinin gösterilmesi, toplumumuzun kalp sağlığı ve koroner hastalıktan korunma açısından üzerinde çok daha fazla durulmasının gereğini vurgulamaktadır.

Nihayet, fiziksel etkinliğin, gelecekteki koroner ölümler için mültivariye analizde, diğer önemli koroner risk öngörücülerinden bağımsız olan anlamlı bir risk faktörünü oluşturduğu toplumumuzda gösterilmiştir. Sonuç olarak, yetişkinlerimizde gelecekteki kardiyometabolik bozuklukların gelişmesinden korumaya anlamlı katkıda bulunan fiziksel etkinliğin, kronik yangı sürecine, glukoz intoleransına karşı koyduğu, kadınlarımızda HDL- kolesterolü yükseltmede ve de erkeklerimizde hiperkolesteroleminin önlenmesinde yararlı olduğu anlaşılmıştır. Fizik aktivite azalmasının orta yaşlı Türk erkeklerinde 10-yıllık ölüm oranını yükseltmesi kaygı verici bir tespit olup dikkat çekmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995; 273:402-7.
2. Onat A, Şenocak M, Mercanoğlu F, Şurdum-Avcı G, Öz Ö, Özcan R. Türk erişkinlerinde fiziksel etkinlik ve bunun başlıca risk faktörleri üzerine etkileri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1991; 19:259-62.
3. Onat A, Şenocak MŞ. Relative risk of factors for coronary heart disease in population with low cholesterol levels. *Int J Cardiol* 1994; 43:51-60.
4. Onat A, Çetinkaya A, Keleş İ, Yıldırım B, Uysal Ö, Sansoy V. Diyastolik basınç, bel-kalça oranı ve kanda glukoz ile kolesterolün bağımsız etmeni bulunan fiziksel etkinlik, Türk erişkinlerinde son 8 yılda fark sergilemedi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2000; 28:210-5.
5. Onat A, Hergenç G, Uzunlar B ve ark. Türk toplumunda koroner risk faktörü olarak HDL-kolesterol: öngördürücülüğü, belirleyicileri ve ilişkileri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2003; 31:8-15.
6. Onat A, Sansoy V, Yıldırım B, Keleş İ, Uysal Ö, Hergenç G. C-reactive protein and coronary heart disease in Western Turkey. *Am J Cardiol* 2001; 88:601-7.
7. Onat A. Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis* 2001; 156:1-10.
8. Onat A, Hergenç G, Türkmen S, Yazıcı M, Sarı İ, 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.
9. Onat A, Can G, Kaya Aş, Keskin M, Hayiroğlu İM, Yüksel H. Algorithm to predicting CHD death risk in Turkish adults: conventional factors contribute moderately. *Anatol J Cardiol Rev* 2017.
10. Onat A, Can G, Ademoğlu E, Kaya Adn, Tusun E, Ural D. Little contribution of conventional factors in algorithm to predicting death risk in Turkish adults. *Int J Cardiol* 2017.
11. Onat A, Hergenç G, Küçükdurmaz Z, Bulur S, Kaya Z, Can G. Fizik aktivitenin Türk yetişkinlerinde kardiyometabolik bozukluklardan koruduğuna ilişkin ileriye dönük kanıt. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2007; 35:467-74.
12. Onat A, Can G, Yüksel H, Ayhan E, Doğan Y, Hergenç G. An algorithm to predict risk of type-2 diabetes in Turkish adults: contribution of C-reactive protein. *J Endocrinol Invest* 2011; 34:580-6.
13. Blair SN. Changes in physical fitness and all-cause mortality: a prospective study of healthy and unhealthy men. *JAMA* 1995; 73:1096-8.
14. Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M. Changes in physical activity, mortality, and incidence of coronary heart disease in older men. *Lancet* 1998; 351:1603-8.
15. Recommendations of the Second Joint Task Force of the European and other Societies on Coronary

- Prevention. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Eur Heart J* 1998; 19:1434-503.
16. Mittleman MA, Maclure M, Tofer GH, Sherwood JB, Goldberg RY, Muller JE. Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion - protection against triggering by regular exertion. *N Eng J Med* 1993; 329:1677-83.
  17. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, Goldhaber SZ, Olmstead EM. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989; 80:234-44.

## **Halkımızda Artmış Yangının Göstergeleri ve Aracıları:**

**C-reaktif Protein, Fibrinojen, Kompleman C3,  
Ürik Asid, Gama Glutamiltransferaz,  
Bilirubin, Omentin-1, ASP, PAF Düzeyleri ile  
Romatoid Faktör Pozitifliği ve Anlamı**

**Prof. Dr. Evin Ademoğlu ve  
Prof. Dr. Altan Onat**

## **Halkımızda Artmış Yangının Göstergeleri ve Aracıları: C-reaktif Protein, Fibrinojen, Kompleman C3, Ürik Asid, Gama Glutamiltransferaz, Bilirubin, Omentin-1, ASP, PAF Düzeyleri ile Romatoid Faktör Pozitifliği ve Anlamı**

**Prof. Dr. Evin Ademoğlu ve Prof. Dr. Altan Onat**

Kronik hastalıkların çoğunda başta gelen dinamik, yangı ve oksidasyonun artmasıdır. Bu metabolik sendrom (MetS) ve tip-2 diyabet için geçerli olduğu gibi, koroner kalp hastalığı (KKH) ve böbrek fonksiyon bozukluğu için, hatta romatoid artrit ve muhtemelen kolo-rektal kanser için de geçerlidir. Artmış yangıda TNF- $\alpha$ , interlökin-6 gibi araçlar önemli rol oynarken, kompleman sistemi de aktive edilir. Türkiye halkında yangı artmasının en iyi gösterge/aracıları arasına kan düzeylerini belirlediğimiz C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, kompleman C3, ürik asid, gama glutamiltransferaz (GGT) ve düşük total bilirubin girmektedir. Eldeki bölümde bu parametrelerin yetişkinlerimizdeki kan düzeyleri ve klinik anlamı özetlenmektedir. Artmış yangının basit bir göstergesi olarak plazma aterojen indeksi (S. 52) ve yangıya çok defa neden olan lipoprotein[Lp](a)'ya (S. 60) ilişkin bilgiler önceki bölümlerde açıklanmıştır.

### **C-reaktif Protein ve Fibrinojen**

#### *Genel bilgiler*

Hernekadar mendelizasyon çalışmaları CRP'nin kardiyovasküler hastalıkta kavzal bir neden olarak ortaya çıkabildiğini göstermemişse de, yangının en yaygın olarak kullanılan değışkeni CRP'dir. Halkımızda da kanda CRP düzeyi gerek diyabet, gerekse KKH algoritması için geleksel risk faktörlerine ek öngörü bilgisi sunmaktadır (bkz. Tablo 72 ve S. 256).

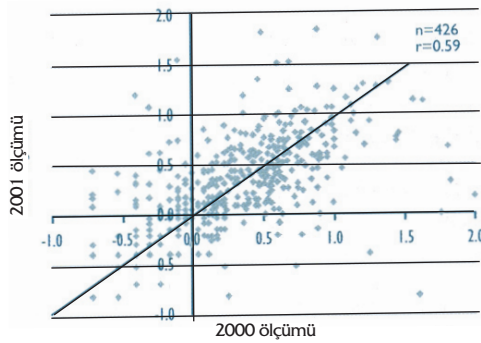
Yaş, kolesterol düzeyi, kan basıncı ve sigara kullanma alışkanlığı göz önüne alındığında risk dağılımının üst %15'lik kesimi, potansiyel miyokard infarktüs (Mİ) vakalarının sadece %32'sini izah etmektedir.<sup>1</sup> Değışik çalışmaların sonuçları 1980'li yıllarda koagülasyon ve fibrinolizin sadece aterosklerotik plakların oluşmasında değil, aynı zamanda akut arteryel oklüzyondaki önemini de meydana çıkarmıştır.<sup>2,3</sup> Northwick Park Kalp çalışması plazma fibrinojen düzeyinin bir standart sapma yükselmesinin, kişinin beş yıl içinde iskemik kalp hastalığı olayını %84 arttırdığını ortaya koymuştur.<sup>4</sup> Ancak birçok çalışmada iskemik kalp hastalığı vakalarını içeren ve içermeyen gruplar arasında, fibrinojen düzeylerinde sadece %10'luk bir farkın olduğu saptanmıştır. Epidemiyolojik çalışmaların metaanalizleri plazma fibrinojen düzeylerinin kardiyovasküler hastalıkların sağlıklı kişilerde bağımsız belirteci ve koroner kalp hastalığının önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.<sup>5</sup> Fibrinojen düzeyleri hem kalıtsal, hem de çevresel faktörlerce düzenlenmektedir.<sup>6</sup> Plazmada normal sınırları 1.5-4.5 g/L seviyesinde bildirilen fibrinojenin, üretimi sitokinlerce uyarılmakta, fibrin formasyonu ve yıkımı fizyolojik durumlarda dengeli ve düşük bir düzeyde cereyan etmekte, ancak bu denge akut faz reaksiyonu ve damar duvarı hastalığında bozulmaktadır.

Fibrinojen gibi, C-reaktif protein (CRP) de bir akut faz reaktanı olup kan düzeylerinin

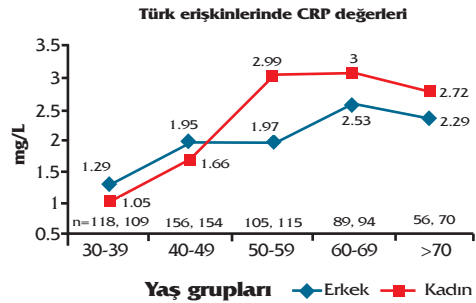
aterosklerozda arttığı birçok çalışmada kanıtlanmıştır.<sup>7</sup> Esas itibarıyla makrofajlardan üretilen bir sitokin olan interleukin-6, CRP ve fibrinojen sentezini indüklemektedir.<sup>8</sup> CRP'nin normal değerleri içerisindeki hafif artışı dahi, sağlıklı ve KKH saptanmış kişilerin gelecekteki miyokard infarktüsü, inme ve periferik arter hastalığı riskini de artmaya meylettirmektedir.<sup>9</sup>

#### Ölçümler: Ölçüm yapılan kişiler ve metod

TEKHARF kohortunda serumda C-reaktif proteinin (CRP) ölçümleri ilk defa 2000 yılında (Marmara, Ege ve Akdeniz bölgelerimizde) yapıldı ve, ekonomik gerekçelerle, her yıl tüm kohortun bir alt bölümünde gerçekleştirildi.<sup>10,11</sup> CRP Behring nefelometresi ile 0.175-230 mg/L lineeresitesi olan immunonefelometrik yöntemle N Latex hsCRP kiti ile belirlendi. İç ve dış kalite kontrolü uygulandı. CRP değerleri normal dağılım göstermeyip sağa kaymış olduğu için, log transformasyonu ile normalize edildi.



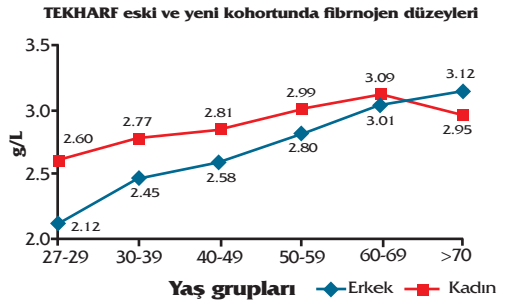
**Şekil 67. Aynı 426 kişide 11 ay arayıyla ölçülen C-reaktif protein (log) değerlerinde yüksek tutarlılık (r=0.59)**



**Şekil 68. 2000 yılı kohortunun 1046 erkek ve kadınında yaş gruplarına göre ortalama CRP değerlerinin dağılımı**

Dörtüzyüzyirmialtı katılımcıda CRP ölçümü başlangıçta ve bir sonraki yılki taramada yapıldı. 2000 yılında bu kişilerde geometrik ortalama 2.11 mg/L'lik bir değer elde edilmişken,<sup>11</sup> 11 ay sonra ölçülen değer %1 oranında, yani 0.024 mg/L azalarak ortalama 2.08 mg/L'lik çıkmıştır. Aradaki fark t testi ile anlamlı değildi ( $p>0.3$ ). Bireysel verilerde eşlendirme yoluyla aranan Pearson korelasyonunun katsayısı  $r=0.59$  bulunup ileri derecede anlamlıydı ( $p=0.001$ ) [Şekil 67]. Diğer bir deyişle, bir kişide CRP değerleri 1 yıl gibi uzun dönemde genelde boyutunu korumaktadır.

TEKHARF çalışmasının 1997/98 yazlarında gerçekleştirilen üçüncü takibinde muayene edilenlerden 1603 erkek ve kadında kanda fibrinojen düzeyleri ilk kez belirlendi ve bundan sonra her yıl kohortun bir alt grubunda ölçümlere devam edildi. 2005/06 taraması sonunda 2406 değişik kişide en az



**Şekil 69. TEKHARF çalışmasında 1990-2000 yılında incelenen erkek ve kadınlarda fibrinojen düzeylerinin yaş gruplarına göre oranları**



**Tablo 76. Cinsiyet ve sigara içim durumuna göre yaş-ayarlı serum CRP düzeyleri**

| n=2590                  | Erkek |                   |      | Kadın |                   |      |        |
|-------------------------|-------|-------------------|------|-------|-------------------|------|--------|
|                         | n     | ort               | SE   | n     | ort               | SE   | p      |
| C-reaktif protein¶ mg/L | 1270  | 1.77              | 2.7  | 1320  | 2.04              | 2.9  | <0.001 |
| Sigara                  |       |                   |      |       |                   |      |        |
| Hiç içmeyenlerde CRP    | 340   | 1.52              | 1.05 | 1035  | 2.08              | 1.03 |        |
| içip bırakanlarda CRP   | 260   | 1.67              | 1.06 | 48    | 2.70 <sup>b</sup> | 1.16 |        |
| Halen içenlerde CRP     | 670   | 1.96 <sup>a</sup> | 1.04 | 237   | 1.75 <sup>a</sup> | 1.07 |        |

¶ log-transforme değerler; SE standart hata

<sup>a</sup> hiç içmemiş olanlardan farklı (p<0.03), <sup>b</sup> hiç içmemiş olanlara göre p=0.085

bir fibrinojen değerini sağlandı. Fibrinojen düzeyleri sitratlı plazmada modifiye Clauss yöntemi ile, Fibrinimer II koaglometresiyle sahada tayin edildi. Rastgele seçilmiş plazma numunelerinin validasyonu bir referans laboratuvarında yapıldı. Her taramada günlük i kalite kontrolü uygulandı.

#### *Cinsiyet ve yaş grubu katmanlamasına göre CRP ve fibrinojen düzeyleri*

CRP llen katılımcıların başlangıç yaş ortalaması 49.8±12 idi ve ortalama 3.5 yıllık takip ile 9020 kişi-yıllık inceleme gerçekleşti. Başlangıç CRP düzeyleri ort. 50±12 yaşındaki erkeklerde (1.77 mg/L) kadınlardan (2.04 mg/L) anlamlı (p<0.001) olarak düşük bulundu. Yaş gruplarına göre geometrik ortalama değerler Şekil 67'de görülmektedir. Erkek ve kadınlarda halen sigara içenlerin CRP düzeyleri hiç içmemiş olanlardan, kadınlarda içip de bırakanların CRP düzeyleri halen içenlerden yüksek bulundu (Tablo 76).

Plazma fibrinojen değerleri 1998/2006 arasında 2516 katılımcıda bir veya daha fazla lclmş olup ortalama 3.12±1.11 g/L olarak bulundu. Kadınlarda ortalama değerler 3.31±1.07 g/L ile yine erkeklerden (3.08±1.13 g/L) anlamlı biçimde (p<0.001) ve %7-8 oranında ykseklikti. Fibrinojen düzeylerinin her iki cinsiyette belirgin biçimde yaşla arttığı (p<0.001) görülmektedir (Şekil 69). Yetmişli yaşlara kadar kadın ortalamaları erkeklerinkinden hep yüksek seyretmekteydi.<sup>14</sup> Sigara içmeyen bireylerde cinsiyet ve yaş ayarlı fibrinojen değerleri ortalama 3.13±0.05 g/L idi. Sigara içme yaş ayarlı fibrinojen konsantrasyonlarını anlamlı biçimde, kadınlarda %5, erkeklerde %8 oranında yükseltiyordu.

#### *Başlangıç CRP düzeylerinin ilerideki yüksek CRP düzeylerini ve KKH, dislipidemi, metabolik sendrom ve diyabeti öngörmesi*

CRP'nin metabolik sendrom (MetS), hipertansiyon (HT), aterojen dislipidemi (AtDis) ve koroner kalp hastalığını öngörmesini araştırmak maksadı ile 30 yaş üzerindeki 1270 erkek ve 1320 kadın olmak üzere toplam 2704 kişi ortalama 4.3 yıl takip edilerek prospektif olarak incelendi. Başlangıçtaki CRP düzeyleri 15 mg/L'nin ve 89 yaşın üzerindeki kişiler dışlanınca, geri kalan 2590 kişi analiz edildi.

Serum CRP düzeyinin 2 mg/L'den büyük olması bir risk faktörü olarak kabul edilerek, başlangıçta bu değerin altındaki CRP düzeylerine sahip bireylerde ilerideki CRP yüksekliğinin belirteçleri lineer regresyonla araştırıldığında, erkeklerde sigara içiciliği, apo B ve ailede gelir darlığı, her iki cinsiyette de başlangıç CRP düzeyleri bağımsız olarak anlamlı bulundu (Tablo 77).

**Tablo 77. İki mg/L'nin üzerindeki CRP düzeylerinin belirteçleri** (başlangıçta yüksek CRP düzeylerine sahip olmayanlarda)

|                    | Erkek n= 212 |       | Kadın n= 200 |        |
|--------------------|--------------|-------|--------------|--------|
|                    | RR           | p     | RR           | p      |
| Başlangıçtaki CRP¶ | 10.0         | 0.005 | 23.9         | <0.001 |
| Bel çevresi (cm)   | 1.027        | 0.114 | 0.986        | AD     |
| Apo B (mg/dl)      | 1.010        | 0.027 | 0.994        | AD     |
| Aile geliri (I-IV) | 0.740        | 0.047 | 0.936        | AD     |
| Sigara içiciliği   | 2.25         | 0.045 | 1.006        | AD     |

67'şer erkek ve kadında  $\geq 2$  mg/L CRP gelişti; modele sigara içen 90 erkek ve 30 kadın dahilildi

KKH, dislipidemi, diyabet ve metabolik sendromun başlangıç CRP düzeyleri tarafından öngörüsünün lojistik regresyonla araştırıldığı analizlerin sonuçları Tablo 78'de görülmektedir. CRP dislipidemiye diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak öngörmezken, kadınlarda diyabeti (RR: 2.15; p:0.036), her iki cinsiyette de ayrı ayrı metabolik sendromu öngördü. İki cinsiyet birlikte yeni gelişen koroner hastalığı (RR:1.65; p:0.008) geleneksel risk etmenlerinde bağımsız olarak öngörmekteydi. Cinsiyet ve yaş-ayarlı başlangıç CRP düzeylerinin insidan tip 2 diyabetle bağımsız ilişkisini gösteren prospektif çalışmalardan<sup>12</sup> farklı olarak, CRP çalışmamızda sadece kadınlarda RR anlamlı bulundu. Metabolik sendromun beş temel komponentine ilaveten, CRP'nin her iki cinsiyette bu sendromu belirlemesi, toplumumuzda (apo B düzeyi gibi) bir komponent sayılması gerektiğini güçlü bir şekilde düşündürmektedir. Bulgularımız, CRP'nin 2'ye katlanmasının MetS gelişme nisbi riskini %12 artırdığını (%95GA 1.05; 1.20) göstermektedir.

Belirli popülasyon örneklemeleri ile karşılaştırıldığında, erişkinlerimizin fibrinojeni benzer bir düzey sergilemektedir.<sup>11</sup> Kanda fibrinojenin düzeylerinin yaşla artışı ve kadınlarda erkeklere oranla yüksekliği farklı Batı toplumlarında da gözlenmiştir.<sup>13</sup>

Önemli bir bulgumuz, sigara içiminin erkeklerde fibrinojen konsantrasyonları için bağımsız bir etken olduğudur. Tablo 79 sigara içim durumuna göre yaş-ayarlı ortalama plazma fri-

**Tablo 78. Başlangıçtaki risk faktörleri\* için ayarlı serum CRP¶ değerlerince gelişen koroner kalp hastalığı, dislipidemi, metabolik sendrom ve diyabetin öngörülmesi**

|   | n    | Erkek |       | n    | Kadın |       |
|---|------|-------|-------|------|-------|-------|
|   |      | RR    | p     |      | RR    | p     |
| <b>İnsidan koroner kalp hastalığı</b><br>(119 E ve 131 K insidan KKH) | 1017 | 1.61  | 0.069 | 1111 | 1.57  | 0.07  |
| <b>Dislipidemi</b><br>(138 E, 120 K insidan dislipidemi)              | 441  | 1.27  | AD    | 540  | 0.70  | AD    |
| <b>Metabolik sendrom</b><br>(294 E, 343 K insidan MetS)               | 616  | 1.77  | 0.024 | 689  | 1.89  | 0.01  |
| <b>Tip 2 diyabet</b><br>(66 E, 65 K insidan DM)                       | 690  | 1.32  | AD    | 735  | 2.15  | 0.036 |

\*Modellere KKH için yaş, sistolik KB, açlık glukozu, bel, HDL-K, sigara kullanım durumu; Dislipidemi için yaş, HDL-K, trigliserid ve apo B üçtebir dilimleri; MS için 5 MS komponenti (sürekli), yaş, apo B üçtebir dilimleri; DM için açlık glukozu, bel, yaş, apo B üçtebir dilimleri dahilildi  
¶ log-transformasyonlu

**Tablo 79. Sigara içim durumuna göre yaş-ayarı ortalama plazma fibrinojen düzeyleri**

|                               | Erkek (n=1248) |      |      | Kadın (n=1268) |      |      |
|-------------------------------|----------------|------|------|----------------|------|------|
|                               | n              | ort  | SE   | n              | ort  | SE   |
| Hiç içmemiş                   | 320            | 2.98 | 0.06 | 1005           | 3.28 | 0.03 |
| Sigara terk                   | 406            | 3.02 | 0.05 | 71             | 3.54 | 0.12 |
| Halen içenler                 | 522            | 3.21 | 0.05 | 192            | 3.45 | 0.08 |
| imemişle halen içen arasında | p= 0.003       |      |      | p= 0.049       |      |      |

nojen düzeylerini göstermektedir. Plazma trigliserid düzeyinin yanısıra, sigara içiminin kanda fibrinojeni yükselten etkenler arasında başta geldiği<sup>15-18</sup> bilinir. Bizde yaş ve sistolik kan basıncı her iki cinsiyette, CRP belirleyicileri olarak ortaya ıktı.

#### *Plazma fibrinojen yksekliliğinin belirleyicileri*

Hem dşuk yoğunluklu inflamasyon, hem de trombojen durumlara eşlik eden kan fibrinogeninin, halkımızda ne rol oynadığı TEKHARF çalışmasında 1998 yılı temel alınarak, ileriye dönük olarak incelendi.<sup>14</sup> Takip sonunda artmış (>3.0 g/L) fibrinojen düzeylerinin öngördürücüleri bu çerçevede araştırıldı. Başlangıçta >3.0 g/L'lık fibrinojen değerlerini barındıran fertler ilgili analizden dışlandı. Kohortun %18.9'unda CRP veya açlık trigliserid ölümleri yoktu. On ortak değişkeni içeren regresyon analizinde, izleme sonundaki artmış (>3.0 g/L) fibrinojen düzeylerinin öngördürücüleri olarak her iki cinsiyet birlikte analiz edildiğinde yaş, halen sigara içiyor olmak, CRP, erkekte sigara içimi, sistolik kan basıncı ve CRP, kadında da bel çevresi belirlendi (Tablo 79). Kadınlarda yüksek fibrinojen gelişme riski erkeklere göre 2.52 kat idi (%95GA 1.5; 4.2).

#### *Plazma fibrinojenin metabolik sendromu erkeklerde öngörmesi*

Metabolik sendromda, yüksek plazma PAI-1 ve fibrinojen değerleriyle karakterize olan bir protrombotik durumun varlığı bilinmektedir.<sup>15</sup> MetS'un öngörülmesi işleminde, başlangıçtaki MetS vakaları prospektif analizinin dışında tutuldu.

Başlangıçtaki plazma fibrinojen düzeyleri erkeklerde yeni gelişen MetS'u bağımsız olarak öngördü (fibrinojen konsantrasyonunun ikiye katlaması yaş ve sigara ayarlı RR 1.40 [95%CI

**Tablo 80. İzlemede yüksek plazma fibrinojen\* değerleri için lojistik regresyonla ngr**

|                            | Erkek n=245 |              | Kadın n=206       |              |
|----------------------------|-------------|--------------|-------------------|--------------|
|                            | RR          | %95 GA       | RR                | %95 GA       |
| Yaş, yıl                   | 1.016       | 0.99; 1.04   | 1.035             | 1.001; 1.07  |
| Bel evresi, cm            | 1.003       | 0.97; 1.004  | 0.991             | 0.96; 1.02   |
| Sigara terk                | 1.48        | 0.83; 2.44   | 2.45              | 0.45; 13.5   |
| Sigara içme (halen)        | 2.40        | 1.22; 4.73   | 1.080             | 0.45; 2.59   |
| Sistolik kan basıncı, mmHg | 1.015       | 1.001; 1.029 | 1.006             | 0.99; 1.02   |
| HDL-kolesterol, mg/dl      | 1.013       | 0.99; 1.04   | 0.982             | 0.96; 1.008  |
| Açlık trigliseridi mg/dl   | 1.000       | 0.997; 1.003 | 0.998             | 0.993; 1.003 |
| C-reaktif protein¶, mg/l   | 1.95        | 1.10; 3.47   | 1.72              | 0.90; 3.30   |
| Alkol kullanımı (E/H)      | 0.81        | 0.40; 1.63   | Kullanan kadın az |              |

\* Fibrinojen >3.0 g/L bireyler dışlandıktan sonra izlemede 103 erkekte 118 kadında yüksek fibrinojen gelişti

¶Log-transforme değerler

**Tablo 81. Yeni metabolik sendromun başlangıçtaki plazma fibrinojen düzeylerince öngörülmesi**

|  | Erkek |              | Kadın |              |
|--|-------|--------------|-------|--------------|
|  | RR    | %95 GA       | RR    | %95 GA       |
| <i>Model 1</i>   |       |              |       |              |
| Fibrinojen (g/L)   | 1.40  | 1.07; 1.83   | 0.97  | 0.80; 1.20   |
| Yaş (y)  | 0.986 | 0.97; 1.00   | 1.030 | 1.014; 1.047 |
| Halen sigara içiciliği   | 1.21  | 0.76; 1.92   | 1.09  | 0.69; 1.71   |
| 6.6 yıllık takipte 167 erkek ve 161 kadında MetS gelişti. Başlangıçtaki MetS vakaları dışlandı.  |       |              |       |              |
|  | Erkek | n= 502       | Erkek | n= 502       |
| <i>Model 2</i>   |       |              |       |              |
| Fibrinojen (g/L)   | 1.32  | 0.951; 1.83  | 1.02  | 0.80; 1.30   |
| Yaş (y)  | 0.986 | 0.96; 1.005  | 1.02  | 0.998; 1.043 |
| Halen sigara içiciliği †   | 1.67  | 0.93; 3.01   | 1.35  | 0.77; 2.37   |
| Bel çevresi (cm)   | 1.095 | 1.066; 1.13  | 1.065 | 1.04; 1.09   |
| Sistolik kan basıncı (mmHg)  | 1.029 | 1.014; 1.044 | 1.022 | 1.011; 1.033 |
| HDL-kolesterol (mg/dl)   | 0.968 | 0.95; 0.99   | 0.947 | 0.93; 0.968  |
| Trigliserid (mg/dl)  | 1.005 | 1.002; 1.008 | 1.007 | 1.002; 1.011 |
| Diyabet ve/veya AKŞ> 100 mg/dl   | 1.58  | 0.86; 2.92   | 0.86  | 0.50; 1.48   |
| 6.6 yıllık takipte 130 erkek ve 134 kadında MetS gelişti. Başlangıçtaki 989 MS dışlandıktan sonra sadece 7 erkek ve 10 kadın diyabetli modele dahil edildi |       |              |       |              |
| †sigaranın bırakılması anlamlı değildi. Fibrinojen koroner kalp hastalığını kadınlarımızda öngörme eğiliminde idi.   |       |              |       |              |

1.07; 1.83]) (Tablo 81). MetS'un 5 ögesi de modele katıldığında RR sınırdan anlamlılık düzeyi de ise de 1.32 idi.

Gerçi 20 yıl kadar önce Imperatore ve ark. hiperfibrinojeneminin MetS'un unsurlarından biri olabileceğini önermişti<sup>15</sup> ama bu layıkıyla gösterilememiştir. DESIR çalışmasında,<sup>16</sup> sigara içiciliğinin modifiye edici etkisinden kısmen bağımsız olarak, fibrinojenin açlık insülini veya insülin direnciyle erkeklere göre kadınlarda daha sıkı bir ilişki bulundu. ABD'de NHANES çalışmasında MetS'u olanlarda diğerlerine göre daha yüksek fibrinojen konsantrasyonları ve lökosit değerleri saptandı.<sup>17</sup> British Regional Heart çalışmasının yeni bir kesitsel araştırmasında ise, diyabeti olmayan 2722 yaşlıca erkekte fibrinojen ile MetS arasında anlamlı bir ilişki kaydedilmedi.<sup>18</sup>

**Tablo 82. Plazma fibrinojeni ve diğer bazı risk faktörlerinin yeni gelişen koroner hastalığı öngörmesi**

|                          | Erkek n=1009 |              | Kadın n=1049 |              |
|--------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                          | RR           | %95 GA       | RR           | %95 GA       |
| Fibrinojen (g/L)         | 1.070        | 0.916; 1.250 | 1.40         | 1.180; 1.663 |
| Yaş (y)                  | 1.073        | 1.053; 1.093 | 1.065        | 1.042; 1.088 |
| Sistolik KB (mmHg)       | 1.017        | 1.009; 1.026 | 1.015        | 1.007; 1.023 |
| Total kolesterol (mg/dl) | 1.014        | 1.009; 1.026 | 1.008        | 1.003; 1.014 |
| HDL-kolesterol (mg/dl)   | 0.966        | 0.948; 0.984 | 0.987        | 0.971; 1.004 |
| Sigara içen              | 1.67         | 0.977; 2.858 | 0.680        | 0.192; 2.402 |
| Sigara bırakan           | 1.96         | 1.214; 3.166 | 0.773        | 0.402; 1.471 |
| Diyabet                  | 2.58         | 1.180; 5.649 | 2.85         | 1.504; 5.390 |

122 erkekle 134 kadında 6.7 yıllık izlemede KKH gelişti.  
Halen sigara içenler 546 erkek ile 205 kadındı

Kanda fibrinojen düzeylerinin yeni gelişen fatal ve fatal olmayan KKH'nı öngörme ola-nağı ileriye dönük olarak incelendi (Tablo 82). Başlangıçtaki 105 KKH'lı olgu dışlandıktan sonra, 2058 kişinin 6.7 yıllık izleminde yeni gelişen 256 KKH'nın yedi bellibaşlı risk faktörüyle birlikte yapılan lojistik regresyon analizinde, başlangıçtaki fibrinojen düzeyleri yalnız kadında 1.4 gibi bir nisbi risk ile çok anlamlı ( $p<0.001$ ).

Batılı popülasyonlara göre orta düzeyde veya bir miktar yüksek bulunan erişkin fibrinojen düzeylerimizin, kadınlarımızda koroner riske katkıda bulunduğu anlaşılmaktadıdır.

#### *Fibrinojen konsantrasyonlarının mortalite riskini iyi öngördürmemesi*

Fibrinojenin düşük düzeylerinin otoimmün etkinleşmeye katılımına dair kanıt araştırılmaya muhtaç olduğundan, toplam 1941 yetişkinde (yaş  $54.8 \pm 10.3$ ) konu incelendi. Üçtebir dilimler kullanılarak fibrinojenin kovaryatları değerlendirilip, 9.5-yıllık takipte mortalite araştırıldı. Ölçümler modifiye Clauss metodu ile yapıldı. Çoklu lineer regresyonda fibrinojen tertilleri içerisinde yaş-ayarı kovaryatların farklı bağımsız ilişkiler sergilediği saptandı. Bu gözlem yüksek tertil grubundan düşük tertil gruplarına doğru bir kayma ile tutarlı bulundu.<sup>19</sup> HDL-kolesterol düzeyleri kadınlarda iki alt fibrinojen tertilinde pozitifliğe dönüştü. Alt üçtebir dilimde, CRP'nin anlamlı pozitifliği giderek azaldı ve apoB'ninki ters yöne dönüştü. Sigara içiciliği, sistolik KB, trigliserid, LDL- ve HDL-kolesterole ayarlı üst fibrinojen dilimi alt dilime göre mortalite riskini iki cinsiyet birlikteliğinde ancak ılımlı ve sınırdan anlamlı biçimde (RR 1.35 [%95 GA 0.95; 1.94]) öngördü.

**Tablo 83. Genel mortaliteyi fibrinojen tertillerinde öngörmede Cox regresyon analizi**

|                                 | <i>Erkek</i> |            | <i>Kadın</i> |            |
|---------------------------------|--------------|------------|--------------|------------|
|                                 | RR           | %95 GA     | RR           | %95 GA     |
|                                 | n=135/638†   |            | n=135/638†   |            |
| Yaş, 10 yıl                     | <b>2.60</b>  | 2.18; 3.07 | 2.71         | 2.12; 3.45 |
| Fibrinojen T2, 2.74/3.03        | 1.19         | 0.74; 1.92 | 1.02         | 0.58; 1.81 |
| Üst tertil 4.13/4.37 g/L        | 1.27         | 0.80; 2.04 | 1.74         | 0.99; 3.07 |
| Sigara içen vs hiç içmemiş      | <b>2.00</b>  | 1.35; 2.99 | 0.94         | 0.37; 2.40 |
| Sigara terk vs hiç içmemiş      | 0.90         | 0.55; 1.48 | 2.31         | 0.83; 6.49 |
| Sistolik KB, 25 mmHg            | 1.08         | 0.90; 1.31 | 1.42         | 1.16; 1.77 |
| HDL-kolesterol, 12 mg/dl        | 1.15         | 0.96; 1.36 | 0.84         | 0.66; 1.09 |
| Açlık trigliseridleri¶, 1.7-kat | 1.13         | 0.98; 1.30 | 0.86         | 0.71; 1.04 |
| LDL-kolesterol, 34 mg/dl        | 1.03         | 0.84; 1.27 | 1.11         | 0.90; 1.36 |

¶ log dönüşümlü

† ölüm sayısı/ risk altındaki sayısı

Referent alt fibrinojen üçtebir dilimi olup erkek ve kadında ortalama 2.01/2.15 g/L idi.

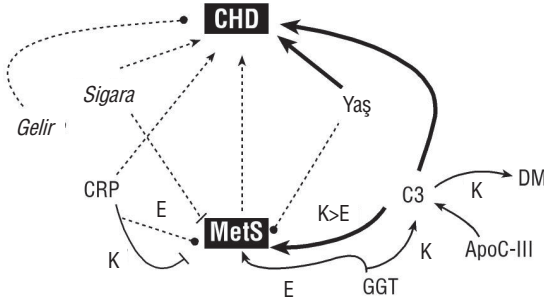
Ölüm riski kadında erkeğin 0.66'sı (0.47; 0.92) oranında idi.

Fibrinojen ölçümlerinde muhtemelen üstten alta doğru zahiren bir kayma meydana geldiği sonucu ifade edilebilir; kadında iki üst üçtebir dilimden, erkekte orta dilimden kayma söz-konusudur. Bu alçak düzeyler kısmen, geniş ölçüde oksidatif süreçte hasar gören ve zahiren "düşük" ölçümlere sürüklenen fibrinojeni simgelemekte, ama mortalite riski bindirmektedir. Altta yatan pro-inflamatuvar duruma HDL disfonksiyonu katkıda bulunmaktadır.<sup>19</sup>

### Kompleman C3: MetS ögesi, koroner risk öngörücüsü, immün etkileşimle ilişkili

Kompleman sisteminin aterogenezdaki öneminin arttığı son yıllarda anlaşılmıştır. Yüksek kompleman C3 (C3) düzeylerinin kardiyak olaylardan ölüm, yeni akut miyokard infarktüsü, inme, karotid cerrahisi ve periferik arter hastalığı gibi aterosklerozun başlıca komplikasyonlarını öngördürdüğüne ilişkin çalışmalar mevcuttur.<sup>20,21</sup> Yüksek C3 düzeylerinin, kronik inflamasyonun özel belirteci olarak, ateroskleroz gelişimini gösterebildiği düşünülmektedir.

Kompleman C3, kompleman sisteminin klasik ve alternatif yolunun birleştiği noktada yer alır. Dolaşımında C3 proteolitik enzimlerin etkisi ile C3a ve C3b'ye ayrılmakta, ancak faktör I ve H ile sürekli olarak etkisizleştirilerek, düşük düzeyde tutulmaktadır. Karaciğer tarafından üretilen kompleman C3 bir akut faz reaktanı ve aynı zamanda inflamasyon bölgelerinde aktive makrofajlar ve adipositler tarafından üretilen bir sitokindir.<sup>22</sup> Trigliserid sentezinin bugüne kadar bilinen en kuvvetli uyarıcısı olan asilasyonu uyarın proteininin (ASP) C3a'nın inaktif fragmanı olan "C3a desArg" ile aynı peptid olduğu gösterilmiştir.<sup>23</sup> Şilomikronlar adipositlerde C3 üretimini uyarmaktadır. Bel çevresi, açlık C3 düzeylerinin en önemli belirteci olarak bulunurken, postprandiyal C3 düzeylerinin postprandiyal lipidemi ile anlamlı bir ilişki sergilediği gösterilmiştir. Veriler serum C3, trigliserid, HDL-kolesterol, serbest yağ asitleri ve insülin düzeylerini düzenleyen ortak genlerin varlığını düşündürmektedir.



**Şekil 70. Kardiyometabolik hastalıklarla ilgili belirli risk faktörlerinin erkek (E) ve kadınlardaki (K) ilişkisine dair şema.** Artırıcı etki okla, nötr etki nokta ile, azaltıcı etki engel ile simgelenmiştir. Etkinin zayıflığı kesintili, orta güçte olması kesintisiz, çok güçlülüğü kalın çizgiyle resmedilmiştir. MetS, metabolik sendrom; DM, diyabet; KKH, koroner kalp hastalığı; CRP, C-reaktif protein.

Yakın zamanda yapılan yayınlar C3 ve ASP'nin obezite, insülin rezistansı, koroner arter hastalığı ve hiperlipidemi ile ilişkilerine dikkat çekmektedir. TEKHARF çalışmasının 2003 yılı takibinde yüksek C3 düzeylerinin koroner ateroskleroz olayına aktif olarak katıldığını ve akut koroner olay varlığından ve standard risk faktörlerinden bağımsız olarak, KKH riski ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir<sup>23</sup> (Şekil 70).

TEKHARF çalışmasının 2003-2004 taramasında Türkiye'nin tüm coğrafi bölgelerinde 1367 kişide kompleman C3 düzeyleri nefelometrik olarak ölçüldü. C3 düzeyleri

erkeklerde ortalama  $1.29 \pm 0.27$  g/L, kadınlarda  $1.34 \pm 0.28$  g/L bulundu; yalnız kadınlarda yaşla anlamlı bir artış gösterdi. C3 ile en kuvvetli kolerasyonlar obezite, trigliseridler, açlık insülini, total kolesterol, gama glutamiltransferaz, ürik asit, açlık kan şekeri fibrinojen, kan basıncı, LDL-kolesterol ve ters olarak HDL-kolesterol, fizik aktivite ve sigara kullanımı ile daha ılımlı düzeyde bütün bu saydıklarımız ile görüldü. Lineer regresyon analizinde C3'ün bağımsız belirleyicileri olarak trigliseridler, bel çevresi, beden kitle indeksi, total kolesterol ve ters olarak sigara bulundu. Üç akut faz reaktantının birlikte analizine göre,<sup>24</sup> abdominal obezite, sedanter hayat ve düşük aile geliri tercihli olarak CRP ile, obezite, sigara içimi ve metabolik sendrom fibrinojen ile ilişkili bulunurken, bel çevresi ile serum trigliseridleri tercihan kompleman C3 ile ilişki sergiliyordu.

### Öne dönük artmış kompleman C3 metabolik sendromun parçası

Yeni gelişen kardiyometabolik riski serumda kompleman C3'ün ne denli bağımsızlıkla ön-gördüğünü öne dönük şekilde ortalama 3.3 yıllık bir izlemede araştırdık.<sup>25</sup> Toplam 1220 erişkinde C3 konsantrasyonları lineer regresyonda bel çevresi, serum trigliseridleri, CRP ile ve kadında GGT ile doğrusal ilişki içindeydi (Tablo 84).

**Tablo 84. Kompleman C3'ün (g/L) çokdeğişkenli lineer regresyon analizinde kesitsel kovaryatları<sup>24</sup>**

|                                 | Genel n= 1047                  |       |        | Kadın n= 268                  |       |        |
|---------------------------------|--------------------------------|-------|--------|-------------------------------|-------|--------|
|                                 | β coeff                        | SE    | p      | β coeff.                      | SE    | p      |
| Kadın cinsiyet                  | 0.059                          | 0.017 | <0.001 |                               |       |        |
| Açlık trigliseridleri¶, 0.6-kat | 1.08                           | 1.004 | <0.001 | 1.087                         | 1.007 | <0.001 |
| C-reaktif protein¶, 3-kat       | 1.07                           | 1.01  | <0.001 | 1.086                         | 1.015 | <0.001 |
| Bel çevresi, 12/13 cm           | 0.056                          | 0.012 | <0.001 | 0.046                         | 0.013 | <0.001 |
| Sistolik KB, 23.5/25 mmHg       | 0.024                          | 0.00  | 0.008  | 0.027                         | 0.00  | 0.027  |
| Sigara içen vs içmemiş          | -0.04                          | 0.02  | 0.030  | -0.044                        | 0.028 | 0.11   |
| Alkol kullanımı, evet/hayır     | -0.057                         | 0.03  | 0.047  | 0.044                         | 0.13  | 0.74   |
| Kompleman C3 varyansı           | r <sup>2</sup> =0.43, p=<0.001 |       |        | r <sup>2</sup> =0.42, p<0.001 |       |        |

¶ log-transformasyonlu. Değişkenleri izleyen birimler 1 standart sapma ifade etmektedir.  
Model yaş, açlık glukoza, HDL-kolesterol ve fizik aktivite derecesi için de ayarlanmıştı (herbirinde p>0.3).

Yeni gelişen MetS için lojistik regresyonda, GGT ile CRP'nin de dahil olduğu kovaryatlar için ayarlanınca, C3'ün üst çeyrek dilimi bu sendromu erkek ve kadında yaklaşık 1.4 katlık nisbi risklerle öngördü (Tablo 85). Modele MetS'un beş komponenti de eklenince de, yükselen C3 çeyrek dilimleri MetS'u gerek erkek, gerek kadında güçlü biçimde öngörmeye devam etti.<sup>26</sup>

### Kompleman C3'ün yeni KKH ve diyabet gelişmesini öngörmesi

Yeni gelişen koroner hastalığını da C3 düzeyleri iki cinsiyette de ve yaş, sigara içiciliği ve MetS varlığından bağımsız olarak anlamlı biçimde öngördü. Hatta modele CRP eklenince de yetişkinler toplamında C3'te 1 SD'lik artış KKH için 1.39'luk bir nisbi riskle (%95GA 1.09; 1.77)

**Tablo 85. Başlangıçtaki serum kompleman C3 düzeylerinin yeni gelişen metabolik sendromu lojistik regresyon analizinde öngörüsü<sup>26</sup>**

|                           | RR                | %95 GA     | RR               | %95 GA     | RR               | %95 GA     |
|---------------------------|-------------------|------------|------------------|------------|------------------|------------|
|                           | Genel, n=252/708† |            | Erkek, n=111/326 |            | Kadın, n=141/382 |            |
| Kadın cinsiyet            | 2.00              | 1.25; 2.23 |                  |            |                  |            |
| Bel çevresi, 12/13 cm     | 2.38              | 1.86; 3.07 | 3.38             | 2.22; 5.12 | 2.00             | 1.43; 2.79 |
| Kompleman C3, g/L         | 1.40              | 1.14; 1.72 | 1.28             | 0.93; 1.76 | 1.48             | 1.13; 1.95 |
| Sistolik KB, 23.5/25 mmHg | 1.45              | 1.15; 1.87 | 1.33             | 0.92; 1.92 | 1.56             | 1.10; 2.20 |
| HDL-kolesterol, 12 mg/dl  | 0.58              | 0.48; 0.70 | 0.61             | 0.47; 0.86 | 0.57             | 0.44; 0.73 |
| C-reaktif protein¶, 3-kat | 0.93              | 0.83; 1.05 | 0.94             | 0.79; 1.11 | 0.94             | 0.79; 1.11 |

\* Model yaş, lipid düşürücü ilaç, aile geliri (erkeklerde lipid ilacı [0.06] hariç, hep p>0.1) için de ayarlanmıştı.  
¶ log-transformasyonlu değerler. †Modeldeki yeni MetS'li sayısı/ risk altındaki kişi sayısı.

**Tablo 86. Yeni gelişen koroner kalp hastalığı için kompleman C3 nisbi riski (n=1061)**

|                           | RR                 | %95 GA     | RR              | %95 GA     | RR              | %95 GA      |
|---------------------------|--------------------|------------|-----------------|------------|-----------------|-------------|
|                           | Toplam, n=84/1061† |            | Erkek, n=41/467 |            | Kadın, n=43/594 |             |
| Kadın cinsiyet            | 0.98               | 0.54; 1.78 |                 |            |                 |             |
| Yaş, on yıl               | 1.86               | 1.47; 2.37 | 2.10            | 1.49; 2.97 | 1.64            | 1.17; 2.30  |
| Metabolik sendrom varlığı | 1.55               | 0.92; 2.62 | 1.70            | 0.82; 3.50 | 1.45            | 0.68; 3.08  |
| Kompleman C3, 0.27 g/L    | <b>1.39</b>        | 1.09; 1.77 | 1.39            | 0.97; 1.99 | 1.39            | 1.000; 1.93 |
| Sigara içiciliği, 2/0     | 1.82               | 0.93; 3.59 | 1.82            | 0.73; 4.54 | 1.78            | 0.63; 5.04  |
| C-reaktif protein¶, 3-kat | 1.09               | 0.94; 1.26 | 1.07            | 0.87; 1.31 | 1.12            | 0.90; 1.40  |

öngöründe bulundu (Tablo 86). C3'ün koroner ateroskleroz gelişmesine aktif olarak dahil olduğu düşünüldü.

Diyabet gelişmesinde C3'ün erkeklerde MetS ile etkileşim içinde olduğu aşağıda açıklanmaktadır. Tablo 87'de görüldüğü gibi, cinsiyet ve yaş-ayarlı C3 iki cinsiyette 1.4 hazard oranıyla diyabeti öngörüyordu. Bel veya CRP'nin modele eklenmesinin kadınlarda bu ilişkiyi ortadan kaldırması, düşük düzeyli yangı ile kompleman aktivasyonunun kadınlarda iç içe olduğunu kuvvetle düşündürmekteydi. Örneklem MetS için katmanlandırıldığında, MetS'i bulunmayan bireylerde C3'ün diyabeti öngörmeye bağımsız katkısı, ılımlı ölçüde olup cinsiyet farkı göstermedi. Oysa, MetS'li kişilerden yalnız erkeklerde öngörü güçlüydü (HR 1.52); yani erkeklerde kompleman C3 aktivasyonu MetS'un yangıyla ilişkisinin önemli katkı yapmaktaydı.<sup>25</sup>

Sonuçta artmış kompleman C3 düzeylerinin, MetS'un özgün bir parçası olduğu, ayrıca MetS öğelerinden bağımsız ve onlara ek bir şekilde KKH riski yüklediği yargısına varıldı. C3 düzeyleri her iki cinsiyette öngördüğü diyabeti, MetS'li fertler arasında yalnız erkeklerde bağımsız olarak öngörmektedir. Kandaki C3'ün -yüksek apoE düzeyleri aracılığıyla- MetS'e veya glukoz intoleransına yatkın popülasyonlarda diyabetojen ve aterojen nitelikli disfonksiyonlu apoA-I parçacıklarının gelişmesine yol açan bir bağışıklık süreci için sinyal olarak işlev gördüğü yolunda ipucu bulunmaktadır. C3 aktivasyonu aynı zamanda, metabolik fenotip üretimine ek katkıda bulunan C3a ve C5a gibi kemoatraktanların ve lipojen hormon olan asilasyon uyarıcı protein'in (ASP) üretimine sürüklemektedir. Bu gözlemler klinik ve halk sağlığı alanlarında dikkate alınmalıdır.<sup>26</sup>

**Tablo 87. C3'ün (1 SD=0.27 g/L başına) yeni diyabet ile ilişkisi (4 model ve metabolik sendrom katmanlaması uygulayarak Cox regresyon ile analizi)<sup>26</sup>**

|                                       | Toplam, n=79/1070†     | Erkek n=44/486         | Kadın, n=35/584        |
|---------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Model 1: Cinsiyet- & yaş-ayarlı       | <b>1.39</b> 1.13; 1.69 | <b>1.39</b> 1.08; 1.80 | <b>1.43</b> 1.02; 2.00 |
| Model 1+ "MetS komponentleri"*        | <b>1.33</b> 1.07; 1.65 | 1.31 0.99; 1.75        | 1.41 0.99; 2.02        |
| Model 1+ bel çevresi                  | 1.13 0.90; 1.43        | 1.16 0.86; 1.58        | 1.12 0.77; 1.63        |
| Model 1+ bel + CRP                    | 1.05 0.82; 1.34        | 1.13 0.83; 1.54        | 0.94 0.63; 1.41        |
| <i>MetS için katmanlayarak analiz</i> |                        |                        |                        |
| MetS'siz bireylerde, n=635            | 1.26 0.92; 1.72        | 1.24 0.85; 1.81        | 1.28 0.72; 2.27        |
| MetS'li bireylerde, n=45/435          | <b>1.39</b> 1.04; 1.88 | <b>1.52</b> 1.03; 2.26 | 1.31 0.84; 2.04        |

†Yeni diyabetli/ risk altındaki kişi sayısı.

\*Sigara içme durumu, lipid düşürücü ilaç, HDL-kolesterol, açlık glukozu >100 mg/dl, sistolik KB da modele dahildir. ‡Cinsiyet ve yaş için ayarlı



## Ürik asid düzeyleri

### Yangı ve HDL disfonksiyonunun belirteci ve erkekte KKH'nın bağımsız öngörücüsü

Hipertansiyon (HT) ve vasküler hastalık ile ilişkisi 50 yıldan fazla bir süredir bilinen hiperürisemi,<sup>27</sup> yeniden yoğun ilgi görmeye başlamış ve ürik asidin bu hastalıkların bir belirteci mi, yoksa sebebi mi olduğu tartışması tekrar gündeme gelmiştir. Pürin metabolizmasının ürünü olan ürik asid oluşumunda görev yapan ksantin oksidazın aktivitesi, dolaşım yetersizliği ve vasküler disfonksiyon ile ilişkili bulunmaktadır.<sup>28</sup> Ksantin oksidaz aktivitesinin ötesinde ürik asidin kendisi de kardiyovasküler ve renal patofizyolojide rol alır. Antioksidan olarak ve süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesinin devamını sağlayan fonksiyonları dolayısıyla potansiyel koruyucu bir molekül olan ürik asid,<sup>28</sup> diğer yandan mitojenler tarafından aktive edilen protein kinazları, siklooksijenaz-2 (COX-2)<sup>29</sup> ve trombositlerden salınan büyüme faktörünü aktive ederek vasküler düz kas hücreleri proliferasyonuna ve inflamasyona sebep olmaktadır.<sup>30</sup>

Hayvanlarda yapılan klinik çalışmalar, ürik asid düzeylerindeki ılımlı artışların dahi düz kas hücre proliferasyonu ve renin ekspresyonu aracılığı ile, sistemik ve glomerüler hipertansiyon ve renal hasara neden olduğunu göstermiştir.<sup>31</sup> Ürik asidin hipertansiyon ve vasküler hastalık patogeneğinde doğrudan rolü olduğunu düşündüren kanıtlara<sup>30</sup> rağmen, bu hastalıklarda ürik asidin patojenik rolü uzun zamandan beri tartışma konusu olmuştur. Tartışmaların başlıca nedeni hiperüriseminin bilinen kardiyovasküler risk faktörleri kümesi içinde bulunmasıdır. Bir çok epidemiyolojik çalışma hiperüriseminin hipertansiyon, koroner arter hastalığı (KAH), kardiyovasküler hastalık ve ölüm insidansı ile bağımsız ilişkisini göstermiştir.<sup>32</sup> Ürik asidin kardiyovasküler ve serebral hastalıklarda akıbetin bağımsız belirleyicisi veya kuvvetli bir belirteci olduğu aşıkardır.<sup>33</sup> Bazı epidemiyolojik çalışmalar ise hiperürisemiyi mültivariye analizde, bilhassa erkeklerde, bağımsız bir risk faktörü olarak bulamamıştır.<sup>34</sup> Hiperüriseminin kardiyovasküler hastalıkta oksidatif strese karşı geliştirilen kompensatuvar bir mekanizma olabileceği de düşünülmüştür.

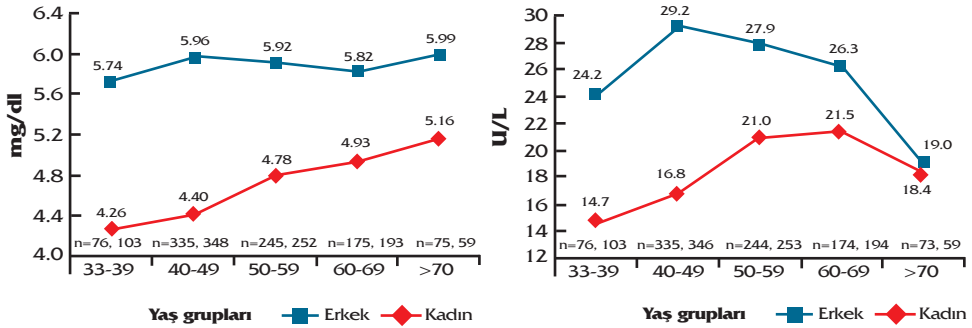
TEKHARF çalışması 2003-04 yılı takibinde 33 yaş üzerindeki 915 erkek ile 962 kadın katılımcıda ürik asid düzeylerinin koroner kalp hastalığı (KKH), metabolik sendrom (MetS) ve diğer kardiyovasküler risk parametreleriyle ilişkisi ilk defa araştırıldı.<sup>35</sup> Ürik asid Infinity (ürikaz-modifiye Trinder metodu-enzimatik) kiti ile çalışıldı. Birinci ve ikinci kademe kontroller için gündün güne ve çalışma içi varyasyon katsayısı (CV) sırasıyla <math><2.4\%</math> ve %1.1 olarak bulundu. KKH ve MetS sıklığı sırasıyla %11.7 ve %39.1 olan kohortun yaşları (53) benzer olan erkek ve kadınlarının ürik asid düzeyleri (5.97 ve 4.69 mg/dl) anlamlı olarak farklı bulundu. Üst ve alt üçtebir dilimler arasındaki ürik asid gradyanı erkeklerde ve kadınlarda sırasıyla standart sapmaların 2.16 ve 2.13 katı idi. Erkeklerde ve kadınlarda ürik asid üçtebir dilimleri için kesim noktaları 5.2 ve 6.5 mg/dl ve 4.0 ve 5.1 mg/dl olarak belirlendi. Erkeklerin %15'ü, kadınların %0.8'i alkol kullanmaktaydı. Ürik asid düzeyleri kadınlarda yaşla anlamlı bir korelasyon sergiledi (Şekil 70).

Ürik asid düzeylerinin başlıca belirleyicisinin her iki cinsiyette abdominal obezite olduğu saptandı.<sup>35</sup> Altı değişkenin girdiği lineer regresyon modelinde erkek cinsiyet, trigliserid, yaş ve kadında log GGT ürik asidin anlamlı bağımsız belirleyicileri olarak ortaya çıktı (Tablo 88).<sup>36</sup>

Cinsiyete özgü alt ve üst üçtebir dilimler arasında, MetS için ürik asid odds oranı yaş, alkol ve diüretik kullanımı, log CRP, total kolesterol, diyabet/bozulmuş açlık glukozu ve kan basıncı ayarlarından sonra bulundu.<sup>9</sup> Odds oranı kadında (1.69) ve erkekte (2.17) ayrı ayrı anlamlıydı.

**Tablo 88. Lineer regresyonda kanda ürik asidin (mg/dl) belirteçi olabilecek pro-oksidan biomarkerleri**

|                                       | Genel (n = 754) |       |       | Erkek (n = 322) |      |       | Kadın (n = 432) |      |       |
|---------------------------------------|-----------------|-------|-------|-----------------|------|-------|-----------------|------|-------|
|                                       | β katsay.       | SE    | p     | β katsay.       | SE   | p     | β katsay.       | SE   | p     |
| Erkek cinsiyet                        | 1.09            | 0.10  | <.001 |                 |      |       |                 |      |       |
| Trigliserid¶, 1.65-kat                | 1.86            | 0.29  | <.001 | 1.58            | 0.38 | 0.007 | 1.98            | 0.37 | 0.002 |
| Yaş, 11 yıl                           | 0.16            | 0.055 | .002  | 0.02            | 0.08 | 0.81  | 0.25            | 1.06 | <.001 |
| Gamma GT¶, 1.7-kat                    | 0.44            | 0.26  | .028  | 0.25            | 0.34 | 0.59  | 0.52            | 0.29 | 0.042 |
| Kompleman C3, 0.27 g/L                | 0.063           | 0.06  | .27   | 0.024           | 0.10 | 0.80  | 0.083           | 0.07 | 0.24  |
| Lipoprotein(a)¶, 3-kat                | 0.34            | 0.39  | .61   | 0.34            | 0.61 | 0.76  | 0.35            | 0.42 | 0.64  |
| Açıklanan değişkenlik, r <sup>2</sup> | 0.215, p<.001   |       |       | 0.035, p<.015   |      |       | 0.115, p<.001   |      |       |

**Şekil 71. Örneklemde yaş ve cinsiyete göre ürik asit (solda) ve GGT ortalama değerleri**

İnsidan KKH için MetS, yaş, sigara içimi, sigara terk, diüretik kullanımı ayarlı üçtebir dilimlerin ilişkisi kadınlarda anlamlı değildi. Erkeklerde ve iki cinsiyet birlikte, üst ve orta üçtebir dilimler alt tertile kıyasla KKH gelişme riski yaklaşık 2.5 kat yüksekti (Tablo 89).

### Gama glutamiltransferaz (GGT) ve koroner risk

Serum GGT aktivitesi, alkol kullanımı ve karaciğer hastalığından bağımsız olarak morbidite

**Tablo 89. Diyabeti bulunmayan erkek ve kadınlarda insidan KKH'nın ürik asit üçtebir dilimleri tarafından Cox regresyon analizi yoluyla öngörülmesi<sup>36</sup>**

|   | Genel      |            | Erkek       |            |
|---|------------|------------|-------------|------------|
|   | HR         | %95 CI     | HR          | %95 CI     |
| <i>Genel</i>                            | 129/1295 † |            | 56/617†     |            |
| Ürik asit, orta-tertil 5.84/4.53* mg/dl | 1.54       | 0.95; 2.48 | <b>2.62</b> | 1.16; 5.89 |
| Ürik asit, üst tertil 7.57/6.09 mg/dl   | 1.55       | 0.96; 2.51 | <b>2.77</b> | 1.22; 6.30 |
| <i>Metabolik sendromsuz</i>             | 51/808 †   |            | 27/396†     |            |
| Ürik asit, orta-tertil 5.84/4.53* mg/dl | 1.73       | 0.84; 3.59 | <b>2.62</b> | 0.86; 8.67 |
| Ürik asit, üst tertil 7.57/6.09 mg/dl   | 1.89       | 0.89; 4.02 | <b>2.77</b> | 1.16; 12.3 |

Model cinsiyet, yaş, sigara ve alkol kullanımı, fizik aktivite, sistolik KB, HDL-kolesterol, CRP için ayarlanmıştır.

Referent: düşük tertil erkekte <5.2, kadında <4.0 mg/dl.

\*İlgili dilim için erkek ve kadında ortalama değerler

ve mortaliteyi öngörmektedir.<sup>37</sup> Birçok kalp damar hastalığı risk faktörü ya da MetS ögesiyle birlikte serumda GGT düzeyinde artış görölmektedir.<sup>38,39</sup> Yeni diyabet, karaciğer yağlanması ve hipertansiyon vakalarının gelişiminde serum GGT düzeylerinin öngörücü rolü bildirilmiştir.<sup>38,39,41</sup> GGT, KKH prognozunda da yerini almıştır.<sup>41</sup> Aterom plağının seyriyle ilgili oksidatif olaylara katıldığına ilişkin biyokimyasal kanıtlar elde edilmiştir.<sup>42</sup> GGT düzeyleri ile ilgili toplumadaya bir araştırma henüz yayınlanmamış olduğundan ve halkımızda MetS'un yaygın olması nedeniyle TEKHARF çalışmasının 2003/04 takibinde GGT 1) erişkinlerimizde cinsiyet ve yaşa özgü GGT düzeylerini belirlemek 2) GGT'nin diğer risk değişkenleriyle korelasyonunu ve belirleyicilerini 3) MetS ile ilişkisini ve 4) KKH ile ilişkisini ve bu konuda GGT sınır değerlerini araştırmak amacı ile ölçülmüştür.<sup>43</sup>

#### *Kanda düzeyler, MetS ve KKH riski*

2003/04 taramasında Türkiye'nin tüm coğrafi bölgelerinden ortalama yaşı 52 olan toplam 1881 katılımcıda ölçüldü. GGT düzeyleri ölçülen katılımcıların yarısına yakını 2.1 yıl izlendiğinden (1140 kişi-yılı), çalışma kesitsel olmanın ötesinde, kısmen prospektif nitelik taşımaktaydı. Haftada 4 kereden fazla alkol alan, hormon replasman tedavisi gören, lipid düşürücü ilaç kullanan, diyabet veya renal bozukluğu olan ve GGT düzeyleri >100 U/L olanlar çalışmaya alınmadı. Geri kalan 1556 katılımcıdan (754 erkek, 802 kadın) oluşan kohortun takibinde, 22 fatal ve fatal olmayan KKH tespit edildi.<sup>44</sup> Başlangıçtaki KKH ile birlikte toplam 135 katılımcı (%8.7) KKH'nin ilişkisi incelendi. MetS kohortun %34'ünde mevcuttu. Medyan (ve çeyrek dilimler aralığı) erkeklerde 24.4 (17-34.3) U/L, kadınlarda 17.0 (12.1-24) U/L bulundu. Artan tertillerde GGT geometrik ortalamaları erkek ve kadınlarda sırasıyla 14.1 ve 44.4 U/L ve 9.8 ve 16.6 U/L idi. Katılımcılar yaş gruplarına bölünerek incelendiğinde erkeklerde 49 yaşından sonra GGT'nin düşüş eğilimi gösterdiği tespit edildi (Şekil 71).

GGT aktivite düzeyleri erkeklerde ters, kadınlarda doğrusal olmak üzere yaşla anlamlı ( $p<0.001$ ) ilişki gösterdi. GGT açlık insülini, kompleman C3 (C3), bel çevresi ile çok kuvvetli, MetS, trigliseridler, total kolesterol ile ve sadece erkeklerde ürik asid ile daha ılımlı korelasyonlar gösterdi. GGT için 1068 katılımcı ve 12 değişkeni içeren lineer regresyon analizi ile cinsiyet, bel çevresi, total kolesterol, C3 ve ürik asid (ters) anlamlı bağımsız belirleyiciler olarak bulundu (Tablo 90). Bel çevresi serum GGT aktivitesine en büyük katkıyı yapan değişkendi.<sup>43</sup>

**Tablo 90. Serum GGT aktivitesinin lineer regresyonda anlamlı bağımsız belirleyicileri<sup>9,17</sup>**

|                          | Log GGT**<br>n=1068 |       |
|--------------------------|---------------------|-------|
|                          | $\beta$             | P     |
| Cinsiyet (E)             | 1.36                | 0.001 |
| Bel çevresi (cm)         | 1.008               | 0.001 |
| Total kolesterol (mg/dl) | 1.002               | 0.001 |
| Alkol kullanımı (e/h)    | 1.11                | 0.04  |
| Ürik asid (mg/dl)        | 0.991               | 0.032 |
| Kompleman C3 (g/L)       | 1.227               | 0.003 |

\*\* Modele ayrıca yaş, sistolik kan basıncı, HDL-K, bozuk açlık glukozu, BKİ, fizik aktivite derecesi ve sigara içimi giriyordu Model (F=19.6;  $p<0.001$ ) GGT varyansının %19'unu açıklamaktaydı. † log-transformasyonlu

Metabolik sendrom için üst üçte birlik GGT diliminin, en alttakine göre, yaş, cinsiyet, ılımlı alkol kullanımı, sigara içimi, ürik asid ve total kolesterol ayarlı odds oranı, 1537 kişiyi içeren grupta 2.43 (GA 1.84; 3.22) bulundu. Bu ilişki her iki cinsiyette de saptandı; kadınlarda (OO 2.39), erkeklere (OO 1.75) göre, biraz daha kuvvetli idi. Bu analiz serum GGT aktivitesinin ikiye katlanmasının MetS olasılığını, diğer değişkenlerden bağımsız olarak, %74 artırdığını göstermektedir.<sup>43</sup>

#### *GGT'li algoritma ve diyabet öngörüsü*

Kanda GGT konsantrasyonları hepatik steatoz için algoritma geliştirmede önemli bir unsur olarak kullanılmıştır. BKİ, bel çevresi, trigliserid ve GGT

içeren böyle bir algoritmayı karaciğer yağlanması ortaya koymak amacıyla şu denklemi<sup>39</sup> kullandık:  $= (e^{0.953} \cdot \log_e (\text{trigliserid}) + 0.139 \cdot \text{BKİ} + 0.718 \cdot \log_e (\text{GGT}) + 0.053 \cdot \text{bel çevresi} - 15.745) / (1 + (e^{0.953} \cdot \log_e (\text{trigliserid}) + 0.139 \cdot \text{BKİ} + 0.718 \cdot \log_e (\text{GGT}) + 0.053 \cdot \text{bel çevresi} - 15.745) \cdot 100$ . Yazarların önerisine uyarak da indeksin  $\geq 60$  çıkmasını hepatosteatoz varlığı olarak tanımladık.

Oksidatif stres ve karaciğer steatozuyla ilişkili olan GGT'nin ne ölçüde yeni gelişen kardiyometabolik riski obeziteden bağımsız olarak belirlediğini 1667 yetişkinimizde (yaş  $52 \pm 11$  yıl) 4 yıllık bir takipte öne dönük bir şekilde Cox orantılı hazard regresyon analiziyle değerlendirdik (Tablo 91). GGT'li steatohepatit göstergesi diyabet gelişmesini, ilgili başka risk faktörlerinden bağımsız olarak, her iki cinstе güçlü biçimde öngörüyordu. GGT değerleri gelecekteki, hipertansiyon ve MetS gelişmesini de anlamlı biçimde öngörüyordu.<sup>43</sup> (Tablo 92)

Lineer regresyon analizinde, sigara içiciliğiyle ilişki sergilemeyen GGT için, erkeklik, cinsiyete bağlı yaş, alkol kullanımı, BKİ, açlık trigliseridleri ile C-reaktif protein anlamlı bağımsız belirleyicilerdi. Her 1-SD ( $= \ln \text{GGT}$  de 0.53) artış her iki cinsiyette insidan hipertansiyonu (HR 1.20 [%95 GA 1.10; 1.31]) ve MetS'u, yaş, alkol kullanımı, sigara içme durumu, BKİ ve menopoza ayarladıktan sonra, öngörüyordu. En güçlü bağımsız ilişki diyabet (HR 1.3 [%95 GA 1.1;

**Tablo 91. Tip-2 diyabetin ayarlı steatohepatit tarafından öngörüsünde Cox regresyon analizi<sup>43</sup>**

|                                 | <i>Genel</i> |            | <i>Erkek</i> |             | <i>Kadın</i> |            |
|---------------------------------|--------------|------------|--------------|-------------|--------------|------------|
|                                 | HR           | %95 GA     | HR           | %95 GA      | HR           | %95 GA     |
| n=                              | 218/1683†    |            | 118/806†     |             | 100/877†     |            |
| Cinsiyet, kadın                 | 0.84         | 0.58; 1.21 |              |             |              |            |
| Yaş, 11 yıl                     | 1.09         | 0.93; 1.27 | 0.98         | 0.77; 1.23  | 1.19         | 0.94; 1.51 |
| Sigara içen vs. içmemiş         | 1.40         | 0.97; 2.02 | 1.45         | 0.90; 2.33  | 1.32         | 0.71; 2.48 |
| Sigaraı bıraktı                 | <b>1.57</b>  | 1.03; 2.41 | 1.58         | 0.95; 2.64  | 2.00         | 0.80; 4.99 |
| HDL-kolesterol, 12 mg/dl        | 0.99         | 0.85; 1.14 | 1.06         | 0.88; 1.30  | 0.93         | 0.76; 1.14 |
| Sistolik KB, 25 mmHg            | <b>1.22</b>  | 1.05; 1.42 | <b>1.38</b>  | 1.10; 1.68  | 1.13         | 0.93; 1.38 |
| Ürik asid, 1.3 mg/dl            | 0.89         | 0.78; 1.01 | <b>0.84</b>  | 0.71; 0.999 | 0.92         | 0.76; 1.12 |
| Muhtemel steatohepatit          | 1.51         | 0.81; 2.65 | 1.61         | 0.74; 3.47  | 1.28         | 0.50; 3.28 |
| Steatohepatit varlığı           | <b>5.44</b>  | 3.27; 9.05 | <b>4.73</b>  | 2.38; 9.38  | <b>6.15</b>  | 2.84; 13.3 |
| DM insidansı. 1000 kişi-yılında | <b>11.7</b>  |            | <b>13.1</b>  |             | <b>10.3</b>  |            |

†tolgu sayısı / risk altında. \*Referent steatohepatit yokluğu (n=276) idi. \*Başlangıçta ortalama yaş 52.1 idi. Prevalan diyabet dışlanmıştı.

**Tablo 92. Ayarlı serum GGT'nin insidan KKH, diyabet, hipertansiyon ile metabolik sendromu öngörmesi konusunda lojistik regresyon<sup>43</sup>**

|                             | Hipertansiyon için n=476/1422† |            | MetS için n=332/975† |            |
|-----------------------------|--------------------------------|------------|----------------------|------------|
|                             | RR                             | %95 GA     | RR                   | %95 GA     |
| Kadın cinsiyet              | <b>1.40</b>                    | 1.07; 1.84 | 0.93                 | 0.67; 1.30 |
| Yaş, 11 yıl**               | <b>2.02</b>                    | 1.78; 2.31 | <b>1.24</b>          | 1.07; 1.44 |
| GGT, 1.7-kat¶               | <b>1.20</b>                    | 1.10; 1.31 | <b>1.17</b>          | 1.04; 1.30 |
| BKİ, 5 kg/m <sup>2</sup>    | <b>1.75</b>                    | 1.53; 1.99 | <b>2.57</b>          | 2.12; 3.11 |
| Alkol kullanımı, evet/hayır |                                |            | 0.89                 | 0.50; 1.58 |

¶log-transformasyonlu değerler; 1 SD=%70 daha yüksek geometrik ortalama değer için ifade edilmiştir.  
†tolgu sayısı / risk altındaki kişi

1.5]) iinken, GGT aktivitesi KKH'yı BKİ'den değil, total bilirubin düzeyinden bağımsız olarak öngörmeye eğilimliydi. Yüksek serum total bilirubin kadınlarda KKH'ya karşı korumaktaydı.

Sonuç olarak, alkol alımı ve diğer değişkenlerin önüne geçen bel çevresi, serum GGT aktivitesinin başlıca belirleyicisi olarak bulundu. Serum GGT aktivitesindeki artışların, BKİ'ne ilave-ten, hipertansiyon, MetS ve tip-2 diyabet riski için yk bindirdiği kanısına varıldı.

### **Türk Yetişkinlerinde Bilirubin Düzeyleri: kadında oksidasyon karşıtı**

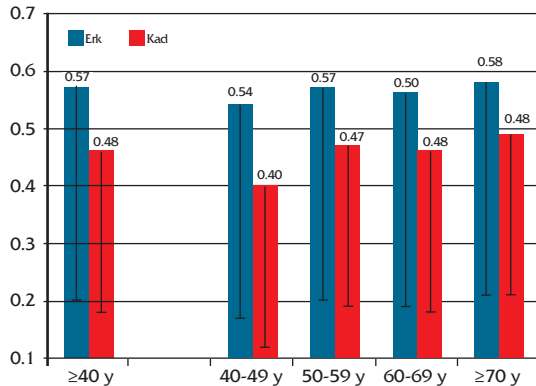
Hem metabolizması sonucunda oluşan bilirubin, güçlü antioksidan etkisi ile ateroskleroz, koroner arter hastalığı ve inflamasyonda koruyucu role sahiptir.<sup>45-47</sup> Son yıllarda yapılan çalışmalar, bilirubin antioksidan özelliğinin yanısıra, inflamasyonun önemli basamaklarından VCAM-1 bağımlı intima altına lenfosit gcn engellediği gösterilmiştir.<sup>47</sup> Bununla birlikte, bilirubin düzeylerinin diyabet ve KKH gelişmesi ile ilişkilisi yeterince araştırılmamıştır. Genelde artmış yangıya sahip yetişkin poplasyonumuzu temsil eden TEKHARF kohortu bu araştırma için uygun bir örnektir.

TEKHARF 2005/'06 yılı taramasında kohortta 35 yaş ve üzerindeki 1212 kişide GGT ile birlikte serum total bilirubin düzeyleri saptandı.<sup>48</sup>

Örneklemin ortanca yaşı (eyrek dilimlerrarası dağılımı) 53 (44-65) yıl idi. MetS tanısı 235 erkek (% 45.3) ve 253 kadında (% 47.4) kondu. KKH 85 erkek (%16.6) ve 80 kadında (%15) mevcuttu. Total bilirubin ortalama konsantrasyonları erkeklerde  $0.59\pm 0.34$  mg/dl, kadınlarda  $0.53\pm 0.34$  mg/dl idi ( $p=0.004$ ). Ortanca (eyrek dilimlerrarası aralık) konsantrasyonlar 0.48 (0.34-0.68) mg/dl bulundu. Katılımcıların %1.7'inde  $\geq 1.5$  mg/dl'lık değerler kaydedildi. Yaş gruplarında, kadınlarda anlamlı fark bulunmazken, erkeklerde 70 yaş ve üzeri bireylerde anlamlı artış saptandı.

2011/'14 dönem kohortunda 40 yaş ve üzerindeki 2137 kişide serum total bilirubin düzeyleri Şekil 72'de grafik olarak görülmektedir. Erkek gruplarında yaş yükseldikçe anlamlı fark ortaya ıkılmazken, premenopozal (40-49) kadın yaş grubunda anlamlı düşüklük kaydedilmektedir.

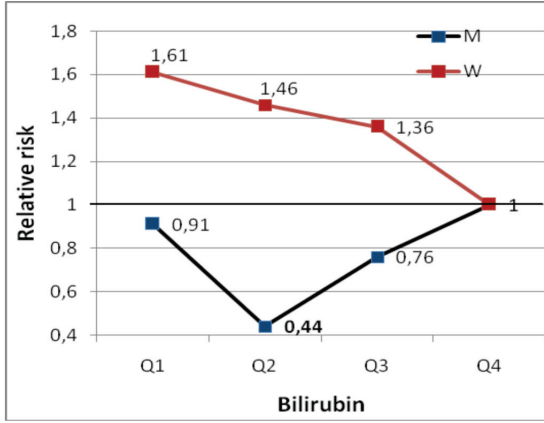
Lineer regresyon analiziyle serum bilirubin seviyelerinin bağımsız belirleyicileri iki ayrı modelde araştırıldı (Tablo 93). İnsülin direnciyle bağımsız ilişkisi bulunmayan bilirubin düzeyi



**Şekil 72. 40 yaş ve zerindeki TEKHARF kohortunda (n=2132) cinsiyet ve yaş gruplarına göre ortalama total bilirubin değerleri, 2011-2014**

için yaşlanma, serum proteinlerinde azalma, diyastolik basınc yükselmesi ve (ters yönde) BKİ bağımsız kovaryat olarak saptandı. Őiřmanlamayla antioksidan bilirubin azaldığı anlaşılmaktaydı. Bu bağlamda 10 yıl yaşlanma bilirubin düzeyinde erkeklerde 0.03 mg/dl yükselmeye, diyastolik basınc- ta 12 mmHg artış 0.03 mg/dl yükselmeye, BKİ'nde 5 birim artış 0.03 mg/dl azalmaya denk gelmekteydi.

Yaş, cinsiyet ve GGT ayarlı serum bilirubin çeyrek dilimleriyle diyabet ve insidan KKH arasındaki ilişki Cox regresyon analizi aracılığıyla incelendi.



**Şekil 73. Grafik erkek ve kadında total bilirubin çeyrek dilimlerinin ölüm risk eğrileri simgelenmektedir. Bellirgin cinsiyet farkı göze çarpmaktadır. Kadınlarda beklenen yakın biçimde azalan dilimlerde dereceli artış mevcut iken, erkeklerde ölüm riskinden 3. ve 2. dilimler korumakta ve alt dilim üst dilime çok benzer bir nisbi risk sergilemektedir.**

Toplam 1125 erişkinden 103 kişide yeni KKH gelişen KKH için, üst dilimlere göre alt (<0.40/0.30 mg/dl) çeyrek dilimde nisbi risk 1.46 odds oranı ile anlamlı bulundu (Tablo 94). Üst dilimlerin koruyuculuğu ( $\geq 0.47$  mg/dl) kadında iki kat gibi belirgindi. Seksenbeş kişide yeni gelişen diyabet için ise, bilirubin çeyrek dilimleri GGT'den bağımsız bir ilişki ortaya koymamıştır.

### **Öne dönük incelemede yüksek bilirubin düzey dilimi erkekte kardiyometabolik ve ölüm riski yükklüyor**

Serum bilirubin ile ilgili olup büyük çoğunluğu kesitsel nitelikli çalışmalar düşük düzeylerin yüksek kardiyometabolik hastalık olasılığıyla ilişkili bulunduğunu işaret ediyorsa

da, lonjitudinal takipli incelemelere ihtiyaç açıktır. Ortalama yaşı 56 olan 2128 orta yaşlı yetişkinde, başlangıçtaki serum total bilirubin değerlerinin müteakip insidan kardiyometabolik hastalık ve ölüm riski araştırıldı.<sup>49</sup> Cinsiyete özgü bilirubin çeyrek dilimlerinin kullanıldığı çalışmada, ortalama izleme 7 yıldır. Yaş, HDL ile total kolesterol, sistolik KB ve açlık glukozu için ayarlı Cox regresyonunda insidan diyabet ve KKH riski kadında azalan bilirubin çeyrek dilimlerinde

**Tablo 93. Serum bilirubin seviyelerinin lineer regresyonda bağımsız belirleyicileri**

| Model 1                                  | Erişkinler<br>n= 1032 |       | Erkek<br>n= 499 |      | Kadın<br>n= 533 |      |
|--|-----------------------|-------|-----------------|------|-----------------|------|
|  | $\beta$ kats.         | p     | $\beta$ kats.   | p    | $\beta$ kats.   | p    |
| Cinsiyet (K)                             | -0,042                | 0,075 |                 |      |                 |      |
| Yaş (yıl)                                | 0,0023                | .009  | 0,0032          | .012 | 0,0017          | .192 |
| Total protein (g/dl)                     | 0,078                 | .000  | 0,081           | .000 | 0,076           | .002 |
| Beden kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> ) | -0,0062               | .004  | -0,0064         | .068 | -0,0061         | .027 |
| Diyastolik basınç (mmHg)                 | 0,0017                | .039  | 0,0018          | .131 | 0,0017          | .146 |
| Kreatinin (mg/dl)                        | -0,007                | .89   | 0,024           | .66  | -0,045          | .62  |

(Model istatistiksel olarak anlamlı (F= 9,0, p<0.001) ve bilirubin varyansının %5'ini açıklıyordu.)

| Model 2                                  |         |       |        |      |         |      |
|--|---------|-------|--------|------|---------|------|
| Cinsiyet (K)                             | -0,100  | 0,001 |        |      |         |      |
| Yaş (yıl)                                | 0,0027  | .025  | 0,0018 | .40  | 0,003   | .04  |
| Total protein (g/dl)                     | 0,057   | .013  | 0,038  | .033 | 0,071   | .012 |
| Beden kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> ) | -0,0053 | .063  | -0,001 | .88  | -0,0067 | .025 |
| Diyastolik basınç (mmHg)                 | 0,0028  | .015  | 0,0042 | .032 | 0,0018  | .20  |
| Log açlık insülini                       | -0,0084 | .95   | -0,067 | .77  | -0,009  | .96  |
| Log HOMA                                 | -0,074  | .54   | -0,015 | .94  | -0,108  | .48  |
| Kreatinin (mg/dl)                        | -0,075  | .15   | -0,09  | .18  | -0,039  | .69  |

Model istatistiksel olarak anlamlı (F= 5,3, p<0.001) ve bilirubin varyansının %7'sini açıklıyordu. Cinsiyet anlamlı bir belirleyici değildi.

**Tablo 94. Yaş, cinsiyet ve serum GGT için ayarlı bilirubin çeyrek dilimlerinin yeni KKH ve diyabet gelişmesi öngörüsü için Cox regresyon analizi<sup>43</sup>**

|                                       | HR                       | %95 GA     | HR                   | %95 GA     | HR                   | %95 GA     |
|---------------------------------------|--------------------------|------------|----------------------|------------|----------------------|------------|
| <i>KKH için</i>                       | Toplam<br>n = 103/1125 † |            | Erkek<br>n = 45/542† |            | Kadın<br>n = 58/583† |            |
| Kadın cinsiyet                        | 0.94                     | 0.42; 2.12 | 2.00                 | 1.49; 2.66 | 2.02                 | 0.42; 2.12 |
| Yaş, 11 yıl**                         | 1.94                     | 1.59; 2.36 | 1.21                 | 0.97; 1.51 | 1.12                 | 1.59; 2.36 |
| GGT, 1.7-kat¶                         | 1.15                     | 1.00; 1.33 | 0.85                 | 0.38; 1.88 | 0.72                 | 1.00; 1.33 |
| Bilirubin Q. 2 (0.4-0.58/0.3-0.46)*   | 0.78                     | 0.47; 1.29 | 0.96                 | 0.44; 2.10 | <b>0.42</b>          | 0.47; 1.29 |
| Bilirubin Q. 3 (0.59-0.79/0.47-0.59)* | 0.63                     | 0.36; 1.09 | 0.65                 | 0.27; 1.57 | 0.62                 | 0.36; 1.09 |
| Bilirubin Q. 4 (>0.8/0.6)*            | 0.64                     | 0.37; 1.11 |                      |            | 0.88                 | 0.37; 1.11 |
| Menopoz                               |                          |            |                      |            |                      |            |
| <i>Tip-2 diyabet için</i>             | n = 85/1211†             |            | n = 45/542†          |            | n = 32/624†          |            |
| GGT, 1.7-kat¶                         | <b>1.35</b>              | 1.16; 1.58 | <b>1.47</b>          | 1.20; 1.80 | 1.25                 | 0.96; 1.64 |
| Bilirubin Q. 2 (0.4-0.58/0.3-0.46)*   | 1.05                     | 0.58; 1.90 | 0.72                 | 0.33; 1.58 | 1.82                 | 0.68; 4.87 |
| Bilirubin Q. 3 (0.59-0.79/0.47-0.59)* | 0.91                     | 0.49; 1.68 | 1.08                 | 0.54; 2.16 | 0.49                 | 0.12; 1.97 |
| Bilirubin Q. 4 (>0.8/0.6)*            | 1.13                     | 0.63; 2.05 | 0.82                 | 0.38; 1.77 | 1.80                 | 0.66; 4.87 |
| Menopoz                               |                          |            |                      |            | 0.85                 | 0.23; 3.12 |

\*Referent &lt;0.4/&lt;0.3 mg/dl \*\*1-SD artış †olgu sayısı/risk altındaki kişi

yükseklığe eğilimli idi. Ancak erkekte, üst dilimin en yüksek riski taşıdığı ve en düşük riskin 3'üncü dilimde yerleşik bir J-biçiminde risk eğrisi saptandı (Şekil 73). Ölüm riski erkeklerde üst dilime kıyasla 2'nci dilimde anlamlı biçimde düşüklük gözlemlendi; oysa kadınlarda diyabet, KKH ve ölümden ibaret bileşik sonlanımda giderek azalan dilimlerde dereceli biçimde risk artışı bulundu.

Yüksek total bilirubin değerleri ile ilişkili ölüm ve kardiyometabolik hastalık riskinin –HDL ile birlikte- cinsiyete özgü bir şekilde bilirubinün yangısal dönüşümün aracılık ettiği sonucuna ve bu süreçte dolaşımdaki Lp(a)'nın agregasyona uğramasının kısmen rol oynadığı görüşüne varıldı.

Sonuç olarak, bulgularımız, serum bilirubinün antioksidan işlevi bulunduğu ve oksidatif süreçlerden koruduğu yönündeki görüşü kuvvetle desteklemektedir. Orta ve ileri yaş Türk yetişkinlerinin bilirubin seviyesinde <0.35 mg/dl gibi düşüklük, yaş, menopoz ve GGT düzeyinden bağımsız olarak, özellikle kadınlarda, yeni KKH gelişmesini öngörmektedir.

### Omentin-1 düzeyleri: Lp(a) ile yakın ilişki ve bunda cinsiyet farkı

Yeni adipokin omentin-1 özellikle visceral yağ dokusunda ekspresyon olup obezite ile ters ilişkili sitokindir; plazma insülin ve glukoz tarafından aşağı yönde regüle edilir.<sup>50</sup> Omentin-1'in pro-inflamatuvar duruma ilişkin rolü hakkında bilgi az ve çelişkilidir. Bu itibarla serum omentin ile sistemik yangı ve metabolik bozukluklarla ilgili markerler arasındaki ilişkiyi inceledik. Ticari bir ELISA kitiyle ölçülen serum omentin-1, 657 orta yaşlı erkek ve kadında kesitsel olarak cinsiyete özgü dikotomize ve üçtebir kategoriler halinde incelendi.<sup>51</sup>

Yükseğe kıyasla düşük dikotomize omentin kategorisinde apoB, açlık insülini ve HOMA indeksi yalnızca kadında daha yüksekti. Cinsiyete özgü üçtebir dilimlerinde, Lp(a) erkekte orta tertilde anlamlı düşüktü (Tablo 95); apoA-I ile bel çevresi kadında orta tertilde anlamlı yüksek idi. Buna mukabil düşük trigliserid erkekte, yüksek apoB kadında alt üçtebir omentin diliminde yer aldı. Lojistik regresyonda, 4 kovaryatla ayarlanınca, omentin tertillerinin hipertansiyon, MetS veya diyabet varlığı ile anlamlı ilişkisi kadında saptanmadı. Erkekte düşük tertile göre,



**Tablo 95. Lp(a) tertilleri ile omentin-1 arasındaki korelasyon**

|                           | Erkek      |            |            | Kadın     |            |            |
|---------------------------|------------|------------|------------|-----------|------------|------------|
|                           | T1         | T2 n=29    | T3         | T1 n=36   | T2 n=39    | T3 n=38    |
| Lp(a), mg/dl              | <6.8       | 6,8-23,6   | >23,6      | <10,7     | 10,8-33    | >33        |
| Geom. ort. Lp(a), mg/dl   | 3,14 *1.57 | 13,3 *1.46 | 43,7 *1.58 | 4,87*1.73 | 20,7 *1.46 | 56,3 *1.44 |
| Geom. ort. Omentin, ng/ml | 6,47       | 8,58       | 6,78       | 7         | 6,2        | 8,08       |
| Korelasyon, r             | -0,13      | 0,09       | 0,29       | 0,20      | 0,03       | -0,08      |
| Bel çevresi, cm           | 104.1      | 99.8       | 99.1       | 98.6      | 98.9       | 96.7       |

**Tablo 96. Metabolik sendrom olasılığı için omentin-1 dilimlerinin erkek ile kadında ilişkisi<sup>51</sup>**

|                               | Erkek |            | Kadın |            |
|-------------------------------|-------|------------|-------|------------|
|                               | OR    | %95 GA     | OR    | %95 GA     |
| Cinsiyet, kadın               |       |            |       |            |
| Yaş, 11 yıl                   |       |            |       |            |
| Omentin tertil 1 (2.83 ng/ml) | 1.24  | 0.91; 1.71 | 1.23  | 0.94; 1.59 |
| Omentin tertil 2 (5.75 ng/ml) | 1     |            | 1     |            |
| Omentin tertil 3 (13 ng/ml)   | 2.13  | 1.19; 3.82 | 0.89  | 0.50; 1.57 |
| Sigara terk vs hiç içmemiş    | 1.27  | 0.71; 2.26 | 0.67  | 0.38; 1.20 |
| Sigara içen vs hiç içmemiş    | 1.13  | 0.63; 2.02 | 0.92  | 0.45; 1.89 |
| Sistolik KB, 20 mmHg          | 1.84  | 0.98; 3.48 | 0.86  | 0.40; 1.82 |
| Total kolesterol, 40 mg/dL    | 1.99  | 1.52; 2.60 | 1.74  | 1.35; 2.23 |
|                               | 1.04  | 0.82; 1.27 | 1.04  | 0.85; 1.32 |

†MetS'li/toplam katılımcı sayısı

orta (ve üst) tertilin hipertansiyon ve MetS ile 2-kat odds oranlı (Tablo 96), diyabet ile sınırdan anlamlı biçimde yüksek OR'lı ilişkiler gözlemlendi. Elde edilen ilişkiler, serum omentin-1'in oksidatif stresin indüklediği inflamatuvar dönüşüme uğradığına dair kavramı desteklemekte, sonuçta kanda yüksek düzeylerin anti-inflamatuvar niteliği kaybettiğini düşündürmektedir. Bu sürecin –hiç değilse bazı etnisitelerde- cinsiyete özgü veçheleri olabilir.<sup>51</sup>

Bu gözlem ve yorumlar, literatürdeki bildirimlerin çoğunda rastlanan beklentiden uzak ve açıklanamamış tespitleri rahatlıkla açıklamaktadır. Örneğin, İranlı postmenopozal 382 kadının kemik mineral yoğunluğunu inceleyen Tohidi ve ark.<sup>52</sup> omentin-1 düzeylerinde –koruyucu bir etki gösterme beklentisinin aksine- lomber omurgada kemik mineral yoğunluğu ile ters bir ilişki saptamıştır. Bariatrik cerrahi sonrasında omentin-1 değişikliklerini ve diğer risk faktörleriyle ilişkisini inceleyen Cianflone grubu<sup>53</sup>, çoğu kadın 66 kişiden ¼'ünde omentin seviyesinde ameliyat sonrası gerilemeye rağmen daha yüksek kalp-damar riski taşıyabileceği gözlemini öne sürdü. Yine çoğu kadın, 75 kişide halis (=komplikasyonsuz) MetS'daki omentin düzeyinin kontrol grubuna göre düşük çıkması<sup>54</sup> da, TEKHARF'te MetS'li bireylerde düşük saptanan Lp(a) düzeyleriyle uyumludur. Diyabetli veya diğer risk faktörleri ya da kısmen şişman olan 39 kişide omentin-1'in VLDL ortalama parçacık büyüklüğü ile doğrusal ilişkili olduğu da bildirildi.<sup>55</sup>

### Asilasyon uyarıcı protein (ASP) ve otoimmün aktivasyon

Alternatif kompleman yolu tarafından aktive edilme üzerine, yağ hücrelerince üretilen asilasyon uyarıcı protein (ASP) bir adipokin olup<sup>56</sup>, pro-inflamatuvar immün aktivasyonu takiben sistemik olarak da üretilmektedir.<sup>57</sup> ASP, trigliserid sentezi ile depolanmasını artırmak sure-



**Tablo 97. ASP d¼zeyleri¶ için lineer regresyon analizi.**

|                                 | Erkek n = 185    |      |          | Kadın n = 202 |      |          |
|---------------------------------|------------------|------|----------|---------------|------|----------|
|                                 | β katsay.        | SE   | p değeri | β katsay.     | SE   | p değeri |
| Yaş, 11 yıl                     | 1.04             | 1.08 | 0.61     | 1.00          | 1.05 | 1.00     |
| Lipoprotein(a)¶,                | <b>1.39</b> -kat | 1.16 | 0.024    | 0.92-kat      | 1.14 | 0.52     |
| SHBG¶,                          | <b>2.02</b> -kat | 1.42 | 0.045    | 1.75-kat      | 1.34 | 0.059    |
| PAF¶,                           | 1.04             | 1.43 | 0.92     | 1.04          | 1.37 | 0.91     |
| r <sup>2</sup>                  | % 6, p=0.012     |      |          | % 1, p=0.012  |      |          |
| ¶ log-transformasyonlu değerler |                  |      |          |               |      |          |

tiyle, serbest yağ asidlerinin yağ dokusuna alınmasını uyarır,<sup>56</sup> glukoz alımını artırır ve hormona duyarlı lipazı baskılamak aracılığıyla yağ hücrelerinde trigliserid lipolizini azaltır.<sup>56</sup> Açlık durumunda ASP düzeyleri obezite, insulin direnci<sup>58</sup> ve tip-2 diyabetli kişilerde yükselir. Ama polikistik over sendromu, böbrek hastalığı, alkol-dışı karaciğer steatozu<sup>66</sup> ve dislipidemi<sup>56</sup> gibi metabolik bozukluklar da, obeziteden bağımsız olarak, artmış ASP düzeyleriyle ilişkilidir.

TEKHARF Çalışmasında ASP'nin risk faktörleri ve kardiyometabolik hastalıklarla ilişkilerini ve otoimmün etkinleşme karinesini geniş ölçüde kesitsel ve öne dönük biçimde 1024 orta yaşlı katılımcıda inceledik.<sup>54</sup> ASP konsantrasyonları valide edilmiş bir ELISA kitiyle ölçüldü. Örneklemin kardiyometabolik bozukluk bulunmayan 427 bireyi "sağlıklı" olarak nitelendirildi. Gerek kalp-damar risk etkenleriyle, gerekse diyabet/KKH açısından, ASP ilişkileri cinsiyetlerde ayrılık gösterdi.

Korelasyonlarda ASP her iki cinsiyette total testosteron ile pozitif, platelet activating faktör (PAF) ve PAF-asetilhidrolaz (AH) ile ters ilişki, "sağlıklı" erkeklerde de Lp(a) ve apolipoprotein B ile pozitif ilişki gösterdi. ASP ile ≥22 nmol/L PAF değerleri arasında korelasyon kaybolmuştu, oysa PAF <22 nmol/L değerli bireylerde güçlü ters ilişki kaydedildi. Tüm örnekleme kapsayan

**Tablo 98. ASP düzeyleri için çoklu lineer regresyon analizi**

|                  | Erkek n = 361     |      |          | Kadın n = 373 |      |          |
|------------------|-------------------|------|----------|---------------|------|----------|
|                  | β katsay.         | SE   | p değeri | β katsay.     | SE   | p değeri |
| Yaş, 11 yıl      | 0.93              | 1.03 | 0.066    | 0.93          | 1.02 | <0.001   |
| Lipoprotein(a)¶  | 1.07-fold         | 1.14 | 0.63     | 1.02-fold     | 1.13 | 0.86     |
| PAF¶             | <b>0.26</b> -fold | 1.16 | <0.001   | 0.32-fold     | 1.17 | <0.001   |
| SHBG¶            | <b>2.04</b> -fold | 1.36 | 0.021    | 0.83-fold     | 1.26 | 0.44     |
| konstant         | 53.7              | 1.64 | <0.01    | 237.7         | 1.64 | <0.001   |
| r <sup>2</sup>   | %19.5, p<0.001    |      |          | %15, p<0.001  |      |          |
| Yaş, 11 yıl      | 0.98              | 1.03 | 0.45     | 0.99          | 1.02 | 0.76     |
| Lipoprotein(a)¶, | <b>1.36</b> -fold | 1.14 | 0.02     | 0.81-fold     | 1.12 | 0.059    |
| SHBG¶,           | 0.89-fold         | 1.35 | 0.70     | 0.67-fold     | 1.22 | 0.039    |
| PAF-AH¶,         | <b>0.24</b> -fold | 1.32 | <0.001   | 0.20-fold     | 1.26 | <0.001   |
| konstant         | <b>783</b>        | 2.23 | <0.001   | 2600          | 1.93 | <0.001   |
| r <sup>2</sup>   | %7, p<0.001       |      |          | %13, p<0.001  |      |          |
| ¶ log-dönüümlü   |                   |      |          |               |      |          |

**Tablo 99. Prevalan metabolik sendrom için ASP, PAF ve lipoprotein(a) ile lojistik regresyon<sup>51</sup>**

|                                | OR                | %95 GA     | OR                | %95 GA     | OR                | %95 GA     |
|--------------------------------|-------------------|------------|-------------------|------------|-------------------|------------|
|                                | Genel, n=393/765† |            | Erkek, n=184/375† |            | Kadın, n=209/390† |            |
| Yaş, 11 yıl                    | <b>1.30</b>       | 1.12; 1.51 | 1.09              | 0.76; 1.56 | <b>1.49</b>       | 1.19; 1.86 |
| ASP orta tertil 12.2-42 nmol/L | 1.51              | 1.02; 2.26 | <b>1.80</b>       | 1.02; 3.16 | 1.23              | 0.69; 2.18 |
| ASP alt tertil <12.2 nmol/L    | <b>1.68</b>       | 1.12; 2.52 | 1.34              | 0.75; 2.37 | <b>2.05</b>       | 1.15; 3.65 |
| Lipoprotein(a)¶, 3-fold        | 1.04              | 0.94; 1.14 | 1.04              | 0.81; 1.34 | 1.03              | 0.90; 1.18 |
| PAF orta-tertil, 15-25 nmol/L  | <b>1.81</b>       | 1.22; 2.69 | 1.43              | 0.74; 2.06 | <b>2.32</b>       | 1.29; 4.17 |
| PAF üst tertil, >25 nmol/L     | 1.23              | 0.87; 1.76 | 1.24              | 0.75; 1.87 | 1.25              | 0.76; 2.05 |

lineer regresyon analizlerinde, ASP PAF ve PAF-AH ile bağımsız biçimde ters ilişkiliydi; erkeklerde, Lp(a) ve seks hormon-bağlayıcı globülin ile pozitif ilişki sergiledi (modellerden ikisi Tablo 98'de).

Prevalan ve (2.0 yıl takipte) insidan MetS (n=393), diyabet (n=154) ve KKH (n=171) cinsiyet, yaş ve Lp(a) için ayarlanmış ve ASP ile PAF üçtebir dilimlerinin kullanıldığı lojistik regresyon ile analiz edildi. Yüksek değil de, iki alt ASP tertili (<42 nmol/L) MetS ve diyabet için risk faktörüydü. Kadınlarda insidan KKH hem azalmış hem de artmış ASP tertillerince öngörüldü. Böylece, elde edilen bulgular gerek ASP, gerekse Lp(a)'nın PAF'a benzer okside lipidlerine karşı bağışıklık cevabı eylemini içeren kavram ile açıklanabildiği, bu sürecin de "azalmış" ASP ölçümlerinin kardiyometabolik hastalık tezahürüne artmış olasılığa sürüklendiği sonucuna varılmıştır.

Kardiyometabolik hastalık olasılığının düşük ASP düzeylerinde yüksek olması ancak, kadında diyabet ve KKH'da, her iki cinsiyette de MetS'de, ASP'ye karşı immün cevapların cereyan etmesiyle açıklanabilir. MetS'den bağımsız olan otoimmün aktivasyonun altında Lp(a) ve okside fosfolipidlerinin yatması muhtemeldir.

### **Trombosit etkinleyici faktör (PAF) ve otoimmün aktivasyon**

Platelet activating factor (PAF) bir lipid mediatörü sıfatıyla anahtar rolünde olup, monositler dahil, hücreleri PAF-reseptörü aracılığıyla aktive eder. Bu reseptör, PAF-benzeri lipid olan fosfolipidleri, özgün asetat rezidüsü vasıtasıyla tanıır.<sup>60</sup> Okside fosfolipidler yangı maddeleridir. LDL oksidasyonu, bazı okside fosfolipidlerin PAF-reseptörü ile etkileşime girmesine ve reseptörün etkinleşmesine imkan verir. Bilahare hedef hücreler aktive edilir, inflamasyon ve tromboz cevapları sağlanır, agregasyona yol açılır.<sup>61</sup>

Hücrelerarası PAF sinyal sistemini düzenleyen mekanizmalar arasında asetilhidrolazlar bulunur. PAF-AH [ya da Lp-PLA<sub>2</sub>], PAF ile okside PAF-benzeri lipidlerin tetiklediği sinyalleri sonlandırarak yangıyı düzenler.<sup>69</sup> PAF-AH sadece PAF'ı değil, yangı ve oksidatif stres ortamında yaratılan özgün asetat rezidüsü bulunan okside fosfolipidleri de hidrolize etmek suretiyle degrade eder.<sup>61-63</sup> İlgili çekici biçimde, serum Lp-PLA<sub>2</sub> düzeylerinde artma yeni KKH gelişmesini de, geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak anlamlı şekilde öngörür.<sup>64,65</sup>

TEKHARF Çalışmasında kanda PAF değerleri 2011-'13 taramasında ELISA yöntemiyle 811 katılımcıda belirlenmiştir.<sup>59</sup> PAF'ın her iki cinsiyette ASP ile güçlü bir ters bağımsız ilişkisi olduğu Tablo 98'de görülmektedir. Orta üçtebir dilim sınırları olarak 15.0; 25.0 nmol/L alınmıştır. PAF'ın kardiyometabolik hastalıklarla ilişki olasılığı yaş ve ASP-ayarlı lojistik regresyonda analiz edilince, MetS ile, erkekte değilse de, kadında ve genelde anlamlı ilişki bulundu (Tablo 99).

Orta üçtebir dilimindeki kadınlarda, alt dilime kıyasla, 2'yi aşkın olasılık saptandı. PAF orta üçtebir dilimindeki kadınlarda diyabet için ılımlı bir risk faktörü gibi görüldü (OR 1.71; 0.86-3.39), KKH için ise zayıf bir ilişki (OR 1.34) mevcuttu. Diyabet ve KKH için erkekte anlamlı bir ilişki kaydedilmedi.

Açıklanan gözlem, PAF'ın yangıyı tetikleyici rolünün yanısıra, okside Lp(a) gibi,-genelde kadının maruz kaldığı- oksidatif stres ortamında hasar görek otoimmün kompleks oluşumu içerisinde yer aldığı, buna bağılı olarak üst kümede bir bölümünün ölçülemediğı ve orta ter-til kümesinde yer aldığı kavramını desteklemektedir. Diğler bir deyimle, halkımızda -ağırlıklı olarak kadınlarımızda- otoimmün etkileşim çerçevesinde hasar görüp antijenik vasıf kazanan proteinler arasına muhtemelen PAF da girmektedir.

### **Romatoid Faktör Pozitifliğı: İmmün aktivasyona kanıt**

RF seropozitifliğı romatoid artritli olguların dörtte üçünde rastlanır. Kalp-damar hastalık ve diyabet üzerinde etyolojik ya da modüle edici rolü olduğı öne sürülen periodontal has-talık, romatoid artritle ilişkili olduğı gibi, bunun üzerine RF seropozitifliğı binmektedir.<sup>67</sup> RF gibi antikorların klinik hastalık başlamadan birkaç yıl önce gelişebildiğı gösterilmiştir<sup>68,69</sup> ki bu, çevresel etkenlerin hastalığa yatkınlığı hayatın erken dönemlerinde etkileyebileceğini düşündürmektedir.

İç Anadolu ve Marmara bölgelerinde oturan seçilmemiş 821 kişide, nefelometrik usulle ölçülen romatoid faktör (RF) pozitifliğı kesitsel olarak incelendi.<sup>70</sup> RF pozitif bireyler anlamlı biçimde yüksek sistolik kan basıncına sahipti. Kadınlar diğler bakımlardan RF negatif bireylere benzerken, RF pozitif erkekler anlamlı olarak düşük trigliserid, yüksek Lp(a) ve SHBG düzeyleri sergiledi. Lojistik regresyon analizinde RF pozitifliğı erkekte Lp(a) (OR 1.65) ve SHBG ile anlamlı ve bağımsız ilişki içinde bulundu (Tablo 100).

RF pozitifliğı, ayrıca, örneklemin genelinde diyabet ile, diyabetin başlıca belirleyicilerinden bel ve CRP'den bağımsız, ilişki (OR 2.19 [%95 GA 1.06; 4.52]) gösterdi (Tablo 100). RF pozitifliğinin erkek ve kadınlarda hipertansiyonla ilişkisi sınırdan anlamlı idi (OR 2.10 [%95 GA 0.96; 4.60]).

**Tablo 100. Romatoid faktör pozitifliğı için lojistik regresyon analizi.**

|                           | Genel        |            | Erkek       |            | Kadın   |            |
|---------------------------|--------------|------------|-------------|------------|---------|------------|
|                           | OR           | %95 GA     | OR          | %95 GA     | OR      | %95 GA     |
| <i>Model 1</i>            | 37/642†      |            | 26/313†     |            | 11/329† |            |
| Erkek cinsiyet            | 3.5          | 1.62; 7.63 |             |            |         |            |
| Lipoprotein(a)¶, 2.9-kat  | <b>1.35</b>  | 1.08; 1:70 | <b>1.65</b> | 1.23; 2:22 | 0.94    | 0.64; 1:36 |
| SHBG¶, 1.6-kat            | <b>1.39</b>  | 1.04; 1:87 | <b>1.56</b> | 1.03; 2:35 | 1.18    | 0.75; 1:84 |
| C-reaktif protein¶, 3-kat | 1.00         | 0.79; 1:27 | 1.05        | 0.77; 1:45 | 0.91    | 0.63; 1:31 |
| Yaş, 11 yıl               | 1.31         | 0.94; 1:84 | 1.34        | 0.88; 2:06 | 1.18    | 0.65; 2:13 |
| <i>Model 2</i>            | 40/821†      |            | 27/398†     |            | 13/423† |            |
| Erkek cinsiyet            | 2.27         | 1.15; 4.84 | 1.23        | 2:22       |         |            |
| Yaş, 11 yıl               | 1.61         | 1.18; 2:19 | 1.90        | 1.03; 2:35 | 1.15    | 0.66; 2:02 |
| Prediabetes (n=139)       | 0.97*        | 0.37; 2.49 | 0.63        | 0.77; 1:45 | 1.88    | 0.45; 7.89 |
| Diyabet (n=148)           | <b>2.19*</b> | 1.06; 4.52 | 2.11        | 0.88; 2:06 | 2.47    | 0.67; 9.22 |

†log-transformasyonu değerler. \*Referent normoglisemili grup (n=534), †olgu sayısı / risk altındaki kişi

Bu bulgular klinik ve patogenezi bakımından anlam taşımaktadır. Bir otoantikor olan RF bir yandan Lp(a) gibi yangı ve bağışıklıkla ilgili bir proteinle anlamlı ilişki içinde iken, öte yandan hipertansiyon ve diyabet gibi metabolik bozukluklarla ilişki göstermektedir. Bu da, RF'ün hem otoimmün aktivasyon süreci içinde yer aldığını yansıtmakta, hem de hipertansiyon ve diyabet gelişmesinin altında immün süreçlerin önemli rol oynadığını desteklemektedir.

**Tablo 101. Romatoid faktör pozitifliğinin tip-2 diyabet ve hipertansiyon için, cinsiyet, yaş, bel ve C-reaktif protein ayarlı ilişkisi**

|                          | Genel       |            | Erkek   |            | Kadın    |            |
|--------------------------|-------------|------------|---------|------------|----------|------------|
|                          | OR          | %95 GA     | OR      | %95 GA     | OR       | %95 GA     |
| <i>Diyabet</i>           | 126/682†    |            | 65/329† |            | 61/353†  |            |
| Yaş, 11 yıl              | 1.30        | 1.07; 1.59 | 1.27    | 0.97; 1.69 | 1.31     | 0.99; 1.75 |
| RF pozitifliği           | <b>2.40</b> | 1.13; 5.09 | 2.36    | 0.95; 5.84 | 2.02     | 0.49; 8.25 |
| Bel çevresi, 12 cm       | <b>1.72</b> | 1.39; 2.13 | 1.84    | 1.31; 2.55 | 1.66     | 1.24; 2.18 |
| C-reaktif protein, 3-kat | 0.97        | 0.84; 1.12 | 0.94    | 0.76; 1.17 | 0.97     | 0.80; 1.18 |
| Lipoprotein(a)¶, 2.9-kat | 1.03        | 0.91; 1.16 | 1.14    | 0.96; 1.37 | 0.92     | 0.77; 1.10 |
| <i>Hipertansiyon</i>     | 416/821†    |            | 65/329† |            | 241/423† |            |
| Yaş, 11 yıl              | 2.50        | 2.10; 3.00 | 2.31    | 1.80; 2.94 | 2.74     | 2.10; 3.58 |
| RF pozitifliği           | 2.10        | 0.96; 4.60 | 2.04    | 0.80; 5.24 | 2.56     | 0.62; 10.6 |
| Bel çevresi, 12 cm       | <b>1.84</b> | 1.55; 2.20 | 2.10    | 1.58; 2.78 | 1.72     | 1.38; 2.00 |
| C-reaktif protein, 3-kat | 1.12        | 1.00; 1.25 | 1.10    | 0.93; 1.31 | 1.13     | 0.97; 1.31 |

†log-transformasyonlu değerler. Referent RF-negatif, †olgu sayısı / risk altındaki kişi

## KAYNAKLAR

1. Heller RF, Chinn S, Tunstall-Pedoe HD, Rose G. How well we can predict coronary heart disease? Findings from the United Kingdom Heart Disease Prevention Project. *MJ* 1984; 288:1409-11.
2. Heinrich J, Assmann G. Fibrinogen and cardiovascular risk. *J Cardiovasc Risk* 1995; 2:197-205.
3. Iso H, Folsom AR, Wu KK, et al. Hemostatic variables in Japanese and Caucasian men. *Am J Epidemiol* 1989; 130:925-34.
4. Meade TW, Borzovic M, Chakrabarti RR et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Circulation* 1991; 83:836-44.
5. Fibrinogen Studies Collaboration; Danesh J, Lewington S, Thompson SG, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA*. 2005; 294:1799-809.
6. Lee AJ, Fowkes FG, Lowe GD, Connor JM, Rumley A. Fibrinogen, factor VII and PAI-1 genotypes and the risk of coronary and peripheral atherosclerosis: Edinburgh Artery Study. *Thromb Haemost* 1999; 81:553-60.
7. Rader DJ. Inflammatory markers of coronary risk. *N Engl J Med* 2000; 343:1179-82.
8. Huber SA, Sakinen P, Conze D, Hardin N, Tracy R. Interleukin-6 exacerbates early atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 10:2364-7.
9. Heinrich J, Schulte H, Schonfeld R, Kohler E, Assmann G: Association of variables of coagulation, fibrinolysis and acute phase with atherosclerosis in coronary and peripheral arteries and those arteries supplying the brain. *Thromb Haemost* 1995; 73:374-9.

10. Onat A Sansoy V, Yıldırım B, Keleş, Uysal Ö, Hergenç G. C-reactive protein and coronary heart disease in Western Turkey. *Am J Cardiol* 2001; 88:601-7.
11. Onat A, Hergenç G, Yıldırım B, ve ark. Türk erişkinlerinde kanda fibrinojen düzeyleri ve bazı risk parametreleri ile ilişkileri. *Türk Kard Dern* 2000; 28:115-200.
12. Dehghan A, Kardys I, de Maat MP, et al. Genetic variation, C-reactive protein levels, and incidence of diabetes. *Diabetes*. 2007; 56:872-8.
13. Folsom AR, Wu KK, Rasmussen M, Chambless LE, Aleksic N, Nieto FJ. Determinants of population changes in fibrinogen and factor VII over 6 years: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:601-6.
14. Onat A, Özhan H, Erbilen E, Albayrak S, Karabulut A, Can G, Keleş İ, Hergenç G. Independent prediction of metabolic syndrome by plasma fibrinogen in men, and predictors of elevated levels. *Int J Cardiol* 2009; 135:211-7.
15. Imperatore G, Riccardi G, Iovine C, Rivellese AA, Vaccaro O. Plasma fibrinogen: a new factor of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 1998; 21:649-54.
16. Mennen LI, Balkau B, Charles MA, D'Hour A, le Mauff JM. Gender differences in the relation between fibrinogen, tissue-type plasminogen activator antigen and markers of insulin resistance: effects of smoking: the DESIR Study Group. *Thromb Haemost* 1999; 82:1106-11.
17. Ford ES. The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leucocyte count: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2003; 168:351-8.
18. Rumley A, Emberson JR, Wannamethee SG, Lennon L, Whincup PH, Lowe GD. Effects of older age on fibrin D-dimer, C-reactive protein, and other hemostatic and inflammatory variables in men aged 60-79 years. *J Thromb Haemost* 2006; 4:982-7.
19. Onat A, Karadeniz Y, Şimşek B, Akbaş T, Ademoğlu E Yüksel H, Can G. Plasma fibrinogen levels poorly predict mortality risk: Via shifting due to pro-inflammatory state and HDL dysfunction. (henüz yayınlanmadı '16)
20. Muscari A, Massarelli G, Bastagli L, et al. Relationship of serum C3 to fasting insulin, risk factors and previous ischemic events in middle aged men. *Eur Heart J* 2000; 21:1081-90.
21. Yudkin JS. Relationship of serum C3 complement with insulin resistance and coronary heart disease cause, consequence or common antecedent? *Eur Heart J* 2000; 21:1036-9.
22. Zimmer B, Hartung HP, Scharfenberger G, Bitter-Suermann P, Hadding U. Quantitative studies of the secretion of complement component C3 by resident, elicited and activated macrophages. Comparison with C2, C4 and lysosomal enzyme release. *Eur J Immunol* 1982; 12:426-30.
23. Baldo A, Sniderman A, St-Luce S, Avramoglu RK, Maslowska M, Hoang B, Monge JC, Bell A, Mulay S, Cianflone K. The adipsin-acylation stimulating protein system and regulation of intracellular triglyceride synthesis. *J Clin Invest* 1993; 92:1543-7.
24. Onat A, Uzunlar B, Hergenç G, Yazıcı M, Sarı I, Uyarel H, Can G, Sansoy V. Cross-sectional study of complement C3 as a coronary risk factor among men and women. *Clin Sci (London)* 2005; 108:129-35.
25. Onat A, Hergenç G, Can G, Kaya Z, Yüksel H. Serum complement C3, a determinant of cardiometabolic risk, additive to metabolic syndrome, in middle-aged population. *Metabolism* 2010; 59:628-34.
26. Onat A, Can G, Rezvani R, Cianflone K. Complement C3 and cleavage products in cardiometabolic risk. *Clin Chim Acta* 2011; 412:1171-9.
27. Gertler MM, Garn SM, Levine SA. Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease. *Ann Intern Med* 1951; 34:1421-31.
28. Hare JM, Johnson RJ. Uric acid predicts clinical outcomes in heart failure. Insights regarding the role of xanthine oxidase and uric acid in disease pathophysiology. *Circulation* 2003; 107:1951-53.
29. Kanellis J, Watanabe S, Li JH, Kang DH, Nakagawa T, Wamsley A, Sheikh-Hamad D, Lan HY, Feng L, Johnson RJ. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smo-

- oth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension* 2003; 41:1287-93.
30. Johnson RJ, Kang D-H, 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* 2003; 41:1183-90.
  31. Kanellis J, Kang DH. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease. *Semin Nephrol* 2005; 25:39-42.
  32. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ, Herrera-Acosta J. Hemodynamics of hyperuricemia. *Semin Nephrol* 2005; 25:19-24.
  33. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2000; 283:2404-10.
  34. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1999; 131:7-13.
  35. Onat A, Uyarel H, Hergenç G, Karabulut A, Albayrak S, Sarı İ, Yazıcı M, Keleş İ. Serum uric acid is a determinant of metabolic syndrome in a population-based study. *Am J Hypertens* 2006; 19:1055-62.
  36. Onat A, Can G, Örnek E, Altay S, Ademoğlu E. Elevated serum uric acid levels in non-diabetic people mark pro-inflammatory state and HDL dysfunction, and predict coronary disease. *Clin Rheumatol* 2013; 32:1767-75.
  37. Wannamethee G, Ebrahim S, Shaper AG. Gamma-glutamyltransferase: determinants and association with mortality from ischemic heart disease and all causes. *Am J Epidemiol* 1995; 142:699-708.
  38. Nakanishi N, Suzuki K, Tatara K. Serum gamma-glutamyl transferase and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Care* 2004; 27:1427-32.
  39. Lee DH, Jacobs DR Jr, Gross M, Kiefe CI, Roseman J, Lewis CE, Steffes M. Gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Clin Chem* 2003; 49:1358-66.
  40. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, Tiribelli C. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol* 2006; 6:33.
  41. Emdin M, Passino C, Michelassi C, Titta F, L'Abbate A, Donato L, Pompella A, Paolicchi A. Prognostic value of serum gamma-glutamyl transferase activity after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2001; 22:1802-7.
  42. Paolicchi A, Minotti G, Tonarelli P, et al. Gamma-glutamyltranspeptidase-dependent iron reduction and LDL oxidation: a potential mechanism in atherosclerosis. *J Invest Med* 1999; 47:151-60.
  43. Onat A, Hergenç G, Karabulut A, Türkmen S, Doğan Y, Uyarel H, Can G, Sansoy V. Serum gamma glutamyltransferase as a marker of metabolic syndrome and coronary disease likelihood in nondiabetic middle-aged and elderly adults. *Prev Med* 2006; 43:136-9.
  44. Onat A, Can G, Örnek E, Çiçek G, Ayhan E, Doğan Y. Serum  $\gamma$ -glutamyltransferase in predicting independently risk of diabetes, hypertension, metabolic syndrome and coronary heart disease. *Obesity (Silver Spring)*. 2012; 20:842-8.
  45. Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF, Glazer AN, Ames BN. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science* 1987; 235:1043-6.
  46. Novotny L, Vitek L. Inverse relationship between serum bilirubin and atherosclerosis in men: a meta-analysis of published studies. *Exp Biol Med* 2003; 228:568-71.
  47. Keshavan P, Deem TL, Schwemberger SJ, Babcock GF, Cook-Mills JM, Zucker SD. Unconjugated bilirubin inhibits VCAM-1-mediated transendothelial leukocyte migration. *J Immunol* 2005; 174:3709-18.
  48. Onat A, Özhan H, Karabulut A Albayrak S, Can G, Hergenç G. Türk yetişkinlerinde bilirubin düzeyleri

- insülin direnci ve obezite ile ters ilişki içinde, metabolik sendromla ise ilişkili değil. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2007; 35:28-36.
49. Onat A, Can G, Uzun O, Çamkıran V, Hayıroğlu Mİ, Kaya Ays. Independent longitudinal risk for cardiometabolic diseases and overall mortality by serum total bilirubin is modulated by gender. (henüz yayınlanmadı).
  50. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290:E1253-61.
  51. Onat A, Ademoğlu E, Karadeniz Y, Can G, Akbaş-Şimşek T, Kaya Ays. Population-based serum omentin-1 levels: Paradoxical association with metabolic disorders primarily in men. (henüz yayınlanmadı).
  52. Tohidi M, Akbarzadeh S, Larijani B, et al. Omentin-1, visfatin and adiponectin levels in relation to bone mineral density in Iranian postmenopausal women. *Bone* 2012; 51:876-81.
  53. Lapointe M, Poirier P, Martin J, et al. Omentin changes following bariatric surgery and predictive links with biomarkers for risk of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13:124.
  54. Jialal I, Devaraj S, Kaur H, et al. Increased chemerin and decreased omentin-1 in both adipose tissue and plasma in nascent metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:E514-7.
  55. Panagioutou G, Mu L, Na B, et al. Circulating irisin, omentin-1, and lipoprotein subparticles in adults at higher cardiovascular risk. *Metabolism* 2014; 63:1265-71.
  56. Cianflone K, Xia Z, Chen LY. Critical review of acylation-stimulating protein physiology in humans and rodents. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1609:127-43.
  57. Onat A, Can G, Rezvani R, Cianflone K. Complement C3 and cleavage products in cardiometabolic risk. *Clin Chim Acta* 2011; 412:1171-9.
  58. Yeşilova Z, Özata M, Öktenli C, et al. Increased acylation stimulating protein concentrations in non-alcoholic fatty liver disease are associated with insulin resistance. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 842-49.
  59. Onat A, Altay S, Yüksel M, Karadeniz Y, Can G, Yüksel H, Ademoğlu E. Low levels of acylation stimulating protein are associated with cardiometabolic disorders –secondary to autoimmune activation? *Anatol J Cardiol* 2017; 17:(in press).
  60. Castro-Faria-Neto HC, Stafforini DM, Prescott SM, Zimmerman GA. Regulating inflammation through the anti-inflammatory enzyme platelet-activating factor-acetylhydrolase. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2005; 100(Suppl 1):83-91.
  61. Prescott SM, Zimmerman GA, Stafforini DM, McIntyre TM. Platelet-activating factor and related lipid mediators. *Annu Rev Biochem* 2000; 69:419-45.
  62. Karasawa K. Clinical aspects of plasma platelet-activating factor-acetylhydrolase. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1761:1359-72.
  63. Stafforini DM. Biology of platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH, lipoprotein associated phospholipase A2). *Cardiovasc Drugs Ther* 2009; 23:73-83.
  64. Anderson JL. Lipoprotein-associated phospholipase A2: an independent predictor of coronary artery disease events in primary and secondary prevention. *Am J Cardiol* 2008; 101(suppl):23F-33F.
  65. Kolodgie FD, Burke AP, Skorija KS, Ladich E, Kutys R, Makuria AT, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 protein expression in the natural progression of human coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:2523-9.
  66. Onat A, Can G, Kaya A, Akbaş T, Özpamuk-Karadeniz F, Şimşek B, Çakır H, Yüksel H. Fatty liver disease: disparate predictive ability for cardiometabolic risk and all-cause mortality. *World J Gastroenterol* 2016; 21:13555-65.
  67. Detert J, Pischon N, Burmester GR, Buttgerit F. The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Arthrit Res & Ther* 2010; 12:218.

68. Colebatch AN, Edwards CJ. The influence of early life factors on the risk of developing rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 2010; 163:11-6.
69. Nielen NMJ, Scaardenburg DV, Reesink HW, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004; 50:380-6.
70. Onat A, Ademoğlu E, Can G, Altay S, Karagöz A, Köroğlu B, Yüksel H. Rheumatoid factor mediates excess serum lipoprotein(a), for independently association with type-2 diabetes in men. *Anadolu Kardiyol Derg* 2014; 15:782-8.





**Böbrek Fonksiyon Kusuru:  
Kreatinin, Adiponektin, ADMA,  
Folat ve Homosistein**

**Prof. Dr. Altan Onat ve Doç. Ayşem Kaya**

## **Böbrek Fonksiyon Kusuru: Kreatinin, Adiponektin, ADMA, Folat ve Homosistein**

**Prof. Dr. Altan Onat ve Doç. Ayşem Kaya**

### **Yetişkinlerimizde Glomerül Filtrasyon Hızı (GFR)**

Böbrek fonksiyon bozukluğunun bir göstergesi olarak, mikroalbüminürinin genel popülasyona kıyasla metabolik sendrom'da (MetS) daha sık görüldüğü bir süredir bilinmektedir. Örneğin, NHANES III çalışmasında mikroalbüminüri iki kat daha sık kaydedilmişti.<sup>1</sup> Bunun yansira, tahmini glomerül filtrasyon hızından (eGFR) böbrek fonksiyonu ile kalp-damar riskini yansıtmaya için giderek artan bir şekilde yararlanılmaktadır. eGFR'in dolaylı bir marker'i olarak kanda kreatinin konsantrasyonları oldukça yaygın biçimde kullanılmaktadır. En az üç denklem eGFR'i kreatinin, yaş ve cinsiyetten tahmin için öne sürülmüştür. Bunlardan Mayo Kliniği'nde yakın zamanda ortaya atılan "kareli GFR denklemi" genel popülasyonda GFR tahmini için en uygundur.<sup>2</sup>

Böbrek fonksiyon bozukluğu (eGFR)  $<60$  ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>) ile kardiyovasküler risk faktör genel yükü arasında sıkı bir ilişki NHANES III çalışmasında bulunmuştur.<sup>1</sup> Biz TEKHARF Çalışması 2005/06 kohortunda, hem eGFR düzeyini, hem bu düzeyin risk faktörleriyle ilişkisini, özellikle hafif böbrek fonksiyon bozukluğu (eGFR 60-89.9 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>) durumunu inceledik. Diyabeti dışlanmış 1678 birey kesitsel incelemeye temel oluşturdu.<sup>3</sup>

Türk kadınında ortalama eGFR ( $97.6 \pm 9.7$ ) erkeğe ( $108 \pm 17.2$  ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>) kıyasla 1/10 daha düşüktü. Normal böbrek fonksiyonu (eGFR  $\geq 90$  ml), 1317 erişkinde (%78.5) gözlemlenirken, hafifçe bozukluk (60-89.9 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>) 327 erişkinde (%19.5) saptandı. Yüzde 2 oranında (19 erkekle 15 kadında)  $<60$  ml/dak/1.73 m<sup>2</sup> eGFR'ye rastlandı.

Kadınlar hafifçe azalmış eGFR kümesinde erkeklerden ve hele normal fonksiyonlu kadınlardan hayli daha yaşlıydı. Hafifçe azalmış eGFR kümesinde normal kümeye göre yaş-ayarlı tahminler şöyleydi: erkeklerde bel çevresi, total kolesterol, apoB, açlık insülini, HOMA ve CRP değerleri anlamlı ölçüde yüksekti. Kadınlarda sadece BKİ ve HDL-kolesterol düzeyi anlamlı yüksekti. Azalmış eGFR'ye sahip genç erkeklerde normal fonksiyonlu genç erkeklerle göre MetS'li oranı anlamlı daha yüksek, sigara içenler daha düşüktü. Sigara içen ve içmeyen kadınlarda iki küme arasında eGFR benzer iken, sigara içen erkeklerde değerler sınırda anlam taşır biçimde ( $109.3$  vs  $107.2$  ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>,  $p < 0.08$ ) daha yüksekti.<sup>3</sup>

### *Kanda kreatinin ve kadında agregasyona maruz kalması*

Kanda kreatinin erkeklerde Tablo 102'deki lineer regresyonda kapsanan 6 pro-inflamatuvar değişkenle anlamlı ilişki göstermezken, kadınlarda apoA-I ile Lp(a) anlamlı birer kovaryatı olup, Lp(a) MetS'u bulunmayan kadınlarda ters bir ilişkiye eğilimli idi.<sup>4</sup>

KKH riski için (Tablo 103) geleneksel risk faktörleri için ayarlanan lojistik regresyonda, erkeklerde alt çeyreğe kıyasla üst çeyrek dilim ( $>1.10$  mg/dl), riski 1.85-kat odds oranıyla anlamlı biçimde öngördü. Oysa risk eğrisi kadınlarda U-biçimindeydi, üst ve alt çeyrekler orta çeyreklerle kıyasla daha yüksek riske (OR 1.28 [%95 GA 0.91; 1.80]) eğilimliydi.<sup>4</sup>

**Tablo 102. Başlangıçtaki serum kreatinin (mg/dl) değerlerinin lineer regresyondaki kovaryatları, cinsiyet ve metabolik sendrom varlığına göre<sup>4</sup> (n= 1401)**

|                                 | Erkek (340) |       |       | Kadın (322)  |       |        |
|---------------------------------|-------------|-------|-------|--------------|-------|--------|
|                                 | β katsayısı | SE    | p     | β katsayısı  | SE    | p      |
| <b>MetS olmayanlarda</b>        |             |       |       |              |       |        |
| Yaş, 11 yıl                     | 0.034       | 0.01  | 0.004 | 0.014        | 0.02  | 0.49   |
| Sistolik KB, 25/23 mmHg         | 0.002       | 0.02  | 0.92  | <b>0.14</b>  | 0.03  | <0.001 |
| C-reaktif protein¶, 3-kat       | 0.014       | 0.007 | 0.058 | 0.008        | 0.012 | 0.52   |
| Apolipoprotein A-I, 24/27 mg/dl | 0.010       | 0.02  | 0.41  | <b>0.042</b> | 0.03  | 0.038  |
| Lipoprotein (a)¶, 3-kat         | 0.004       | 0.008 | 0.65  | -0.021       | 0.012 | 0.106  |
| İçiciler vs hiç içmeyenler      | -0.011      | 0.03  | 0.73  | 0.035        | 0.06  | 0.53   |
| <b>MetS'lu bireyler</b>         | n= 315      |       |       | n= 424       |       |        |
| Yaş, 11 yıl                     | 0.06        | 0.02  | 0.006 | 0.054        | 0.01  | <0.001 |
| Sistolik KB, 25/23 mmHg         | -0.039      | 0.03  | 0.12  | -0.009       | 0.03  | 0.35   |
| C-reaktif protein¶, 3-kat       | 0.013       | 0.012 | 0.28  | <b>0.013</b> | 0.006 | 0.041  |
| Apolipoprotein A-I, 24/27 mg/dl | -0.027      | 0.02  | 0.21  | -0.007       | 0.001 | 0.48   |
| Lipoprotein (a)¶, 3-kat         | 0.008       | 0.013 | 0.55  | <b>0.012</b> | 0.005 | 0.025  |
| İçiciler vs hiç içmeyenler      | -0.006      | 0.05  | 0.91  | -0.001       | 0.03  | 0.51   |

Açıklanan varyans, r<sup>2</sup> 0.04 p=0.017 ve 0.025, p=0.14 0.10, p<.001 her ikisi için  
 ¶ log-transformasyonlu değerler, \*Modellere anlamlı çıkmayan trigliserid ile apoB dahildir.

**Tablo 103. Serum kreatinin dilimlerinin prevalan ve insidan KKH'nı öngörüsünde çok değişkenle ayarlı lojistik regresyon analizi<sup>4</sup>**

|                                   | Erkek n=197/936 <sup>a</sup> |            | Kadın n= 201/1000 <sup>a</sup> |            |
|-----------------------------------|------------------------------|------------|--------------------------------|------------|
|                                   | OR                           | %95 GA     | OR                             | %95 GA     |
| Yaş, 11 yıl                       | 1.88                         | 1.57; 2.24 | 1.94                           | 1.62; 2.31 |
| Kreatinin alt çeyrek*             | 1                            |            | 1.22                           | 0.80; 1.86 |
| Kreatinin orta çeyrekler          | 1.28                         | 0.82; 2.01 | 1                              |            |
| Kreatinin üst çeyrek*             | <b>1.85</b>                  | 1.14; 2.98 | 1.34                           | 0.89; 2.00 |
| Sistolik KB, 24 mmHg              | <b>1.33</b>                  | 1:10; 1.61 | <b>1.40</b>                    | 1:18; 1.69 |
| Sigara içiciler vs hiç içmeyenler | 1.09                         | 0.89; 1.34 | 0.97                           | 0.74; 1.27 |
| Diyabet varlığı                   | <b>2.05</b>                  | 1.34; 3.15 | <b>2.31</b>                    | 1.53; 3.51 |
| HDL-kolesterol, 12 mg/dL          | <b>0.71</b>                  | 0.58; 0.88 | <b>0.75</b>                    | 0.63; 0.90 |

<sup>a</sup> Olgu sayısı/ risk altındaki kişiler.

\* Kadınlarda kreatinin orta çeyrekleri, U-biçimli ilişkiyi daha çarpıcı biçimde örneklemek amacıyla referent olarak ifade edilmiştir.

### *Düşük görünen kreatinin düzeylerinin otoimmün aktivasyon belirtisi olması muhtemel*

Düşük kreatinin düzeyinin KKH ile ilişkisinin MetS ya da diyabeti bulunmayan fertlerde de geçerli olup olmadığını, bu durumları bulunmayan 697 "sağlıklı" kişide inceledik.<sup>5</sup> KKH, yarısı 3.1 yıl takip süresince gelişen toplam 87 kişide belirlenmişti. Anti-inflamatuvar nitelik yokluğu ile bağıdaşır tarzda, apoA-I apoB ile lineer ve doğrusal biçimde ilişkili, kadınlarda ayrıca kreatinin ile ilişkili bulundu. Çok değişkenli lojistik regresyonda kreatinin KKH olasılığı ile her iki cinsiyette anlamlı ilişki sergiledi. Kadında -orta çeyrek dilimlere kıyasla- üst ve alt dilimlerinde OR 2.14 (1.02; 4.51) idi. Diyabeti ve MetS'u bulunmayan kadınlarda dahi, en düşük kreatinin çeyrek diliminin KKH riski ile bağlantılı olduğu sonucuna varıldı.<sup>5</sup>

TEKHARF Çalışmasının saptadığı bu önemli konu S. 78 ve 89 ile Şekil 27'de irdelenmiştir.

Sonuç olarak, diyabeti bulunmayan her 5 yetişkinimizden birinde rastlanan hafif böbrek fonksiyon bozukluğu erkeklerde, esas itibarıyla insülin direnciyle birlikte gitmektedir.<sup>3</sup> Artan serum kreatinin değerlerinin KKH riski ile erkeklerde bağımsız biçimde ilişkili olduğu, buna karşılık risk eğrisinin kadınlarda U-biçiminde olduğu sonucuna varıldı. Düşük kreatinin düzeyi olayının, günümüze dek açıklanmamış birçok gözlemin temelinde yatabildiği muhtemeldir ve bu fenomen, bağımsızlık sisteminin aktivasyonu çerçevesinde kreatininin kısmen ölçülememesi-ne bağlanmalıdır.

### Adiponektin

Adiponektin spesifik olarak yağ dokusunda ekspresyona sahip bir proteindir.<sup>6</sup> Çeşitli gözlem ve çok sayıda deneysel çalışma<sup>7</sup> serum adiponektin'in-insülin-duyarlılaştırıcı, anti-inflamatuvar ve anti-aterojen etkiler aracılığıyla- hipertansiyon dahil, kardiometabolik hastalıklara karşı koruyucu işlevler icra ettiğini göstermiştir. Ancak, kronik böbrek hastalığında belirgin ölçüde yüksek adiponektin düzeyleri bildirilmiştir<sup>8</sup> ki bunun açıklanması elan zordur.

Başlangıçta serum total adiponektin'i bir ELISA kitiyle ölçülmüş 1224 yetişkin öne dönük biçimde ortalama 3.8 yıl süreyle izlendi, cinsiyete özgü üçte bir dilimlerde incelendi.<sup>9</sup> Çoklu lineer regresyon analizinde SHBG ve ters olarak açlık insülini ile bağımsız ilişkili olan adiponektine, erkekte ayrıca yaş anlamlı bir kovaryattı. Kadında serum kreatinin ile ilişki sergilemesi ilgi çekiciydi.

Ortanca yaşı 55 olan çalışma grubunda, ortanca (çeyrek dilim aralığı) adiponektin konsantrasyonları 547 erkekte 8.6 (5.9; 11.9) µg/ml, kadınlarda 10.9 (7.9; 15.7) µg/ml (p<0.001) bulundu. Marmara, Akdeniz, İç Anadolu ve Karadeniz bölgeleri ortalamayı temsil ederken, Doğu (7.83 µg/ml) ve Güneydoğu Anadolu'da düşük, Ege bölgesinde 11.1±1.72 µg/ml geometrik ortalama ile yüksek değerler gözlemlendi.

**Tablo 104. Serum adiponektin (µg/ml) için lineer regresyon analizi<sup>8</sup>**

|                           | Erkek n= 229 |        | Kadın n= 246 |        |
|---------------------------|--------------|--------|--------------|--------|
|                           | β katsayısı  | p      | β katsayısı  | p      |
| Açlık insülin, ¶ 2-kat    | 0.96         | 0.029  | 0.95         | 0.041  |
| SHBG, ¶ 1.7-kat           | 1.06         | 0.073  | 1.13         | <0.001 |
| HDL-kolesterol, 12 mg/dl  | 1.20         | <0.001 | 1.01         | 0.62   |
| Apolipoprotein B, 35 mg/l | 1.00         | 0.58   | 1.07         | 0.034  |
| Bel çevresi, 12 cm        | 1.00         | 0.95   | 1.01         | 0.65   |

Modeller anlamlı olup (p<0.001) adiponektin değişkenliğinin erkekte %19, kadında %15'ini açıklıyordu. Modeller ayrıca cinsiyet (1.172, p=0.001), ve anlamlı olmayan yaş ile trigliseridi içeriyordu.

Adiponektin düzeylerinin belirleyicileri lineer bir modelde incelendi (Tablo 104). Erkekte adiponektinin kovaryatı HDL-kolesterol ile CRP (ters) idi (ikisi de p<0.01); yani bağımsız biçimde yangı-karşıtı vasıf taşıyordu. Kadında ise, adiponektinin pozitif kovaryatları olarak BKİ ile

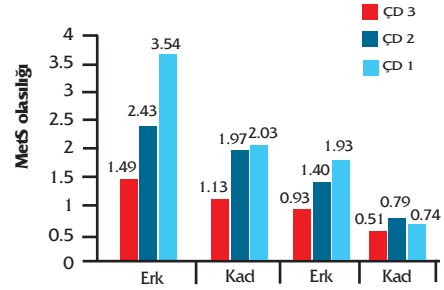
açlık insülin düzeylerinden bağımsız biçimde, SHBG ve apolipoprotein B belirli.<sup>9</sup> Serum adiponektin kadında apoB yüksekliğinin eşlik ettiği yangı ortamında, SHBG ile birlikte etkilenerek, yangı-karşıtı aktiviteleri zayıflamaktaydı.

Tüm bireyler adiponektin düzeyine göre çeyrek dilimlere bölünüp lojistik regresyonda yaş ve cinsiyet için ayarlanınca, üst dilimin referans kullanılması halinde, MetS için alt ve orta-alt dilimler her iki cinsiyette 2'nin üzerinde anlamlı olasılık gösterdi (Şekil 73). Erkekler kadınlarda birlikte tutulduğunda <7 µg/ml'lik seviye, >13.8 µg/ml'a kıyasla, 2.67 (%95GA 1.87; 3.8) kat

odds oranına sahipti.<sup>10</sup> MetS'un 5 komponenti modele dahil edildiğinde, aradaki ilişki ortadan kalkıyordu. Yalnızca kadınlarda 9.5-13.8 µg/ml'lik düzeyler MetS bakımından, üst çeyrek dilimdeki düzeylerden daha koruyucuydu (OR 0.51 [%95GA 0.28; 0.95]).

Yeni gelişen KKH için Cox regresyon analizlerinde cinsiyet, yaş, glukoz ve CRP'den bağımsız olarak adiponektin kadını KKH gelişmesinden koruma eğilimi kısıtlıydı (Tablo 105). Adiponektin orta-tertili erkekte tip-2 diyabete karşı ancak kısmen korur göründü. Çoklu lojistik regresyon analizlerinde, hipertansiyon gelişmesi her adiponektin tertilinde anlamlı olmayan OR'lar (1.0; 1.16; 0.94; p-trend 0.67) sergiledi.<sup>11</sup> Dolayısıyla, yetişkinlerimizde serumda adiponektinin hipertansiyona -ve kadında KKH'ya- karşı koruyucu bilinen işlevini kısmen yerine getirmediği anlaşılmaktadır.

Sonuç olarak yüksek adiponektin düzeyleri her iki cinsiyeti hipertansiyon gelişmesine karşı korumadığı gibi, kadını, KKH gelişmesine karşı da korur görünmedi ve böbrek fonksiyon bozukluğuna aracılık etti. Adiponektin'in oksidasyona karşı koyan özelliklerinin kaybının altında, muhtemelen artmış yangı ortamında otoimmün kompleks içine girmesi yatmaktadır.



**Şekil 73. Serum adiponektin çeyrek dilimlerinin metabolik sendrom için olasılığı**

**Tablo 105. Serum adiponektin tertillerinin insidan diyabet ve koroner kalp hastalığı için çoklu değişkenle ayarlanmış Cox regresyon ve yeni gelişen hipertansiyon için lojistik regresyon analizleri<sup>10</sup>**

|                                       | Genel       |            | Erkek       |             | Kadın       |            |
|---------------------------------------|-------------|------------|-------------|-------------|-------------|------------|
|                                       | OR          | %95 GA     | OR          | %95 GA      | OR          | %95 GA     |
| <i>Diyabet</i>                        | 42/783†     |            | 22/378†     |             | 20/440†     |            |
| Adiponektin orta-tertil               | 0.71        | 0.36; 1.41 | 0.77        | 0.29; 2.07  | 0.51        | 0.18; 1.45 |
| Adiponektin üst-tertil                | <b>0.47</b> | 0.10; 0.71 | 0.27        | 0.07; 1.08  | 0.28        | 0.08; 1.02 |
| Açlık glukozu, 25 mg/dl               | <b>1.64</b> | 1.25; 2.09 | <b>1.49</b> | 1.10; 2.04  | <b>2.09</b> | 1.25; 3.47 |
| Bel çevresi, 12 cm                    | <b>1.86</b> | 1.43; 2.44 | <b>2.04</b> | 1.44; 2.84  | <b>1.72</b> | 1.09; 2.69 |
| C-reaktif protein, <sup>a</sup> 3-kat | 1.16        | 0.93; 1.45 | 1.06        | 0.78; 1.45  | 1.28        | 0.91; 1.79 |
| <i>Koroner hastalık</i>               | 68/829†     |            | 26/368†     |             | 71/326†     |            |
| Adiponektin orta-tertil               | 0.53        | 0.30; 0.95 | 0.73        | 0.31; 1.72  | 0.39        | 0.17; 0.90 |
| Adiponektin üst-tertil                | <b>0.47</b> | 0.26; 0.86 | <b>0.25</b> | 0.08; 0.84  | 0.67        | 0.33; 1.38 |
| Açlık glukozu, 25 mg/dl               | 1.07        | 0.87; 1.28 | 1.37        | 0.97; 1.93  | 0.93        | 0.70; 1.19 |
| Bel çevresi, 12 cm                    | <b>1.48</b> | 1.20; 1.82 | 1.28        | 0.91; 1.80  | <b>1.62</b> | 1.24; 2.13 |
| C-reaktif protein, <sup>a</sup> 3-kat | 1.11        | 0.94; 1.30 | 1.02        | 0.78; 1.34  | 1.18        | 0.95; 1.47 |
| <i>Hipertansiyon</i>                  | 126/661†    |            | 55/335†     |             | 71/326†     |            |
| Adiponektin orta-tertil               | 1.16        | 0.71; 1.91 | 1.24        | 0.59; 2.57  | 1.14        | 0.58; 2.23 |
| Adiponektin üst-tertil                | 0.94        | 0.55; 1.59 | 1.27        | 0.58; 2.77  | 0.75        | 0.36; 1.54 |
| Bel çevresi, 12 cm                    | 1.53        | 1.21; 1.94 | 1.44        | 1.001; 2.06 | 1.60        | 1.17; 2.20 |
| C-reaktif protein, <sup>a</sup> 3-kat | 0.92        | 0.80; 1.06 | 1.00        | 0.82; 1.23  | 0.87        | 0.72; 1.05 |

<sup>a</sup>log-transformasyonlu Modeller ayrıca cinsiyet ve yaş için ayarlıydı. Referent adinopectin alt dilimi (erkeklerde <6.9, kadınlarda <8.8).

† Olgu sayısı/ risk altındaki kişiler.

Bu görüşümüzün başka popülasyonların yaşlıca bireylerinde geçerli olduğu hakkında bir yorumumuz internette yayınlandı.<sup>12</sup> Yaşlı ve kadınları hakim bir örnekleme sahip Cardiovascular Health çalışmasında<sup>13</sup> kanda yüksek adiponektin'in 11.4 yıllık izlemede 866 atriyal fibrilasyon gelişmesi riski ile artmış ilişki gösterdiği bildirilmişti. Siyahi Amerikalıların beyazlardan ve fazla kilolu/obez bireylerin normal kilolulardan bu artmış ilişkiye daha az yatkın olduğu ve HDL-kolesterolün adiponektine paralellik gösterdiği belirtildi. Cardiovascular Health çalışmasında daha önce adiponektin ile mortalitenin<sup>14</sup>, kardiyovasküler hastalığın<sup>15</sup> U-biçiminde risk eğrisi arzettiği, kalp yetersizliği gelişmesi riskinin de doğrusal nitelik taşıdığı gösterilmişti. Toplu olarak bu gözlemler, yaşlı fertlerde yüksek adiponektin düzeyleri ile mahzurlu sonlanım arasındaki muammanın çok muhtemelen artmış yangı ve otoimmün etkinleşmeye bağlanabileceği sonucuna vardiıyor.

### Asimetrik Dimetilarginin (ADMA) Düzeyleri: İmmün olaya katılımı prediyabet gelişmesinde önemli

ADMA nitrik oksid (NO) sentazının endojen bir inhibitörü olup, endotel hücreleri tarafından üretilen güçlü bir vazodilatör ve antiaterojen madde olan NO için bir substrat oluşturan L-arginin ile rekabete girer.<sup>16</sup> Kanda ADMA düzeylerinin obez insülin dirençli kadınlarda yükseldiği bildirilmiştir.<sup>17</sup> Hernekadar koroner arter hastalarında ADMA ile koroner vasküler fonksiyon arasında direkt bir bağ bulunmamışsa<sup>18</sup> da, ADMA'nın KKH için potansiyel bir risk marker'i olduğu gösterilmiştir.<sup>19,20</sup>

Türk yetişkinlerinin bir örnekleminde serum ADMA ile bilgi sadece kardiyovasküler hastalığın göstergesi olabilmesi açısından değil, aynı zamanda yakında bildirdiğimiz bir çalışmaya göre Türk kadınında sigaranın kardiyometabolik olaylar için koruyucu bir etkisinin gösterilmesinin<sup>21</sup> altında yatan bir etken olup olmadığı konusunda bilgi edinmek açısından da gerekliydi. Serumda ADMA düzeyleri TEKHARF çalışmasının 2005/06 yılı kohortunun bir bölümünde valide edilmiş bir ELISA kitiyle ölçülmüş ve bu düzeylerin MetS ve KKH ile ilişkileri toplam 464 erkek ve kadında araştırılmıştır.<sup>22,23</sup>

Ortanca (çeyrek dilim aralığı) serum ADMA konsantrasyonları 0.80 (0.57; 1.13)  $\mu\text{mol/L}$  idi. Yaş-ayarlı düzeyler sigara içmeyenlere kıyasla, sigara içen erkeklerde %20 (0.75 $\pm$ 1.08 vs 0.93 $\pm$ 1.09  $\mu\text{mol/L}$ , p=0.057), kadınlarda %6 (0.71 $\pm$ 1.11 vs 0.75 $\pm$ 1.07  $\mu\text{mol/L}$ , p=0.6) daha düşüktü. ADMA düzeyleri erkekte anlamlı ve doğrusal olarak yaş, testosteron ve fibrinojen konsantrasyonlarıyla, kadında sınırda anlamlı olarak trigliserid, C-reaktif protein ve seks hormon-bağlayıcı globülin ile korelasyonlu idi. ADMA düzeyleri lojistik regresyon analizlerinde erkeklerde MS, hipertansiyon veya KKH olasılığıyla ilişkili bulunmadı. Kadınlarda -yaş, sigara içimi ve sistolik kan basıncı için ayarlanınca- ADMA MetS ile ilişkiliydi; ADMA seviye-

**Tablo 106. Yaş ve sigara için ayarlı serum ADMA'nın metabolik sendrom ve hipertansiyonla ilişkisi**

|                       | Genel* (n=462) |             | Erkek (n=221) |       | Kadın (n=241) |             |
|-----------------------|----------------|-------------|---------------|-------|---------------|-------------|
|                       | OR †           | %95GA       | OR †          | %95GA | OR †          | %95GA       |
| Metabolik sendrom (a) | 1.14           | 0.995; 1.31 | 1.06          | AD    | 1.22          | 1.005; 1.48 |
| (b)                   | <b>1.15</b>    | 1.00; 1.34  | 1.062         | AD    | <b>1.25</b>   | 1.011; 1.53 |
| Hipertansiyon         | 1.11           | 0.96; 1.28  | 1.01          | AD    | 1.21          | 0.986; 1.48 |

MS'li 105 erkekle 117 kadın dahilildi

\*Cinsiyete ayarlı (b) sistolik KB için de ayarlı † ADMA düzeylerinin 2'ye katlanmasına karşılık

**Tablo 107. Prevalan ve insidan diyabet\* için ayarlı ADMA dilimlerinin çoklu lojistik regresyon analizi**

|                                | Genel       |            | Erkek       |            | Kadın       |            |
|--------------------------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|
|                                | OR          | %95 GA     | OR          | %95 GA     | OR          | %95 GA     |
|                                |             | 159/845†   |             | 81/400†    |             | 78/445†    |
| Yaş, 11 yıl                    | <b>1.34</b> | 1.11; 1.61 | <b>1.56</b> | 1.18; 2.04 | 1.23        | 0.95; 1.59 |
| ADMA¶ orta tertili 0.69 µmol/L | 0.65        | 0.42; 1.01 | 0.88        | 0.47; 1.64 | <b>0.49</b> | 0.26; 0.94 |
| ADMA¶ üst tertili 1.23 µmol/L  | 0.76        | 0.50; 1.18 | 0.73        | 0.39; 1.39 | <b>0.78</b> | 0.43; 1.40 |
| Bel çevresi, 12 cm             | <b>1.92</b> | 1.52; 2.33 | <b>2.06</b> | 1.53; 2.75 | <b>1.88</b> | 1.44; 2.46 |
| Sigara içicisi vs hiç içmemiş  | 1.03        | 0.60; 1.77 | 0.53        | 0.25; 1.13 | 1.55        | 0.72; 3.33 |

\* Yeni diyabet 19 olguda gelişti.

¶ log-transformasyonlu değerler. Referent olan alt ADMA tertilinde ortalama değer 0.40 µmol/L idi.

sinin ikiye katlanmasına 1.25'lik MetS olasılığı (95%CI 1.01; 1.53) karşılık geliyordu (Tablo 106). Yaş- ve sigara-ayarlı ADMA kadınlarda ayrıca hipertansiyon ile ilişkiye eğilim gösterdi (OR 2.55, p=0.07). Serum ADMA düzeylerinin yalnız kadınlarda MetS olasılığıyla anlamlı ilişki içinde olduğu söylenebilir.

TEKHARF Çalışmasında ADMA düzeylerinin kesitsel ve 4.5 yıl izlemeli öne dönük şekilde hipertansiyon ve diyabet ile ilişkisini daha sonra 848 katılımcı üzerinde araştırdık. Dikotomize olup düşük ( $\leq 0.68$  µmol/L) ADMA değeri katılımcılar anlamlı biçimde yüksek açlık glukozu, total kolesterol, apolipoprotein B ve düşük diyastolik kan basıncına sahipti.<sup>23</sup> Yaş, sigara, trigliserid, HDL-kolesterol, C-reaktif protein ve bel çevresini de içeren lineer regresyon analizlerinde ADMA, kreatinin ile anlamlı ve bağımsız ilişki, kadınlarda da glukoz ile ters ilişki gösterdi. Yaş, sigara içiciliği ve bel çevresi için ayarlanan lojistik regresyonda, prevalan MetS, ADMA üçte bir dilimleriyle yalnız erkeklerde bağımsız ilişkili bulundu. Prevalan ve insidan diyabet, orta ve üst üçte bir dilimlerine kıyasla alt dilimde iki cinsiyet birlikteliğinde zayıf ilişki eğilimi sergiledi (Tablo 107); prevalan ile insidan KKH ADMA dilimleriyle ilişkili bulunmadı.

Sonuç olarak, kanda görünürde “düşük” ADMA düzeyi açlık glukozu ile bağımsız biçimde ilişkili olup tip-2 diyabet ile de benzer ilişki eğilimindedir. ADMA'nın kalp ve metabolizma hastalıklarıyla beklenen pozitif ilişkilerinin yokluğu, muhtemelen oksidatif stres altında gelişen otoimmün yanıtlara bağlı olup immün yolla ölçümlerden kısmen uzaklaşmasına yol açmaktadır.

### **B<sub>12</sub> vitamini, Folat ve Homosistein Kan Düzeyleri**

Kanda folik asid ve B<sub>12</sub> vitamini (B<sub>12</sub> Vit) düzeylerinin azalmasının ateroskleroz etyolojisinde potansiyel rol oynayabileceği düşünülmüştür. Homosistein metabolizmasıyla ilgili enzimler için kofaktör olarak işlev gördüklerinden, bu maddelerin yetersiz alımı ya da absorbe edilmesinde kusur, plazma total homosisteinin yükselmesine sürükler ki, bu da vasküler hastalıkla ilişkilidir.<sup>24</sup> Ateroskleroza bağlı vasküler hastalık konusunda folik asid ve B<sub>12</sub> vitamini ile tedavi hususunda yapılan çalışmaların sonuçları tutarlı olmamıştır.<sup>25</sup> Bu alanda halen yürüyen randomize çalışmaların sona ermesi, konuya ışık tutabilecektir.

Kanda homosisteinin artması, kalp-damar hastalıkları için nedensel bir zayıf risk faktörü olarak ele alınmışsa<sup>26</sup> da, ilgili kavramın geçerliliği, bu düzeylerin düşürülmesini içeren çalışmaların yarar sağlamadığı gerekçesiyle, yeni olarak reddedilmiştir.<sup>27</sup> Fakat bir meta-analiz, homosisteindeki her 5 µmol/L artışın KKH riskini klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak %20

artırdığını bildirmiştir.<sup>28</sup> Homosistein ile hipertansiyon<sup>29,30</sup> ve insülin direnci<sup>31</sup> arasındaki ilişki konularında kısmen çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin, öne dönük Framingham çalışmasında, çokdeğişkenli ayarlama, yeni gelişen hipertansiyon için serum homosisteinin anlamlı öngörü sağlamadığı bildirilmiştir.<sup>30</sup> Framingham çalışmasına ait bir diğer bildiride, insülin direnci ile homosistein düzeyleri arasında zayıf bir ilişki görülürken, hipertansiyon ve (santral obezite göstergesi olarak) bel-kalça oranının düzeylerde daha fazla artışla ilişkili olduğu saptanmıştır. Homosisteinin metabolik sendrom (MetS) ile ilişkisi de iyi araştırılmamıştır.

#### Folat, homosistein ve kovaryatları

TEKHARF çalışıldığınının 2005-07 taramasında, kardiyometabolik risk faktörleri ve olaylarla kanda folik asid, B<sub>12</sub> Vit ve homosistein düzeylerinin ilişkisinin araştırılması amaçlandı. Bu düzeyler 680 bireyde [338 erkek (yaş ort 55.9) ve 342 kadın (yaş ort 55.1)] kesitsel olarak incelendi.<sup>32</sup> Çalışma popülasyonu Türkiyenin 7 bölgesini kapsamaktaydı. MetS tanısı alanlar 353 kişi ile kohortun %51.9'unu oluşturmaktaydı. Ölçümde Roche Diagnostik kitleri kullanılarak kemiluminesan immunometrik yöntem ile Elecsys (E-411) immunoanalizör uygulandı. Homosistein düzeyleri Siemens-Behring nefelometresi ile ölçüldü. Kan homosistein düzeylerinin GFR tarafından anlamlı olarak etkilenmesinden dolayı<sup>33</sup> risk analizlerinde eGFR ayarlaması yapıldı.

Folat, B<sub>12</sub> vit ve homosisteinin geometrik ortalamaları Tablo 108'de verildi. Her üç değişkenin erkek ve kadın ortalamaları arasında anlamlı (p<0.001) fark saptandı. B<sub>12</sub> Vit eksikliği (<200 pg/ml) erkeklerin %19'unda, kadınların %6,6'ında bulunmasına karşılık, folat eksikliği (<3.1 ng/ml) erkekte %2.8, kadında %4.8 oranında rastlandı. TEKHARF beslenme ekibinin 1814 kişide yaptığı çalışmada Türk yetişkinlerinin %55-60'ında, ortalama günlük folat alımı 271±139 µg olup, gereksinimi karşılamadığı tespit edildi.

**Tablo 108. Erkek ve kadınlarda serum folat, Vit B<sub>12</sub> ve homosistein geometrik ortalamaları**

|                | Erkek n:338 |      | Kadın (n= 340) |      | p      |
|----------------|-------------|------|----------------|------|--------|
|                | Ort         | SD   | Ort            | SD   |        |
| Yaş, yıl       | 55.9        | 10.4 | 55.1           | 10.1 |        |
| Folat, ng/ml   | 6.09        | 1.62 | 7.15           | 1.7  | <0.001 |
| B12 Vit, pg/ml | 287.4       | 1.7  | 344            | 1.76 | <0.001 |
| tHcy, µmol/L   | 12.74       | 1.5  | 9.62           | 1.42 | <0.001 |

**Tablo 109. B<sub>12</sub> Vit ve folik asid konsantrasyonlarının kovaryatları<sup>32</sup>**

|                         | B <sub>12</sub> Vit¶ |       |             |       | Folat¶      |       |             |       |
|-------------------------|----------------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|
|                         | Erkek n:247          |       | Kadın n:436 |       | Erkek n:247 |       | Kadın n:436 |       |
|                         | β kats.              | p     | β kats.     | p     | β kats.     | p     | β kats.     | p     |
| Yaş, yıl                | 0.986                | 0.001 | 1.003       | 0.12  | 1.05        | 0.006 | 1.00        | AD    |
| Sigara içme durumu      | 0.99                 | AD    | 0.96        | AD    | 0.93        | 0.022 | 0.89        | 0.001 |
| Alkol kullanımı         | 1.15                 | 0.10  | 1.08        | AD    | 1.10        | 0.15  | 1.11        | AD    |
| Fizik akt. derec., I-IV | 0.92                 | 0.076 | 0.93        | 0.042 | 1.11        | 0.001 | 1.00        | AD    |
| HDL-kolesterol          | 1.00                 | AD    | 1.09        | 0.008 | 1.00        | AD    | 1.00        | 0.16  |
| Metabolik sendrom       | 0.95                 | AD    | 0.87        | 0.01  | 1.04        | AD    | 0.93        | 0.18  |
| Diyabet, tip 2          | 1.31                 | 0.003 | 1.15        | 0.042 | 1.10        | 0.186 | 1.09        | AD    |

¶ log-transformasyonlu



**Tablo 110. Serum homosistein<sup>fl</sup> düzeyinin bağımsız kovaryatları için lineer regresyon analizi**

|   | Genel (n=580) |        | Erkek (n=287) |        | Kadın (n=293) |        |
|---|---------------|--------|---------------|--------|---------------|--------|
|   | $\beta$ kats. | p      | $\beta$ kats. | p      | $\beta$ kats. | p      |
| Cinsiyet (E)                            | 1.359         | <0.001 |               |        |               |        |
| Yaş (yıl)                               | 1.003         | 0.100  | 0.999         | 0.80   | 0.999         | 0.83   |
| Folat <sup>fl</sup> ng/ml               | 0.895         | 0.004  | 0.675         | <0.001 | 0.916         | 0.29   |
| Vit B <sub>12</sub> <sup>fl</sup> pg/ml | 0.562         | <0.001 | 0.52          | <0.001 | 0.60          | <0.001 |
| Hipertansiyon                           | 1.052         | 0.100  | 1.064         | 0.18   | 1.023         | 0.59   |
| Sigara içme (0-1-2)                     | 1.033         | 0.110  | 1.052         | 0.08   | 1.014         | 0.60   |
| Bel çevresi (cm)                        | 1.000         | 0.740  | 0.999         | 0.70   | 1.000         | 0.94   |
| Glomerül FR ml/dak/1.73 cm <sup>2</sup> | 0.992         | <0.001 | 0.993         | <0.001 | 0.985         | <0.001 |

Modellere ayrıca - anlamlılık göstermeyen - fiziksel etkinlik, HDL-kolesterol ve trigliserid girdi.

Folat her iki cinsiyette HDL-kolesterol ile ve ters olarak sigara içmeyle anlamlı korelasyon içindeydi. Kadında her iki madde trigliseridlerle ters korelasyon, erkekte folat bel çevresi ve fizik aktivite derecesi ile doğrusal korelasyon gösterdi. Yaş-ayarlı geometrik ortalamalar sigara içmeyenlere göre içenlerde folat için erkekte %11 (p=0.054), kadında %21 (p=0.001) azdı.<sup>32</sup>

Tablo 109'da görüldüğü gibi, erkeklerde serum B<sub>12</sub> Vit yaşla anlamlı şekilde azalıyor. Kadınlarda B<sub>12</sub> Vit ve her iki cinsiyette folat konsantrasyonları yaşla hafifçe artma eğilimindedi. Yedi değişkenli bir lineer regresyon modelinde, B<sub>12</sub> Vit konsantrasyonları kadında HDL-kolesterol, fizik inaktivite, diyabet ve ters olarak, MetS ile anlamlı ilişki sergiledi.

Glomerül filtrasyon hızı, serum B<sub>12</sub> Vit ve sadece erkeklerde folat düzeyleri serum homosistein düzeyleri ile anlamlı ters ilişki gösterdi. Erkek cinsiyet homosistein düzeylerini artırmaktaydı (Tablo 110).

#### *Folat, homosistein ve MetS ile koroner kalp hastalığı*

B<sub>12</sub> Vit konsantrasyonlarının yarıya gerilemesi kadında yaş-ayarlı MetS olasılığının %35 (%95GA 1.10; 1.66) artması anlamına geliyordu ama bu ilişki homosisteinin dahil edilmesiyle zayıflıyordu. MetS riski için lojistik regresyon analizi cinsiyet, yaş, sigara kullanımı durumu, serum folat, B<sub>12</sub> Vit ve antidiyabetik medikasyon ayarlamalarını içerdi (Tablo 111).

**Tablo 111. Metabolik sendrom için ayarlı B<sub>12</sub> Vit ve homosistein konsantrasyonlarının lojistik regresyon analizi**

|                           | Genel n=678 |             | Erkek n=337 |            | Kadın n=247 |             |
|---------------------------|-------------|-------------|-------------|------------|-------------|-------------|
|                           | 00          | %95GA       | 00          | %95GA      | 00          | %95GA       |
| <b>Model 1</b>            |             |             |             |            |             |             |
| Vit B <sub>12</sub> pg/ml | 0.88        | 0.76; 1.016 | 0.934       | 0.76; 1.15 | 0.794       | 0.64; 0.98  |
| <b>Model 2</b>            |             |             |             |            |             |             |
| Vit B <sub>12</sub> pg/ml | 0.88        | 0.77; 1.034 | 1.017       | 0.83; 1.25 | 0.82        | 0.65; 1.024 |
| tHcy $\mu$ mol/L          | 1.03        | 0.82; 1.30  | 0.96        | 0.71; 1.30 | 1.18        | 0.79; 1.76  |

Modeller 164 E ve 188 K MetS tanısı alan kişi içermektedir.

<sup>a</sup> Model 1 ayrıca yaş, cinsiyet, log folat, sigara ve antidiyabetik medikasyon içermektedir.

<sup>b</sup> 00 log transforme ve konsantrasyonların ikiye katlaması şeklinde ifade edildi.

**Tablo 112. Koroner kalp hastalığı için B<sub>12</sub> ayarlı<sup>a</sup> serum folat düzeylerinin ve homosistein b<sup>b</sup> tertillerinin lojistik regresyon analizi<sup>32</sup>**

|                                  | Genel n=585 |             | Erkek n=291  |                    | Kadın n=294 |             |
|----------------------------------|-------------|-------------|--------------|--------------------|-------------|-------------|
|                                  | OO          | %95GA       | OO           | %95GA              | OO          | %95GA       |
| <b>Model 1</b>                   |             |             |              |                    |             |             |
| tHcy 12.16/9.4 µmol/L            | 1.35        | 0.64; 2.83  | 1.70         | 0.62; 4.66         | 0.94        | 0.30; 2.89  |
| tHcy 19.7/14.1 µmol/L            | 2.04        | 0.974; 4.26 | 2.45         | 0.87; 6.88         | 1.37        | 0.46; 4.12  |
| <b>Model 2</b>                   |             |             |              |                    |             |             |
| Yaş                              | 1.059       | 1.025; 1.09 | 1.045        | 1.002; 1.09        | 1.068       | 1.005; 1.14 |
| Folat ng/ml                      | <b>0.73</b> | 0.56; 0.94  | <b>0.665</b> | 0.46; 0.96         | 0.79        | 0.54; 1.15  |
| tHcy 12.16/9.4 µmol/L            | 1.34        | 0.63; 2.85  | 1.57         | 0.56; 4.39         | 0.96        | 0.31; 2.97  |
| tHcy 19.7/14.1 µmol/L            | 1.94        | 0.91; 4.14  | 2.14         | 0.75; 6.12         | 1.33        | 0.43; 4.18  |
| Sistolik KB                      | 1.016       | 1.003; 1.03 | 1.02         | 1.001; 1.04        | 1.013       | 0.994; 1.03 |
| Diyabet tanısı                   | 2.39        | 1.31; 4.36  | 2.38         | 1.06; 5.38         | 2.33        | 0.91; 5.98  |
| eGFR ml/dak/1.73 cm <sup>2</sup> | 0.989       | 0.97; 1.008 | <b>0.989</b> | <b>0.97; 1.008</b> | 0.984       | 0.92; 1.05  |

43 E 31 K KKH; 53 E ve 44 K diyabet tanılı. Alt tertilde tHcy geom ort 8.63/6.72 µmol/L

<sup>a</sup> Modeller ayrıca anlamlı olmayan cinsiyet, sigara ve log Vit B<sub>12</sub> içermektedir

<sup>b</sup> log transforme

Homosistein tertillerinin KKH ile ilişkisi cinsiyet, yaş, sigara kullanım durumu, sistolik kan basıncı, eGFH, B<sub>12</sub> Vit düzeyleri (model 1) ve ek olarak folat ve diyabet varlığı (model 2) ayarlamalı lojistik regresyon analizi ile incelendi (Tablo 112).

Serum folat düzeylerinin ikiye katlaması KKH için erkeklerde ve her iki cinsiyet birlikte ele alındığında OO 0.73 [%95 GA: 0.56;0.94] bağımsız ve ters anlamlılık sergiledi. Folat analizden çıkartıldığında (model 1) tHcy üst üçtebirlik diliminin OO 1.94'ten 2.04'e çıksa da her iki modelde de ancak sınırdan anlamlılık sergiledi. Model 2 de ise 97 diyabetli modelden çıkartıldığında folatın ikiye katlanması erkekte [OO 0.67 (%95 GA: 0.46;0.96)] koruyucu idi, kadında ise anlamlı bulunmadı [OO 0.79 (%95 GA: 0.54;1.15)].

Sonuç olarak, kanda düşük B<sub>12</sub> Vit konsantrasyonları kadınlarda HDL-kolesterol düşüklüğü, fizik inaktivite ile anlamlı bağımsız ilişkili olduğu gibi, MetS ile anlamlı biçimde ilişkilidir. Çok-değişkenli regresyon analizinde homosistein ile erkeklerde serum folat ve B<sub>12</sub> Vit düzeyleri, kadınlarda ise sadece B<sub>12</sub> Vit düzeyleri ters ilişki gösteren anlamlı kovaryatlar olarak bulundu. Folik asid düzeyleri her iki cinsiyette de sigara içmeyle ters ilişki gösterdi. Serum folat düzeyleri erkekte homosistein düzeylerinden bağımsız olarak KKH için koruyucu bulundu. Serum B<sub>12</sub> Vit kadınlarda MetS'dan anlamlı olarak korumaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Foley RN, Wang C, Collins AJ. Cardiovascular risk factor profiles and kidney function stage in the US general population: the NHANES III study. Mayo Clin Proc 2005; 80:1270-7.
2. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. Ann Intern Med 2004; 141:929-37.
3. Onat A, Hergenç G, Uyarel H, Özhan H, Esen AM, Karabulut A, Albayrak S, Can G, Keleş İ. Association between mild renal dysfunction and insulin resistance or metabolic syndrome in a random nondiabetic population sample. Kidney BP Res 2007; 30:88-96.

4. Onat A, Can G, Ademoğlu E, Çelik E, Karagöz A, Örnek E. Coronary disease risk curve of serum creatinine is linear in Turkish men, U-shaped in women. *J Investig Med* 2013; 61:27-33.
5. Onat A, Yüksel H, Can G, Köroğlu B, Kaya A, Altay S. Serum creatinine is associated with coronary disease risk even in the absence of metabolic disorders. *Scand J Clin Lab Inv* 2013; 73:569-75.
6. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. CDNA cloning and expression of a novel adipose-specific collagen-like factor, apM1 (Adipose Most Abundant Gene Transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 221:286-9.
7. Cui J, Panse S, Falkner B. The role of adiponectin in metabolic and vascular disease: a review. *Clin Nephrol* 2011; 75:26-33.
8. Nanayakkara PW, Le Poole CY, Fouque D, et al. Plasma adiponectin concentrations have an inverse and a non-linear association with estimated glomerular filtration rate in patients with K/DOQI 3-5 chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2009; 72:21-30.
9. Onat A, Hergenç G, Dursunoğlu D, Küçükduymaz Z, Bulur S, Can G. Relatively high levels of serum adiponectin in obese women, a potential indicator of anti-inflammatory dysfunction: Relation to sex hormone-binding globulin. *Int J Biol Sci* 2008; 4:208-14.
10. Onat A, Hergenç G, Can G, Küçükduymaz Z. Serum adiponectin confers little protection against diabetes and hypertension in Turkish men. *Obesity* 2008; 17:564-70.
11. Onat A, Aydın M, Can G, Köroğlu B, Karagöz A, Altay S. High adiponectin levels fail to protect against risk of hypertension and, in women, against coronary disease: involvement in autoimmunity? *World J Diabetes* 2013; 4:219-25
12. Onat A, Can G, Ademoğlu E. The enigma of high adiponectin levels and adverse outcomes in older people: a consequence of proinflammatory state and autoimmune activation? *Letter Heart posted Website* 15 Apr'16
13. Macheret F, Bartz TM, Djusse L. et al. Higher circulating adiponectin levels are associated with increased risk of atrial fibrillation in older adults. *Heart* 2015;101:1368-74.
14. Kizer JR, Benkeser D, Arnold AM, et al. Associations of total and high-molecular-weight adiponectin with all-cause and cardiovascular mortality in older persons: the Cardiovascular Health study. *Circulation* 2012; 126:2951-61.
15. Kizer JR, Benkeser D, Arnold AM, et al. Total and high-molecular-weight adiponectin and risk of coronary heart disease and ischemic stroke in older adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:255-63.
16. Teerlink T. Measurement of asymmetric dimethylarginine in plasma: methodological considerations and clinical relevance. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43:1130-B.
17. McLaughlin T, Stühlinger M, Lamendola C, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine concentrations are elevated in obese insulin-resistant women and fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1896-900.
18. Maas R, Quitzau K, Schwedhelm E, et al. Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) and coronary endothelial function in patients with coronary artery disease and mild hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2006; (in press).
19. Böger RH. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk marker in cardiovascular medicine and beyond. *Ann Med* 2006; 38:126-36.
20. Schulze F, Lenzen H, Hanefeld C, et al. Asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor for CHD: results from the multicenter Coronary Artery Risk Determination investigating the Influence of ADMA Concentration (CARDIAC) study. *Am Heart J* 2006; 152:493.e1-8.
21. Onat A, Ozhan H, Esen AM, 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* 2007; 193:380-9.
22. Onat A, Hergenç G. Reduced asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels mediate in the protection from metabolic syndrome by smoking. (Letter) *Atherosclerosis* 2008; 196:479-80.

23. Onat A, Köroğlu B, Can G, Karagöz A, Yüksel M, Aydın M. Apparently “low” serum asymmetric dimethylarginine is associated with fasting glucose and tends toward association with type-2 diabetes. *Anadolu Kardiyol Derg* 2014; 14:26-33.
24. McCully KS. Hyperhomocysteinemia and arteriosclerosis: historical perspectives. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43:980-6.
25. Taylor BV, Oudit GY, Evans M. Homocysteine, vitamins, and coronary artery disease. Comprehensive review of the literature. *Can Fam Physician* 2000; 46:2236-45.
26. Humphrey LL, Fu R, Rogers K, Freeman M, Helfand M. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2008; 83:1203-12.
27. Homocysteine Studies Collaboration: Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288:2015-22.
28. Kaul S, Zadeh AA, Shah PK. Homocysteine hypothesis for atherothrombotic cardiovascular disease: not validated. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:914-23.
29. Lim U, Cassano PA. Homocysteine and blood pressure in the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol* 2002; 156:1105-13.
30. Sundström J, Sullivan L, D’Agostino RB, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg IH, Wilson PWF, Levy D, Vasan RS. Plasma homocysteine, hypertension incidence, and blood pressure tracking: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2003; 42:1100-5.
31. Meigs JB, Jacques PF, Selhub J, Singer DE, Nathan DM, Rifai N, D’Agostino RB, Wilson PWF. Fasting plasma homocysteine levels in the insulin resistance syndrome: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2001; 24:1403-10.
32. Onat A, Hergenç G, Küçükdemir Z, Can G, Ayhan E, Bulur S. Serum folate is associated with coronary heart disease independently of homocysteine in Turkish men. *Clin Nutr* 2008; 27:732-9.
33. Kielstein JT, Salpeter SR, Buckley NS, Cooke JP, Şiser D. Two cardiovascular risk factors in one? Homocysteine and its relation to glomerular filtration rate. A meta-analysis of 41 studies with 27,000 participants. *Kidney Blood Press Res* 2008; 31:259-67.

**Halkımızda Aile Geliri,  
Serum Testosteron, Seks Hormon  
Bağlayıcı Globülin, Lipoprotein Lipaz  
Düzeyleri ve Vücut Boyu**

**Prof. Dr. Altan Onat ve Doç. Ayşem Kaya**

## Halkımızda Aile Geliri, Serum Testosteron, Seks Hormon Bağlayıcı Globülin, Lipoprotein Lipaz Düzeyleri ve Vücut Boyu

Prof. Dr. Altan Onat ve Doç. Ayşem Kaya

### Kardiyometabolik Risk Profilini Şekillendirmede Aile Geliri

Sosyoekonomik durumun koroner kalp hastalığı (KKH)<sup>1</sup>, tip 2 diyabet (DM) ve insülin direnci (IR) ile ters ilişki gösterdiği farklı çalışmalar tarafından belirtilmiştir.<sup>2</sup> Halkımızda aile gelirinin gelecekteki KKH olaylarını yaş, cinsiyet ve üç majör faktörden bağımsız olarak öngördüğü, TEKHARF çalışmasında prospektif biçimde<sup>3</sup> gösterilmiştir. Ancak risk faktörlerinin toplumumuzda aile gelince nasıl şekillendiği hakkında bilgi yok gibidir. Sadece serum total kolesterol düzeyinin aile geliri ya da sosyoekonomik düzeyle paralellik gösterdiği, hem TEKHARF, hem de Türk Kalp çalışmaları<sup>4</sup> kesitsel olarak bildirilmiştir.

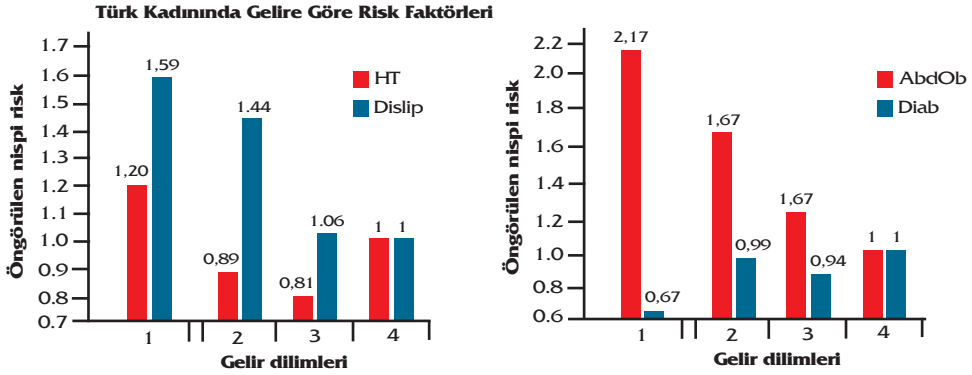
Aile gelirinin sigara içiciliği, metabolik sendrom (MetS) ve bileşenleri, hiperapo B, yüksek C-reaktif protein (CRP) ile yeni gelişen koroner kalp hastalığı (KKH) bakımlarından öngörüsü, cinsiyet farklarını da gözetenek araştırıldı.

TEKHARF çalışması 1997/98 ve 2002/03 taramalarına katılıp 2004/05 taramasına kadar 7 yıl süresince izlenen 28 yaş ve üzerindeki 1556 erkek ve 1630 kadın prospektif biçimde incelendi.<sup>5</sup> Aylık aile geliri, katılımcıların bildirimine göre, 4 artan dilimde gruplandırıldı. 1998 yılına ait yurtiçi hasıla rakamları dikkate alınarak, muayene formundaki aylık aile şu dört sınır değerinin ayırdığı 5 dilime bölünmüştü (parantez içinde günümüzün rayiç bedeli karşılığı): mTL 40 (TL 370), mTL 66 (TL 600), mTL 100 (TL 910), mTL 230 (TL 2100). Katılımcı tarafından bildirilen aile geliri, tüm aile fertlerinin toplam aylık gelirini temsil etmekteydi. En üst gelir dilimi kohortun yalnızca %5'inden ibaret olduğundan, mültivariye analizde istatistik gücü yükseltmek amacıyla, bu dilim 4'üncü dilime katılarak birleştirildi. Bileşik üst dilim kohortun %28.4'ünü teşkil ederken, azalan dilimlerin yüzdeleri şöyleydi: 20.1, 27.2 ve 24.3. Ortalama yaş 48.3±12, ortalama izleme süresi 5.9 yıldır.

Lojistik regresyon analiziyle yaş ayarlamasından sonra, erkeklerde gelir dilimi artışıyla diyabet, hipertansiyon ve hiperapo B'de artış öngörüldü. Oysa kadınlarda, yalnız sigara içiciliği ile hiperapo B gelire doğrusal, obezite, abdominal obezite ve - anlamlılığa erişme de - trigliserid/HDL dislipidemi gelişmesi ters ilişki içindeydi; diyabet ve hipertansiyon gelire öngörülemedi. Her iki cinsiyette yüksek CRP düzeyi riski gelir azlığında (dilim 1-3, <910 TL) artıyordu (nisbi risk 1.47, p<0.002). Fatal ve fatal olmayan KKH gelire anlamlılığa ulaşmayan bir RR (1.27) sergiledi. Bu modele sigara içiciliği de eklenince, erkekte ne gelir dilimleri, ne de sigara riski anlamlı etkilemediği halde, kadında hem sigara içiciliği, hem de üst gelir dilimi alt dilime göre abdominal obeziteden koruyuculuk öngördü (sigara içenlerde içmeyenlere göre RR 0.55; %95GA 0.35; 0.86; gelir alt dilimi üst dilime kıyasla RR 1.92; %95GA 1.24; 2.97). Dislipidemiye erkekte gelir etkiler görünmezken, kadınlarda dilim 1 (ve 2)'de gelirin darlığı (anlamlı çıkmaksızın) riske eğilim sergiliyordu (Şekil 74).

Gerek hipertansiyon, gerek diyabeti kadınlarda aile geliri anlamlı biçimde öngördürmedi. Oysa erkeklerde en alt gelir dilimi hem hipertansiyon (RR 0.69; %95GA 0.48; 0.98), hem de diyabet gelişmesinden koruyordu (RR 0.53; %95GA 0.28; 0.99).

Türk yetişkinlerinde, özellikle erkeklerde, refah sakıncalı bir risk profilinin gelişmesini belirlemede anlamlı katkı yapmaktadır. Koroner hastalar üzerinde yapılan bir kesitsel çalışma<sup>6</sup> da bu bulguyu desteklemektedir. Kadınlarımızda refahla artan sigara içiciliğinin (abdominal) obezite üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle, yüksek aile geliri bazı kardiyometabolik durumların riskinde iyileşmeyi öngörmektedir.



**Şekil 74. Türk kadınlarında aile gelirinin hipertansiyon ve dislipidemi gelişmesi (solda) ile abdominal obezite ve diyabet gelişmesini (sağda) öngörmesi**

### Kanda total testosteron

Cinsiyet hormonlarının kan düzeyi kalp-damar ve metabolizma hastalıklarıyla yakından ilişkilidir. Total testosteron (TT) ile seks hormon bağlayıcı globülinin (SHBG) düşük düzeylerinin (özellikle şişman olmayan) erkeklerde tip-2 diyabet ve MetS ile bağlantısı epidemiyolojik çalışmalarda<sup>7,8</sup> ortaya konmuştur. MetS'un çekirdeğini oluşturan abdominal obezite ve trigliserid yüksekliği ile TT'un ilişkileri hassaten güçlüdür.<sup>9</sup> Kadında yüksek testosteron düzeyinin (androjenisite) ateroskleroza yatkınlık sağlayabildiği bilgisine rağmen, konu tartışmalıdır, çünkü yaşlı veya diyabetli ya da kalp-damar hastalıklı kadında koroner olay veya ölümle düşük TT seviyelerinin de ilişkisi öne sürülmüştür.<sup>10</sup>

TT ile SHBG'in hipertrigliseridemili bel ve KKH ile ilişkilerini TEKHARF çalışmasında yaklaşık 1600 bireyi kapsayan bir örneklemede 5.7 yıllık öne dönük birer analizde araştırdık.<sup>11</sup> Kullanılan 4 küme abdominal obezite, hipertrigliseridemi, ikisi birlikte (HTgW) ve hiçbiri ("sağlıklı")'dan oluştu. Yaş, bel ve sistolik KB'nın katıldığı Cox regresyonunda, insidan diyabete karşı testosteron yalnız erkeklerde koruma eğilimi gösterdi. Testosteron ile insidan KKH ve MetS riski arasında ilişki kaydedilmedi. HTgW kümesi içerisinde de yaş-ayarlı insidan KKH her iki cinsiyette, üst SHBG çeyrek diliminin yanısıra alt TT çeyrek dilimince öngörüldü (Tablo 114). Sonuçta, gelişmesinden SHBG'nin koruduğu HTgW fenotipi, düşük TT düzeyinin yüksek SHBG düzeyi ile etkileşmesi durumunda yüksek KKH riski yüklediği yargısına varıldı.<sup>11</sup>

**Tablo 113. Koroner hastalık gelişmesini erkek ve kadında öngörürde Cox regresyon analizi<sup>11</sup>** (hipertrigliseridemili belli kişilerde etkileşim arayışı ile)

|                                 |         | Erkek           |            | Kadın           |            |
|---------------------------------|---------|-----------------|------------|-----------------|------------|
|                                 |         | HR              | %95 GA     | HR              | %95 GA     |
|                                 | n=      | <b>128/759†</b> |            | <b>148/793†</b> |            |
| Yaş, 11 yıl                     |         | 1.08            | 0.87; 1.37 | 1.08            | 0.87; 1.37 |
| *"Abdominal obezite" grubu      | 56/541  | 1.29            | 0.82; 2.05 | 1.29            | 0.82; 2.05 |
| *HtgW + düşük TT & yüksek SHBG  | 13/93   | 1.92            | 1.02; 3.60 | 1.92            | 1.02; 3.60 |
| *HtgW + yüksek TT & yüksek SHBG | 8/97    | 1.03            | 0.52; 2.03 | 1.03            | 0.52; 2.03 |
| *HtgW + düşük TT & düşük SHBG   | 44/186  | 1.45            | 0.82; 2.56 | 1.45            | 0.82; 2.56 |
| *HtgW + yüksek TT& düşük SHBG   | 21/112† | 2.02            | 0.93; 4.41 | 2.02            | 0.93; 4.41 |
| Sistolik KB, 22 mmHg            |         | 1.19            | 0.96; 1.45 | 1.19            | 0.96; 1.45 |
| HDL-kolesterol, 12 mg/dl        |         | 1.04            | 0.80; 1.34 | 1.04            | 0.80; 1.34 |
| LDL-kolesterol, 35 mg/dl        |         | 1.07            | 0.87; 1.32 | 1.07            | 0.87; 1.32 |
| Açlık glukozu, 20 mg/dl         |         | <b>1.32</b>     | 1.22; 1.43 | <b>1.32</b>     | 1.22; 1.43 |

†insülden KKH/risk altındaki kişi sayısı

TEKHARF erkek katılımcılarının dahil edildiği 12800 erkekli bir meta-analizde, TT ile SHBG'nin MetS ile ilişki ayrıntıları incelenmiştir. Bu ilişkilerin BKİ ve bireysel MetS öğelerine göre farklılık gösterdiği sonucuna varılmıştır.<sup>12</sup> Yeni MetS gelişmesi riski çeyrek dilim düşük-lük başına TT'da 1.25 (%95 GA 1.13-1.36), SHBG'de 1.44 (%95 GA 1.30-1.60) saptanmıştır. Ancak bu ilişkilerin boyutu, kilo fazlalığı olmayıp, hipertrigliseridemi, abdominal obezite ve hiperglisemili erkeklerde güçlü (hipertansiyonlularda zayıf) bulunmaktaydı. HtgW'in -yukarıda açıkladığımız şekilde- erkekte de SHBG tarafından ve sonraki bir araştırmamızda düşük Lp(a) düzeyi tarafından öngörülmesi<sup>13</sup>, meta-analizde elde edilen bulguların, Lp(a)'nın otoimmün etkinleşmeye katılmasının başlıca patogenetik mekanizmayı oluşturduğu ihtimalini desteklemektedir.

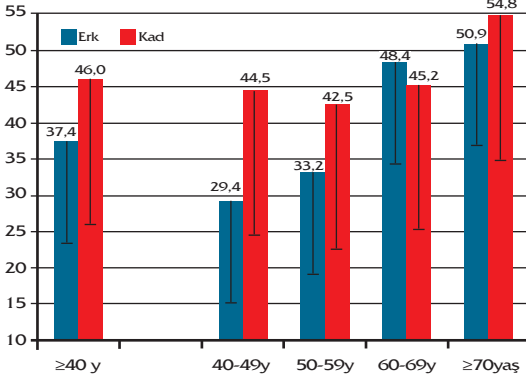
### Seks Hormon Bağlayıcı Globülin

#### Metabolik Bozukluklarda Önemli Bağımsız Role Sahip

Yaşlı erkeklerde endokrin fonksiyonunun azalması kapsamına total testosteron azalmasının yanısıra seks hormon bağlayıcı globülinin (SHBG) artması girer, bu da biyoyararlı testosteron düzeylerinin düşmesine yol açar. Erkekte hipo-, kadında hiperandrojenemi visceral obezite, insülin direnci (IR) ve aterojen dislipidemi ile birlikte gider. Biyoyararlı testosteron düzey düşüklüğü insülin direncini öngördürmüştü, ancak bu ilişki bölgesel ya da genel yağlanmadan bağımsız bulunmamıştı.<sup>14</sup> Bir meta-analizde SHBG'nin kadınları diyabetten erkeklerden daha fazla koruduğu gösterilmişti.<sup>15</sup> SHBG hernekadar gerek insülin düzeyleri, gerekse obeziteden ters biçimde etkilense de, SHBG'nin kardiyometabolik bozukluklarla bağımsız bir ilişkisi olup olmadığı konusunda bilgiler azdır. Bu gerekçeyle, aterojen dislipidemi, MetS ve diyabet ile SHBG arasındaki ilişki ve bunda cinsiyetin rolü TEKHARF çalışması verilerine dayanarak incelendi.

40 yaş ve üzerindeki 2315 kişiden oluşan 2011-'14 kohortumuzun cinsiyet ve yaş gruplarına göre ortalama SHBG değerleri Şekil 75'te yer almaktadır. Altmış yaşını aşkın erkeklerde -beklenmedik bir şekilde- anlamlı yüksek düzeylere rastlanmaktadır; kadın-





**Şekil 75. 40 yaş ve üzerindeki TEKHARF kohortunda (n=2315) cinsiyet ve yaş gruplarına göre ortalama SHBG değerleri**

larda 50-59 yaş grubundan sonra anlamlılığa ulaşmayan bir artış söz konusudur. Bu gözlem artmış yangı ve otoimmün etkinleşme sürecinde SHBG klerensinin azalmasıyla bağdaşabilir.

Diyabetlilerin ayrı tutularak incelendiği toplam 777 erkek ve kadında ortanca yaş 58 idi. SHBG konsantrasyonları erkekte 45, kadında 55 nmol/l sınırıyla iki eşit gruba bölünmekteydi. Bu sınırlardan daha düşük düzeylerin iki dislipidemi, MetS ve diyabet açılarında olasılıkları lojistik regresyon analizleriyle incelendi.<sup>16</sup>

SHBG düşüklüğü her iki cinsiyette hem trigliserid-HDL dislipidemisi (Tablo 114), hem de MetS ile anlamlı biçimde ilişkiliydi. Bu ilişki, gerek geniş bir belden, gerek HOMA'ya göre insülin direncinden bağımsız olarak 2.2 ile 4.5'lük bir OR'a sahipti (Tablo 114). SHBG düşüklüğü kadınlarda ayrıca, yine aynı karışıklığa neden olanlar için ayarlanınca, hipertrigliseridemiyle birlikte yüksek apolipoprotein B olasılığıyla ve - sınırdan anlamlı biçimde - diyabet olasılığıyla ilişkili bulundu.

**Tablo 114. Düşük SHBG düzeyleriyle abdominal obezitenin iki tip dislipidemi ilişkisi için analiz<sup>14</sup> (yaş, sigara, testosteron ve HOMA-IR ile ayarlanmak suretiyle)**

|                     | Hipertrigliseridemi + yüksek apo B |       |                |            | Trg/HDL dislipidemisi |            |                |            |
|---------------------|------------------------------------|-------|----------------|------------|-----------------------|------------|----------------|------------|
|                     | Erkek (n= 275)                     |       | Kadın (n= 221) |            | Erkek (n= 307)        |            | Kadın (n= 221) |            |
|                     | OR †                               | %95GA | OR †           | %95GA      | OR †                  | %95GA      | OR †           | %95GA      |
| Yaş (yıl)           | 0.99                               | AD    | 1.04           | 0.99; 1.09 | 1.00                  | AD         | 1.00           | AD         |
| HOMA >2.4           | 1.30                               | AD    | 1.53           | AD         | 2.58                  | 1.50; 4.49 | 2.23           | 1.19; 4.17 |
| Bel >95/>92 cm      | 1.14                               | AD    | 1.12           | AD         | 1.09                  | AD         | 1.38           | AD         |
| SHBG <45/<55 nmol/l | 1.23                               | AD    | 2.81           | 1.17; 6.71 | 2.97                  | 1.63; 5.4  | 2.19           | 1.16; 4.14 |

Htg+ yüksek apo B bulunan 50 erkek ile 31 kadın içerdi. Trg-HDL dislipidemisi bulunan 95 erkek ile 61 kadın içerdi. Abdominal obeziteli 143 erkek ile 116 kadın mevcuttu. Düşük SHBG'li 140 erkek ile 119 kadın mevcuttu. Total testosteron ile sigara içme durumu anlamlı değildi. HOMA-IR'li 114 erkek ile 86 kadın mevcuttu.

Bu bulgulara dayanarak, zaten insülin ve obezite sonucu aşağı düzeylere ayarlanmış olan SHBG'nin metabolik bozukluklarla bilinen yakın ilişkisinin<sup>14,15</sup>, bu bozukluklara SHBG düşüklüğünün doğrudan etkisiyle daha da arttığı görüşünü öne sürmekteyiz. Bu alandaki ilişki kadınlarda daha kapsamlıdır. Şöyle ki, kadınlarda, MetS'in merkezi unsuru olan göbeklilik bulunsun veya bulunmasın, SHBG MetS için göbeklilikten daha önemli bir belirleyici gibi görünmektedir (Tablo 115). Düşük SHBG düzeyleri erkek ve kadınlarımızda<sup>16</sup> gerçek abdominal obezite<sup>17,18</sup> yokluğunda, yani bel çevresinin 2'nci dördte bir diliminde görülen yüksek trigliserid/düşük HDL dislipidemisine yatkınlığın ve MetS öngörüsünün altında yatan muhtemel etkindir.

**Tablo 115. SHBG ve bel çevresinin metabolik sendrom ve diyabetle ilişkileri<sup>14</sup>**  
(yaş, sigara ve HOMA-IR ile ayarlanmak suretiyle)

|   | Erkek |              | Kadın  |            |
|---|-------|--------------|--------|------------|
|   | OR †  | 95%CI        | OR †   | 95%CI      |
| Metabolik sendrom   | n=307 |              | n= 236 |            |
| Yaş (yıl)   | 1.033 | 1.002; 1.064 | 1.008  | 0.98; 1.04 |
| HOMA >2.4   | 2.86  | 1.61; 5.08   | 2.45   | 1.32; 4.55 |
| Bel <95/<92, SHBG<45/<55  | 4.48  | 1.69; 11.9   | 3.30   | 1.29; 8.48 |
| Bel >95/>92, SHBG>45/>55  | 17.4  | 6.55; 46     | 6.41   | 2.59; 15.8 |
| Bel >95/>92, SHBG<45/<55  | 22.2  | 8.8; 55.9    | 14.6   | 5.86; 36.4 |
| Modelde MetS'li 131 erkek ile 107 kadın bulunuyordu.                                      |       |              |        |            |
| Diyabet   | n=373 |              | n=286  |            |
| Yaş (yıl)   | 1.049 | 1.02; 1.08   | 1.049  | 1.01; 1.09 |
| HOMA >2.4   | 3.93  | 2.14; 7.23   | 2.93   | 1.48; 5.79 |
| Bel >95/>92 cm  | 1.42  | AD           | 1.03   | AD         |
| SHBG<45/<55   | 1.00  | AD           | 1.83   | 0.924; 3.6 |
| Sigara içim durumu anlamlı değildi.<br>Modelde diyabetli 66 erkekle 50 kadın bulunuyordu. |       |              |        |            |

TT ile SHBG'in hipertrigliseridemili bel ve kardiyometabolik riskle ilişkilerini araştırmıştık.<sup>11</sup> Kullanılan 4 küme abdominal obezite, hipertrigliseridemi, ikisi birlikte (HtgW) ve hiçbiri ("sağlıklı")'dan oluştu. Sağlıklı gruba kıyasla, HtgW grubunda yaş ayarlı –testosteron değerleri benzer olmakla birlikte- SHBG (ve de HDL-kolesterol) düşüktü. ApoB-içeren lipoproteinler, açlık glukozu ve kompleman C3'ün tahmini marjinal ortalamalarının –sağlıklı gruba kıyasla- HtgW fenotipli katılımcılarda Lp(a)'ya ters ilişki göstermesi, Lp(a) ile agregasyon olayını düşündürdü. Yaş, bel ve sistolik KB'nın katıldığı Cox regresyonunda, SHBG insidan diyabete karşı iki cinsiyette de anlamlı koruyordu. Seks hormonları ile insidan KKH ve MetS riski arasında ilişki kaydedilmedi. Bir diğer modelde, sağlıklı ve hipertrigliseridemili kategorilere kıyasla, HtgW'li katılımcılarda dikotomize edilmiş yüksek SHBG değerleri –yaş, glukoz ve sistolik KB'na ek olarak- 2,6 katlık RR ile, SHBG ve testosteronun birlikte düşüklüğü de 2-katlık RR ile KKH'yı doğrusal yönde öngördü. Sonuçta, gelişmesinden SHBG'nin koruduğunu bildiğimiz HTgW fenotipi, basit abdominal obeziteden SHBG düzeylerinin etkileşim göstermesiyle bağımsız biçimde U-biçimli bir eğrisiyle yüksek KKH riski yüklemesi hususunda ayrıldığı yargısına varıldı. Bu gözlemin altında Lp(a) agregasyonunun yattığını düşünmekteyiz.<sup>11</sup>

Böylece, MetS'u sık olan orta yaşlı ve yaşlı bir popülasyonda, SHBG düşüklüğü yüksek trigliserid/düşük HDL dislipidemisi ve MetS ile, kadınlarda üstelik diyabet ve de küçük, yoğun LDL parçacıklarının markörü olan bir dislipidemi ile, göbeklilik ve insülin direncinden bağımsız olarak, anlamlı biçimde ilişki içindedir. Düşük SHBG, özellikle kadınlarda kardiyometabolik risk için önemli bir bağımsız faktör sayılmalıdır.

### Preheparin Lipoprotein Lipaz Kütlesi

Yağ hücrelerinde ve kısmen miyokard ve iskelet kası hücrelerinde üretilen lipoprotein lipaz

(LPL), trigliseridlerden zengin lipoproteinlerdeki trigliseridleri hidrolize eder ve katabolizmasını kolaylaştırır. LPL aktivitesi genelde heparin sonrası plazmada, vasküler endotelde LPL ile heparin sülfat proteoglikan arasındaki bağın ayrılmasından sonra ölçülür. Son on yılda heparin enjeksiyonu yapmadan LPL'nin protein kitlesini bir immunoassay kullanılarak<sup>19</sup> (preheparin serum LPL kitlesi) belirlemek mümkün olmuştur.

Preheparin LPL kitlesi postheparin lipolitik aktiviteyle korrele ve dislipidemili kişilerde açlık insülininden bağımsız olarak karın-içi visceral yağ alanı ve BKİ ile ilişkili bulunmuştur.<sup>20</sup> Plazma LPL aktivitesi ayrıca, topluma-dayalı bir çalışmada, cinsiyet hormonları, visceral yağ alanı ve BKİ'den bağımsız bir şekilde, açlık insülini ile (kadınlarda daha güçlü olarak) ters ilişki sergilemiştir.<sup>21</sup> Bu nedenlerle, preheparin serum LPL kitlesinin insülin duyarlılığını temsil ettiği öne sürülmüştür.

TEKHARF çalışmasının preheparin LPL kitlesi belirlenen rastgele 352 kişilik bir örnekleminde bunun korelatları ve metabolik sendrom (MetS) ile koroner kalp hastalığı (KKH) ile ilişkileri kesitsel olarak incelendi. MetS, ATP-III'ün modifiye kriterleriyle tanımlandı ve örneklemin %47.2'sinde belirlendi.<sup>22</sup>

Ortanca yaşı 55 olan çalışma grubunda, yaş-ayarlı geometrik ortalama preheparin LPL konsantrasyonları erkeklerde  $58.6 \pm 1.04$  ng/ml, kadınlarda  $66.9 \pm 1.03$  ng/ml ( $p < 0.004$ ) bulunup, hem LPL geni X447 allel taşıyıcılığı ( $p < 0.034$ ), hem de yaş-ayarlı sigara içme durumu (erkeklerde  $p = 0.026$ , kadında  $p = 0.11$ ) ile pozitif etkileşim gösterdi. LPL kitlesi her iki cinsiyette HDL-kolesterol ve (ters olarak) trigliserid düzeyleri ve HOMA indeksi ile anlamlı biçimde korelasyonlu idi.<sup>22</sup>

Çok değişkenli lineer regresyonda, heparin öncesi enzim konsantrasyonları, yaş, beden kitle indeksi, trigliserid ve insülin için ayarlandıktan sonra, genotip, cinsiyet, sigara içme durumu ve HDL-kolesterol ile ve kadınlarda (ters) C-reaktif protein ile anlamlı ilişki sergiledi (Tablo 116). Sigara içenler içmeyenlere göre bağımsız olarak %15 daha yüksek enzim kitlesine sahipti.

**Tablo 116. Lineer regresyon analizi ile serum lipoprotein lipazın¶ (ng/ml) kovaryatları ile ilişkisi<sup>20</sup>**

|                          | Genel, n= 317* |       | Erkek, n= 145 |      | Kadın n= 172 |      |
|--------------------------|----------------|-------|---------------|------|--------------|------|
|                          | β katsay.      | p     | β katsay.     | p    | β katsay.    | p    |
| Kadın cinsiyet           | 1.115          | .023  |               |      |              |      |
| Sigara içiciliği, 0-2    | 1.072          | .007  | 1.06          | .12  | 1.086        | .045 |
| HDL-kolesterol, 12 mg/dl | 1.09           | <.001 | 1.07          | .063 | 1.11         | .001 |
| C-reaktif protein¶ 3 kat | 0.975          | .059  | 1.004         | .81  | 0.956        | .030 |
| S447X genotipi           | 1.12           | .021  | 1.081         | .23  | 1.159        | .048 |

Modelde anlamlı bulunmayan yaş, BKİ, HOMA ve trigliserid de dahildi.

¶ Log-transformasyonlu

MetS, hipertansiyon ve KKH'lı olgularda cinsiyet ve yaşa ayarlı serum LPL kitlesi anlamlı biçimde düştü. Yaş, cinsiyet ve S447X polimorfizmi için ayarlanan lojistik regresyon (Tablo 118), LPL kitlesinin erkekte KKH ile ters ilişkili ( $p = 0.087$ ), kadında hipertansiyonla (LPL'nin yarılanması karşılığında OR 1.52,  $p = 0.04$ ) ve kadında ve cinsiyet birlikteliğinde MetS olasılığıyla (yarılanma karşılığında OR 1.51 [%95GA 1.14; 2.00]) ilişkili olduğu görüldü.<sup>22</sup>

**Tablo 117. Metabolik sendrom, hipertansiyon, diyabet ve koroner hastalık için yaş ve genotip ayarlı lipoprotein lipaz kitlesi ilişkisi<sup>22</sup>**

|                          | Genel (n= 352) |             | Erkek (n= 164) |             | Kadın (n= 188) |             |
|--------------------------|----------------|-------------|----------------|-------------|----------------|-------------|
|                          | OR*            | %95 GA*     | OR*            | %95 GA*     | OR*            | %95 GA*     |
| <b>Metabolik sendrom</b> | <b>0.68</b>    | 0.55; 0.895 | 0.684          | 0.44; 1.034 | <b>0.68</b>    | 0.47; 0.975 |
| SKB ayarlı               | <b>0.66</b>    | 0.50; 0.88  | 0.65           | 0.41; 1.009 | <b>0.66</b>    | 0.42; 0.979 |
| SKB, bel ayarlı          | 0.70           | 0.45; 1.1   | 0.63           | 0.43; 1.033 | 0.75           | 0.48; 1.176 |
| adinopektin¶ ayarlı      | <b>0.56</b>    | 0.37; 0.86  | 0.61           | 0.31; 1.17  | <b>0.53</b>    | 0.30; 0.94  |
| <b>Hipertansiyon</b>     | 1.158          | AD          | 1.158          | AD          | <b>0.66</b>    | 0.44; 0.98  |
| sigara, TG ayarlı        | 0.898          | 0.67; 1.20  | 1.33           | AD          | 0.69           | 0.46; 1.038 |
| <b>Diyabet</b>           | 0.952          | AD          | 0.71           | AD          | 1.37           | AD          |
| <b>Koroner hastalık</b>  | 0.753          | 0.51; 1.11  | 0.613          | 0.35; 1.12  | 0.885          | AD          |
| adinopektin¶ ayarlı      | <b>0.51</b>    | 0.29; 0.90  | <b>0.29</b>    | 0.11; 0.80  | 0.73           | AD          |

Modelde anlamlı bulunmayan yaş, BKİ, HOMA ve trigliserid de dahilildi.

¶ Log-transformasyonlu

Sonuç olarak, LPL X447 genotipinin yanısıra, kadın cinsiyet ve sigara alışkanlığı erişkinlerimizde preheparin serum LPL kitlesinde yükselme yönünde etkileşim yapmaktadır. İnsülin duyarlılığını temsil ettiği düşünülen serum LPL kitlesi, MetS ve KKH'da anlamlı biçimde düşük olup, genotipten bağımsız olarak MetS ile ve kadında, hipertansiyonla, ters ilişki içindedir.

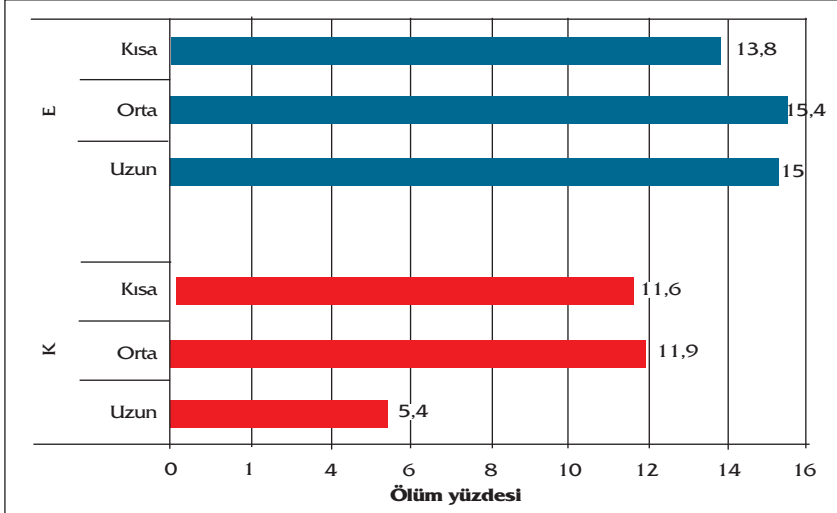
Bu bulgulara aykırı bir görüşün de ileride denetlenmesinin gerektiğini düşünüyoruz. Katalitik aktivitesi bulunmayan ve LPL aktivitesi ile korelasyonu zayıf olan preheparin LPL kitlesinin, artmış yangı ve MetS'a yatkın popülasyon kesimlerinde kısmen hasara uğrayıp immün kompleks oluşumuna katılmış oluşunu ve bunun sonucu kısmen ölçümden uzaklaşıp insülin direnciyle ters ilişki sergilemeyi temsil etmesi mümkündür. Bu durumda LPL kitlesi Lp(a) proteine benzer davranışa sahip görünmektedir. Anılan ihtimalin ortaya çıkması kardiyometabolik risk anlayışına daha ısk tutabilecektir.

### **Boy kısalığı ömür süresiyle Türk kadınında ilişkili**

İnsan boyunun ömürle ilişkisi farklı ırklarda bir ölçüde incelenmiş, uzun boyluluğun ömür uzunluğu ve eğitim ile ilişkisi bulunmuş<sup>23</sup>, ama konuda tekdüze bir kural değil, cinsiyet veya ırka bağlı değişkenlik saptanmıştır. 200 ülkenin (TEKHARF dahil) 18.6 milyon katılımcısını kapsayan bir meta-analizde, en uzun ve en kısa popülasyonlar arasında bir yüzyıl önce 19-20 cm olan farkın, ülke sıralamasında maddi değişiklik olmasına rağmen, kadınlarda aynen kaldığı, erkeklerde arttığı sonucuna varıldı.<sup>24</sup> Boy ile risk etmenleri ve ölüm riski arasındaki ilişki yetişkinlerimizi temsil eden ve cinsiyet, yaş, coğrafi bölge, kır-kent dağılımına katmanlanmış başlangıçtaki yaş ortalama 44 (23-65) olan 3394 erkek ve kadında incelendi<sup>25</sup>. Bireyler ortalama 13.5 (2-20) yıl süreyle izlendi (toplam 45,300 kişi-yılı). Ortalama vücut boyu erkeklerde 169.5 (±6.6) cm, kadınlarda 156.0 (±6.4) cm bulundu. Erkek ve kadınlar boya göre üçtebir dilimlere bölündü.

Aile aylık geliri her iki cinsiyette uzun boylularda anlamlı biçimde yüksekti, ama erkekte risk etmenleri uzun boyda bel çevresinin de geniş olması dışında fark etmiyordu. Oysa kadınlarda ilginç olarak kısa boylularda hem bel çevresi daha genişti, hem de bir dizi önemli yangı belirteçlerinin (trigliserid, total kolesterol, C-reaktif protein, kompleman C3 ve fibrinojen) kan düzeyleri yüksek bulundu.

Takip süresince 410 kişi hayatını kaybetti. Cox regresyon analizi ile yaş için ayarlandıktan sonra, boy erkekte ölüm ile ilişkili değildi; ama uzun boyluluk kadında anlamlı bir koruyucu nitelik sergiledi. Standart sapmaya karşılık gelen 6.5 cm'lik boy uzunluğu kadının ölüme %17 oranında ve anlamlı biçimde daha az maruz kaldığını gösterdi. Aile geliri, sigara ve alkol içiciliği, kan basıncı, kanda kolesterol fraksiyonları için de ayarlama yapınca, risk oranı pek değişmedi. Kadında ölüm riski boy üçtebir dilimlerine göre incelendiğinde, risk eğrisi, dereceli değişim yerine, eşik sergiledi. Uzun boy üçte bir dilim sınırı olan 1.60 m veya daha uzun olanlara kıyasla, kısa olan kadınlarda ölüm riski iki kattan biraz yüksekti (%5.4'e karşı %11.8, Şekil 76).



**Şekil 76. Erkekte ve kadında çok-değişkenle ayarlı vücut boyu üçtebir dilimlerinde 13,5 yıllık sürede ölüm yüzdeleri.** Erkekte anlamlı fark yok iken,  $\geq 1.60$  m boya kıyasla, daha kısa boylu kadınlarda ölüm oranı iki kat yüksekti.

Ölüm oranının vücut boyuyla Türk erkeğinde ilişkili olmamasına rağmen, kadında boy kısalığının net bir şekilde artmış ölüm riskiyle birlikte gitmesi dikkat çekicidir. Bu farkın altında, kısa boylu erkeklerde daha dar olan bel çevresinin kadınlarda dar olmayıp benzer kalması, hem yapısal bir sorunun varlığına işaret etmekte, hem de bel çevresi genişliğine eşlik ettiği genelde bilinen yangı sürecinin kilit rolü oynadığını düşündürmektedir.

Başka etnisite veya ırklarda kadında boy ile ölüm riski arasında tutarlı bir ilişki bulunmamıştır. Ancak, 340,000 Güney Kore'li kadında da, boy ile ölüm oranı arasındaki ters ilişkide de (1.52 m'de) bir eşik belirlemektedir<sup>26</sup>.

TEKHARF bireylerinin katıldığı ve 1 milyonu aşkın kişiyi içeren bir meta-analizde, vücut boyunda 6.5 cm'lik uzunluğun ölüm ve başlıca non-fatal akıbetler için öngörüsü incelendi. Bu farkın hazard oranları üzerine etkisi genel ölüm için 0.97 (%95 GA, 0.96-0.99), vasküler kökenli ölüm için 0.94 (%95 GA, 0.93-0.96), kanser kökenli ölüm için 1.04 (%95 GA, 1.06-1.06) bulundu. Boy uzunluğu koroner kökenli ölümlerle ters ilişki içindeydi.<sup>23</sup> Yetişkin boyunun -başlıca risk faktörlerinden bağımsız olarak- ölüm nedenine bağıntılı ve birbirine karşıt ilişkiler barındırdığı sonucuna varıldı.

Kısa boylu kadınlarımızın yüksek ölüm riskine sahip oluşunun nedeni konusunda, boy için ana belirleyicilik oluşturan genetik durumun, bu ilişkide de rolü olduğu söylenebilir. Ancak, birbirini izleyen kuşaklarda boyun uzaması, hayatın erken dönemlerinde beslenme, hastalık, sosyoekonomik durum ve psikososyal stres gibi çevre faktör etkilerinin önemini de vurgulamaktadır.

Bu bağlamda, Türk erkeğinden çok, kadınlarımızı yüksek kalp-damar ve metabolizma riskine maruz bırakan “koruyucu proteinlerimizdeki kusuru” göz önünden uzak tutmamak gerek. Kanımızca, bu önemli gözlemimizin altında bağışıklık sisteminde kusur yatmakta, lipoprotein(a) ve asilasyon uyarıcı proteinin antijen olarak algılanması ve koruyucu proteinlerimizle birlikte bir immün oluşum yaratması olaya temel teşkil ediyor olabilir. Yangı yaratan böyle bir oluşumu başlatan veya güçlendiren başlıca etmenin şişmanlık olduğu ifade edilebilir. Bu saptamanın sonucu olarak alınacak önlemler de, obeziteyi azaltma ve yaşamın ilk yaşlarında iyi beslenme çevresinde yoğunlaşmalıdır.

Özetle, orta yaşlı yetişkinimizin uzun vadeli izlenmesinde, vücut boyu ölüm oranıyla erkeklerde ilişki sergilemedi. Oysa kadınlarda, ilgili etmenler için ayarlanınca da, boy kısalığı iki kat artmış ölüm riskiyle ilişkiliydi. Hayatın erken dönemlerini de etkileyen bağışıklık sistemi kusuraından kaynaklandığı düşünülen bu durum, şişmanlık ve yangı süreciyle ilgili görünmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Marmot M. Sustainable development and the social gradient in coronary heart disease. *Eur Heart J* 2001; 22:740-50.
2. Rathmann W, Haastert B, Icks A, et al. KORA Study Group. Sex differences in the associations of socioeconomic status with undiagnosed diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the elderly population: the KORA Survey 2000. 2005; 15:627-33.
3. Keleş İ, Onat A, Toprak S, Avcı GŞ, Sansoy V. Family income a strong predictor of coronary heart disease events but not of overall deaths among Turkish adults: a 12-year prospective study. *Prevent Med* 2003; 37:171-6.
4. Mahley RW, Palaoğlu KE, Atak Z, et al. Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *Lipid Res Clin* 1995; 36:839-59.
5. Onat A, Özhan H, Can G, Hergenç G, Karabulut A, Albayrak S. Kardiyometabolik risk profilini şekillendirmede aile geliri: cinsiyete bağlı farklılıkların da incelendiği prospektif bir çalışma. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2006; 34:471-8.
6. Sönmez K, Pala S, Mutlu B, İzgi A, Bakal RB, İncedere O, Özden K, Doğan Y, Turan F. Koroner arter hastalığında bulunan olgularla risk faktörlerinin erkek ve kadınlarda sosyoekonomik duruma göre dağılımı. *Anadolu Kardiyol Derg* 2004; 4:301-5.
7. Kupelian V, Page ST, Araujo AB, Travison TG, Bremner WJ, McKinlay JB. Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:843-50.
8. Li C, Ford ES, Li B, Giles WH, Liu S. Association of testosterone and sex hormone-binding globulin with metabolic syndrome and insulin resistance in men. *Diabetes Care* 2010; 33:1618-24.
9. Cussons AJ, Stuckey BG, Watts GF. Cardiovascular disease in the polycystic ovary syndrome: new insights and perspectives. *Atherosclerosis* 2006; 185:227-39.
10. Laughlin GA, Goodell V, Barrett-Connor E. Extremes of endogenous testosterone are associated with increased risk of incident coronary events in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:740-7.
11. Karagöz A, Onat A, Aydın M, Can G, Şimşek B, Yüksel M. Distinction of hypertriglyceridemic waist phenotype from simple abdominal obesity: SHBG levels interact to confer high coronary disease risk.

Postgrad Med 2016; Nov 28 [Epub]

12. Brand JS, Rovers MM, Yeap BB, Schneider HJ, Tuomainen TP, Haring R, Corona G, Onat A, Maggio M, ....., van der Schouw YT. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome in men: an individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2014; 9:e100409.
13. Onat A, Can G, Örnek E, Sansoy V, Aydın M, Yüksel H. Obesity, hypertriglyceridemia, lipoprotein(a) and apolipoprotein A-I determine cardiometabolic risk. *Eur J Clin Invest* 2013; 43:1129-39.
14. Abate N, Haffner SM, Garg A, Peshock RM, Grundy SM. Sex steroid hormones, upper body obesity, and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4522-7.
15. Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295:1288-99.
16. Onat A, Hergenç G, Karabulut A, Albayrak S, Can G, Kaya Z. Serum sex hormone-binding globulin, a determinant of cardiometabolic disorders independent of abdominal obesity and insulin resistance in elderly men and women. *Metabolism* 2007; 56:1356-62.
17. Onat A, Uyarel H, Hergenç G, Karabulut A, Albayrak S, Can G. Determinants and definition of abdominal obesity as related to risk of diabetes, metabolic syndrome and coronary disease in Turkish men: a prospective cohort study. *Atherosclerosis* 2007; 191:182-90.
18. Onat A, Sarı I, Hergenç G, Yazıcı M, Can G, Uyarel H, et al. Predictors of abdominal obesity and high susceptibility of cardiometabolic risk to its increments among Turkish women: a prospective population-based study. *Metabolism* 2007; 56:348-86.
19. Kern PA, Martin RA, Carty J, Goldberg IJ, Ong JM. Identification of lipoprotein lipase immunoreactive protein in pre- and postheparin plasma from normal subjects and patients with type I hyperlipoproteinemia. *J Lipid Res* 1990; 31:17-26.
20. Kobayashi J, Saito K, Fukamachi I, Taira K, Takahashi K, Bujo H, Saito Y. Pre-heparin plasma lipoprotein lipase mass: correlation with intra-abdominal visceral fat accumulation. *Horm Metab Res* 2001; 33:412-6.
21. Desmeules A, Bergeron J, Rankinen T, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Després JP, Bouchard C. Post-heparin lipolytic enzyme activities, sex hormones and sex hormone-binding globulin (SHBG) in men and women: the HERITAGE Family Study. *Atherosclerosis* 2003; 1:343-50.
22. Onat A, Hergenç G, Ağırbaşı M, Kaya Z, Can G, Ünaltuna NE. Preheparin serum lipoprotein lipase mass interacts with gender, gene polymorphism and, positively, with smoking. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47:208-15.
23. Emerging Risk Factors Collaboration. Wormser D, Kaptoge S, Wood AM, Gao P, Sun Qj, Walldius G, et al. Adult height and the risk of cause-specific death and vascular morbidity in 1 million people: individual participant meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2012; 41:1419-33.
24. Di Cesare M, Bentham J, Stevens G, ....Ezzati M, et al. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). A century of trends in adult human height. *eLife* 2016; 5:e13410 doi: 10.7554/eLife.13410
25. Onat A, Örnek E, Can G, Çiçek G, Murat S. Short stature is an independent risk marker for mortality and coronary heart disease only in women. *Anadolu Kardiyol Derg* 2012; 12:289-97.
26. Song YM, Sung J. Adult height and the risk of mortality in South Korean women. *Am J Epidemiol* 2008; 168:497-505.

**Türk Yetişkinlerinde Koroner Risk,  
Koroner ve Genel Mortalite Öngörüsü  
için Algoritmalar**

**Prof. Dr. Altan Onat ve  
Doç. Dr. Günay Can**



## **Türk Yetişkinlerinde Koroner Risk, Koroner ve Genel Mortalite Öngörüsü için Algoritmalar**

**Prof. Dr. Altan Onat ve Doç. Dr. Günay Can**

Türk yetişkinlerinin bireysel koroner riskini tahmin etmeye elverişli bir puanlama sistemine ihtiyaç aşıkardır. Buna yönelik olarak, PROCAM ve Framingham skorlamalarından esinlenen ve TEKHARF kohortu verilerinden yararlanılan bir sistem 2002 yılında tasarılanmıştı.<sup>1</sup> O algoritmanın çeşitli sınırlamaları bulunuyordu. Birincisi, kadınlarda yalnız Framingham<sup>5</sup>, erkeklerde PROCAM risk skoruna<sup>4</sup> göre teker teker puan veriliyordu. İkincisi, yeni koroner olaylar başlangıcı takip eden 3 yıllık kısıtlı bir süreye dayanıyordu. Takip ortalama 7.6 yıla ulaşınca koroner olaylar 3 kat fazla (katılımcıların %13.5'ünde) gözlemlendi. Üçüncüsü, toplumumuz patogenezinde önem taşıyan inflamasyon olayının bir markerine yer verilmiyor, buna karşılık bel çevresi ve fiziksel aktivite için ampirik olarak birer puan ekleniyordu.

Yeni olarak koroner kökenli ölüm ve genel ölüm riskleri için birer algoritma türettik ki bunlarda izleme süresi ortalama 9 yıldır.

Amacımız, yetişkinlerimizde kullanılmaya elverişli olduğuna inandığımız bu üç risk puanlama algoritmasını meslektaşlarımıza ve halkımıza açmak suretiyle, bireylerin riskini basit ve sağlıklı bir şekilde tahmin etmeye yardımcı olmaktır.

### **Koroner hastalık risk algoritması ve diskriminasyonu**

Toplumumuz metabolik sendroma yatkın olduğundan, KKH riskini öngördüren bir algoritmaya gereksinim vardır. Başlangıçta KKH'sı bulunmayan ve 7.6 yıl süresince izlenen 2232 orta yaşlı (30-74 yaş) yetişkinimizde 10 yıllık KKH riski tahmin edildi. Bu amaçla Cox regresyon analizi uygulandı. Diskriminasyon ROC eğrisi altındaki alan (AROC) ile değerlendirildi.

KKH takip süresinde 302 kişide yeni gelişti. Çok-değişkenli analizde HDL-kolesterol düzeyleri erkekte sınırdan öngörü değerine sahipti; sigara içiciliği, HDL- ve LDL-kolesterol kadında öngörücü değildi. Yaş, diyabet varlığı, sistolik kan basıncı ile C-reaktif protein her iki cinsiyette de öngörücü iken, sigara içiciliği ile LDL-kolesterol yalnızca erkekte öngörücü bulundu. Modelin AROC'u erkekte 0.789 [0.754-0.825], kadında 0.806 [0.771; 0.84] (ikisinde de  $p < 0.001$ ) gibi yüksek düzeyde idi.<sup>6</sup> Açıklanan 7 değişkeni içeren ve cinsiyete özgü olarak birer algoritma geliştirildi (Şekil 77). Yaş ayarlamasından sonra, risk skorunun en üst beştebir dilimde bulunan erkek ve kadınlar en alt beştebir dilimde bulunanlara kıyasla, sırasıyla 20 ila 27 kat KKH gelişmesine maruzdu.

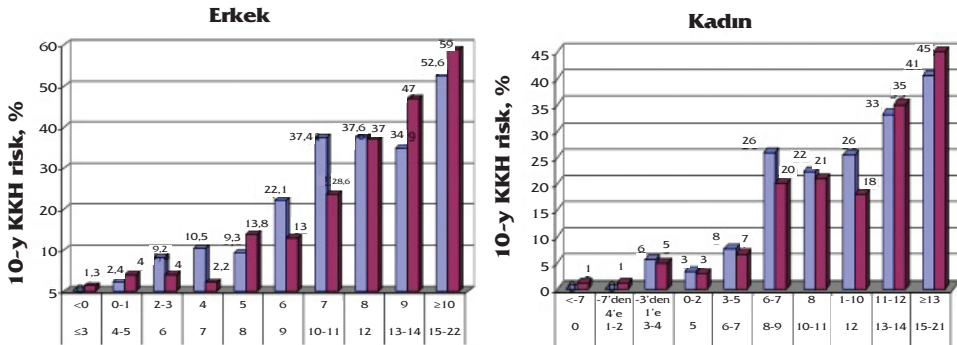
### **Yüksek ve orta riske ilişkin cinsiyete özgü kesit değerleri ve validasyonu**

Şeki 78'de örneklemimizde rekaliye edilmiş Framingham risk puanlarına karşılık TEKHARF algoritmasına ilişkin KKH risk dağılımı ondabir dilimleri görülmektedir. Gözlenmiş KKH risk oranlarının, rekaliye edilmemiş Framingham risk skorundan elde edilenlere kıyasla 2 kat yüksek olduğu hatırlanmalıdır. TEKHARF algoritmasının ortada yer alan bireylerin risk artışında daha yumuşak bir dereceli artış sergilediği ve üst iki ondabir dilimde riski Framingham risk fonksiyonu kadar düşük tahmin etmediği dikkat çekmektedir.

| Koroner hastalık risk puanı    |                   |       |       |
|--------------------------------|-------------------|-------|-------|
| Kriter                         | Kategori          | Erkek | Kadın |
| Yaş, y                         | 40-49             | 4     | 4     |
|                                | 50-59             | 5     | 8     |
|                                | ≥60               | 8     | 10    |
| Diyabet varlığı                | Evet              | 2     | 3     |
| LDL-kolesterol, mg/dL          | ≥130              | 2     | 1     |
| Sistolik kan basıncı, mmHg     | 120-139           | 1     | 2     |
|                                | 140-159           | 2     | 2     |
|                                | ≥160              | 4     | 4     |
| Sigra içen - içmeyen           | Evet              | 2     | 0     |
| HDL-kolesterol, mg/dL          | 50-59             | 0     | 0     |
|                                | 40-49             | 0     | 0     |
|                                | <40               | 2     | 0     |
| C-reaktif protein, mg/L        | E ≥3.0; K 0.8-6.3 | 2     | 2     |
|                                | >6.3              | 2     | 3     |
| Referans kümelerine sıfır puan |                   |       |       |

**Şekil 77. Yeni koroner hastalık riskini öngöründe erkek ve kadınlarda TEKHARF risk puanı.** Referans kümeleri: yaş 30-39, diyabeti bulunmama, LDL-K <130 mg/dl, SKB <120 mmHg, hiç sigara içmemiş, HDL-K ≥50/60 mg/dL, CRP <3 (erkekte), <0.8 mg/L (kadında).

Algoritmanın validasyonunu yapmak amacıyla, örnekleme cinsiyet, yaş ve total kolesterol düzeyleri açısından usulüne uygun biçimde ikiye böldük. İki ayrı örnek arasında ne bütünde ( $p=0.60$ ), ne de alt beştebirden üst beştebir dilimine doğru gidildiğinde algoritmanın öngörü değeri açısından anlamlı fark bulunmadı.<sup>6</sup>



**Şekil 78. Grafikler Türk erkek ve kadınlarında 10-yıllık insidan koroner kalp hastalığı riskinin TEKHARF algoritmasında (kırmızı çubuklar) ve uygulanan Framingham risk puanlarındaki (üst sıradaki sayılar) ondabir dilimlerine karşılık gelen riski göstermektedir. En üst ve en alt beştebir dilimlerindeki yaş ayarlı riskte erkek ve kadınlarda 20 ila 27 kat saçılım gözlemlendiği hesaplanabilir.**

**Tablo 118. Düşük, orta ve yüksek KKH riskinin cinsiyetlerde öngörülmesi sınıflanmasında, rekali bre edilmiş Framingham risk puanı ile g üncel algoritmanın karşılaştırılması**

|                  | TEKHARF algoritması |      |        |        |       |      |        |        |
|------------------|---------------------|------|--------|--------|-------|------|--------|--------|
|                  | Erkek               |      |        |        | Kadın |      |        |        |
|                  | Düşük               | Orta | Yüksek | Toplam | Düşük | Orta | Yüksek | Toplam |
| FRS: Düşük risk  | 447                 | 76   | 25     | 548    | 665   | 44   | 10     | 719    |
| FRS: Orta risk   | 103                 | 77   | 63     | 243    | 74    | 86   | 62     | 222    |
| FRS: Yüksek risk | 19                  | 60   | 173    | 252    | 13    | 42   | 193    | 248    |
|                  | 569                 | 213  | 261    | 1043   | 752   | 172  | 265    | 1189   |

FRS, Framingham risk skoru. İtalik sayılar her iki algoritmanın idantik sınıflamasına ışık tutmaktadır.

### Algoritmanın reklasifikasyonu

Katılımcılar 10-yıllık KKH riski bakımından Framingham risk puanıyla algoritmamızın karşılaştırılması amacıyla sınıflandığında (Tablo 118), kapp a uyum ölçütü her iki cinsiyette anlamlı ( $p < 0.001$ ) fakat değ er olarak kadında  $0.62 \pm 0.02$ , erkekte  $0.45 \pm 0.02$  idi. Framingham risk skorunun rekali bre edilmesi, 182 erkeği bir yüksek, 164 erkeği de bir alçak risk kategorisine, 129 kadını bir yüksek, 116 kadını da bir alçak risk kategorisine sınıflıyordu. Eldeki risk skorunun diskrimine edici değ erinin yüksek ve modelde CRP'nin yerini HDL-kolesterolün aldığı modele ax da olda üstün olması, yangı durumunun belirgin olduğu bilinen bir örnekte, geçerliliğ inin bir göstergesidir.<sup>6</sup> Üstelik, rekali bre edilmiş Framingham risk puanına göre, algoritmamızla risk gruplarının yeniden sınıflanmasında iyileşme kaydedilmiş oldu.

Bireyin önündeki 10 yılda yeni KKH geçirme olasılığının

**yüksek**, yani  $\geq 20$  olmasını **erkekte 11 puan, kadında 12 puan**

orta ( $10-20$ ) olmasını ise, **erkekte 8-10, kadında 7-11 puan** belirlemektedir.

Daha **düşük** puan alan fertlerde koroner risk  $10$ 'dan düşüktür.

### Koroner ölüm risk algoritması

Bireyin tedavisi için strateji sağlayabilmek üzere, yüksek MetS sıklığına sahip Türk yetişkinlerinde KKH ölüm riskini öngörmeye yönelik bir algoritma belirledik. Bu amaçla,  $9.08 \pm 4.2$  yıl süreyle takip edilen 3054 orta yaşlı erişkinde analize tabi tutuldu. Risk öngörüsünde Cox regresyon kullanılırken, diskriminasyonüne C-istatistiğ i uygulanarak değ erlendirildi.<sup>7</sup>

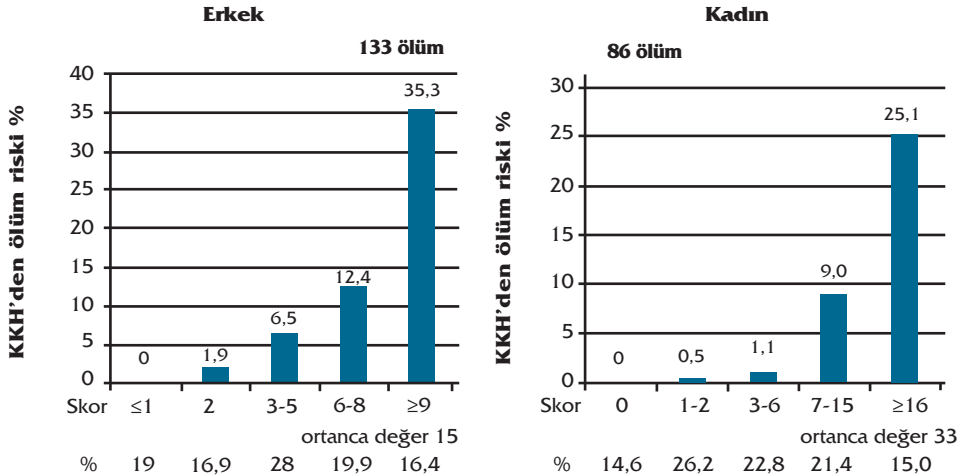
KKH ölümü 233 katılımcıda saptanmıştı. Çokdeğ işkenli analizde, HDL dışı-kolesterol -üst kategorisinin erkekteki istisnasıyla- iki cinsiyette de ölümü öngöremedi. Yaş, diyabet varlığı, sistolik kan basıncı  $\geq 160$  mmHg, sigara içiciliğ i ve düşük fizik aktivite her iki cinsiyette ölüm öngörücüsüydü. Erkekte HDL-K  $\geq 50$  mg/dl dilimi koruyucu değ ildi. Koroner ölüm risk skoru Şekil 79'da görülmektedir. Başlangıçtaki KKH'nın dışlanması risk tahminlerini maddi biçimde değ iş tirmemi.

Skor kategorilerine göre koroner hastalıktan ölüm risk tahmini Şekil 80'de grafik biçiminde görülmektedir. Erkekte  $\geq 8$  puan, kadında  $\geq 16$  puan yüksek KKH ölüm riskini (9 yılda erkekte  $35$ , kadında  $25$ ) öngörmektedir.

| Ölçüt                                     | Kategori    | Erkek | Kadın |
|---|-------------|-------|-------|
| Yaş, yıl                                  | 50-59       | 3     | 4     |
|   | 60-69       | 6     | 12    |
|   | ≥70         | 16    | 33    |
| Bozulmuş açlık glukozu<br>Diyabet varlığı | Evet        | 0     | 2     |
|   | Evet        | 2     | 3     |
| Sistolik KB, mmHg                         | 120-139     | 0     | 0     |
|   | 140-159     | 2     | 0     |
|   | ≥160        | 2     | 3     |
| HDLdışı-kolesterol, mg/dL                 | 120-150     | 0     | 0     |
|   | >150        | 1     | 0     |
| HDL-kolesterol, mg/dL                     | ≥50/60      | 0     | -1    |
|   | 40-49/50-59 | -1    | -1    |
| Sigara içicisi<br>Sigarayı terketmiş      | Evet        | 2     | 1     |
|   | Evet        | 0     | 0     |
| Düşük fizik aktivite                      | Evet        | 0     | 2     |

**Şekil 79. Koroner hastalıktan ölüm riskini öngöründe erkek ve kadınlarda TEKHARF risk skoru.** Puan almayan referans kategorileri şöyledi: ortalanca yaş 41 yıl, diyabet yokluğu, SKB <120 mmHg, HDLdışı-K <120 mg/dl, HDL-K ≤40/50 mg/dL, hiç sigara içmemiş, yüksek fizik aktivite.

Anılan 7 değişkenin kullanıldığı algoritmada, risk skorunun üst kategorisinde bulunan bireyler alttan ikinci kategoriye kıyasla 19 ila 50-kat dağılımlı mutlak KKH ölüm riski sergiliyordu. Yalnızca yaşın kullanıldığı modelin C-indeksi erkekte 0.774, kadında 0.836 kadar yüksekken (ikisinde de  $p < 0.001$ ), 6 konvansiyonel risk faktörünün dahil edilmesi C-indeksine erkekte 0.058, kadında 0.041 katkıda bulundu.



**Şekil 80. Erkek ve kadınlarda skor kategorilerine göre koroner hastalıktan ölüm risk tahmini.** Grafikte kabaca beştebir dilimlere dağılan risk puanlarına göre 1472 erkek ile 1582 kadında 9-yıllık mutlak KKH mortalite riski sunulmaktadır. Alttaki iki kategoride (ortalanca 1 puanlı) 571 erkekle (ortalanca 1 puanlı) 668 kadın bulunurken, her bir üst kategoride (≥9/≥16, ortalanca 15/33 puan) 267 erkek ile 250 kadın yer almaktaydı. Erkekte beher puan ortalama 1.25-kat riske, kadında 1.21-kat mutlak KKH ölüm riskine denk gelmekteydi.

Sonuçta, toplumumuzun orta yaşlı bir örneğinde, erkekler KKH ölümünün belirleyicileri olarak beklenen risk faktörlerini sergilerken, kadınlarda serum HDLdışı-kolesterol ile ılımlı sistolik hipertansiyon ilişkili değildi. Kadınlarda KKH'dan ölüm riskini tahmin ettiren yaş-dışındaki konvansiyonel risk faktörlerinin sadece ılımlı katkısı onlarda otoimmün etkinleşmenin cari olduğunu desteklemektedir.

#### Score Türkiye ile karşılaştırma

SCORE Projesi'nin ölümcül kalp-damar olaylarını öngördüğü hatırlanmak kaydıyla, karşılaştırma yapılabilir. Algoritmamızın tip-2 diyabet, fiziksel etkinlik ve HDL-kolesterol barındırması avantajdır. Mutlak ölüm risk tahmini veren SCORE Türkiye'ye karşılık, çalışmamızda mutlak riske çevrilebilen HR bildirilmektedir.

SCORE Türkiye'de her kategoride total kolesterol 2.0- ile 1.85-kat artarken bu bizde çok küçük bir oranda bulundu. Sigara içiciliğinin kadında 2-kat yüksek risk bildirilmesi, mevcut algoritmadan hayli farklılaşıyor. Hafif hipertansiyonun riski kadınlarda modelimizde artmamıştır. 10-yıl yaşlanmanın etkisi SCORE Türkiye'de ortalama 2.5- ile 3.2-kat bulunurken, algoritmada daha düşüktür (2.0- ile 2.4-kat). Bu farklar SCORE'da diyabetin dikkate alınmaması ile kısmen açıklanabilir. Fatal KVH riski ülkemizde KKH ölüm riskinden yaklaşık 1.4-kat daha yüksektir. Bu bilginin göz önünde tutulmasıyla, 60-yaşında erkek ile kadın örnek alındığında, SCORE Türkiye tablosunun genel KKH ölüm riskini (kabaca ¼ oranında) düşük öngördüğü izlenimi elde edilmiştir.

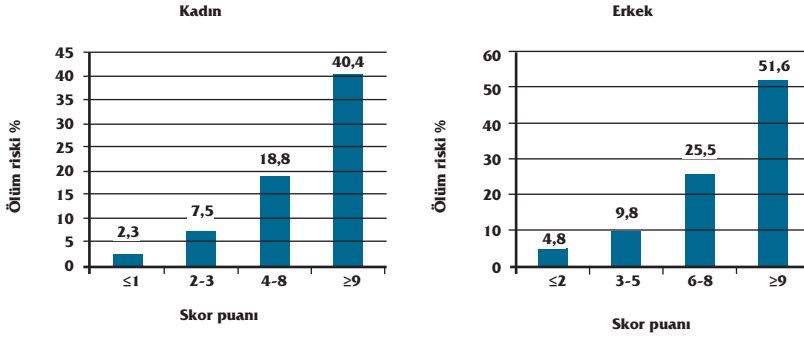
#### Genel ölüm risk algoritması

Bireyin tedavi stratejisinde ölüm riski belirleyicilerinin bilinmesi özel bir önem taşır Bu bakımdan MetS sıklığı yüksek olan yetişkinlerimizde ölüm riskini öngören bir algoritma türettik. Orta yaşlı 3348 yetişkinin 8.81±4.2 yıl süreyle takibinde 9-yıllık ölüm riski Cox regresyon analizi kullanılarak tahmin edildi.<sup>8</sup> Diskriminasyon C-istatistiği kullanılarak belirlendi.

| Ölçüt                                     | Kategori    | Erkek | Kadın |
|---|-------------|-------|-------|
| Yaş, yıl                                  | 50-59       | 3     | 3     |
|   | 60-69       | 7     | 8     |
|   | ≥70         | 14    | 20    |
| Bozulmuş açlık glukozu<br>Diyabet varlığı | Evet        | 0     | 0     |
|   | Evet        | 2     | 2     |
| Sistolik KB, mmHg                         | 120-139     | 0     | 0     |
|   | 140-159     | 0     | 0     |
|   | ≥160        | 2     | 2     |
| HDLdışı-kolesterol, mg/dL                 | 120-150     | 0     | -1    |
|   | >150        | 0     | 0     |
| HDL-kolesterol, mg/dL                     | ≥50/60      | 0     | 0     |
|   | 40-49/50-59 | 0     | 0     |
| Sigara içicisi<br>Sigarayı terketmiş      | Evet        | 2     | 0     |
|   | Evet        | 1     | 0     |
| Düşük fizik aktivite                      | Evet        | 1     | 0     |

**Şekil 81. Genel ölüm riskini 35-84 yaşındaki erkek ve kadınlarda öngörde TEKHARF risk skoru.** Puan almayan referans kategorileri şöyledi: ortanca yaş 41 yıl, diyabet yokluğu, SKB <120 mmHg, HDLdışı-K <120 mg/dl, HDL-K ≤40/50 mg/dL, hiç sigara içmemiş, yüksek fizik aktivite.

Ölüm 565 kişide saptandı. Çok-değişkenli analizde, HDL- ve HDLdışı-kolesterol düzeyleri iki cinsiyette de öngörücü bulunmadı. Kadınlarda sigara içiciliği de öngörücü değildi. Erkeklerde sigara içiciliğine ek olarak, yaş, diyabet varlığı sistolik KB  $\geq 160$  mmHg ile düşük fizik aktivite iki cinsiyette de ölümü öngördü. Ölüm risk skoru Şekil 81'de görülmektedir. Başlangıçtaki KKH'nın dışlanması risk tahminlerini maddi biçimde değiştirmede.



**Şekil 82. Erkek ve kadınlarda skor kategorilerine göre genel ölüm risk tahmini.** Grafikte algoritmadaki 4 puan kategorisinde erkek ve kadında 9-yıllık mutlak ölüm riski açıklanmaktadır. İkişer alt kategori 441 erkek (ortanca 1,6 puan) ve 737 kadın (ortanca 0 puan) içerirken, üstteki kategoride (9-20, ortanca 11/ 9-24, ortanca 18 puan) 347 erkek ile 285 kadın yer almaktaydı. Erkek ve kadınlarda en üst ve alt kategoriler arasında 11 ila 18-katlık mutlak ölüm riski gözlemlendi. Erkeklerde beher puan ortalama 1.29-kat riske, kadında 1.17-kat mutlak KKH ölüm riskine tekabül etmekteydi.

Skor kategorilerine göre genel ölüm risk tahmini Şekil 82'de grafik biçimde görülmektedir. Üst kategoriyi tanımlayan  $\geq 9$  puan erkekte %51,6, kadında %40,4'lük<sup>9</sup> yıllık ölüm riski ifade etmektedir. Anılan 7 değişkenin kullanıldığı algoritmada, risk skorunun üst kategorisinde bulunan bireyler en alt kategoriye göre 11 ila 18-kat mutlak ölüm riski sergiledi. Yalnızca yaşın kullanıldığı modelin C-indeksi erkekte 0.790, kadında 0.808 kadar yüksek iken (ikisinde de  $p < 0.001$ ), 6 konvansiyonel risk faktörünün katılması C-indeksine erkekte 0.020, kadında 0.009 kadar cılız katkıda bulundu.

Özetle, ölüm riski için orta yaşlı yetişkinlerimizde serum lipoproteinleri, kadında da sigara içiciliği değer taşımadı. Ölüm riskini öngörmede, yaşın dışındaki konvansiyonel risk faktörleri Türk erkeğinde ılımlı, otoimmün etkinleşmenin cereyan ettiği kadınlarda hayli küçüktü.

TEKHARF risk algoritmaları sistemik yangı sürecinin önemini yansıtmaktadır. Risk algoritmaları hekimlerimiz için genelde KKH'ndan korunma hususunda katkıda bulunabileceği gibi, lipid düşürücü tedavinin indikasyon ve hedeflerinin daha sağlıklı belirlenmesini sağlayarak mali ve ekonomik savurganlığı önlemeye yarayabilir.

Sonuç olarak, 35-80 yaşındaki Türk erkek ve kadınlarında bireylerin KKH riski ile KKH ölümü ve genel ölüm sıralamalarını yüksek güvenilirlikle tahmine elverişli birer puanlama algoritması ilk kez meydana çıkarıldı. KKH ve ölüm açısından serum lipoproteinleri ile sigara içiciliğinin sınırlılığını ve düşük düzeyli yangının önemini ortaya koymaktadır. Türetilen algoritmalar KKH riski ile ölüm riskini yetişkinlerimizde tahmin etmek için etkindir.

## KAYNAKLAR

1. Onat A. Türk yetişkinleri için kullanılmaya uygun bir koroner risk puanlaması. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002; 30:604-11.
2. Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A ve ark. On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. *Türk Kardiyol Arş* 2001; 29:8-19.
3. Onat A. Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis* 2001; 156:1-10.
4. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105:310-5.
5. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97:1837-47
6. Onat A, Can G, Hergenç G, Uğur M, Yüksel H. Coronary disease risk prediction algorithm warranting incorporation of C-reactive protein in Turkish adults, manifesting sex difference. *Nutr Met Cardiovasc Dis* 2012; 22:643-50.
7. Onat A, Can G, Kaya Ays, Keskin M, Hayıroğlu İM, Yüksel H. Algorithm to predicting CHD death risk in Turkish adults: conventional factors contribute moderately. *Anatol J Cardiol* 2017; 17: (in press).
8. Onat A, Can G, Ademoğlu E, Kaya Adn, Tusun E, Ural D. Little contribution of conventional factors in algorithm to predicting death risk in Turkish adults. *Int J Cardiol* 2017; Dac 29 [Epub].



## **Prof. Dr. Nihan Erginel Ünaltuna**

Dr. Evrim Kömürcü-Bayrak, Dr. Neslihan Çoban, Dr. Filiz Güçlü-Geyik,

Dr. Mehveş Poda, Dr. Bilge Özsait, Dr. Çağrı Güleç



## **TEKHARF Genetik Kanadı Koroner Kalp Hastalığı ve Metabolik Sendrom Genetik Risk Faktörleri**

**Prof. Dr. Nihan Erginel Ünaltuna**

Dr. Evrim Kömürcü-Bayrak, Dr. Neslihan Çoban, Dr. Filiz Güçlü-Geyik,  
Dr. Mehveş Poda, Dr. Bilge Özsait, Dr. Çağrı Güleç

Türk toplumunun kalp sağlığını inceleyen TEKHARF çalışmasının genetik kanadında, konvansiyonel risk faktörlerinin Türk toplumundaki kardiyovasküler ve metabolik olaylara etkisinin yanı sıra, genetik risk faktörlerinin saptanması amaçlanmıştır. TEKHARF taramalarına 2004-2007 yılları arasında katılan bireylerden alınan 10 ml periferik kandan DNA izole edilmiş ve genotipleme çalışmaları için n=2295 örneklik bir DNA bankası oluşturulmuştur. TEKHARF çalışmasının genetik kanadında yürütülen araştırmalar kapsamında, ABCA1, CETP, IL-6, eNOS, CETP, LPL, TAF8, APOD, APOA5, APOE, APOA4, APOC3, RETN, CRP, UCP2, UCP3, PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$ , GAL, USF1, FGB, FGG, TCF7L2, FTO, PSRC1, ADAM8, CYP19A1, ESR1 ve MIF genlerindeki 45 üzerinde SNP genotiplenmiş ve istatistiksel olarak incelenmiştir. Araştırmalarımız, aday genlerin polimorfizimleri ve haplotiplerinin kardiyovasküler ve metabolik olaylarla ilişkilerinin belirlenmesi yönünde devam etmektedir. Bu gen ve SNP'lerin çoğu, Türk toplumunda ilk defa araştırılmış ve ilk defa bu projede çeşitli kardiyometabolik olaylar ile ilişkileri gösterilmiştir.

Çalışma popülasyonunda APOA5, ABCA1, UCP3, LPL, CETP, GAL, APOE, APOA4, TAF8, PSRC1 ve ESR1 gen varyantları serum lipid düzeyleri ile ilişkili bulundu ( $p<0.05$ ). APOA5, LPL ve CETP genlerindeki SNP'lerin, dislipidemi ve metabolik sendrom ile ilişkili oldukları ( $p<0.05$ ) belirlendi. Ayrıca MIF genindeki bir SNP, TCF7L2 genindeki 2 SNP ve LPA genindeki bir SNP'nin nadir allellerinin diyabet ve/veya koroner kalp hastalığı riskini artırdığı saptanmıştır. ( $p<0.05$ ). CRP genindeki 4 SNP'nin CRP seviyeleri ( $p<0.05$ ) ile ayrıca aynı gendeki 2 SNP'nin hipertansiyon ( $p<0.005$ ) ile güçlü ilişkilerinin olduğu bulundu. Ayrıca, CYP19A1 ve ESR1 genlerindeki SNP'lerin hipertansiyon ile cinsiyete bağlı anlamlı ilişkileri gözlemlendi. APOE genindeki 2 SNP ve CYP19A1 genindeki SNP serum insülin ve HOMA indeksi düzeylerini istatistiksel olarak etkilediği belirlendi ( $p<0.05$ ). Bu genlerdeki nadir allellerin klinik durumlar ve diğer parametreler ile olan ilişkilerinde cinsiyete göre değişkenlik gösterdiği saptandı.

Bazı genlerdeki SNP ve haplotiplerin TEKHARF çalışma grubuna ait verileri aşağıda bildirilmiştir.

### **Apolipoprotein A5 (APOA5)**

Apolipoprotein A5 geni (APOA5), 11q23'de yer alan APOA1-C3-A4 gen kümesinin diğer bir parçasıdır. ApoAV, plazma trigliserid (TG) seviyelerinin önemli bir düzenleyicisidir. Sıklıkla analiz edilen T-1131>C ve c.56C>G polimorfizmeleri çeşitli popülasyonlarda ve Türklere plazma trigliserid (TG) seviyeleri ile, ayrıca HDL ve LDL kolesterol seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur.

APOA5 geninin promoter bölgesinde bulunan -1131T>C polimorfizmi, trigliserid seviyeleri ile ilişkili bulunmuşsa da, genin promoter aktivitesi üzerine direkt bir etkisi bulunmamaktadır. Genin kodlama bölgesinde yer alan c.56C>G polimorfizmi, 19. serin aminoasidi yerine triptofan sentezlenmesine sebep olmaktadır. Bu polimorfizmlerin lipid seviyeleri üzerine etkileri yanında, koroner kalp hastalıkları ve MetS ile de ilişkileri saptanmıştır. Anılan iki polimorfizmin nadir allellerinin metabolik sendrom (MetS) için risk faktörü olup olmadığı araştırılmıştır.<sup>1</sup>

Lojistik regresyon analizinde yaş, cinsiyet, sigara içme, alkol kullanımı ve fiziksel aktivite durumuna göre ayarlandığında, nadir allel taşıyıcılığı kadınlarda aterosklerotik dislipidemi (HDL-K <50/ <40 mg/dl ve TG seviyesinin >150 mg/dl) ile 1131T>C için 1.9 kat ( $p=0.001$ , %95, 1.3-2.8), c.56C>G için 2.77 kat ( $p=0.0001$ , %95, 1.6-4.6) ve birlikte etki ettiği gözlemlendi. Ayrıca, benzer lojistik regresyon modelinde MetS gelişimine c.56G allel taşıyıcılığının ( $p=0.02$ , OR=1.9, 95%CI; 1.1-3.2) -1131C allel taşıyıcılığının ( $p=0.045$ , OR=1.5, 95%CI; 1.01-2.2) etkileri olduğu belirlendi. Erkeklerde bu ilişkiler saptanmadı. Ayrıca bu çalışmada, ApoA5 genindeki T1131>C ve c.56C>G polimorfizmlerinin kadında dislipidemi ve metabolik sendrom ile ilişkili olduğu ve serum HDL-K düzeyini azalttığı gösterilmiştir.<sup>1</sup>

### **Lipoprotein Lipaz (LPL)**

Trigliserid katabolizmasında yer alan lipoprotein lipaz (LPL) enzimi, periferel dokulara serbest yağ asidi sağlanmasını düzenlemektedir. Ayrıca, kan basıncı, insulin rezistansı, obezite, dislipidemi ve miyokard enfarktüs gibi çeşitli metabolik olaylar ile ilişkili bulunmuştur. LPL, plasma trigliserid (TG) ve HDL-K seviyelerinin regülasyonunda ve aterosklerotik süreçte etkili, TG'den zengin partiküllerin hidrolizini sağlayan bir enzimdir. LPL geni sekizinci kromozomda yer almaktadır. Genin 9'uncu eksonunda yer alan S447X polimorfizmi, proteinin 2 aminoasid eksik sentezlenmesine neden olmaktadır. Böylece, LPL enzim aktivitesini arttırarak serum TG seviyesini azalttığı ve HDL kolesterol seviyesini arttırması dolayısıyla iskemik kalp hastalığı riskini azalttığı bildirilmektedir. TEKHARF çalışmasında, LPL S447X varyantının konvansiyonel risk faktörleri ve MetS ile ilişkisi araştırılmıştır.<sup>2</sup>

Çalışma grubunda S447X varyantı, koroner kalp hastalığı, diyabet, hipertansiyon ve obezite ile ilişkili olmamakla birlikte, MetS ile sınırdan bir ilişki saptanmıştır ( $p=0.053$ ). Yaş, sigara içimi, alkol kullanımı ve fiziksel aktivitelere göre ayarlanan lojistik regresyon analizinde X447 allelinin MetS için koruyucu olduğu saptanmıştır (1.46, %95 CI; 1.02-2.09,  $p=0.04$ ).

Çalışma grubunda, LPL X447 allel taşıyıcılığı trigliserid düzeyleri ile ilişkili bulunmadı, ancak kadınlarda HDL-K düzeylerinin artışı ile istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ). Ayrıca kadınlarda sigara içiminin bu varyantın ilişkili bulunduğu parametreler üzerine etki ettiği belirlendi.<sup>2</sup>

### **Kolesteril Ester Transfer Proteini (CETP)**

Kolesteril ester transfer proteini (CETP), lipoproteinler arasında trigliserid ve kolesterol değişiminde rol oynayan bir enzimdir. Bu enzimatik süreç kolesterolün ters-transportunda önem taşımaktadır. Ayrıca, CETP HDL-kolesterol (HDL-K) katabolizmasında ve HDL boyut ve alt-birim dağılımında da yer almaktadır. CETP gen varyasyonlarının gerek CETP aktivitesinde değişime neden olması, gerekse de HDL seviyesi üzerindeki etkisi göz önüne alınarak, TEKHARF çalışma grubunda MetS ve koroner kalp hastalığı riski yönünden araştırılmıştır.

16 eksondan oluşan CETP geni 16. kromozomun uzun kolunda bulunmaktadır (16q21). Esas olarak karaciğer, dalak ve yağ dokusunda eksprese olmaktadır.

CETP gen polimorfizmlerinin birçoğunun CETP aktivitesi ve HDL kolesterol seviyelerinde değişime neden olduğu tespit edilmiştir. CETP lokusunda en çok çalışılmış olan polimorfizmlerinden biri olan Taq1B, genin 1. intronunda 279. nükleotid pozisyonundaki guaninin adenine değişimi (G>A) sonucu ortaya çıkmaktadır. Taq1B polimorfizminin B1 ve B2 olarak isimlendirilen iki alleli bulunmaktadır. Daha nadir olarak gözlenen B2 alleli, CETP aktivitesinin ve kütesinin azalması ile ilişkilendirilmiştir. Hafif tip CETP eksikliğine benzeyen bir tablo oluşturmaktadır. Çeşitli araştırma grupları tarafından normolipidemik bireylerde bu allelin, serum HDL kolesterol konsantrasyonunda artış ile ilişkili olduğu gözlenmiştir.<sup>3</sup>

Çalışma toplumunda, B1B1, B1B2 ve B2B2 genotiplerinin frekansları sırası ile %33,3, %46,4 ve %20,3 olarak tespit edildi. B2B2 genotipinin yüksek HDLkolesterol (HDL-C) seviyeleri ile ilişkili olduğu gözlemlendi ( $p<0,0001$ ). Çalışma grubu cinsiyet ve yaş için ayarlandıktan sonra B2B2 genotipindeki bireylerin HDL-C seviyelerinin B1B1 genotipindeki bireyler göre %15,9 daha yüksek olduğu tespit edildi. Ayrıca, diğer genotiplerle karşılaştırıldığında B2B2 genotipi varlığında dislipidemi gözlenme riskinin daha düşük olduğu belirlendi (%30,9 vs. %69,1,  $p=0,001$ ). Yaş durumunun da dahil edildiği bir lojistik regresyon modelinde, sadece kadın cinsiyette olan B1 allel taşıyıcılarının, MetS için 1,5 kat daha yüksek oranda riskli olduğu tespit edildi. Bu sonuçlar B1 allelinin kadınlarda MetS ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Ancak polimorfizmin aterosjenik dislipidemi haricinde MetS'un diğer komponentleri ile ilişkili olmadığı gözlenmiştir.<sup>3</sup>

Diğer yandan, kadınlarda ve erkeklerde düşük serum HDL-K düzeylerinin çevresel faktörler ile olan ilişkileri incelenmiştir. Buna göre erkeklerde yaş, alkol içimi sigara kullanımı ve BKİ, kadınlarda ise yaş ve BKİ HDL düzeyini etkilemektedir. Kadınlarda ve erkeklerde düşük serum HDL-K seviyelerinin çevresel faktörler ile olan ilişkilerine ek olarak Taq1B genotipleri ile ilişkisini inceleyen lojistik regresyon analizine göre her iki cinsiyette de genotipler HDL-K düzeyi ile ilişkili bulunmuştur.<sup>3</sup>

### C-Reaktif Protein (CRP)

Akut faz reaktanlarından biri olan C-reaktif proteininin (CRP) artmış serum düzeyleri, ateroskleroz hastalarında kardiyovasküler olaylar için önemli bir risk belirteçidir. CRP sentezi ve aktivitesinin hem genetik, hem de çevresel faktörler ile düzenlendiği bilinmektedir. CRP'nin serumda artmış düzeylerinin ateroskleroz, metabolik sendrom ve koroner kalp hastalıkları için risk oluşturduğu bilinmektedir.<sup>4,5</sup> Araştırmalarda, CRP genindeki tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) serum CRP seviyelerini etkilediği bulunmuştur.<sup>6,7</sup> Daha önce TEKHARF popülasyonunda da serum CRP seviyeleri ile kardiyometabolik risk faktörleri arasındaki ilişkiler belirlenmiştir.<sup>8,9</sup> Bu çalışmada, yetişkin Türk popülasyonunda, CRP polimorfizmleri ve haplotipleri ile serum CRP seviyelerinin ve kardiyometabolik olaylar arasındaki ilişkilerin araştırılması amaçlanmıştır.

TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasına katılan 1987 birey (yaş ort.  $54.3\pm 11.9$  yıl, 51.3% kadın), Taqman Biyosistemi kullanılarak CRP genindeki -286C>T>A (rs3091244), +1444C>T (rs1130864), +1059G>C (rs1800947) ve +1846G>A (rs1205) polimorfizmleri genotiplendi. Serum CRP düzeyleri üzerine, cinsiyet ve genotiplerin anlamlı düzeyde ( $p<0.05$ ) karşılıklı etkileşimlerinin bulunması sebebiyle, sonraki analizlerde cinsiyet grupları ayrı olarak incelendi. Çeşitli kardiyovasküler risk faktörleri ile birlikte her bir SNP'nin serum CRP seviyeleri üzerine olan etkileri ANCOVA analizinde incelendiğinde, kadında -286C>T>A, +1059G>C, +1444C>T ve +1846G>C polimorfizmleri (sırasıyla,  $p=0.004$ ,  $p=0.01$ ,  $p=0.05$  ve  $p=0.05$ ), erkekte ise -286C>T>A ve +1444C>T polimorfizmleri (sırasıyla,

$p=0.0001$  ve  $p=0.002$ ) ilişkili bulundu. Sonuçlarımız daha önce yapılmış araştırmaların sonuçları ile uyumlu olup, CRP genindeki SNP'lerin, serum CRP seviyelerini etkilediği bulunmuştur.<sup>6,7</sup>

Ayrıca çalışmamızda, CRP düzeyleri ile CRP genindeki bu 4 SNP'nin oluşturduğu haplotipik allel taşıyıcılığının etkileri araştırıldı. Haplotip (h) analizinden sonra yapılan benzer istatistiksel modellerde CRP seviyeleri ile kadında h1 (CGCA), h3 (TGTG) ve h4 (AGCG) haplotipleri ilişkili iken erkekte h3 ve h4 taşıyıcılığı ilişkili bulundu ( $p<0.05$ ). Ayrıca hipertansiyonda, kadında h1 homozigot taşıyıcılığı (OR=0.29, 95%CI; 0.097-0.89,  $p=0.03$ ) erkekte ise, h3 homozigot taşıyıcılığı (OR=0.47, 95%CI; 0.24-0.95,  $p=0.04$ ) yaş, sigara içimi, BKI, açlık glukoz ve CRP seviyelerinden bağımsız olarak koruyucu bulundu.

Sonuç olarak ilk defa bu çalışmada, CRP genindeki SNP'lerin ve haplotiplerinin erişkin Türk populasyonundaki sıklıkları ile CRP seviyeleri ve hipertansiyon ile ilişkileri belirlenmiş oldu.<sup>7</sup>

### **Apolipoprotein AIV (APOA4)**

Apolipoprotein AIV (protein; apoAIV, gen APOA4), primer olarak ince bağırsak enterositlerinden sentez edilen bir glikoproteindir.<sup>10</sup> ApoAIV bir şilomikron bileşeni olarak, lenfatik sıvı içindeki enterositler tarafından salgılanır.<sup>10,11</sup> ApoAIV dolaşımında, TG içeriği zengin lipoprotein ve HDL partikül metabolizmasında önemli rol oynar. Apo AIV'ün ters kolesterol transportu ve trigliserid-zengin lipoprotein metabolizmasında etkin bir rol oynamasından dolayı üzerinde çok çalışılan bir proteindir.

APOA4, apolipoprotein gen kümesi APOA1/C3/A4/A5 içinde yer alır. APOA4'de önemli birkaç yaygın genetik polimorfizm gösterilmiştir. +347A>T gen polimorfizmi en yaygın bulunan değişimdir. Bu değişim sonucu ile threonin yerine serin aminoasidi kodlanır (Ther347Ser). Yapılan çalışmalarda, APOA4-S347 varyantının koroner kalp hastalığı (KKH) için artmış bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir.<sup>12</sup> Ayrıca, 347S polimorfizminin plazma apolipoprotein, lipid ve lipoprotein değerleri ile beden kitle indeksi üzerine etkileri de bildirilmiştir.<sup>13</sup>

Çalışmamızda, Türk popülasyonunda, APOA4 gen polimorfizminin plazma lipid, glukoz, lipoprotein ve apolipoprotein seviyeleri üzerine etkilerini ve metabolik sendrom, diyabet, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, obezite ile ilişkileri incelenmiştir. Bunun için 1554 yetişkin birey, LightCycler 480 cihazında Hibridizasyon prob sistemi kullanılarak genotiplenmiştir. S347 allel sıklığı 0.24 olarak saptanmıştır. APOA4 T347S polimorfizminin plazma lipid, lipoprotein ve apolipoprotein seviyeleri ile olan ilişkisine bakıldığında erkekte S347 allel taşıyıcılığının azalmış ApoB seviyesi ( $p=0.049$ ) ile ilişkisi bulunmuştur. Kadınlarda lipid seviyeleri ile ilişki bulunamamıştır. Biyometrik ölçümler ile olan ilişkisine bakıldığında S347 allelinin kadınlarda artmış bel çevresi ( $p=0.005$ ) ve beden kitle indeksi ( $p=0.038$ ) ile ilişki saptanmıştır. Obez olan kadınlarda S347 allel sıklığı anlamlı derece yüksek bulunmuştur ( $p=0.023$ ). Premenopozal ve menopozal kadınlarda obezite yönünden, yaş, sigara içimi, alkol kullanımı, fizik aktivitenin, kovaryant olarak alındığı logistik regresyon analizinde S347 allelinin menopozal kadınlarda obeziteyi 1.6 kat artırdığı ( $p=0.036$ , %95 CI, 1.0-2.7, OR: 1,6) belirlenmiştir.<sup>14</sup>

### **Apolipoprotein CIII (APOC3)**

Apolipoprotein CIII (Apo CIII) predominant olarak VLDL-trigliserid metabolizmasını etkilemektedir. Trigliserid zengin lipoproteinlerin'in lipoprotein lipaza (LPL) bağlanmasını baskılayan apo CIII, trigliserid zengin lipoproteinlerin'in ve kalıntılarının apoE aracılığıyla LDL reseptörüne bağlanarak karaciğere alınmasını da baskılamaktadır.<sup>15</sup> Bu etki sonucunda bağırsak trigliserid absorsiyonu artmakta, VLDL-trigliserid üretimi yükselmekte, lipolitik dö-

nüşüm ve VLDL'nin hepatik olarak temizlenmesi bozulmaktadır.<sup>16</sup> Yapılan çalışmalarda APOC3 geninin promotör bölgesinde, insülin yanıt elementi içinde tanımlanan -482C>T polimorfizminin trigliserid düzeyindeki değişikliklerle ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>17</sup> Bu amaçla APOC3 gen polimorfizminin (-482C>T) Türk toplumundaki obezite ve dislipidemi gibi risk faktörleri ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. 2004-2005 yıllarında TEKHARF çalışmasına katılan bireylerin DNA bankası oluşturuldu. TEKHARF popülasyonundan rastgele seçilen 1548 kişide -482C>T polimorfizmi Light Cycler 480 cihazında hibridizasyon problemleri kullanılarak genotiplendi. Klinik ve biyokimyasal ölçümler ile genetik sonuçların ilişkisi SPSS programı ile incelendi. Yetişkin popülasyonda APOC3 -482C>T polimorfizminin genotip dağılımları CC, CT ve TT genotipleri için sırasıyla, %44.7 (n=692), %44.6 (n=690) ve %10.7 (n=166) olarak bulundu. 482T allel sıklığı toplumumuzda %33 olarak belirlendi. TEKHARF çalışmasında, T2DM ve obez klinik gruplarında ayrıca inceleme yapıldığında, APOC3 -482TT genotipine sahip kişilerin log trigliserid ve HOMA index değerlerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. T2DM olmayan kadın grubunda, TT genotipine sahip bireylerde trigliserid düzeyi ve bel çevresinin yüksek olduğu gözlenmiştir. Tüm grubun obez erkeklerinde ise bu genotipin log trigliserid düzeylerini anlamlı derecede yükselttiği bulunmuştur (p<0.05). Obez olmayan kadınlarda ise APOC3 -482TT genotipinin yüksek HOMA index ile anlamlı derecede ilişkisi gözlenmiştir (p<0.05). Ayrıca tüm gruptaki erkeklerde APOC3 -482T allel taşıyıcılığı ve dislipidemi arasında sınırdan bir anlam yakalanmıştır (p=0.059). APOC3 -482TT genotipinin, bel çevresi, trigliserid düzeyi ve HOMA indeks değerinin yüksek olması ve dislipidemi ile sınırdan anlamlı ilişki göstermesi APOC3 -482TT genotipine sahip olmanın metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.<sup>18</sup>

### **Apolipoprotein A-I (APOA1)**

Lipid metabolizmasında önemli rol alan APOA1 (Apolipoprotein A-I) genindeki varyasyonların, kardiyovasküler hastalıklar için koruyucu faktör olan plazma ApoA1 ve HDL-K düzeylerini düşürerek dislipidemi ile ateroskleroz riskini yükselttiği gösterilmiştir.<sup>19,20</sup> Bu sebeple çalışmada APOA1 geninin -75 polimorfizminin Türk toplumundaki kardiyometabolik risk faktörleri ile ilişkisinin incelenmesi amaçlandı.

2004-2005 yıllarında TEKHARF çalışmasına katılan bireylerin DNA bankası kullanıldı. TEKHARF popülasyonundan rastgele seçilen 1515 kişide (yaş ortalaması; 50.4±11.9, %48.2 erkek) APOA1 -75G>A polimorfizmi hibridizasyon problemleri kullanılarak LC-480 yüksek çıktı sistem ile genotiplendi. Klinik ve biyokimyasal ölçümler ile genetik sonuçlar arasındaki SPSS programı kullanılarak incelendi. Sürekli değişkenler için ANOVA, T-test ve kategorikler için ise X<sup>2</sup> analizleri kullanıldı. TEKHARF çalışmasında Apolipoprotein A1 geninde yer alan -75 G>A değişimi incelendiğinde, genotip sıklıkları GG, GA ve AA genotipleri için sırasıyla %71.4 (n=1081), %25.5 (n=386) ve %3.2 (n=48) olarak bulundu. Kadınlarda, -75A allel taşıyıcılığının yüksek HDL-K (p<0.05) seviyesi ile ilişkili olduğu belirlendi. HDL-K düzeyi için yapılan univariate analizinde yaş, tip2 diabetes, lipid ilaç kullanımı ve sigara içme durumu kovaryans olarak alındığında kadınlarda yüksek HDL-K seviyesi ile anlamlı ilişkinin devam ettiği saptandı (p<0.01). Kovaryans analizinde erkeklerde -75AA genotipi ve HDL-K düzeyleri arasında sınırdan bir ilişki gözlemlendi (p=0.057). Bununla birlikte, erkeklerde, APOA1 AA genotipi ve dislipidemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (p<0.05). Türk toplumunda ilk kez yapılan bu çalışmada, APOA1 -75G>A polimorfizminin kadınlarda plazma HDL-K seviyesi üzerine, erkeklerde ise dislipidemi üzerine etkisi olduğu bulundu.<sup>21</sup> Bu sonuçlar APOA1 geninin kardiyovasküler hastalıklar için etkili bir genetik faktör olabileceğini göstermektedir.

### APOC3/A4/A5 Gen Kümesi

Plazma lipidleri ve lipoproteinleri kardiyovasküler hastalıklar için önemli birer belirteç olarak kabul edilmektedirler. APOA1/C3/A4/A5 gen kümesi içindeki genler, kolesterol, trigliserid ve fosfolipid transportunda etkin rol oynamaktadır.<sup>13</sup> Bu gen kümesi 11q23-24 kromozomal bölgesine lokalizedir ve kromozom üzerinde yaklaşık 60 kb bölgeyi kapsar.<sup>22</sup> Burada kodlanan apolipoproteinler, trigliseritten zengin lipoprotein ve HDL partikül metabolizmasında rol oynar. Bu gen kümesi içindeki değişimler sonucunda, plazma lipid transportunda önemli sorunlar oluşabilmekte ve buna bağlı olarak da kardiyovasküler hastalıklar gelişmektedir.<sup>23,24</sup> Bu sebeple çalışmada APOC3/A4/A5 gen kümesindeki polimorfizmlerin Türk toplumundaki kardiometabolik risk faktörleri ile ilişkisinin incelenmesi amaçlandı.

2004-2005 yıllarında TEKHARF çalışmasına katılan bireylerin DNA bankası oluşturuldu. TEKHARF popülasyonundan seçilen 1419 kişide (yaş ortalaması;  $55 \pm 11.8$ , %49,3 erkek) APOC3 -482C>T, APOA4 +347A>T, APOA5 -1131T>C ve c.56C>G polimorfizmleri ABI-7900HT ve LC-480 yüksek çıktılı sistemler ile genotiplendi. Klinik ve biyokimyasal ölçümler ile genetik sonuçların ilişkisi SPSS programı kullanılarak incelendi. Sürekli değişkenler için ANOVA, T-test ve kategorikler için ise  $X^2$  analizleri kullanıldı. Haplotipler, Phase programı kullanılarak belirlendi. TEKHARF çalışmasında Apolipoprotein gen kümesinde yer alan APOC3 -482C>T, APOA4 +347A>T, APOA5 -1131T>C ve c.56C>G değişimleri ayrı ayrı incelendiğinde her bir polimorfizmin nadir genotipine sahip bireylerde trigliserid düzeyinin yüksek olduğu gözlemlendi ( $p < 0.05$ ). Ayrıca çalışmamızda, lipoprotein düzeyleri ile Apolipoprotein gen kümesindeki bu 4 SNP'nin oluşturduğu haplotipik allel taşıyıcılığının etkileri araştırıldı. Haplotip (h) analizinden sonra yapılan benzer istatistiksel modellerde TG seviyeleri kadında h1 (CACT) haplotipi ile ilişkili iken erkekte h2 (TTCT) haplotip taşıyıcılığı ilişkili bulundu ( $p < 0.05$ ). Ayrıca h2 (TTCT) haplotip taşıyıcılığı ile HDL-K düzeyi arasında erkekte anlamlı derecede ilişkili bulundu ( $p < 0.05$ ). Bununla birlikte erkeklerde h3 (CTCT) haplotip taşıyıcılığı ile LDL-K arasında da sınırdaki ilişki bulundu ( $p = 0.064$ ). Apolipoprotein gen kümesindeki haplotiplerin klinik durumlar ile ilişkisi incelendiğinde, h1 (CACT) haplotipinin kadında dislipidemi ( $p < 0.05$ ) ile h3 (CTCT) haplotipinin ise erkekte koroner kalp hastalığı ( $p < 0.05$ ) ve obezite ile ilişkisi belirlendi ( $p = 0.055$ ).

Apolipoprotein gen kümesindeki bu SNP'lerin ve haplotiplerinin erişkin Türk popülasyonundaki sıklıkları ve plazma lipoprotein düzeyleri ile ilişkileri ilk defa bu çalışmada belirlenmiş oldu. Bu sonuçlar, apolipoprotein gen kümesinin kardiyovasküler hastalıklar için genetik risk faktörü olabileceğini göstermektedir.

### Apolipoprotein E (ApoE)

Apo E geninin düzenleyici bölgesi içerisindeki -219G/T (rs405509) ve +113G/C (rs440446) polimorfizmleri anılan genin transkripsiyonel etkinliği ile ilişkilendirilmiştir. Bu SNP'lerin ve APOE e2/e3/e4 polimorfizmlerinden yapıları haplotiplerinin lipid düzeyleri ile insülin direnci üzerindeki etkilerini 1774 kişilik TEKHARF örnekleminde inceledik (ort. yaş  $55.0 \pm 11.7$ , %51.2'si kadın). İnsülin direnci olarak homeostatic model assessment (HOMA)'nın örneklemdaki 70 persentilini temsil eden  $> 2.51$  değeri tanımlandı. -219T ve +113C-alellerin sıklığı 0.477 ve 0.423 idi; haplotip1 (GGe3) ile haplotip2 (TCe3)'nin sıklıkları %44.1 ile %41.9 bulundu.<sup>25</sup>

Gerek -219T, gerek +113C alelleri ( $p < 0.04$ ), gerekse haplotip2 (TCe3) ( $p < 0.014$ ), serum lipidlerine değil ama, serum açlık insülini ve HOMA indeksine, 8 ilgili kovaryatla kontrol edi-



lince de, ters bağıntılı idi. APOe3 grubu içerisinde, -219T ile +113C alelleri ve haplotip2, yine 8 kovaryatla ayarlandıktan sonra, HOMA-IR için koruyucu yönde odds oranlarına [0.66 (0.42; 0.99)] sahipti. Sonuç olarak, Türklere APOE promoter polimorfizm ile diplotipleri açıklık insülin düzeyi ve HOMA indeksi ile bağımsız olarak ilişkilidir.<sup>25</sup>

### **Makrofaj Migrasyonu İnhibitör Faktör (MIF)**

MIF geni 22q11.23 kromozom bölgesinde lokalize, 3 ekzona sahip ve 1.7 kb uzunluğunda olan oldukça küçük bir genidir. MIF geni, 115 amino asit uzunluğunda proinflamatuvar ve hormonal aktivitelere sahip olan bir protein kodlamaktadır. Her dokuda ve hücrede ekspresyonu olan MIF, glukokortikoidler tarafından aktive olan tek sitokindir. MIF kemokinler ile aynı fonksiyonel özelliğe sahip olduğundan kemokin benzeri fonksiyonel sitokin olarak adlandırılmakta ve bu işlevinden dolayı aterosklerotik vasküler hastalıklarda kritik rol oynamaktadır. MIF'in monosit ve lökosit göçünü tetikleyerek erken lezyon gelişimine katıldığı belirtilmiştir. İnsan MIF geninin promotor bölgesinde iki önemli SNP bulunmaktadır. Bunlar, -173G/C (rs755622) ve -794 bölgesinde bulunan 5-8 CATT tekrarlarıdır.<sup>30</sup> İn vivo ve in vitro koşullarda yapılan çalışmalarda -173C allelinin MIF ekspresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>27</sup> -173G/C değişiminin KKH ile mekanistik bağlantısı ile birlikte çeşitli inflamatuvar hastalıklara eğilimi arttırdığı da gösterilmiştir.<sup>26</sup> MIF serum düzeyi ve polimorfizmlerinin Tip 2 diyabet riski ile ilişkili olduğu da yapılan araştırmalarda gösterilmiştir.<sup>28</sup>

Türk yetişkinlerinde kardiyovasküler hastalık ve Tip 2 diyabet riskinde MIF gen polimorfizminin (rs755622) potansiyel rolü araştırıldı. TEKHARF populasyonundan seçilen 2252 kişide (yaş ortalaması; 49.7±11.9, %48.5 erkek) MIF geninin -173G/C (rs755622) polimorfizmi LC-480 yüksek çıktılı sistem ile genotiplendi. Yetişkin Türk populasyonunda MIF geni -173G/C polimorfizminin genotip dağılımları GG, GC ve CC için sırasıyla, %67.8 (n=1525), %28.9 (n=650) ve %3.3 (n=75) olarak bulundu. C allel sıklığı toplumumuzda %17.8 olarak belirlendi. CC frekansı erkekte %3.7, kadında %3 olarak saptandı. Non-diyabetik erkeklerde MIF rs755622 polimorfizminin C allel taşıyıcılığının ApoB ve glukoz düzeyi ile ilişkisi gözlemlendi (p<0.05). Lojistik regresyon analizi sonucunda C allel taşıyıcılığının tip 2 diyabet gelişimini erkeklerde 1.5 kat arttırdığı bulundu (RR 1.51; [95%CI 0.98; 2.32]). Ayrıca, MIF -173 G/C polimorfizm GC genotipinin erkeklerde tip 2 diyabet gelişiminden koruduğu belirlendi (OR=0.49, %95 GA 0.26-0.93).<sup>29</sup> C allel taşıyıcılığının diyabet gelişim riski ile de ilişkili olması, C allelinin tip2 diyabet gelişiminde artmış bir risk taşıdığını öngörmektedir.

### **ATP binding cassette transporter A1 (ABCA1)**

ATP binding cassette transporter A1 (ABCA1) ters kolesterol transferini kontrol eder. ABCA1 genindeki bazı varyantlar serum HDL-K ve diğer lipid konsantrasyonları ile ilişkilidir.<sup>30</sup> Bu çalışmada, lipid profili ve KKH riski ile ABCA1 geni arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Seçilen 627 birey (282 erkek ve 345 kadın) PCR-RFLP (polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism) yöntemi kullanılarak ABCA1 R219K polimorfizmi için genotiplendi. İstatistiksel analizler için ki-kare, doğrusal ve lojistik regresyon, tek yönlü ANOVA ve student t-testi kullanıldı. Çalışmamızda, R219K polimorfizminin plazma lipidleri ve koroner kalp hastalığı üzerine olan cinsiyete özgü etkisi gösterildi. Erkeklerde, KK homozigotluğu artmış plazma LDL-C (p<0.05) ve total kolesterol (p<0.05) konsantrasyonları ile ilişkili iken, kardiyovasküler risk faktörlerine göre ayarlandıktan sonra bu allel taşıyıcılığının yüksek HDL-C konsantrasyonları (p<0.05) ile de ilişkili olduğu bulundu. Fakat erkeklerde KKH ile R219K polimorfizmi ilişkili değildi. Kadınlarda ise, K alleli %10 daha yüksek plazma trigliserid konsantras-

yonları ( $p < 0.05$ ) ile ilişkili bulunurken HDL-K düzeyi ile ilişkisi görülmedi. Lojistik regresyon modelinde çok değişkenliler için ayarlama yapıldıktan sonra, RK genotipi kadınlarda bağımsız olarak KKH için iki kat olasılık oranı gösterdi (3.80-1.00 %95CI). Ayrıca, kadın 219RK genotipi taşıyıcılarında, KKH ile TG yüksekliği ( $> 140$  mg/dl) etkileşimi gösterildi. ABCA1 geninin R219K polimorfizminin 219K alleli yükselmiş TG düzeyi ile etkileşerek heterozigot kadınlarda bağımsız olarak KKH riskine katılırken, erkeklerde böyle bir ilişki göstermemektedir.<sup>31</sup>

Ayrıca bu çalışmamızda, ABCA1 geni ve MetS arasındaki ilişkinin gösterilmesi amaçlandı. ABCA1 genin işlevsel bölgelerindeki olası yeni mutasyonlar araştırmak için, 14. 19. ve 49. ekzonları SSCP (tek iplik konformasyon polimorfizmi) yöntemi kullanılarak analiz edildi. TEKHARF çalışmasından seçilen 110 tanesi MetS ve 110 tanesi sağlıklı olmak üzere toplam 220 birey analiz edildi. MetS ve sağlıklı gruptaki tarama sonucunda bu ekzonlarda herhangi bir farklılık saptanmadı. Bu veriler, ABCA1 genindeki mutasyonlar ve polimorfizmlerin Türk yetişkinlerinde MetS ile ilişkili olmadığını gösterdi.<sup>32</sup>

### APOA5 ve USF1 gen-gen etkileşimleri

Aterojen dislipidemi, koroner kalp hastalığının risk faktörlerinden biridir. Apolipoprotein A5 (APOA5) ve “upstream stimulatory factor 1” (USF1) gen varyantlarının serum trigliserid seviyeleri ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi gösterilmiştir.<sup>33,34</sup>

Daha önceki TEKHARF-Genetik araştırma sonuçları<sup>1</sup> ile uyumlu olarak, APOA5 gen SNP’leri açlık serum trigliserid seviyeleri ve aterojen dislipidemi ile ilişkili ( $p < 0.001$ ) bulundu. Bu parametreler üzerine USF1 gen SNP’lerinin tek başına bir etkisi bulunmadı. Ancak, aterojen dislipidemi üzerine APOA5 ve USF1 genlerinde incelenen SNP’lerin ikili kombinasyonlarının nominal regresyon analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı gen-gen etkileşimlerinin olduğu saptandı (Tablo 119). Ayrıca, dislipidemik ilaç kullanımı dışlandı-ğında, bu ikili SNP kombinasyonlarının açlık serum trigliserid üzerine de anlamlı etkilerinin olduğu belirlendi.

Özetle, yetişkin Türk populasyonunda aterojenik dislipidemi ve açlık trigliserid seviyeleri üzerine APOA5 geni ve bu genin regülasyonunda rol alan USF1 gen varyantları arasında gen-gen etkileşimlerinin olduğu istatistiksel olarak gösterildi.

### FTO ve APOA4 gen-gen etkileşimleri

Obezitenin % 40-60’nın genetik faktörleri ile açıklandığı tahmin edilmektedir.<sup>35</sup> Genler etkilerini iştah, enerji kullanımı ve vücut yağ dağılımının kontrolünü düzenleyerek göstermektedir. Obezitenin genetik etiolojisinin açıklanmasında aday gen yaklaşımı ile mutasyon, polimorfizm çalışmaları ve Genom ölçekli ilişkilendirme çalışmaları (GWAS)

**Tablo 119. Aterojen dislipidemi ve açlık trigliserid seviyeleri üzerine APOA5 ve USF1 gen polimorfizmlerinin etkileşimleri**

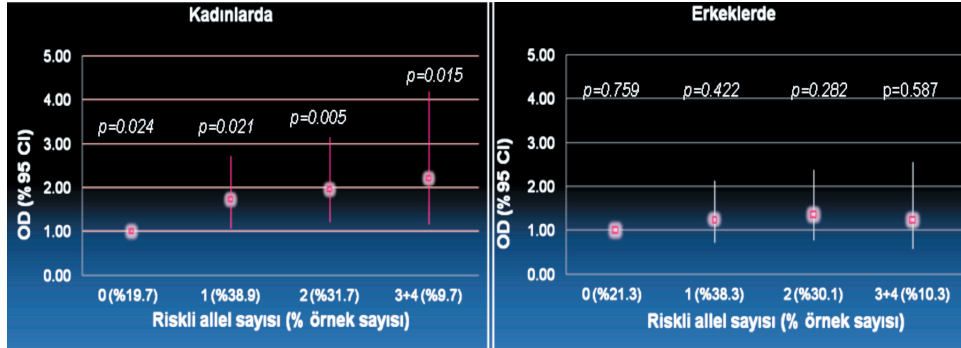
| Gen-Gen Etkileşimi            | logTG için p değeri | Aterojen dislipidemi için p değeri |
|-------------------------------|---------------------|------------------------------------|
| APOA5 -1131T>C * USF1 int7C>T | 0.0001              | 0.002                              |
| APOA5 -1131T>C * USF1 ex11G>A | 0.0001              | 0.004                              |
| APOA5 56C>G * USF1 ex11G>A    | 0.008               | 0.012                              |
| APOA5 56C>G * USF1 int7C>T    | 0.015               | 0.017                              |



yapılmıştır.<sup>35</sup> Bu çalışmalar, obezite için genotiplerin tek başlarına değil, genler arası etkileşimlerin önemli olduğunu vurgulamaktadır. Aday gen çalışmaları sonucunda 11q23 kromozomal bölgesine lokalize olan APOA4 (Apolipoprotein A4) geninin obezite için aday bir gen olabileceği bildirilmiştir.<sup>36</sup> ApoA4 ince bağırsak enterositlerinden sentez edilen bir glikoproteindir.<sup>37</sup> ApoA4 bir şilomikron bileşeni olarak, lenfatik sıvı içindeki enterositler tarafından salgılanır<sup>37,38</sup> ve lipoprotein metabolizması ve yiyecek alımının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Mide boşalmasını baskılar ve diyetel yağların sindirimi esnasında doyumluk faktörü olarak etki gösterir.<sup>37,38</sup> APOA4 T347S polimorfizmi ile koroner kalp hastalığı riski, BKİ, vücut ağırlığı, vücut yağ dağılımı, plazma lipid ve lipoprotein seviyeleri ile ilişkiler bildirilmiştir.<sup>36,39,40</sup> GWAS çalışmaları sonucunda, ilk odaklanılan gen 16q12.2 kromozom bölgesine lokalize olan FTO (“Fat mass and obesity associated”) geni olmuştur.<sup>41</sup> FTO geni, 2-oxoglutarate bağımlı nükleik asit demetilaz’ı kodlamaktadır.<sup>42</sup> İş-tahın kontrol merkezi olan hipotalamus bezi üzerinde etkisinin olduğu vurgulanmaktadır. İnsanlarda, enerji dengesinin düzenlenmesi ile beslenme ve açlık durumlarını etkilediği düşünülmektedir. FTO geninin 1. intronik bölgesindeki bulunan rs1421085 (T/C değişimi) polimorfizmi ile obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar arasında önemli ilişkiler bildirilmiştir.<sup>41-43</sup>

TEKHARF kohortunda FTO geni rs1421085 ve rs9939609 polimorfizimleri için 1967 yetişkin birey analiz edildi.<sup>44</sup> Her iki SNP arasında kuvvetli bir “linkage disequilibrium” ( $r^2=0.85$ ) belirlendi. Nadir alleller kadınlarda obesite, erkeklerde ise MetS ile ilişkili bulundu. rs1421085 C-allele taşıyıcıları her iki cinsiyette de daha yüksek beden kitle indeksine (BKİ) sahipti. C-allel taşıyıcısı olan erkeklerde normalize edilmiş açlık kan insülin değerleri ve HOMA indeksi önemli ölçüde yüksek bulundu. Yaş, sigara içimi, alkol kullanımı, fiziksel aktivite derecesi ve diyabet hastalığının varlığına göre normalize edilmiş olan lojistik regresyon analizleri sonucunda C-allel taşıyıcısı kadınların obesiteye yatkın oldukları belirlendi (OR 1.61; 95% CI 1.19; 2.18). Erkeklerde ise benzer analizler C-allel taşıyıcılarının yüksek MetS riskine sahip olduklarını gösterdi (OR 1.44; 95% CI 1.07; 1.95). Bunlara beden kitle indeksi ile yapılan normalizasyon da eklenince, MetS riski azaldı, bu da C-alleli ile cinsiyet ve beden kitle indeksinin birbirleri ile ilişkili olduklarını düşündürdü.

Buna ek olarak, yiyecek alımının düzenlenmesinde rol oynayan ve obezitenin genetik etiyolojisi için aday gösterilen APOA4 ve FTO genlerinin yaygın polimorfizmlerinin Türk erişkinlerinde obezite üzerine ortak etkileri incelendi. Bu amaçla, APOA4 geni T347S polimorfizmi için 1554, FTO geni rs1421085 ve rs9939609 polimorfizimleri için ise 1967 yetişkin birey hibridizasyon ve Taqman problemleri kullanılarak Real-time PCR yöntemi ile genotiplendi.<sup>44</sup> Genotipleme analizi sonrasında APOA4 T347S polimorfizmi genotip dağılımları TT, TA ve AA genotipleri için sırasıyla, %59 (n=917), %34.9 (n=542) ve %6.1 (n=95) olarak bulundu. Nadir allel (S347) sıklığı 0.24 olarak saptandı. FTO rs1421085 polimorfizmi genotip dağılımları TT, TC ve CC genotipleri için sırasıyla, % 33.5 (n=663), %48.8 (n=964) ve %17.7 (n=350) olarak bulundu. Nadir allel (rs1421085 C) sıklığı 0.42 olarak saptandı. TEKHARF çalışmasından elde edilen klinik ve biyokimyasal ölçümler ile genotiplerin ilişkisi istatistiksel olarak incelendi. Türk yetişkinlerinde FTO geninin kadınlarda obeziteye bağımsız olarak, erkeklerde de BKİ ile etkileşerek MetS ve insülin direncine katkı yaptığı sonucuna varıldı (Şekil 83).



**Şekil 83. FTO (rs1421082) ve APOA4 (T347S) polimorfizmlerinin riskli allel taşıyıcılığının obezite ile cinsiyete bağlı ilişkisi.** 0; iki polimorfizm homozigot yaygın allel, 1; bir polimorfizm homozigot yaygın diğeri heterozigot allel, 2; iki polimorfizm heterozigot allel, 3; bir polimorfizm heterozigot diğeri homozigot nadir allel, 4; iki polimorfizm homozigot nadir allel taşıma durumunu ifade eder.

### Aromataz (CYP19A1)

CYP19A1 geni, androjenlerin östrojenlere dönüşümünde sorumlu olan enzimi (aromataz) kodlamaktadır ve kardiyovasküler hastalık sonuçlarındaki cinsiyet farklılıklarında rol oynayabileceği düşünülmektedir.<sup>45-47</sup> Bu nedenle, Türk yetişkinlerinde kardiyovasküler hastalık sonuçlarındaki cinsiyet farklılıklarında CYP19A1 gen polimorfizminin (rs10046) potansiyel rolü araştırıldı.

TEKHARF popülasyonundan seçilen 2250 kişide (yaş ortalaması; 49.6±11.9, %48.6 erkek) CYP19A1 geninin 3' UTR de bulunan (rs10046) polimorfizmi LC-480 yüksek çıktılı sistem ile genotiplendi. Yetişkin Türk popülasyonunda CYP19A1 3'UTR C>T polimorfizminin genotip dağılımları CC, CT ve TT için sırasıyla, %28 (n=630), %48.3 (n=1085) ve %23.7 (n=535) olarak bulundu. T allel sıklığı toplumumuzda %47.6 olarak belirlendi. Çalışma grubunda, CYP19A1 rs10046 C>T değişiminde CC genotipi ApoB düzeylerinin artışı ile istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Serum ApoB düzeyleri üzerine, cinsiyet ve genotiplerin anlamlı düzeyde karşılıklı etkileşimlerinin bulunması sebebiyle, sonraki analizlerde cinsiyet grupları ayrı olarak incelendi. Çeşitli kardiyovasküler risk faktörleri ile birlikte CYP19A1 SNP'nin serum ApoB seviyeleri üzerine olan etkileri univariate analizinde incelendiğinde, kadında ilişkili olduğu belirlendi. CC genotipi premenopozal kadınlarda yüksek BKI (p=0.05), HOMA indeks (p=0.034) değeri ve insulin düzeyi (p=0.007) ilişkili bulunurken, menopozal kadınlarda yüksek ApoB düzeyi ile ilişkilendirildi (p=0.007). Hipertansiyon için cinsiyete göre yapılan analizde, sadece erkeklerde, CYP19A1 TT genotipi ve hipertansiyon arasında olarak anlamlı bir ilişki olduğu bulundu (p=0.01).<sup>48</sup>

Sonuçlarımız CYP19A1 genindeki 3'UTR C>T polimorfizminin kardiyovasküler hastalık gelişiminde cinsiyete bağlı farklılıklardan sorumlu bir genetik faktör olabileceğini göstermektedir.

### Koroner kalp hastalığı ve metabolik sendrom ekspresyon array çalışması (N. E-Ünaltuna)

Metabolik sendrom (MetS) 30 yaş ve üzerindeki halkımızda oldukça yaygın olup 5.3 milyon kadın olmak üzere, yaklaşık 9.2 milyon yetişkinde mevcuttur. Koroner kalp hastalığına (KKH) yakalanan her üç kişiden ikisinin altında yatan sebep MetS olarak saptandığı gibi, yaştan

bağımsız olarak koroner riski 2.2. kat yükselttiği belirtilmiştir (Onat ve ark. 2013).

Bir yeni proje kapsamında vaka-kontrol şeklinde tasarımlanan çalışmamızın ilk aşamasında özenle seçilmiş olan hasta ve kontrol bireylerin kanlarından primer periferik mononükleer hücre kültürleri yapıldı ve ileride kullanılmak üzere donduruldu. Eşzamanlı olarak bu bireylerin kanlarından mikroRNA da içeren total RNA izolasyonu yapıldı. RNA örneklerinden ekspresyon profilinin belirlenmesi amacı ile “gen ekspresyon array” analizi yapıldı. Sağlıklı bireyler ve hasta bireylerin mRNA ekspresyon düzeyleri birbirleri ile kıyaslandı ve farklı düzeyde ifade edilen mRNA'lar belirlendi. Yaklaşık 200 adet farklılık gösteren mRNA profili içinden metabolik sendromda düzenleyici rol alabileceği düşünülen aday genler seçildi. Hedefimiz bu genlerin metabolik sendrom oluşum mekanizmasına etki şekillerini ve fonksiyonel yollarını açıklığa kavuşturmak, dolayısıyla gerek tedavinin, gerekse koruyucu tıbbın önünü açabilmektir.

## KAYNAKLAR

1. Komurcu-Bayrak E, Onat A, Poda M, Humphries SE, Palmen J, Guclu F, Can G, Erginel-Unaltuna N. Gender-modulated impact of apolipoprotein A5 gene (APOA5) -1131T>C and c.56C>G polymorphisms on lipids, dyslipidemia and metabolic syndrome in Turkish adults. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46:778-84.
2. Komurcu-Bayrak E, Onat A, Poda M, Humphries SE, Acharya J, Hergenc G, Coban N, Can G, Erginel-Unaltuna N. The S447X variant of lipoprotein lipase gene is associated with metabolic syndrome and lipid levels among Turks. *Clin Chim Acta* 2007; 383:110-5.
3. Ozsait B, Kömürçü-Bayrak E, Poda M, Can G, Hergenc G, Onat A, Erginel-Unaltuna N, Humphries SE. CETP TaqIB polymorphism in Turkish adults: association with dyslipidemia and metabolic syndrome. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008; 8:324-30.
4. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB, Sr. Wilson PW. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2004; 110:380-5.
5. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; 108:414-9.
6. Kathiresan S, Larson MG, Vasan RS, Guo CY, Gona P, Keaney JF Jr, et al. Contribution of clinical correlates and 13 C-reactive protein gene polymorphisms to interindividual variability in serum C-reactive protein level. *Circulation* 2006; 113:1415-23.
7. Komurcu-Bayrak E, Erginel-Unaltuna N, Onat A, Ozsait B, Eklund C, Hurme M, Mononen N, Laaksonen R, Hergenc G, Lehtimäki T. Association of C-reactive protein (CRP) gene allelic variants with serum CRP levels and hypertension in Turkish adults. *Atherosclerosis* 2009; 206:474-9.
8. Onat A, Can G, Hergenc G. Serum C-reactive protein is an independent risk factor predicting cardio-metabolic risk. *Metabolism* 2008; 57:207-14.
9. Onat A, Sansoy V, Yıldırım B, Keles I, Uysal O, Hergenc G. C-reactive protein and coronary heart disease in Western Turkey. *Am J Cardiol* 2001; 88:601-7.
10. Utermann G, Beisiegel U. Apolipoprotein A-IV: a protein occurring in human mesenteric lymph chylomicrons and free in plasma. *Eur J Biochem* 1979; 99:333-43.
11. Green PH, Glickman RM, Saudek CD, Blum CB, Tall AR. Human intestinal lipoproteins. Studies in chyluric subjects. *J Clin Invest* 1979; 64:233-42.
12. Wong WM, Hawe E, Li LK, Miller GJ, Nicaud V, Pennacchio LA, Humphries SE, Talmud PJ. Apolipoprotein AIV gene variant S347 is associated with increased risk of coronary heart disease and lower plasma apolipoprotein AIV levels. *Circ Res* 2003; 92:969-75.
13. Saha N, Wang G, Vasisht S, Kamboh MI. Influence of two apo A4 polymorphisms at codons 347 and

- 360 on non-fasting plasma lipoprotein-lipids and apolipoproteins in Asian Indians. *Atherosclerosis* 1997; 131:249-55.
14. Güçlü-Geyik F, Onat A, Çoban N, Kömürçü-Bayrak E, Sansoy V, Can G, Erginel-Unaltuna N. Minor allele of the APOA4 gene T347S polymorphism predisposes to obesity in postmenopausal Turkish women. *Mol Biol Rep* 2012; 39:10907-14.
  15. Sehayek E, Eisenberg S. Mechanisms of inhibition by apolipoprotein C of apolipoprotein E-dependent cellular metabolism of human triglyceride-rich lipoproteins through the low-density lipoprotein receptor pathway. *Biol Chem* 1991; 266:18259-67.
  16. Maeda N, Li H, Lee D, Oliver P, Quarfordt SH, Osada J. Targeted disruption of the apolipoprotein C-III gene in mice results in hypotriglyceridemia and protection from postprandial hypertriglyceridemia. *J Biol Chem* 1994; 269:23610-6.
  17. Li WW, Dammerman MM, Smith JD, Metzger S, Breslow JL, Leff T. Common genetic variation in the promoter of the human apo CIII gene abolishes regulation by insulin and may contribute to hypertriglyceridemia. *J Clin Invest* 1995; 96:2601-5.
  18. Coban N, Onat A, Guclu-Geyik F, Komurcu-Bayrak E, Sansoy V, Hergenc G, Can G, Erginel-Unaltuna N. Gender- and obesity-specific effect of apolipoprotein C3 gene (APOC3) -482C>T polymorphism on triglyceride concentration in Turkish adults. *Clin Chem Lab Med* 2011; 50:285-92.
  19. Kamboh MI, Aston CE, Nestlerode CM, McAllister AE, Hamman RF. Haplotype analysis of two APOA1/Mspl polymorphisms in relation to plasma levels of apo A-I and HDL-cholesterol. *Atherosclerosis* 1996; 127:255-62.
  20. Wang XL, Liu SX, McCredie RM, Wilcken DE. Polymorphisms at the 5'-end of the apolipoprotein AI gene and severity of coronary artery disease. *J Clin Invest* 1996; 98:372-7.
  21. Coban N, Onat A, Guclu-Geyik F, Komurcu-Bayrak E, Can G, Erginel-Unaltuna N. Gender-specific associations of the APOA1 -75G>A polymorphism with several metabolic syndrome components in Turkish adults. *Clin Chim Acta* 2014; 431:244-9.
  22. Boerwinkle E, Visvikis S, Chan L. Two polymorphisms for amino acid substitutions in the APOA4 gene. *Nucl Acids Res* 1990; 18:4966.
  23. Liu ZK, Hu M, Baum L, Thomas GN, Tomlinson B. Associations of polymorphisms in the apolipoprotein A1/C3/A4/A5 gene cluster with familial combined hyperlipidaemia in Hong Kong Chinese. *Atherosclerosis* 2010; 208:427-32.
  24. Talmud PJ, Hawe E, Martin S, Olivier M, Miller GJ, Rubin EM, Pennacchio LA, Humphries SE. Relative contribution of variation within the APOC3/A4/A5 gene cluster in determining plasma triglycerides. *Hum Mol Genet* 2002; 11:3039-46.
  25. Komurcu-Bayrak E, Onat A, Yuzbasiogullari B, Mononen N, Laaksonen R, Kähönen M, Hergenc G, Lehtimäki T, Erginel-Unaltuna N. The APOE -219G/T and +113G/C polymorphisms affect insulin resistance among Turks. *Metabolism* 2011; 60:655-63.
  26. Zhong XB(1), Leng L, Beitin A, Chen R, McDonald C, Hsiao B, et al. Simultaneous detection of microsatellite repeats and SNPs in the macrophage migration inhibitory factor (MIF) gene by thin-film biosensor chips and application to rural field studies. *Nucleic Acids Res* 2005; 33:e121
  27. Hizawa N, Yamaguchi E, Takahashi D, Nishihira J, Nishimura M. Functional polymorphisms in the promoter region of macrophage migration inhibitory factor and atopy. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1014-8.
  28. Herder C, Klopp N, Baumert J, Müller M, Khuseyinova N, Meisinger C, et al. Effect of macrophage migration inhibitory factor (MIF) gene variants and MIF serum concentrations on the risk of type 2 diabetes: results from the MONICA/KORA Augsburg Case-Cohort Study, 1984-2002. *Diabetologia* 2008; 51:276-84.
  29. Coban N, Onat A, Yildirim O, Can G, Erginel-Unaltuna N. Oxidative stress-mediated (sex-specific) loss of protection against type-2 diabetes by macrophage migration inhibitory factor (MIF)-173G/C polymorphism. *Clin Chim Acta* 2014; 438:1-6

30. Singaraaja RR, Brunham LR, Visscher H, Kastelein JJ, Hayden MR. Efflux and atherosclerosis: the clinical and biochemical impact of variations in the ABCA1 gene. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1322-32.
31. Coban N, Onat A, Kömürçü Bayrak E, Güleç C, Can G, Erginel Ünaltuna N. Gender specific association of ABCA1 gene R219K variant in coronary disease risk through interactions with serum triglyceride elevation in Turkish adults. *Anadolu Kardiyol Derg* 2014; 14:18-25.
32. Coban N, Onat A, Geyik F, Erginel-Unaltuna N. Negative results in screening for possible new sequence variations on ATP-binding cassette transporter A1 gene in Turkish adults with metabolic syndrome. *Arch Turk Soc Cardiol* 2014; 42:524-30.
33. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010; 375:1634-9.
34. Laurila PP, Naukkarinen J, Kristiansson K, Ripatti S, Kauttu T, Silander K, et al. Genetic association and interaction analysis of USF1 and APOA5 on lipid levels and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30(2):346-52.
35. Mutch DM, Clément K. Genetics of human obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20:647-64.
36. Fiegenbaum M, Hutz M.H. Further evidence for the association between obesity-related traits and the apolipoprotein A-IV gene. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27:484-90.
37. Utermann G, Beisiegel U. Apolipoprotein A-IV: a protein occurring in human mesenteric lymph chylomicrons and free in plasma. *Eur J Biochem* 1979; 99:333-43.
38. Green PH, Glickman RM, Saudek CD, Blum CB, Tall AR. Human intestinal lipoproteins. Studies in chyluric subjects. *J Clin Invest* 1979; 64:233-42.
39. Fisher RM, Burke H, Nicaud V, Ehnholm C, Humphries SE. Effect of variation in the apo A-IV gene on body mass index and fasting and postprandial lipids in the European Atherosclerosis Research Study II. EARS Group. *J Lipid Res* 1999; 40:287-94
40. Lefevre M, Lovejoy JC, DeFelice SM, Keener JW, Bray GA, Ryan DH, Hwang DH, Greenway FL. Common apolipoprotein A-IV variants are associated with differences in body mass index levels and percentage body fat. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24:945-53.
41. Scuteri A, Sanna S, Chen WM, Uda M, Albai G, Strait J, et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet* 2007; 3:e115
42. Gerken T, Girard CA, Tung YC, Webby CJ, Saudek V, Hewitson KS, et al. The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science* 2007; 318:1469-72.
43. Dina C, Meyre D, Gallina S, Durand E, Körner A, Jacobson P, et al. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet* 2007; 39:724-6.
44. Güçlü-Geyik F, Onat A, Yüzbaşıoğulları AB, Çoban N, Can G, Lehtimäki T, Erginel-Unaltuna N. Risk of obesity and metabolic syndrome associated with FTO gene variants discloses clinically relevant gender difference among Turks. *Mol Biol Rep* 2016; 43:485-94.
45. Simpson ER, Mahendroo MS, Means GD, Kilgore MW, Hinshelwood MM, Graham-Lorence S, Amarneh B, Ito Y, Fisher CR, Michael MD. Aromatase cytochrome P450, the enzyme responsible for estrogen biosynthesis. *Endocr Rev* 1994; 15:342-55.
46. Shimodaira M, Nakayama T, Sato N, Saito K, Morita A, Sato I, Takahashi T, Soma M, Izumi Y. Association study of aromatase gene (CYP19A1) in essential hypertension. *Int J Med Sci* 2008; 5:29-35.
47. Ramirez-Lorca R, Grilo A, Martinez-Larrad MT, Manzano L, Serrano-Hernando FJ, Moron FJ, et al. Sex and body mass index specific regulation of blood pressure by CYP19A1 gene variants. *Hypertension* 2007; 50:884-90.
48. Çoban N, Onat A, Güçlü-Geyik F, Can G, Erginel-Unaltuna N. Sex- and obesity-specific association of CYP19A1 gene variant with apolipoprotein B and hypertension. *Arch Med Res* 2015; 46:564-71.

## TEKHARF Çalışmasını Oluşturan Yayınlar (1991-2017)

\*1-5 atıf [105], \*\*6-19 [62], \*\*\*20-69 [45], §70-220 [9] ve §§ >220 [3] atıf almış 224 makale.

### Uluslararası Dergilerde

1. **ŞOnat A, Şurdum-Avcı G, Şenocak M, Örnek E, Gözükkara Y.** Serum lipids and their interrelation in Turkish adults. *J Epidemiol Comm Hlth* 1992; 46:470-6
2. **\*\*\*Onat A, Şenocak MŞ, Şurdum-Avcı G, Örnek E.** Prevalence of coronary heart disease in Turkish adults. *Int J Cardiol* 1993; 39:23-31
3. **\*\*Onat A, Şenocak M.** Relative risk of factors for coronary heart disease in population with low cholesterol levels. *Int J Cardiol* 1994; 43:51-60
4. **\*Onat A, Şenocak M.** Obesity in Turkish adults: Prevalence, validity as coronary risk factor, and interrelation with other risk factors. *Int J Angiol* 1995; 4:94-8
5. **\*\*\*Onat A, Dursunoğlu D, Sansoy V.** Relatively high coronary death and event rates in Turkish women relation to three major risk factors in five-year follow-up of cohort. *Int J Cardiol* 1997; 61:69-77
6. **\*\*Onat A, Sansoy V.** Systolic and diastolic blood pressure related to six other risk parameters in Turkish adults: strong correlation with relative weight. *Int J Cardiol* 1998; 63:295-303
7. **\*\*\*Onat A, Sansoy V, Uysal Ö.** Waist circumference and waist-to-hip ratio in Turkish adults: interrelation with other risk factors and association with cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 1999; 70:43-50
8. **\*Onat A, Sansoy V, Yıldırım B.** Which fasting triglyceride levels best reflect coronary risk? Evidence from the Turkish Adult Risk Factor Study. *Clin Cardiol* 2001; 24:9-14
9. **ŞOnat A.** Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis* 2001; 156:1-10
10. **\*\*\*Onat A, Sansoy V, Yıldırım B, Keleş İ, Uysal Ö, Hergenç G.** C-reactive protein and coronary heart disease in Western Turkey. *Am J Cardiol* 2001; 88:601-7
11. **\*\*Onat A, Ceyhan K, Sansoy V, Başar Ö, Erer B, Uysal Ö, Hergenç G.** Fasting insulin levels independently associated with coronary heart disease in nondiabetic Turkish men and women. *Int J Cardiol* 2002; 86:61-9
12. **ŞOnat A, Ceyhan K, Başar Ö, 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
13. **\*Onat A, Ceyhan K, Erer B, Başar Ö, Uysal Ö, Sansoy V.** Systolic, diastolic, and pulse pressures as coronary risk factors in a population with low cholesterol levels: a prospective 10-year evaluation. *Clin Cardiol* 2003; 26:91-7
14. **ŞOnat A, Hergenç G, Sansoy V, Fobker M, Ceyhan K, Toprak S, Assmann G.** Apolipoprotein C-III, a strong discriminant of coronary risk in men and a determinant of adverse risk profile in both genders. *Atherosclerosis* 2003; 168:81-9
15. **\*Onat A, Uyarel H, Ceyhan K, Sansoy V, Yazıcı M, Toprak S, Hergenç G.** High likelihood of multiple metabolic and proinflammatory factors and high coronary risk in Turkish adults with abdominal obesity at a waist girth of 96 cm or more. *Acta Cardiol* 2003; 58:251-2



16. **\*Keleş İ, Onat A, Toprak S, Avcı GŞ, Sansoy V.** Family income, a strong predictor of coronary heart disease events but not of overall deaths among Turkish adults: a 12-year prospective study. *Prev Med* 2003; 37:171-6
17. **\*\*Onat A, Yazıcı M, Can G, Sniderman A.** Evidence for a complex risk profile in obese postmenopausal Turkish women with hypertriglyceridemia and elevated apolipoprotein B. *Clin Sci* 2004; 107:97-104
18. **ŞOnat A, Avcı GŞ, Barlan MM, Uyarel H, Uzunlar B, Sansoy V.** Measures of abdominal obesity assessed for visceral adiposity and relation to coronary risk. *Int J Obes* 2004; 28:1018-25
19. **\*\*\*Onat A.** Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins among Turks, and impact on coronary heart disease. *Anadolu Kardiyol Derg* 2004; 4:236-45
20. **\*\*\*Onat A, Uzunlar B, Hergenç G, Yazıcı M, Sarı İ, Uyarel H, Can G, Sansoy V.** Cross-sectional study of complement C3 as a coronary risk factor among men and women. *Clin Sci* 2005; 108:129-35
21. **\*\*Onat A, Hergenç G, Sarı İ, Türkmen S, Can G, Sansoy V.** Dyslipidemic hypertension: distinctive features and cardiovascular disease risk in a prospective population-based study. *Am J Hypertens* 2005; 18:409-16
22. **\*\*\*Onat A, Hergenç G, Keleş İ, Doğan Y, Türkmen S, Sansoy V.** Sex difference in development of diabetes and cardiovascular disease on the way from obesity and metabolic syndrome: prospective study of a cohort with normal glucose metabolism. *Metabolism* 2005; 54:800-8
23. **\*Onat A, Yazıcı M, Hergenç G, Doğan Y, Karabulut A, Sarı İ, Türkmen S, Can G, Sansoy V.** Popülasyona dayalı bir çalışmada lipoprotein(a): Klinik önemi kadınlarımızda daha mı fazla? *Anad Kardiyol Derg* 2005; 5:271-7.
24. **\*\*\*Onat A, Sarı İ, Yazıcı M, Can G, Hergenç G, Avcı GŞ.** Plasma triglycerides, an independent predictor of cardiovascular disease in men: a prospective study based on a population with prevalent metabolic syndrome. *Int J Cardiol* 2006; 108:89-95.
25. **\*\*\*Onat A, Hergenç G, Türkmen S, Yazıcı M, Sarı İ, 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.
26. **\*\*\*Onat A, Hergenç G, Karabulut A, Türkmen S, Doğan Y, Can G, Sansoy V.** Serum gamma glutamyltransferase as a determinant of metabolic syndrome and coronary disease likelihood. *Prev Med* 2006; 43:136-9
27. **ŞOnat A, Uyarel H, Hergenç G, Karabulut A, Albayrak S, Sarı İ, Yazıcı M, Keleş İ.** Serum uric acid is a determinant of metabolic syndrome in a population-based study. *Am J Hypertens* 2006; 19:1055-62
28. **\*\*\*Onat A, Hergenç G, Uyarel H, Can G, Özhan H.** Prevalence, incidence, predictors and outcome of type 2 diabetes in Turkey. *Anad Kardiyol Derg* 2006; 6:314-21
29. **ŞOnat A, Uyarel H, Hergenç G, Karabulut A, Albayrak S, Can G.** Determinants and definition of abdominal obesity as related to risk of diabetes, metabolic syndrome and coronary disease in Turkish men: a prospective cohort study. *Atherosclerosis* 2007; 191:182-90
30. **\*\*\*Onat A, Özhan H, Esen AM, Albayrak S, Karabulut A, Can G, Hergenç G.** Prospective epidemiologic evidence of a protective effect of smoking on metabolic syndrome and diabetes among Turkish women – without associated overall health benefit. *Atherosclerosis* 2007; 193:380-8
31. **\*\*Onat A, Hergenç G, Uyarel H, Yazıcı M, Tuncer M, Doğan Y, Can G, Rasche K.** Obstructive sleep apnea syndrome is associated with metabolic syndrome rather than insulin resistance. *Sleep Breath* 2007; 11:23-30
32. **\*\*\*Onat A, Hergenç G, Can G.** İki metabolik sendrom tanımının kardiyometabolik risk öngörüsünün aynı kohortta prospektif yolla değerlendirilmesi ve halkımız için en uy-

- gun tanımın seçilmesi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007; 7:29-34
33. \*\*\***Onat A, Sarı İ, Hergenç G, Yazıcı M, Can G, Uyarel H, Sansoy V.** Predictors of abdominal obesity and high susceptibility of cardiometabolic risk to its increments among Turkish women: a prospective population-based study. *Metabolism* 2007; 56:348-56
  34. \*\***Onat A, Özhan H, Can G, Hergenç G, Karabulut A, Albayrak S.** Türk halkında yeni gelişen koroner hastalık öngördürücüsü olarak apolipoprotein B düzeyi LDL-kolesterolden üstün. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007; 7:128-33
  35. \*\*\***Onat A, Can G, Hergenç G, Yazıcı M, Karabulut A, Albayrak S.** Serum apolipoprotein B predicts dyslipidemia, metabolic syndrome and, in women, hypertension, diabetes, independent of markers of central obesity and inflammation. *Int J Obes* 2007; 31:1119-25
  36. \*\***Onat A, Hergenç G, Uyarel H, Özhan H, Esen AM, Karabulut A, Albayrak S, Can G, Keleş İ.** Association between mild renal dysfunction and insulin resistance, metabolic syndrome or its components in a random nondiabetic population sample. *Kidney BP Res* 2007; 30:88-96
  37. \*\***Kömürçü-Bayrak E, Onat A, Poda M, Humphries SE, Acharya J, Hergenç G, Çoban N, Can G, Erginel-Ünaltuna N.** The S447X variant of lipoprotein lipase gene is associated with metabolic syndrome and lipid levels among Turks. *Clin Chim Acta* 2007; 383:110-5
  38. \*\*\***Onat A, Hergenç G, Karabulut A, Albayrak S, Can G, Kaya Z.** Serum sex hormone-binding globulin, a determinant of cardiometabolic disorders, independent of abdominal obesity and insulin resistance in elderly men and women. *Metabolism* 2007; 56:1356-62
  39. \*\***Onat A, Hergenç G, Sarı İ, Karabulut A, Can G.** Elevated LDL-cholesterol level predicts diabetes in centrally obese women but not men: Relative roles of insulin resistance and central obesity. *Circ J* 2007; 71:1463-7
  40. \*\*\***Onat A, Hergenç G, Can G.** Serum C-reactive protein as an independent risk factor predicting cardiometabolic risk. *Metabolism* 2008; 57:207-14
  41. \*\***Hergenç G, Onat A, Sarı İ, Yazıcı M, Eryonucu B, Can G.** Serum total and HDL-phospholipid levels in a population-based study and relation to risk of metabolic syndrome and coronary disease. *Angiology* 2008; 59:26-35
  42. \*\***Onat A, Hergenç G, Özhan H, Kaya Z, Bulur S, Ayhan E, Can G.** Lipoprotein(a) is associated with coronary heart disease in women independent of metabolic syndrome. *Coron Art Dis* 2008; 19:125-31
  43. \*\*\***Kömürçü-Bayrak E, Onat A, Poda M, Humphries SE, Palmen J, Güçlü F, Can G, Erginel-Ünaltuna N.** Gender-modulated impact of apolipoprotein A5 gene (APOA5) -1131T>C and c.56C>G polymorphisms on lipids, atherogenic dyslipidemia and metabolic syndrome in Turkish adults. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46:778-84
  44. \*\*\***Onat A, Yazıcı M, Can G, Kaya Z, Bulur S, Hergenç G.** Predictive value of prehypertension for metabolic syndrome, diabetes and coronary heart disease among Turks. *Am J Hypertens* 2008; 21:890-5
  45. \***Onat A, Hergenç G, Küçükdurmaz Z, Can G, Ayhan E, Bulur S.** Serum folate is associated with coronary heart disease independently of homocysteine in Turkish men. *Clin Nutr* 2008; 27:732-9
  46. \*\*\***Onat A, Hergenç G, Dursunoğlu D, Küçükdurmaz Z, Bulur S, Can G.** Relatively high levels of serum adiponectin in obese women, a potential indicator of anti-inflammatory dysfunction: Relation to sex hormone-binding globulin. *Int J Biol Sci* 2008; 4:208-14
  47. \*\*\***Onat A, Hergenç G, Dursunoğlu D, Ordu S, Can G, Bulur S, Yüksel H.** Associations of alcohol consumption with blood pressure, lipoproteins and subclinical inflammation among Turks. *Alcohol* 2008; 42:593-601



48. **\*\*Özsait B, Kömürcü-Bayrak E, Poda M, Can G, Hergenç G, Onat A, Humphries SE, Erginel-Ünaltuna N.** CETP Taq1B polymorphism in Turkish adults: association with dyslipidemia and metabolic syndrome. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008; 8:324-30
49. **\*\*Onat A, Özhan H, Erbilen E, Albayrak S, Küçükdurmaz Z, Can G, Keleş İ, Hergenç G.** Independent prediction of metabolic syndrome by plasma fibrinogen in men, and predictors of elevated levels. *Int J Cardiol* 2009; 135:211-17
50. **\*Onat A, Hergenç G, Ağırbaşı M, Kaya Z, Can G, Ünaltuna NE.** Preheparin serum lipoprotein lipase mass interacts with gender, gene polymorphism and, positively, with smoking. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47:208-15
51. **\*\*Onat A, Hergenç G, Uğur M, Can G, Ordu S, Dursunoğlu D.** Lifestyle and metabolic determinants of incident hypertension, with special reference to cigarette smoking: a longitudinal population-based study. *Am J Hypertens* 2009; 22:156-62
52. **\*\*Onat A, Hergenç G, Can G, Küçükdurmaz Z.** Serum adiponectin confers little protection against diabetes and hypertension in Turkish men. *Obesity* 2009; 17:564-70
53. **\*\*\*Onat A, Hergenç G, Yüksel H, Can G, Ayhan E, Kaya Z, Dursunoğlu D.** Neck circumference as a measure of central obesity: Associations with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome beyond waist circumference. *Clin Nutr* 2009; 28:46-51
54. **Can G, Schwandt P, Onat A, Hergenç G, Heiss G-M.** Body fat measures, dyslipidemia, blood pressure and effects of smoking among German vs Turkish men and women. *Turk J Med Sci* 2009; 39:579-89
55. **\*\*Kömürcü-Bayrak E, Erginel-Ünaltuna N, Onat A, Özsait B, Eklund C, Hurme M, Mononen N, Laksonen R, Hergenç G, Lehtimäki T.** Gender-modulated association of the C-reactive protein (CRP) gene allelic variants with CRP levels, metabolic syndrome or its components: the Turkish Adult Risk Factor Study. *Atherosclerosis* 2009; 206:474-9
56. **\*\*Onat A, Ayhan E, Hergenç G, Can G, Barlan MM.** Smoking inhibits visceral fat accumulation in Turkish females: Relation of visceral fat and body fat mass to atherogenic dyslipidemia, inflammatory markers, insulin resistance and blood pressure. *Metabolism* 2009; 58:963-70
57. **\*\*\*Onat A, Can G, Ayhan E, Kaya Z, Hergenç G.** Impaired protection against diabetes and coronary disease by high-density lipoproteins in Turks. *Metabolism* 2009; 58:1393-9
58. **\*\*\*Onat A, Hergenç G, Ayhan E, Uğur M, Kaya H, Tuncer M, Can G.** Serum apolipoprotein C-III in high-density lipoprotein: A key diabetogenic risk factor among Turks. *Diabet Med* 2009; 26:981-8
59. **\*\*Onat A, Hergenç G, Ayhan E, Uğur M, Can G.** Impaired anti-inflammatory function of apolipoprotein A-II concentrations predict metabolic syndrome and diabetes at 4 years follow-up in elderly Turks. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47:1389-94
60. **\*\*\*Onat A, Hergenç G, Bulur S, Uğur M, Küçükdurmaz Z, Can G.** The paradox of high apolipoprotein A-I levels independently predicting incident type-2 diabetes among Turks. *Int J Cardiol* 2010; 142:72-9
61. **\*\*Onat A, Uğur M, Can G, Yüksel H, Hergenç G.** Visceral adipose tissue and body fat mass: Predictive values for and role of gender in cardiometabolic risk among Turks. *Nutrition* 2010; 26:382-9
62. **\*\*\*Onat A, Hergenç G, Can G, Kaya Z, Yüksel H.** Complement C3: a determinant of cardiometabolic risk, additive to metabolic syndrome, in middle-aged population. *Metabolism* 2010; 59:628-34
63. **\*Onat A.** Cigarette smoking and beneficial effect on cardiometabolic risk: a reply. (Commentary) *Atherosclerosis* 2010; 210:370-1
64. **\*\*Onat A, Can G, Hergenç G, Küçükdurmaz Z, Uğur M, Yüksel H.** High absolute co-

- ronary disease risk among Turks: involvement of risk factors additional to conventional ones. *Cardiology* 2010; 115:297-306
65. \*\*\***Onat A, Can G, Kaya H, Hergenç G.** "Atherogenic index of plasma" (log10 triglyceride/ high-density lipoprotein-cholesterol) predicts high blood pressure, diabetes and vascular events. *J Clin Lipidol* 2010; 4:89-98
  66. \*\***Onat A, Kömürçü-Bayrak E, Can G, Küçükdurmaz Z, Hergenç G, Erginel-Ünaltuna N.** Apolipoprotein A-I positively associated with diabetes in women independently of apo E genotype and apolipoprotein B levels. *Nutrition* 2010; 26:975-80
  67. \*\***Onat A, Can G, Çiçek G, Ayhan E, Doğan Y.** Predictive value of serum apolipoprotein B/LDL-cholesterol ratio in cardiometabolic risk: population-based cohort study. *Clin Biochem* 2010; 43:1381-6
  68. \*\*\***Onat A, Hergenç G.** Low-grade inflammation and dysfunction of high-density lipoprotein and its apolipoproteins as a major driver of cardiometabolic risk. (review) *Metabolism* 2011; 60:499-512
  69. \***Onat A, Can G, Çiçek G, Doğan Y, Yüksel H.** Coronary disease risk and fasting glucose levels in a non-diabetic population. *Diabetes Res Clin Pr* 2011; 91:220-5
  70. \*\***Onat A, Erginel-Ünaltuna N, Çoban N, Çiçek G, Yüksel H.** APOC3 -482C>T polymorphism, circulating apolipoprotein C-III and smoking: Interrelation and roles in predicting type-2 diabetes and coronary disease. *Clin Biochem* 2011; 44:391-6
  71. \***Kömürçü-Bayrak E, Onat A, Yüzbaşıoğulları B, Mononen N, Laaksonen R, Kähönen M, Hergenç G, Lehtimäki T, Erginel-Ünaltuna N.** The APOE -219G/T and +113G/C polymorphisms affect insulin resistance among Turks. *Metabolism* 2011; 60:655-63
  72. \***Onat A, Can G, Yüksel H, Ayhan E, Doğan Y, Hergenç G.** An algorithm to predict risk of type-2 diabetes in Turkish adults: contribution of C-reactive protein. *J Endocrinol Invest* 2011; 34:580-6
  73. \*\***Onat A, Hergenç G, Can G, Uğur M, Nartop F.** Dual activity of serum lipoprotein-associated phospholipase A2 among Turks yielding positive and inverse associations with cardiometabolic risk. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49:1349-57
  74. \*\*\***Onat A, Can G, Rezvani R, Cianflone K.** Complement C3 and cleavage products in cardiometabolic risk. (Review). *Clin Chim Acta* 2011; 412:1171-9
  75. \*\*\***Onat A.** Metabolic syndrome: nature, therapeutic solutions and options. *Expert Opin Pharmacother.* 2011; 12:1887-1900. Review.
  76. \*\***Doğan Y, Onat A, Kaya H, Ayhan E, Can G.** Depressive symptoms in a general population: associations with obesity, inflammation, and blood pressure. *Cardiol Res Pract.* 2011; #740957.
  77. \*\*\***Onat A, Can G, Örnek E, Çiçek G, Ayhan E, Doğan Y.** Serum  $\gamma$ -glutamyltransferase in predicting independently risk of diabetes, hypertension, metabolic syndrome and coronary heart disease. *Obesity (Silver Spring).* 2012; 20:842-8
  78. \***Onat A, Can G, Çiçek G, Doğan Y, Kaya H, Gümrükçüoğlu HA, Yüksel H.** Diverging sex-specific long-term effects of cigarette smoking on fasting insulin and glucose levels in non-diabetic people. *Clin Biochem.* 2012; 45:37-42
  79. \*\***Çoban N, Onat A, Güçlü-Geyik F, Kömürçü-Bayrak E, Sansoy V, Hergenç G, Can G, Erginel-Ünaltuna N.** Gender- and obesity-specific effect of apolipoprotein C3 gene (APOC3) -482C>T polymorphism on triglyceride concentration in Turkish adults. *Clin Chem Lab Med.* 2012; 50:285-92
  80. \*\***Onat A, Can G, Hergenç G, Uğur M, Yüksel H.** Coronary disease risk prediction algorithm warranting incorporation of C-reactive protein in Turkish adults, manifesting sex difference. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012; 22:643-50
  81. \*\*\***Onat A, Direskeneli H.** Excess cardiovascular risk in inflammatory rheumatic diseases: pathophysiology and targeted therapy. *Curr Pharm Design* 2012; 18:1465-77

82. **Onat A, Örnek E, Can G, Çiçek G, Murat S.** Short stature is an independent risk marker for mortality and incident coronary heart disease only in women: a structural relationship? *Anadolu Kardiyol Derg.* 2012; 12:289-97
83. **\*\*Onat A, Can G, Çiçek G, Ayhan E, Doğan Y, Kaya H.** Fasting, non-fasting glucose and HDL dysfunction in risk of pre-diabetes, diabetes, and coronary disease in non-diabetic adults. *Acta Diabetol* 2013; 50:519-28
84. **\*Güçlü-Geyik F, Onat A, Çoban N, Kömürçü-Bayrak E, Sansoy V, Can G, Erginel-Ünaltuna N.** Minor allele of the apoA4 gene T347S polymorphism predisposes to obesity in postmenopausal Turkish women. *Mol Biol Rep* 2012; 39:10907-14.
85. **\*Onat A, Can G, Murat S, Çiçek G, Örnek E, Yüksel H.** Clinical biomarkers of high-density lipoprotein dysfunction. *Anadolu Kardiyol Derg* 2012; 12:628-36
86. **\*\*Onat A, Can G, Örnek E, Ayhan E, Erginel-Ünaltuna N, Murat S.** High serum apolipoprotein E determines hypertriglyceridemic dyslipidemias, coronary disease and apo A-I dysfunctionality. *Lipids* 2013; 48:51-60
87. **\*\*Onat A, Can G, Ademoğlu E, Çelik E, Karagöz A, Örnek E.** Coronary disease risk curve of serum creatinine is linear in Turkish men, U-shaped in women. *J Investig Med* 2013; 61:27-33
88. **\*\*Onat A, Can G, Örnek E, Çiçek G, Murat SN, Yüksel H.** Increased apolipoprotein A-I levels mediate the development of prehypertension among Turks. *Anadolu Kardiyol Derg* 2013; 13:306-14
89. **\*\*Onat A, Can G, Murat S, Çiçek G, Örnek E, Yüksel H.** Aggregation of lipoprotein(a) to apolipoprotein A-I underlying HDL dysfunction as a major coronary risk factor: population-based evidence. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2013; 13:543-51
90. **\*\*Onat A, Can G, Örnek E, Sansoy V, Aydın M, Yüksel H.** Abdominal obesity with hypertriglyceridemia, lipoprotein(a) and apolipoprotein A-I determine marked cardiometabolic risk. *Eur J Clin Invest* 2013; 43:1129-39
91. **\*\*Onat A, Can G, Örnek E, Altay S, Yüksel M, Ademoğlu E.** Elevated serum uric acid levels in non-diabetic people mark pro-inflammatory state and HDL dysfunction, and independently predicts coronary disease. *Clin Rheumatol* 2013; 32:1767-75
92. **\*\*Onat A, Yüksel H, Can G, Köroğlu B, Kaya Ays, Altay S.** Serum creatinine is associated with coronary disease risk even in the absence of metabolic disorders. *Scand J Clin Lab Invest* 2013; 73:569-75
93. **\*Onat A, Aydın M, Can G, Köroğlu B, Karagöz A, Altay S.** High adiponectin levels fail to protect against risk of hypertension and, in women, against coronary disease: involvement in autoimmunity? *World J Diabetes* 2013; 4:219-25
94. **\*Onat A, Aydın M, Can G, Çakmak HA, Köroğlu B, Kaya Ays, Ademoğlu E.** Impaired fasting glucose: pro-diabetic, "atheroprotective" and modified by metabolic syndrome. *World J Diabetes* 2013; 4:210-8
95. **\*Onat A, Köroğlu B, Can G, Karagöz A, Yüksel M, Aydın M.** Apparently "low" serum asymmetric dimethylarginine is associated with fasting glucose and tends towards association with type-2 diabetes. *Anadolu Kardiyol Derg* 2014; 14:26-33
96. **\*\*Çoban N, Onat A, Kömürçü-Bayrak E, Güleç C, Can G, Erginel-Ünaltuna N.** Gender-specific association of ABCA1 gene R219K variant in coronary disease risk through Interactions with serum triglyceride elevation In Turkish adults. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2014; 14:18-25
97. **\*\*\*Onat A, Can G.** Enhanced pro-inflammatory state and autoimmune activation: a breakthrough to understanding chronic diseases. *Curr Pharm Design* 2014; 20:575-84
98. **\*Onat A, Çakmak HA, Can G, Yüksel M, Köroğlu B, Yüksel H.** Serum total and high-density lipoprotein phospholipids: Independent predictive value for cardiometabolic risk. *Clin Nutr* 2014; 33:815-22

99. \*Çoban N, Onat A, Kömürcü-Bayrak E, Geyik F, Can G, Erginel-Ünaltuna N. Associations of promoter polymorphism in the apolipoprotein A-I gene with metabolic syndrome traits in Turkish adults. *Clin Chim Acta* 2014; 431:244-9
100. \*\*Onat A, Dönmez İ, Çakır H, Karadeniz Y, Kaya Ays. Type-2 diabetes and coronary heart disease: Common physiopathology, viewed from autoimmunity. *Expert Review Cardiovasc Ther* 2014; 12:667-79
101. \*\*Onat A, Çoban N, Can G, Yüksel M, Karagöz A, Ademoğlu E, Yüksel H, Erginel-Ünaltuna N. Low “quotient” Lp(a) concentration mediating autoimmune activation predicts cardiometabolic risk. *Exp Clin Endocr Diabetes* 2015; 123:11-8
102. \*Onat A, Aydın M, Can G, Çelik E, Altay S, Karagöz A, Ademoğlu E. Normal thyroid-stimulating hormone levels, autoimmune activation, and coronary heart disease risk. *Endocrine* 2015; 48:218-26
103. \*\*Çoban N, Onat A, Yıldırım Ö, Can G, Erginel-Ünaltuna N. Oxidative stress-mediated (sex-specific) loss of protection against type-2 diabetes by macrophage migration inhibitory factor (MIF) -173G/C polymorphism. *Clin Chim Acta* 2015; 438:1-6
104. \*Altay S, Onat A, Özpamuk-Karadeniz F, Karadeniz Y, Kemaloğlu-Öz T, Can G. Renal “hyperfiltrators” are at elevated risk of death and chronic diseases. *BMC Nephrol* 2014; 15:160 doi 10.1186/1471-2369-15-160
105. Onat A, Ademoğlu E, Can G, Altay S, Karagöz A, Köroğlu B, Yüksel H. Rheumatoid factor mediates excess lipoprotein(a) for independent association with type 2 diabetes in men. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2015; 15:782-8
106. \*Altay S, Onat A, Can G, Karadeniz F, Karadeniz Y. Prediction by low plasma HbA1c of mortality, cardiac and non-cardiac disease risk: modulation by diabetic status and gender. *J Investig Med* 2015; 63:821-7
107. \*Onat A, Can G, Çakır H, Özpamuk-Karadeniz F, Karadeniz Y, Yüksel H, Şimşek B, Ademoğlu E. Sex-specific predictors of metabolic syndrome independent of its components. *J Investig Med* 2015; 63:796-801
108. Onat A. Effectiveness of a standard secondary coronary prevention program: not obligate. *Anatol J Cardiol* 2016; 16:92-3 (Editorial Comment)
109. Onat A, Can G, Kaya Ays, Akbaş T, Özpamuk-Karadeniz F, Çakır H, Yüksel H. Fatty liver disease: disparate predictive ability for cardiometabolic risk and all-cause mortality. *World J Gastroenterol* , 2015; 21:13555-65
110. Çoban N, Onat A, Güçlü-Geyik F, Can G, Erginel-Unaltuna N. Sex- and obesity-specific association of aromatase ( CYP19A1) gene variant with apolipoprotein B and hypertension. *Arch Med Res* 2015; 46:564-71
111. \*Onat A, Can G. Research update on #175, *Eur J Clin Invest* 2013. *Eur J Clin Invest* 2015 45:1005-16
112. \*Onat A, Can G, Çoban N, Dönmez İ, Çakır H, Ademoğlu E, Erginel-Ünaltuna N, Yüksel H. Lipoprotein(a) level and MIF gene variant predict incident metabolic syndrome and mortality. *J Invest Med* 2016; 64:392-399.
113. \*Onat A, Karadeniz Y, Tusun E, Kaya Ayşem. Advances in understanding gender difference in cardiometabolic disease risk *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2016; 513-23
114. \*Onat A, Kaya Adnan, Şimşek B, Akbaş-Şimşek T, Yüksel H. Underlying autoimmune activation rendering paradoxical non-linear relationship between biomarkers and cardiometabolic risk. *J Clin Cell Immunol* 2016; 7:1 doi.org/10.4172/ 2155-9899.
115. Güçlü-Geyik F, Onat A, Yüzbaşıoğulları AB, Çoban N, Can G, Lehtimäki T, Erginel-Ünaltuna N. Risk of obesity and metabolic syndrome associated with FTO gene variants discloses clinically relevant gender difference among Turks. *Mol Biol Rep* 2016; 43:485-94
116. Onat A, Altay S, Yüksel M, Karadeniz Y, Can G, Yüksel H, Ademoğlu E. Low levels

- of acylation stimulating protein are associated with cardiometabolic disorders –secondary to autoimmune activation? *Anatol J Cardiol* Sep 2 [Epub] doi: 10.14744/ AnatolJ Cardiol. 2016.7024
117. **Onat A.** Breastfeeding: a by-standing marker of improvement in multiparity-induced cardiometabolic disease risk? *Editorial Eur J Prev Cardiol* 2016; 23:1751-4
118. **Onat A, Karadeniz Y, Can G, Karakoyun S, Özpamuk-Karadeniz F, Kaya Ays, Yüksel H.** Fasting glycemia and glycated hemoglobin categories: relationship to lipoprotein(a) and disparity in Turkey's two region groups. *Anatol J Cardiol* 2016; Nov 10 [Epub] doi: 10.14744/ Anatol J Cardiol. 2016.7190
119. **Altay S, Onat A, Can G, Tusun E, Şimşek B, Kaya Adn.** High-normal TSH predicts in euthyroid people risk of mortality and a composite disease endpoint only in women. *Arch Med Sci* 2016 doi: 10.5114/aoms.2016.63264
120. **Can G, Onat A, Yurtseven E, Karadeniz Y, Akbaş T, Kaya Ays, Yüksel H.** Gender-modulated risk of coronary heart disease, diabetes and coronary mortality among Turks for three major risk factors, and residual adiposity risk. *BMC Endocr Disord* 2016; 16:54
121. **Akbaş-Şimşek T, Onat A, Kaya Adn, Tusun E, Yüksel H, Can G.** Sex-dependent independent prediction of incident diabetes by depressive symptoms. *Int J Geriatr Psychiat* 2016; doi: 10.1002/gps.4630
122. **Karagöz A, Onat A, Aydın M, Can G, Şimşek B, Yüksel M.** Distinction of hypertriglyceridemic waist phenotype from simple abdominal obesity: SHBG levels interact to confer high coronary disease risk. *Postgrad Med* 2016; Nov 16 [Epub]
123. **Onat A, Can G, Ademoğlu E, Kaya Adn, Tusun E, Ural D.** Little contribution of conventional factors in algorithm to predicting death risk in Turkish adults. *Int J Cardiol* 2017;230:542-8
124. **Onat A, Can G, Kaya Ays, Muhammet Keskin, İ. Mert Hayiroğlu, Yüksel H.** Algorithm to predicting CHD death risk in Turkish adults: conventional factors contribute moderately. *Anatol J Cardiol* 2017; 17 (baskıda)

#### Yerli dergilerde

125. \***Onat A, Şurdum-Avcı G, Şenocak M, Örnek E, Özcan R.** Türkiye'de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 1. Yöntemin tarifi. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 1991;19:9-15
126. **Onat A, Şurdum-Avcı G, Şenocak M, Örnek E, Gözükara Y, Karaaslan Y, Özışık U, İşler M, Tabak F, Özcan R.** Türkiye'de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 2. İstanbul'da alınan sonuçlar. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 1991; 19:16-25
127. \***Onat A, Şurdum-Avcı G, Şenocak M, Örnek E, Gözükara Y, Karaaslan Y, Özışık U, İşler M, Tabak F, Özcan R.** Türkiye'de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 3. Kalp hastalıkları prevalansı. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 1991; 19:26-33
128. \***Onat A, Şurdum-Avcı G, Şenocak M, Örnek E, İşler M, Özışık U, Karaaslan Y, Gözükara Y, Taşkın V, Tabak F, Öz Ö, Özcan R.** Türkiye'de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 4. Kanda kolesterol ve trigliserid düzeyleri. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 1991; 19:88-96
129. \*\***Onat A, Şenocak M, Örnek E, Gözükara Y, Şurdum-Avcı G, Karaaslan Y, Taşkın V, Tabak F, Öz Ö, Özcan R.** Türkiye'de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 5. Hipertansiyon ve sigara içimi. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 1991; 19:169-77
130. \***Onat A, Şurdum-Avcı G, Şenocak M, Örnek E, Gözükara Y, Karaaslan Y, Özışık U, İşler M, Tabak F, Öz Ö, Özcan R.** Türkiye'de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 6. Diyabet ve obesite. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 1991; 19:178-85
131. **Onat A, Şenocak M, Mercanoğlu F, Şurdum-Avcı G, Öz Ö, Özcan R.** Türk erişkinle-



- rinde fizik aktivite durumu ve diğer risk faktörleri üzerine etkisi. Türk Kardiyol Dern Arş. 1991; 19:256-62
132. \*Onat A, Şenocak M, Örnek E, Şurdum-Avcı G, Öz Ö. Türk erişkinlerinde ekonomik düzeyle kanda kolesterol ilişkisi ve taramadaki örneklemin sosyal durumu. Türk Kardiyol Dern Arş 1991; 19:408-12
133. \*Onat A, Şenocak MS. Türk koroner hastalarında risk faktörleri sıklığı kümelenmesi ve bunların yol açtığı nisbi risk. Türk Kardiyol Dern Arş 1992; 20:129-36
134. Onat A. Türk erişkinlerinde obesitenin diğer risk faktörleriyle ilişkisi. Türk Kardiyol Dern Arş 1992; 20:215-20
135. Onat A, Şurdum-Avcı G, Örnek E, Şenocak M. Türk erişkinlerde elektrokardiyograşık bulgular ile aritmilerin prevalansı: bir epidemiyolojik çalışma. Türk Kardiyol Dern Arş 1993; 21:11-6
136. Onat A, Dursunoğlu D. TEKHARF çalışması kohortu koroner hastalarının 4 yıllık takip sonuçları. Türk Kardiyol Dern Arş 1995; 23:104-8
137. Onat A, Dursunoğlu D, Şenocak M, Keleş İ, Sansoy V, Demir İ, Ateş G, Ateş P, İnce E. Marmara bölgesi hakkında kanda lipid düzeyleri ve sigara içiminde eğilimler. Türk Kardiyol Dern Arş 1995; 23:155-61
138. Onat A, Keleş İ, Sansoy V, Demir İ, Şenocak M, Dursunoğlu D, Ateş G, Ateş P. Marmara bölgesi hakkında kan basıncı, kanda glukoz, nisbi ağırlık ve Şzik aktivitede eğilimler. Türk Kardiyol Dern Arş 1995; 23:162-7
139. Onat A, Dursunoğlu D, Ateş G, Sansoy V, Demir İ, Keleş İ, Ateş P, Erdoğan O, Şenocak M. TEKHARF çalışması Marmara bölgesi kohortunun 4 yıllık takibinde ölüm ve koroner olayların oranı. Türk Kardiyol Dern Arş 1995; 23:168-73
140. \*\*Onat A, Dursunoğlu D, Kahraman G, Ökçün B, Dönmez K, Keleş İ, Sansoy V. Türk erişkinlerinde ölüm ve koroner olaylar: TEKHARF çalışması kohortunun 5-yıllık takibi. Türk Kardiyol Dern Arş 1996; 24:8-15
141. \*Onat A, Dursunoğlu D, Sansoy V, Dönmez K, Keleş İ, Ökçün B, Kahraman G. Türk erişkinlerinde kan basıncında yeni eğilimler: TEKHARF çalışması 1990 ve 1995 verilerinin analizi. Türk Kardiyol Dern Arş 1996; 24:73-8
142. Onat A, Dönmez K, Keleş İ, Ökçün B, Kahraman G, Dursunoğlu D, Sansoy V. Sigara içiminde koroner ölüm riski boyutu ve Türk erkeklerinde basiret, kadınlarında olumsuz gidiş: TEKHARF çalışması kohortunun 5 yıl izlenmesi. Türk Kardiyol Dern Arş 1996; 24:243-50
143. Onat A, Ökçün B, Dursunoğlu D, Dönmez K, Kahraman G, Keleş İ, Sansoy V. TEKHARF kohortu 5-yıllık takibine göre Türk erişkinlerinde diyabet prevalansında değişimler koroner olaylarla ilişkisi. Türk Kardiyol Dern Arş 1996; 24:264-8
144. \*Onat A, Dursunoğlu D, Kahraman G, Dönmez K, Ökçün B, Keleş İ, Sansoy V. Türk erişkinlerinde sistolik ve diyastolik kan basıncının bazı diğer risk faktörlerinden bamlılığının niceliği. Türk Kardiyol Dern Arş 1996; 24:328-36
145. \*Onat A, Sansoy V, İnce E, Dönmez K, Keleş İ, Ökçün B, Kahraman G, Dursunoğlu D. Türk erişkinlerinde kanda kolesterolde istikrar trigliseridde yükselme. Türk Kardiyol Dern Arş 1996; 24:392-98
146. \*Onat A, Dönmez K, Sansoy V. Bedeni hareketsizlik kadınlarda artma eğiliminde: TEKHARF çalışması kohortu 1990-95 verilerinin analizi. Türk Kardiyol Dern Arş 1996; 24:456-9
147. \*Onat A, Büyükbeşe MA, Ural E, Keleş İ, Ural D, İnce E, Kurban B, Sansoy V. Marmara Bölgesi hakkında HDL-kolesterol ile fibrinojen düzeyleri ve bazı etkenlerle ilişkileri. Türk Kardiyol Dern Arş 1997; 25:520-5
148. Onat A, Ural D, Keleş İ, Büyükbeşe MA, Ural E, Kurban B, İnce E, Sansoy V. Marmara bölgesi hakkında kanda kolesterol iyi seyrederken, kan basıncı yükselme eğiliminde.

- Türk Kardiyol Dern Arş 1998; 26:18-24
149. \*Onat A, Büyükbeşe MA, Ural D, Keleş İ, Ural E, Sansoy V. Sigara içimi, obezite, Şzık aktivite ve diyabet: Marmara bölgesi halkında nereye yöneliyor? Türk Kardiyol Dern Arş 1998; 26:72-8
150. Ural E, Onat A, Sansoy V, Ural D, Büyükbeşe MA, Keleş İ. TEKHARF Çalışması Marmara bölgesi kohortunun 7-yıllık takibinde ölüm ve yeni koroner olayların oranı. Türk Kardiyol Dern Arş 1998; 26:105-10
151. Onat A, Sansoy V, Ural E, Ural D. İstanbul erişkinlerinde elverişsiz plazma apolipoprotein AI ve B düzeyleri. Türk Kardiyol Dern Arş 1998; 26:118-23
152. \*Onat A. Kombine hiperlipidemî'nin halkımızdaki sıklığı, eşlik eden risk faktörleri ve koroner nisbi riski. Türk Kardiyol Dern Arş 1998; 26:425-31
153. \*Onat A, Keleş İ, Aksu H, Çetinkaya A, Yıldırım B, Uslu N, Sansoy V. Türk erişkinlerinde toplam ve kardiyak ölüm prevalansı: TEKHARF Çalışmasının 8-yıllık takip verileri. Türk Kardiyol Dern Arş 1999; 27:8-14
154. \*\*Onat A, Yıldırım B, Uslu N, Gürbüz N, Keleş İ, Çetinkaya A, Aksu H, Uysal Ö, Sansoy V. Türk erişkinlerinde plazma lipoprotein ve apolipoproteinleri: Genel düzeyler, risk faktörleriyle ilişkileri ve kadınlarda HDL'nin koroner riski belirleyiciliği. Türk Kardiyol Dern Arş 1999; 27:72-9
155. \*Keleş İ, Onat A, Sansoy V, Aksu H, Çetinkaya A, Yıldırım B, Uslu N, Gürbüz N. TEKHARF 1997/98 taraması yeni kohortunda risk faktörleri ve kalp hastalıkları prevalansı. Türk Kardiyol Dern Arş 1999; 27:104-9
156. \*\*Onat A, Sansoy V, Yıldırım B, Keleş İ, Çetinkaya A, Aksu H, Uslu N, Gürbüz N. Erişkinlerimizde kan basıncı: 8-yıllık seyri, tedavi oranı, koroner kalp hastalığı ile ve bazı etkenlerle ilişkileri. Türk Kardiyol Dern Arş 1999; 27:136-43
157. Onat A, Uysal Ö, Sansoy V, Yıldırım B, Çetinkaya A, Aksu H, Uslu N, Gürbüz N, Keleş İ. Erkeklerde total kolesterol, kadında kolesterol oranı koroner hastalığın en iyi göstergeleri: Lipid düzeylerinin 8-yıllık seyri erkeklerimizde trigliseridde yükselme gösteriyor. Türk Kardiyol Dern Arş 1999; 27:201-8
158. \*\*Onat A, Yıldırım B, Çetinkaya A, Aksu H, Keleş İ, Uslu N, Gürbüz N, Sansoy V. Erişkinlerimizde obezite ve santral obezite göstergeleri: 1990-98'de düşündürücü obezite artışı erkeklerde daha belirgin. Türk Kardiyol Dern Arş 1999; 27:209-17
159. Onat A. Halkımızda hangi trigliserid düzeyi en yüksek koroner riske eşlik ediyor? (Ed.e mektup). Türk Kardiyol Dern Arş 1999; 27:254
160. Onat A. Kan basıncının koroner kalp hastalığını belirlemesi üzerine (Ed.e mektup). Türk Kardiyol Dern Arş 1999; 27:254-6
161. \*Onat A, Aksu H, Uslu N, Keleş İ, Çetinkaya A, Yıldırım B, Gürbüz N, Sansoy V. Türk erişkinlerinde sigara içimi: kadınlarımızda tiryakilik artma yolunda. Türk Kardiyol Dern Arş 1999; 27:697-700
162. \*Onat A, Çetinkaya A, Sansoy V, Yıldırım B, Keleş İ. Koroner kalp hastalığı riskini yükselten diyabet sıklığı erişkinlerimizde hızla artıyor. Türk Kardiyol Dern Arş 2000; 28:20-6
163. \*Onat A, Hergenç G, Yıldırım B, Uysal Ö, Keleş İ, Çetinkaya A, Sansoy V. Türk erişkinlerinde kanda fibrinojen düzeyleri ve bazı risk parametreleri ile ilişkileri. Türk Kardiyol Dern Arş 2000; 28:115-20
164. Onat A. Halkımızda ve başka toplumlarda kan basıncında fark ile koroner risk arasındaki ilişki. Türk Kardiyol Dern Arş 2000; 28:146-7
165. Onat A, Çetinkaya A, Keleş İ, Yıldırım B, Uysal Ö, Sansoy V. Diyastolik basınç, bel- kalça oranı ve kanda glukoz ile kolesterolün bağımsız etmeni bulunan fiziksel etkinlik, Türk erişkinlerinde son 8 yılda fark sergilemedi. Türk Kardiyol Dern Arş 2000; 28:210-5

166. \*Akgün G, Onat A, Enar R, Alp N. Türkiye’de koroner kalp hastalığı tedavî kalıpları çalışması. Türk Kardiyol Dern Arş 2000; 28: 274-81
167. Onat A. Halkımızda “kalp-damar riski yüksek” bireylerin sayısı hakkında. Türk Kardiyol Dern Arş 2000; 28:407-8
168. Adalet K, Onat A, Keleş İ, Sansoy V. Türk yetişkinlerinde EKG bulguları ve aritmi sıklığı: sekiz yıllık takip verileri. Türk Kardiyol Dern Arş 2000; 28:560-6
169. \*\*\*Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A, Başar Ö, Yıldırım B, Erer B, Ceyhan K, Eryonucu B, Sansoy V. On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29:8-19
170. Onat A, Erer B, Çetinkaya A, Başar Ö, Sansoy V, Hergenç G. Batı bölgelerimiz erişkinlerinde kanda C-reaktif protein ile fibrinojen düzeyleri ve diğer risk faktörleriyle ilişkileri. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29:72-9
171. \*Onat A, Ceyhan K, Hergenç G, Uysal Ö, Yıldırım B, Sansoy V, Keleş İ, Çetinkaya A. Marmara bölgesi kohortunda apolipoprotein C-III düzeyleri ve diğer risk faktörleri ile ilişkileri. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29:139-45
172. \*\*Onat A, Uysal Ö, Hergenç G. TEKHARF çalışması orijinal kohortunun Framingham risk fonksiyonuna göre değerlendirilmesi: Halkımızın mutlak koroner riskinin yüksekliğine ilişkin bir ek kanıt. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29:208-14
173. Onat A, Yıldırım B, Ceyhan K, Keleş İ, Başar Ö, Sansoy V, Çetinkaya A, Erer B, Uysal Ö. Halkımızda diyabet ve glukoz intoleransı: koroner mortalite ve morbiditeye prospektif etkisi, prevalansında artma. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29:268-73
174. \*Onat A, Ceyhan K, Sansoy V, Keleş İ, Erer B, Uysal Ö. Erişkinlerimizin yarısında bulunan dislipidemi ve metabolik sendromun özellikleri ve kombine hiperlipidemi ile ilişkisi: aynı zamanda plazma trigliserid düzeyi üst sınırı konusunda bir katkı. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29:274-85
175. \*Onat A, Yıldırım B, Erer B, Başar Ö, Çetinkaya A, Ceyhan K, Uysal Ö, Keleş İ, Sansoy V. Total kolesterol/HDL-kolesterol oranı koroner hastalığın en iyi lipid öngördürücüsü: Trigliserid ortalama düzeyimiz yılda 1 mg yükselme gösteriyor. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29:334-43
176. \*Onat A, Başar Ö, Keleş İ, Sansoy V, Erer B, Yıldırım B, Çetinkaya A, Ceyhan K, Uysal Ö. Prospektif incelemede koroner mortalitenin en iyi belirleyicisi kan basıncı yetişkinlerimizde 10 yılda ortalama 5/3 mmHg’dan fazla arttı. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29:344-53
177. \*Onat A, Keleş İ, Sansoy V, Ceyhan K, Uysal Ö, Çetinkaya A, Erer B, Yıldırım B, Başar Ö. Yetişkinlerimizin 10-yıllık takibinde obezite göstergeleri artışta: beden kitle indeksi erkeklerde koroner olayların bağımsız öngördürücüsü. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29:430-6
178. \*Onat A, Başar Ö, Erer B, Ceyhan K, Yıldırım B, Keleş İ, Çetinkaya A, Sansoy V. Yetişkinlerimizde sigara içiminin sıklığı, HDL ile ilişkisi ve koroner olaylara etkisi. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29:493-8
179. Onat A, Hergenç G, Sansoy V. Toplumumuzda HDL’ye bağlı apo C-III düzeyleri üzerine. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29:528 (Ed. mektup)
180. \*Onat A. Türk halkında koroner kalp hastalığı sıklığının nedenleri ve bu bilginin risk değerlendirilmesi ile korunma açılarından büyük önemi. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29:602-9
181. \*Onat A, Sansoy V, Erer B, Başar Ö, Ceyhan K. TEKHARF çalışması 2001 yılı takibi kısmi sonuçları: koroner ölüm ve olaylar. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29:633-6
182. Onat A, Ceyhan K, Sansoy V, Başar Ö, Erer B, Uysal Ö, Hergenç G. Diyabeti bulunmayan yetişkinlerimizde açlık hiperinsülinemisi koroner hastalığın bağımsız belirleyicisi. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29:666-71



183. \*Onat A. Halkımız için total kolesterol düzeyi normal üst sınırı neden mutlaka 180 mg/dl'ye çekilmeli. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29:703-7
184. \*Onat A, Uysal Ö, Sansoy V. Ölümleri ve koroner kalp hastalığını öngördürmede toplumumuzda ailenin ekonomik rolü: Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29:735-40
185. \*\*\*Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın başsuçlusu metabolik sendrom: koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. Türk Kardiyol Dern Arş 2002; 30:8-15
186. Onat A, Toprak S, Ceyhan K, Sansoy V. Türk yetişkinlerinde dislipidemik hipertansiyon: yaygınlığı ve koroner riske bindirdiği yük. Türk Kardiyol Dern Arş 2002; 30:402-9
187. \*Onat A. Türk yetişkinleri için kullanılmaya uygun bir koroner risk puanlaması. Türk Kardiyol Dern Arş 2002; 30:604-11
188. Onat A, Yazıcı M, Eryonucu B, Uyarel H, Doğan Y, Uzunlar B, Ceyhan K, Özmay M, Sansoy V. TEKHARF 2002 yılı taramasının ölüm ve koroner olaylara ilişkin sonuçları. Türk Kardiyol Dern Arş 2002; 30:694-8
189. \*Onat A, Doğan Y, Uyarel H, Ceyhan K, Uzunlar B, Yazıcı M, Özmay M, Sansoy V. Erişkinlerimizde kan basıncı ve kontrol altında tutulması yönünde gelişme. Türk Kardiyol Dern Arş 2002; 30:749-57
190. \*\*Onat A, Hergenç G, Uzunlar B, Ceyhan K, Uyarel H, Yazıcı M, Doğan Y, Özmay M, Toprak S, Sansoy V. Türk toplumunda koroner risk faktörü olarak HDL kolesterol: öngördürücülüğü, belirleyicileri ve ilişkileri. Türk Kardiyol Dern Arş 2003; 31:9-16
191. \*Onat A, Ceyhan K, Sansoy V, Uyarel H, Yazıcı M, Uzunlar B, Doğan Y, Toprak S, Hergenç G. Yetişkinlerimizde abdominal obezite ve obezite göstergeleri: insülin, glukoz intolerans, inşamasyona etkileri, koroner risk öngördürücülüğü. Türk Kardiyol Dern Arş 2003; 31:65-73
192. \*Onat A. Türkiye'de obezitenin kardiyovasküler hastalıklara etkisi. Türk Kardiyol Dern Arş 2003; 31:279-89
193. \*Onat A, Uzunlar B, Hergenç G, Yazıcı M, Uyarel H, Toprak S, Özmay M, Sansoy V. Coğrafi bölgelerimizde risk değişkenlerinin ve global koroner riskin dağılımı. Türk Kardiyol Dern Arş 2003; 31:323-30
194. \*Onat A, Hergenç G, Yazıcı M, Uyarel H, Uzunlar B, Toprak S, Sansoy V. Alkol içiminin prospektif incelemede risk değişkenleri, metabolik sendrom ve koroner risk üzerine etkileri. Türk Kardiyol Dern Arş 2003; 31:417-20
195. Onat A, Hergenç G, Sansoy V, Fobker M, Ceyhan K, Toprak S, Assmann G. Türk erişkinlerinde apo CIII düzeyleri: koroner risk ve metabolik sendrom ile ilişkileri. Türk Kardiyol Dern Arş 2003; 31:440-50
196. \*Onat A, Yazıcı M, Sarı İ, Türkmen S, Uzunlar B, Uyarel H, Özmay M, Keleş İ, Sansoy V. TEKHARF 2003 yılı tarama takibi: ölüm ve koroner olaylara ilişkin sonuçlar şehirlielerde mortalitenin azaldığına işaret. Türk Kardiyol Dern Arş 2003; 31:762-9
197. \*Onat A, Sarı İ, Hergenç G, Türkmen S, Uzunlar B, Uyarel H, Yazıcı M, Keleş İ, Can G, Sansoy V. Türk erişkinlerinde kalp damar risk faktörü olarak gama glutamiltransferaz: Metabolik sendrom ve öğelerinin güçlü bir belirteci, koroner hastalık riski için bir gösterge. Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32:1-9
198. \*Hergenç G, Onat A, Türkmen S, Uyarel H, Uzunlar B, Yazıcı M, Sarı İ, Keleş İ, Can G, Sansoy V. Toplumumuzda ürik asid düzeyleri: Metabolik sendromun bir belirleyicisi ve koroner hastalığın özellikle kadınlarda bir göstergesi. Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32:71-81
199. Onat A, Uyarel H, Hergenç G, Yazıcı M, Uzunlar B, Türkmen S, Sarı İ, Can G, Sansoy V. Yüksek riskli bir örneklemimizde lipoprotein(a): Dağılımı ve bağıntıları zemininde Türk erkeklerinde insülinemi ile ters ilişkisi gözlemi. Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32:82-90
200. Onat A, Uyarel H, Türkmen S, Hergenç G, Uzunlar B, Sarı İ, Yazıcı M, Can G, Özmay

- M, Sansoy V.** Menopozal Türk kadınlarında serum testosteron düzeyleri ve koroner risk. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2004; 32:137-44
201. **\*Onat A, Hergenç G, Uzunlar B, Sarı İ, Türkmen S, Uyarel H, Yazıcı M, Keleş İ, Sansoy V.** Türk yetişkinlerinde kesitsel bir incelemede, serum total fosfolipidlerin metabolik sendrom ve koroner risk ile ilişkileri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2004; 32:168-77
202. **Hergenç G, Onat A, Sansoy V, Türkmen S, Sarı İ, Uzunlar B, Yazıcı M, Uyarel H, Can G.** Bir grup Türk erkek ve kadınında apolipoprotein A-II pilot çalışması: düzeyleri ve koroner kalp hastalığı, metabolik sendrom, diyabet riski ilişkileri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2004; 32:215-22
203. **\*Onat A, Sansoy V, Uyarel H, Keleş I, Hergenç G.** Türklerde HDL-kolesterol düzeyleri, çevresel etkenler ve metabolik sendrom kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2004; 32:273-8
204. **Onat A, Doğan Y, Hergenç G, Uzunlar B, Can G, Sansoy V.** Diyabetin insidansı, öngördürücüleri, fatal ve nonfatal kardiyovasküler hastalık için yüklediği nisbi risk: erkek ve kadınlarımızda farklı risk yolları. *Diabet Bilimi* 2004; 2:159-6
205. **Onat A, Türkmen S, Karabulut A, Yazıcı M, Can G, Sansoy V.** Türk yetişkinlerinde hiperkolesterolemi ve hipertansiyon birlikteliği: Sıklığına ve kardiyovasküler riski öngördürmesine ilişkin TEKHARF çalışması verileri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2004; 32:397-405
206. **\*Onat A, Türkmen S, Karabulut A, Yazıcı M, Can G, Sansoy V.** Türk yetişkinlerinde hiperkolesterolemi ve hipertansiyon birlikteliği: Sıklığına ve kardiyovasküler riski öngördürmesine ilişkin TEKHARF çalışması verileri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2004; 32:533-41
207. **\*Onat A.** Ulusal Kalp Sağlığı politikası. Kalp-damar hastalıklarından korunma stratejileri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2004; 32: 596-602
208. **\*Onat A, Sarı İ, Tuncer M, Karabulut A, Yazıcı M, Türkmen S, Doğan Y, Keleş İ, Sansoy V.** TEKHARF çalışması takibinde gözlemlenen toplam ve koroner mortalitenin analizi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2004; 32:611-7
209. **\*Onat A, Uyarel H, Karabulut A, Albayrak S, Doğan Y, Can G, Hergenç G, Sansoy V.** Halkımızda abdominal obezitede risk faktör kümelenmeleri ve demografik dağılımı. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2005; 33:195-203.
210. **\*Hergenç G, Onat A, Albayrak S, Karabulut A, Türkmen S, Sarı İ, Can G.** TSH levels in Turkish adults: Prevalences and associations with serum lipids, coronary heart disease and metabolic syndrome. *Turk J Med Sci* 2005; 35:297-304
211. **\*Onat A.** Türk erkek ve kadınında abdominal obezite, insülin direnci ve dislipidemi. *Türkiye Klin J Int Med Sci* 2006; 2:30-8
212. **\*\*Onat A, Karabulut A, Esen AM, Uyarel H, Özhan H, Albayrak S, Keleş İ, Sansoy V.** TEKHARF çalışması 2005 taramasına ilişkin mortalite ve koroner olay analizi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2006; 34:149-53
213. **Arslan P, Mercanlıgil S, Özel-Gökmen H, Akbulut-Çıtak G, Dönmez N, Çiftçi H, Keleş İ, Onat A.** TEKHARF 2003-2004 taraması katılımcılarının genel beslenme örüntüsü ve beslenme alışkanlıkları. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2006; 34:331-9
214. **Onat A, Yazıcı M, Hergenç G, Uyarel H, Esen AM, Karabulut A, Can G.** Türk yetişkinlerinde hafif böbrek fonksiyon bozukluğu: Yaygınlığı ve insülin direnci ile yakın ilişkisi. *Türk Nefrol Diyaliz Transplant* 2006; 15:197-206
215. **\*Onat A, Özhan H, Can G, Hergenç G, Karabulut A, Albayrak S.** Kardiyometabolik risk profilini şekillendirmede aile geliri: Cinsiyete bağlı farklılıkların da incelendiği prospektif bir çalışma. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2006; 34:471-8
216. **Yazıcı M, Onat A, Hergenç G, Esen AM, Can G, Uyarel H.** Türk yetişkinlerinde serum albumin düzeylerinin geleneksel risk faktörleri ve insülin direnci ile ilişkisi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2007; 35:13-20

217. \*Onat A, Özhan H, Karabulut A, Albayrak S, Can G, Hergenç G. Türk yetişkinlerinde bilirübin düzeyleri insülin direnci ve obezite ile ters ilişki içinde, metabolik sendromla ise ilişkili değil. Türk Kardiyol Dern Arş 2007; 35:28-36
218. \*Onat A, Albayrak S, Karabulut A, Küçükdurmaz Z, Kaya Z, Bulur S, Erbilen E, Tuncer M. TEKHARF 2006 taramasında ölüm ve koroner olaylar: Kadınlarda mortalitede azalma, koroner kalp hastalığı genel prevalansında artma. Türk Kardiyol Dern Arş 2007; 35:149-53
219. \*\*Onat A, Hergenç G, Ayhan E, Kaya Z, Küçükdurmaz Z, Bulur S, Can G, Erginel-Ünaltuna N. Serum apolipoprotein E concentrations among Turks: Additive information to genotype relative to dyslipidemia and metabolic syndrome. Türk Kardiyol Dern Arş 2007; 35:449-57
220. \*Onat A, Hergenç G, Küçükdurmaz Z, Bulur S, Kaya Z, Can G. Fizik aktivitenin Türk yetişkinlerini kardiyometabolik bozukluklardan koruduğuna ilişkin ileriye dönük kanıt. Türk Kardiyol Dern Arş 2007; 35:467-74
221. \*\*Onat A, Hergenç G, Can G, Karabulut A. Serum asymmetric dimethylarginine levels among Turks: Association with metabolic syndrome in women and tendency to be reduced in smokers. Türk Kardiyol Dern Arş 2008; 36:7-13.
222. \*Onat A, Dursunoğlu D, Bulur S, Ordu S, ve ark. TEKHARF Çalışması 2007 taraması: mortalite ve koroner mortalitede azalma eğilimi sürüyor. Türk Kardiyol Dern Arş 2008; 36:77-81.
223. \*\*Uyarel H, Onat A, Yüksel H, Can G, Ordu S, Dursunoğlu D. Türk halkında kronik atriyal fibrilasyon insidansı, prevalansı ve mortalitesine ilişkin tahminler. Türk Kardiyol Dern Arş 2008; 36:214-22
224. \*Onat T, Onat A, Can G. Negative T wave in chest lead V1: relation to sex and future cardiovascular risk factors. Türk Kardiyol Dern Arş 2008; 36:513-18
225. \*\*Onat A, Hergenç G, Küçükdurmaz Z, Uğur M, Kaya Z, Can G, Yüksel H. Moderate and heavy alcohol consumption among Turks: Long-term impact on mortality and cardiometabolic risk. Türk Kardiyol Dern Arş 2009; 37:83-90
226. \*Onat A, Uğur M, Tuncer M, Ayhan E, Kaya Z, Küçükdurmaz Z, Bulur S, Kaya H. TEKHARF taramasında ölüm yaşı: 56,700 kişi-yıllık izlemede dönemsel eğilim ve bölgesel dağılım. Türk Kardiyol Dern Arş 2009; 37:155-60
227. \*Onat A, Hergenç G, Can G. Halkımızda koruyucu protein disfonksiyonlarının kardiyometabolik risk üzerine büyük etkisi ve cinsiyet farkı. Türk Kardiyol Dern Arş 2009; 37:425-34
228. \*Onat A, Uğur M, Çiçek G, Ayhan E, Doğan Y, Kaya H, Can G. TEKHARF 2009 taraması: Kırsal kesim ve kentlerde benzer kardiyovasküler ölüm riski. Türk Kardiyol Dern Arş 2010; 38:159-63
229. \*Onat A, Hergenç G, Can G, Yüksel H, Uğur M, Kaya H. Türkiye'de kandaki trigliserid düzeylerinde halk sağlığı açısından alarm verici yükselme, koruyucu protein kusurunu yansıtıyor. Türk. Klin J Med Sci 2010; 30:1647-54
230. \*Onat A, Murat SN, Çiçek G, Ayhan E, Örnek E, Kaya H, Gümrükçüoğlu HA, Doğan Y, Can G. Türkiye'de ölüm ve koroner hastalık insidansının bölgesel dağılımları ve TEKHARF 2010 taraması sonuçları. Türk Kardiyol Dern Arş 2011;39:263-8.
231. Onat A, Aydın M, Köroğlu B, Ornek E, Altay S, Celik E, Karagöz A. TEKHARF 2011 taraması, ölümler ve uzun vadeli takipte performans. Türk Kardiyol Dern Ars. 2012; 40:117-21
232. \*\*Onat A, Can G, Yüksel H. Dysfunction of high-density lipoprotein and its apolipoproteins: New mechanisms underlying cardiometabolic risk in the population at large. Türk Kardiyol Dern Ars. 2012; 40:368-85
233. \*\*Onat A, Yüksel M, Köroğlu B, Gümrükçüoğlu HA, Aydın M, Çakmak HA, Karagöz A, Can G. TEKHARF 2012: Genel ve koroner mortalite ile metabolik sendrom preva-

- lansı eğilimleri. Türk Kardiyol Dern Arş 2013; 41:373-8
234. \*Onat A. Dynamics shared by two related proinflammatory conditions, rheumatoid arthritis and metabolic syndrome. (Editorial Comment) Eur J Rheum 2014; 1:5-6
235. \*Onat A, Çakır H, Karadeniz Y, Dönmez İ, Karagöz A, Yüksel M, Can G. TEKHARF 2013 taraması ve diyabet prevalansında hızlı artış. Türk Kardiyol Dern Arş 2014; 42:511-6
236. Çoban N, Onat A, Geyik F, Erginel-Ünaltuna N. Negative results in screening for possible new sequence variations on ATP-binding cassette transporter A1 gene in Turkish adults with metabolic syndrome. Türk Kardiyol Dern Arş 2014; 42:524-30
237. \*Onat A, Aydın M, Köroğlu B, Can G, Kaya H, Ademoğlu E. Statin therapy and increased coronary heart disease risk in primary prevention of people with enhanced low-grade inflammation. Türk Klin Cardiovasc Sci 2014; 26:118-27
238. Onat A, Karakoyun S, Akbaş T, Özpamuk-Karadeniz F, Karadeniz Y, Çakır H, Şimşek B, Can G. TEKHARF 2014 taraması ve coğrafi bölgelere göre ölüm oranı ile koroner hastalık insidansı. Türk Kardiyol Dern Arş 2015; 326-32
239. \*Onat A, Kaya Adnan, Akbaş-Şimşek T, Şimşek B, Tusun E, Karadeniz Y, Can G. 25 years of the TARF study: The 2015 survey and temporal trends in mortality and loss to follow-up. Türk Kardiyol Dern Arş 2016; 44:365-70

#### Henüz yayınlanmamış çalışmalar

1. Karadeniz Y, Onat A, Özpamuk-Karadeniz F, Altay S, Can G. Low serum uric acid predicts risk of a composite disease endpoint.
2. Şimşek B, Onat A, Akbaş T, Çakır H, Kaya A, Can G. Autoimmune activation as determinant of chronic atrial fibrillation among Turks: a prospective nested case-cohort evaluation.
3. Onat A, Kaya Ays, Ademoğlu E. Deficiency of immunoassay methods in people with autoimmune activation: a vast task to be resolved.
4. Karadeniz Y, Onat A, Akbaş T, Şimşek B, Yüksel H, Can G. Determinants of obstructive sleep apnea syndrome: pro-inflammatory state and dysfunction of high-density lipoprotein.
5. Onat A, Karadeniz Y, Şimşek B, Akbaş T, Ademoğlu E Yüksel H, Can G. Plasma fibrinogen levels poorly predict mortality risk: via shifting due to pro-inflammatory state, and HDL dysfunction.
6. Can G, Onat A, Tusun E, Akbaş-Şimşek T, Kaya Adnan, Ademoğlu E. Narrow waist circumference: harbinger of excess mortality among middle-aged and elderly Turks free of coronary disease.
7. Onat A, Ademoğlu E, Can G, Çoban N, Kaya Ays, Yüksel H. Lower circulating MIF protein is associated with metabolic syndrome and diabetes.
8. Onat A, Can G, Uzun O, Çamkırın V, Hayıroğlu Mİ, Kaya Ays. Independent longitudinal risk for cardiometabolic diseases and overall mortality by serum total bilirubin is modulated by gender.

#### Özet, Editöre mektup ve Web sitesi yayınları

1. \*Onat A, Çetinkaya A, Sansoy V, Yıldırım B, Keleş İ, Uysal Ö. High coronary risk in Turkish adults is associated with a triglyceride concentration band 1.6-2.4/3.0 mmol/L. Atherosclerosis 1999; 146(Suppl. 1):S21
2. Onat A. On the coronary heart disease mortality in Turkey. Atherosclerosis 2002; 163:203-4 (letter to editor)
3. \*Onat A, Hergenç G. Reduced asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels mediate

- in the protection from metabolic syndrome by smoking (letter). *Atherosclerosis* 2008; 196:479-80
4. **Onat A, Hergenç G.** Apolipoprotein B level as a predictor of metabolic disorders independent of markers of central adiposity and inflammation. IAS Website [www.athero.org](http://www.athero.org) Nov 2007
  5. **Onat A, Yazıcı M, Can G.** Prehypertension: determinants, contribution to cardiometabolic risk and potential gender-specific role of adiponectin dysfunction. IAS Website [www.athero.org](http://www.athero.org) ve [www.metabolic-syndrome-institute.com](http://www.metabolic-syndrome-institute.com) Website Feb 2009
  6. **Onat A.** Impact of abdominal obesity on diabetes and cardiovascular disease. (eLetter) *Eur Heart J* 2010 doi: 10.1093/eurheartj/ehp371
  7. **Onat A, Hergenç G.** Racial difference in significance of lipoprotein-associated phospholipase A2. *J Clin Endocrin Metab* (eLetter) 16 May 2010
  8. **Onat A.** Smoking cessation and the risk for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2010; 152:754-5
  9. **Onat A.** Secondhand smoke exposure and protective effects. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:1962
  10. **Onat A, Yüksel H, Can G.** Blood pressure control in Eastern Europe and pro-inflammatory state. (e-Letter) *Eur Heart J Website* 2011 Feb 15
  11. **Onat A.** Reduction of cardiovascular mortality by diet. (e-Letter) *Eur Heart J Website* 2011 Jun 13
  12. **Onat A.** Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction. (Letter) *Lancet* 2012; 380:1989-90
  13. **Onat A.** Dysfunction of protective proteins and autoimmune activation underlying cardiovascular disease. (Commentary) *PLoS One*. posted Jul 2, 2012
  14. **Onat A, Çakmak HA, Yüksel H.** Paradoxical progression of atherosclerosis with greater LDL-cholesterol reduction. (e-Letter) *Eur Heart J* 17 Jan '13
  15. **Onat A, Can G.** Impaired Lp-PLA2 activity may well reflect underlying autoimmune activation. (e-Letter) *Eur Heart J* 17 Jan '13
  16. **\*Onat A, Köroğlu B, Yüksel H.** The serious adjustment bias and competing outcomes in hypertriglyceridemic waist phenotype. *Int J Cardiol* 2013; 168:4500
  17. **\*Onat A, Altay S, Yüksel H.** The association between circulating lipoprotein(a) and type 2 diabetes: is it causal? *Diabetes* 2014; 63:332-342 (Comment/eLetter) *Diabetes* 2014; 63:e14
  18. **Onat A.** Author's reply. *Anadolu Kardiyol Derg* 2014; 14:307-8
  19. **\*Onat A, Akbaş T, Yüksel H.** An inverse-to-anticipated relationship of Lp-PLA2 activity in diabetes: reflection of underlying autoimmune activation (Letter). *Eur J Intern Med* 2015; 26:72
  20. **\*Onat A, Şimşek B, Akbaş T.** Antihypertensive drug usage in prediction of incident atrial fibrillation: a factor not to be disregarded. (Letter) *J Am Coll Cardiol* 2016; 67:1753-4
  21. **Onat A, Altay S, Karadeniz Y.** Clinical significance and potential mechanism of discordance between apolipoprotein B and LDL-cholesterol. (Letter) *J Am Coll Cardiol* 2016; 67:3023-4
  22. **\*Altay S, Onat A, Kaya Adnan, Tusun E.** Modulators of J-shaped association of HbA1c levels with mortality in adults. (Letter) *Cardiology* 2016; 135:50-51
  23. **Altay S, Onat A, Kaya Ays.** Shared underlying dynamics between heart failure and cancer: autoimmune activation? (Letter) *Eur J Heart Fail* 2016; 18:877
  24. **Onat A, Can G, Ademoğlu E.** The enigma of high adiponectin levels and adverse outcomes in older people: a consequence of proinflammatory state and autoimmune

activation? Letter Heart posted Website 15 Apr'16

25. **Onat A, Altay S, Karakoyun S.** Risk of cardiovascular disease in psoriatic arthritis: common soil due to proinflammatory state and autoimmune activation. Letter Arthrit Care Res 2016; Aug 2 [Epub]
26. **Onat A, Karadeniz Y, Kaya Ays.** Pro-inflammatory state, diverse protective plasma proteins including HDL particles –and outcome. Letter J Am Coll Cardiol acpt 18 Jan '17

#### TEKHARF Çalışmasının kapsandığı metaanalizler 2009-'16

1. **The Emerging Risk Factors Collaboration.** Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease: Individual data analysis of 302,430 participants from 68 prospective studies. JAMA 2009; 302:1993-2000
2. **The Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou S, ..., Danesh J.** Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke and nonvascular mortality. JAMA 2009; 302:412-23
3. **§§The Emerging Risk Factors Collaboration. Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, ....Onat A, .....Danesh J.** Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. Lancet 2010; 375:1634-9
4. **\*\*\*Ning F, Tuomilehto J, Pyörälä K, Onat A, Söderberg S, Qiao Q, for the DECODE Study Group.** Cardiovascular disease mortality in Europeans in relation to fasting and 2h plasma glucose levels within a normoglycemic range. Diabetes Care 2010; 33:2211-6
5. **\*\*Zhang L, Qiao Q, Tuomilehto J, Janus ED, Lam TH, Ramachandran A, Mohan V, Stehouwer CD, Dong Y, Nakagami T, Onat A, Söderberg S.** Distinct ethnic differences in lipid profiles across glucose categories. J Clin Endocrin Metab 2010; 95:1793-801
6. **The Emerging Risk Factors Collaboration.** Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet 2010; 375:2215-22
7. **The Emerging Risk Factors Collaboration.** Statistical methods for the time-to-event analysis of individual participant data from multiple epidemiological studies. Int J Epidemiol 2010; 39:1345-
8. **The Emerging Risk Factors Collaboration.** C-reactive protein concentration and the risk of coronary heart disease, stroke and mortality: an individual participant meta-analysis. Lancet 2010; 375:132-40
9. **\*Zhang L, Qiao Q, Laatikainen T, Söderberg S, Jousilahti P, Onat A, Nilsson P, Tuomilehto J, for the DECODE Study Group.** The impact of dyslipidaemia on incidence of coronary heart disease in Finns and Swedes with different categories of glucose tolerance. Diabetes Res Clin Pr 2011; 91:406-12
10. **The Emerging Risk Factors Collaboration. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, Whincup PH, et al.** Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. N Engl J Med 2011; 364:829-41
11. **The Emerging Risk Factors Collaboration. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al.** Separate and combined associations of body mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analyses of 58 prospective studies. Lancet 2011; 377:1085-95
12. **Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, et al. on behalf of the Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborative Group.** National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. Lancet 2011; 377:557-67.



13. **§§Danaei G, Finucane MM, Lin JK, et al. on behalf of the Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborative Group.** National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5.4 million participants. *Lancet* 2011; 377:568-77
14. **Farzadfar F, Finucane MM, Danaei G, et al. on behalf of the Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborative Group.** National, regional, and global trends in serum total cholesterol since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 321 country-years and 3.0 million participants. *Lancet* 2011; 377:578-86
15. **Danaei G, Finucane MM, Lu Y, et al; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group.** National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011; 378:31-4
16. **§IL-6R Genetics Consortium Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF, ...Onat A, et al.** Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet.* 2012; 379:1205-13
17. **Song X, Pikaemi J, Gao W, et al. DECODE Study Group.** Relationship between body mass index and mortality among Europeans. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66:156-65
18. **§Emerging Risk Factors Collaboration. Di Angelantonio E, Thompson A, et al.** Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA* 2012; 307:2499-506
19. **\*\*Ning F, Zhang L, Dekker JM, Onat A, Stehouwer CD, Yudkin JS, Laatikainen T, Tuomilehto J, Pyörälä K, Qiao Q.** Development of coronary heart disease and ischemic stroke in relation to fasting and 2-hour plasma glucose levels in the normal range. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11:76.
20. **§§The Emerging Risk Factors Collaboration. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, ... Onat A.....et al.** C-reactive protein, fibrinogen and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med* 2012; 367:1310-20
21. **\*\*\*The Emerging Risk Factors Collaboration. Wormser D, Kaptoge S, Wood AM, Gao P, Sun Qi, Walldius G, .....Onat A, et al.** Adult height and the risk of cause-specific death and vascular morbidity in 1 million people. *Int J Epidemiol* 2012; 41:1419-33
22. **Stevens GA, Singh GM, Lu Y, Danaei G, et al; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body mass index).** National, regional and global trends In adult overweight and obesity prevalences. *Popul Health Metr* 2012; 10:22
23. **\*\*\*Song X, Jousilahti P, Stehouwer CDA, Söderberg S, Onat A, et al. DECODE Study Group.** Comparison of various surrogate obesity indicators as predictors of cardiovascular mortality in four European populations. *Eur J Clin Nutr* 2013; 67:1298-302
24. **\*\*\*Danaei G, Singh GM, Paciorek CJ,..... Lu Y, et al; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group.** The global cardiovascular risk transition: associations of four metabolic risk factors with national Income, urbanization, and Western diet in 1980 and 2008. *Circulation* 2013; 127:1493-502
25. **Lu Y, Hajifathalian K, Ezzati M, Woodward M, Rimm EB, Danaei G. The Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaborating Group (BMI-mediated Effects).** Metabolic mediators of the effects of body-mass-index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants. *Lancet* 2014; 383:970-83
26. **\*\*\*Emerging Risk Factors Collaboration. Di Angelantonio E, Gao P, Khan H, .....Onat A, .....Danesh J.** Glycated hemoglobin measurement and prediction of cardiovascular disease. *JAMA* 2014; 311:1225-33

27. **\*\*\*Brand JS, Rovers MM, Yeap BB, Schneider HJ, Tuomainen TP, Haring R, Corona G, Onat A, Maggio M, Bouchard C, Tong PC, Chen RY, Akishita M, Gietema JA, Gannagé-Yared MH, Undén AL, Hautanen A, Goncharov NP, Kumanov P, Chubb SA, Almeida OP, Wittchen HU, Klotsche J, Wallaschofski H, Völzke H, Kauhanen J, Salonen JT, Ferrucci L, van der Schouw YT.** Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome in men: an individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2014; 9:e100409
28. **Singh GM, Danaei G, Farzadfar F, Stevens GA, Woodward M, Wormser D, Kaptoge S ....., Ezzati M, Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group; Asia-Pacific Cohort Studies Collaboration (APCSC); Diabetes Epidemiology: ..... (DECODE), Emerging Risk Factors Collaboration (ERFC), Prospective Studies Collaboration (PSC).** The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis. *PLoS One* 2013; 8:e65174
29. **\*\*\*Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration.** Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardio-metabolic risk factors from 1980 to 2010: a comparative risk assessment. *Lancet Diabet Endocrinol* 2014; 2:634-47
30. **\*Song X, Tabak AG, Zethelius B, Yudkin JS, Söderberg S, Laatikainen T, Stehouwer CDA, et al.** DECODE Study Group. Obesity attenuates gender differences in cardiovascular mortality. *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13:#144
31. **\*\*Song X, Jousilahti P, Stehouwer CDA, Söderberg S, Onat A, Laatikainen T, et al. DECODE Study Group.** Cardiovascular and all-cause mortality in relation to various anthropometric measures of obesity in Europeans. *Nutr Metab Cardio Dis* 2015;25:295-304
32. **\*\*\*Di Angelantonio E, Wormser D, Kaptoge S, et al.** Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality: the Emerging Risk Factor Collaboration. *Danesh J*, & 85 authors incl. *Onat A. JAMA* 2015; 314:52-60
33. **\*\*Danaei G, Fahimi S, Lu Y, et al.** NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Impact of diabetes definition on global surveillance of diabetes prevalence and diagnosis: pooled analysis of 96 population-based studies with 331,000 participants. *Lancet Diabet Endocrinol* 2015; 3:624
34. **\*\*\*NCD Risk Factor Collaboration. Di Cesare M, Bentham J, Stevens GA, Zhou B, Danaei G,.....** Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet* 2016; 387:1377-96
35. **\*\*\*Zhou B, Lu Y, Hajifathalian K, Bentham J, Di Cesare M, Danaei G,..... Onat A, ..... Ezzati M.** Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with over 4.4 million participants. *NCD-RisC. Lancet* 2016; 387:1513-30
36. **\*Di Cesare M, Bentham J, Stevens G, .....Ezzati M, et al. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC).** A century of trends in adult human height. ~600 Country & Regional authors incl. *Onat A. eLife* 2016; 5:e13410 pii: 10.7554/eLife.13410
37. **Zhou B, Bentham J, Di Cesare M, Bixby H, Danaei G,....., ..... Ezzati M.** Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1,479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Lancet* 2016; doi: org/10.1016/S0140-6736(16)32167-5